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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CV	Coefficient of Variation	変動係数
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着検査法
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HPC	High Positive Control	高濃度陽性コントロール
LPC	Low Positive Control	低濃度陽性コントロール
[redacted]	[redacted]	[redacted]

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要....4
2.7.1.1　背景及び概観....4
2.7.1.1.1 背景....4
2.7.1.1.2 試験方法の概観....4
2.7.1.1.3 ADA の測定方法に関するバリデーション....5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約....7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析....7
2.7.1.4　付録....7

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

本一変申請は、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」及び「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」に関する効能又は効果、用法及び用量の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。国内で実施された「抗ドナー抗体陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対する術前脱感作における IDEC-C2B8 の有用性を確認する臨床第 III 相試験／生体腎移植患者に対して移植 28～7 日前から FK506／FK506E（MR4）を投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を確認する臨床第 III 相試験」（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T2）（以下、IDEC-C2B8-T2 試験）及び「腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する IDEC-C2B8 の有用性を検討する臨床第 III 相試験」（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T3）で使用したリツキシマブ（遺伝子組換え）（治験薬コード：IDEC-C2B8）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））と同一製剤である。

本薬の規格及び試験方法は全世界で共通であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

また、IDEC-C2B8-T2 試験では、本薬に対する抗薬物抗体（anti-drug antibody、以下、ADA）を測定したため、測定方法とバリデーションの結果について以下に示す。

2.7.1.1.2　試験方法の概観

IDEC-C2B8-T2 試験における ADA の測定は、オランダの[redacted]において、Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（酵素結合免疫吸着検査法、以下、ELISA 法）により測定した。

測定方法の概要を以下に示す。

ADA の測定は、[redacted]で実施され、陽性の場合、抗体価を算出した。

1. [redacted]

抗リツキシマブ抗体は、ELISA のサンドイッチ法により測定した。検体を、[redacted]とともに一晩反応させ、免疫複合体を形成し、この免疫複合体を[redacted]でコートしたマイクロプレートに移し、[redacted]により免疫複合体を固定化した[redacted]を、[redacted]により検出した。

[redacted]

[redacted]

2. [redacted]が陽性の場合、[redacted]を実施する。

[redacted]

3. 抗体価の算出

[redacted]において陽性と判定された場合、抗体価を算出する。[redacted]

2.7.1.1.3　ADA の測定方法に関するバリデーション

ADA の測定方法について、バリデーションレポート VR-00949（表 2.7.1.1.3-1）、VR-00949-a（表 2.7.1.1.3-2）、VR-00949-b（表 2.7.1.1.3-3）の概要を以下に示す。

表 2.7.1.1.3-1　ADA の分析法バリデーションの結果概要（VR-00949）（5.3.1.4-1）

Validation parameter	Validation result
Cut-point and normalization factor for healthy population	[redacted]
Confirmatory cut point	
Assay sensitivity	
Precision of titer determination	
LPC and HPC concentrations	
Assay precision	
Selectivity	
Drug tolerance	
Prozone effect	
Bench top stability	
Freeze/ thaw stability at -20 °C and -70° C	
Long-term frozen stability at -20 °C and -70 °C	

略語：[redacted]; HPC, high positive control; LPC, low positive control.

表 2.7.1.1.3-2　ADA の分析法バリデーションの結果概要（VR-00949-a）（5.3.1.4-2）

Validation parameter	Validation result
Impact of haemolysis	[redacted]
Relative sensitivity confirmatory assay	
Selectivity confirmatory assay	

表 2.7.1.1.3-3　ADA の分析法バリデーションの結果概要（VR-00949-b）（5.3.1.4-3）

Validation parameter	Validation result
Confirmation assay cut point for Healthy Volunteers	[redacted]
Relative Assay sensitivity confirmatory assay for Healthy Volunteers	
Determination of the Low Positive Control Concentration for confirmatory runs	
Precision confirmatory assay	
Selectivity confirmatory assay for Healthy Volunteers	
Impact of high lipid content	
Drug tolerance confirmatory assay	
Determination of disease specific cut points for CLL and FL patients	
Selectivity in disease serum (CLL and FL)	
Impact of haemolysis	

略語：CLL，慢性リンパ性白血病; [redacted]; FL，濾胞性リンパ腫; [redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABMR/AMR	antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ADA	anti-drug antibody	ヒト抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
AGRN	Agrin	LABScreen Autoantibody の Agrin に対する Antigen ID
AGT	Angiotensinogen	LABScreen Autoantibody の Angiotensinogen に対する Antigen ID
ARHGDIB	Rho GDP-dissociation inhibitor 2	LABScreen Autoantibody の Rho GDP-dissociation inhibitor 2 に対する Antigen ID
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
AURKA	Aurora kinase A-interacting protein	LABScreen Autoantibody の Aurora kinase A-interacting protein に対する Antigen ID
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
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	
CD34	cluster of differentiation 34	
CD36	Platelet glycoprotein 5	LABScreen Autoantibody の Platelet glycoprotein 5 に対する Antigen ID
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
CHAF1B	Chromatin assembly factor 1 subunit B	LABScreen Autoantibody の Chromatin assembly factor 1 subunit B に対する Antigen ID
CL	Clearance	クリアランス
CLAD	chronic lung allograft dysfunction	慢性移植肺機能不全
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影

略語	英名	和名及び定義
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
DSA	donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
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
ENO1	Alpha-enolase	LABScreen Autoantibody の Alpha-enolase に対する Antigen ID
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
FLRT2	Leucine-rich repeat transmembrane protein FLRT2	LABScreen Autoantibody の Leucine-rich repeat transmembrane protein FLRT2 に対する Antigen ID
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
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	LABScreen Autoantibody の Glutathione S-transferase theta-1 に対する Antigen ID
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
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IABP	intra aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング

略語	英名	和名及び定義
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IQR	iterquartile range	四分位範囲
ISHLT	The International Society for Heart and Lung Transplantation	国際心肺移植学会
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
LCT	lymphocyte cytotoxicity test	リンパ球細胞傷害試験
LMNA	Prelamin-A/C	LABScreen Autoantibody の Prelamin-A/C に対する Antigen ID
LMNB	Lamin-B1	LABScreen Autoantibody の Lamin-B1 に対する Antigen ID
LVEF	left ventricle ejection fraction	左室駆出率
Max	Maximum	最大
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
Min	Minimum	最小
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
MMI	Mycophenolate	ミコフェノール酸
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
NCL	Nucleolin	LABScreen Autoantibody の Nucleolin に対する Antigen ID
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原

略語	英名	和名及び定義
NUSAP1	Nucleolar and spindle-associated protein 1	LABScreen Autoantibody の Nucleolar and spindle-associated protein 1 に対する Antigen ID
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OKT3	anti-CD3 antibody	抗 CD3 抗体
PAIA	protein-A immunoadsorption	protein-A 免疫吸着
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
PPIA	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	LABScreen Autoantibody の Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A に対する Antigen ID
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
proBNP	pro B-type natriuretic peptide	プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
PTPRN	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N	LABScreen Autoantibody の Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N に対する Antigen ID
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
SD	standard deviation	標準偏差
SPA	Luminex-based solid phase multiplex bead array	Luminex 固相マルチプレックスビーズアレイ
TCMR	T cell-mediated rejection	T 細胞性拒絶反応
TNFα	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TNFA	Tumor necrosis factor	LABScreen Autoantibody の Tumor necrosis factor に対する Antigen ID
TLNI	total lymphoid irradiation	全リンパ節照射

略語	英名	和名及び定義
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

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 8
2.7.2.1　背景及び概観 8
2.7.2.1.1　薬物動態 10
2.7.2.1.2　B 細胞の推移 10
2.7.2.1.3　ヒト抗薬物抗体の発現 10
2.7.2.1.4　抗ヒト白血球抗原抗体及び抗ドナー特異的抗体の推移 11
2.7.2.1.5　抗 A/抗 B 抗体の推移 11
2.7.2.1.6　抗 non-HLA 抗体の推移 11
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1　薬物動態 12
2.7.2.2.2　B 細胞の推移 15
2.7.2.2.3　ADA の発現 20
2.7.2.2.4　抗 HLA 抗体及び DSA の推移 20
2.7.2.2.5　抗 A/抗 B 抗体の推移 26
2.7.2.2.6　抗 non-HLA 抗体の推移 28
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.2.3.1　薬物動態 34
2.7.2.3.2　B 細胞の推移 35
2.7.2.3.3　ADA の発現 41
2.7.2.3.4　抗 HLA 抗体及び DSA の推移 41
2.7.2.3.5　抗 A/抗 B 抗体の推移 60
2.7.2.3.6　抗 non-HLA 抗体の推移 63
2.7.2.4　特別な試験 64
2.7.2.5　付録 65

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合し、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）により CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

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

本薬の薬理作用については、既に以下の内容が添付文書の「18. 薬効薬理」に記載されている。

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

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

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

18.4 In vitro CD20 抗原特異的結合作用
IDEC-2B8（リツキシマブと同一の CD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は、既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC50（50%阻害濃度）値は B1、Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウスーヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

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

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

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

「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た本一変申請の評価資料として提出した臨床試験を表 2.7.2.1-1 に示す。臨床薬理は、評価資料である IDEC-C2B8-T2 試験と IDEC-C2B8-T3 試験の結果を用いて検討した。なお、IDEC-C2B8-T2 試験と IDEC-C2B8-T3 試験は腎移植患者を対象とした抗体関連型拒絶反応（antibody- mediated rejection、以下、ABMR）の抑制及び治療について検討した試験であり、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 抑制、並びに肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療に関して、臨床薬理に関するデータ等は得られていない。

表 2.7.2.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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 375 mg/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 ABMR 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）

なお、本一変申請に際し、「急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」に関する追加の非臨床試験は実施していない。既に CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）に対する承認取得時に評価が行われており、投与経路の変更はないこと、また、本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原に結合して、抗原・抗体反応により B 細胞を傷害することで効果を示すため、B-

NHL 承認時に提出した「急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」と、本一変申請の評価資料及び参考資料の安全性情報から、「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に対する忍容性が評価可能であると考えた。

2.7.2.1.1　薬物動態

IDEC-C2B8-T2 試験において本薬の末梢血中の濃度を経時的に測定するため、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 回採血した。

本薬の血中濃度測定は[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、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、測定時の定量下限は 5 ng/mL であり（血中濃度 500 ng/mL に相当）、血中濃度 500 ng/mL 未満は 0 ng/mL とした。

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（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。

2.7.2.1.2　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 を介して特異的に 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 陽性細胞を経時的に測定した。測定は、株式会社[redacted]において、フローサイトメトリー法により実施した。

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、本薬投与開始日（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。

2.7.2.1.3　ヒト抗薬物抗体の発現

本薬に対するヒト抗薬物抗体（anti-drug antibody、以下、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、定期的に ADA の発現を確認した。ADA の検出は[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、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。

2.7.2.1.4　抗ヒト白血球抗原抗体及び抗ドナー特異的抗体の推移

IDEC-C2B8-T2 試験は、抗ドナー特異的抗体（donor-specific antibody、以下、DSA）陽性・抗ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、HLA）抗体陽性の生体腎移植患者を対象とし、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、B 細胞傷害作用を有する本薬を含む脱感作及び ABMR 治療による、DSA 及び抗 HLA 抗体の推移を評価した。抗 HLA 抗体の推移は、[redacted]において、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。

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。

2.7.2.1.5　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、抗 A/抗 B 抗体価（IgM 及び IgG）を経時的に測定した。[redacted]において、IgM を生理食塩水法で、IgG をクームス法で測定した。

IDEC-C2B8-T3 試験において、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た。

2.7.2.1.6　抗 non-HLA 抗体の推移

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、MHC Class I chain-related gene A（以下、MICA）及び 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。

[redacted]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）により検出される以下の抗 non-HLA 抗体の推移を確認した。LABScreen Autoantibody, Group 1 では、Agrin（以下、AGRN、関連する移植臓器：腎臓（以下同様））、Angiotensinogen（以下、AGT、腎臓）、Rho GDP-dissociation inhibitor 2（以下、ARHGDIB、Research）、Aurora kinase A-interacting protein（以下、AURKA、Research）、Platelet glycoprotein 5（以下、CD36、心臓）、Chromatin assembly factor 1 subunit B（以下、CHAF1B、造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation、以下、HSCT））、C-X-C motif chemokine 9（以下、CXCL9、腎臓）、C-X-C motif chemokine 10（以下、CXCL10、Research）、C-X-C motif chemokine 11（以下、CXCL11、腎臓）、Eukaryotic translation initiation factor 2A（以下、EIF2A、Research）、Alpha-enolase（以下、ENO1、心臓）、Leucine-rich repeat transmembrane protein FLRT2（以下、FLRT2、Research）、Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase（以下、GAPDH、Research）、Glial cell line-derived neurotrophic factor（以下、GDNF、Research）、Glutathione S-transferase theta-1（以下、GSTT1、

HSCT、肝臓、腎臓）、Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K（以下、HNRNPK、心臓）、Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1（以下、IFIH1、Research）、Interferon gamma（以下、IFNG、腎臓）、Prelamin-A/C（以下、LMNA、Research）、Lamin-B1（以下、LMNB、Research）、Myosin-binding protein C, cardiac-type（以下、Myosin、心臓）、Peroxisomal trans-2-enoyl-Coa reductase（以下、PECR、腎臓）、Secretory phospholipase A2 receptor（以下、PLA2R、腎臓）、Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A（以下、PPIA、Research）、Protein kinase C eta type（以下、PRKCH、Research）、Protein kinase C zeta type（以下、PRKCZ、Research）、Receptor-type tyrosine-protein phosphatase -like N（以下、PTPRN、膵臓）、Regenerating islet derived protein 3-alpha（以下、REG3A、膵臓）、Tumor necrosis factor （以下、TNFA、Research）、Tubulin alpha-1B chain（以下、TUBA1B、肺）、Vimentin（以下、VIM、腎臓と心臓）を抗原とする抗non-HLA 抗体を検出した。なお、Nucleolar and spindle-associated protein 1（以下、NUSAP1、HSCT）は途中で検査項目から削除され、代わりに Nucleolin（以下、NCL、-）が追加されたが、治験期間を通じて測定できなかったため、評価から除外した。

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た。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

個々の試験の臨床薬理に関する試験結果を以下に要約した。

2.7.2.2.1　　薬物動態

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

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）。

表 2.7.2.2.1-1　本薬の末梢血液中濃度平均値の推移　（SAS　N=24）

Visit	N	1 回投与例　血中濃度(ng/mL)		N	2 回投与例　血中濃度(ng/mL)	
		Mean（SD）	Median (Min, Max)		Mean（SD）	Median (Min, Max)
移植 14 日前 投与前	10	0 (0)	0 (0, 0)	14	0 (0)	0 (0, 0)
移植 14 日前 投与後	10	262000 (50500)	254000 (182000, 340000)	14	261000 (56700)	243000 (185000, 357000)
移植 1 日前 投与前	7[*1]	25000 (12500)[*1]	20400 (14000, 48900)[*1]	14	11000 (10800)	7010 (2570, 37700)
移植 1 日前 投与後				14	267000 (51500)	259000 (175000, 352000)
移植 4 週後 （day 29）[*2]	8	17900 (22400)	9210 (3010, 71900)	14	33100 (15600)	27000 (15000, 71600)
移植 12 週後 （day 85）[*2]	8	954 (761)	969 (0, 2390)	14	6060 (3790)	6200 (812, 12100)
移植 24 週後 （day 169）[*2]	8	0 (0)	0 (0, 0)	14	596 (536)	549 (0, 1430)
移植 36 週後 （day 253）[*2]	8	0 (0)	0 (0, 0)	14	0 (0)	0 (0, 0)
移植 48 週後 （day 337）[*2]	8	0 (0)	0 (0, 0)	14	0 (0)	0 (0, 0)

略語：Max, 最大; Min, 最小; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 1 回投与例は、移植 1 日前に本薬を投与していないため採血は 1 回のみ。

*2 括弧内の時期（day）は、移植日を day 1 とした、各 Visit の時期開始日を示した。

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.4.1-1

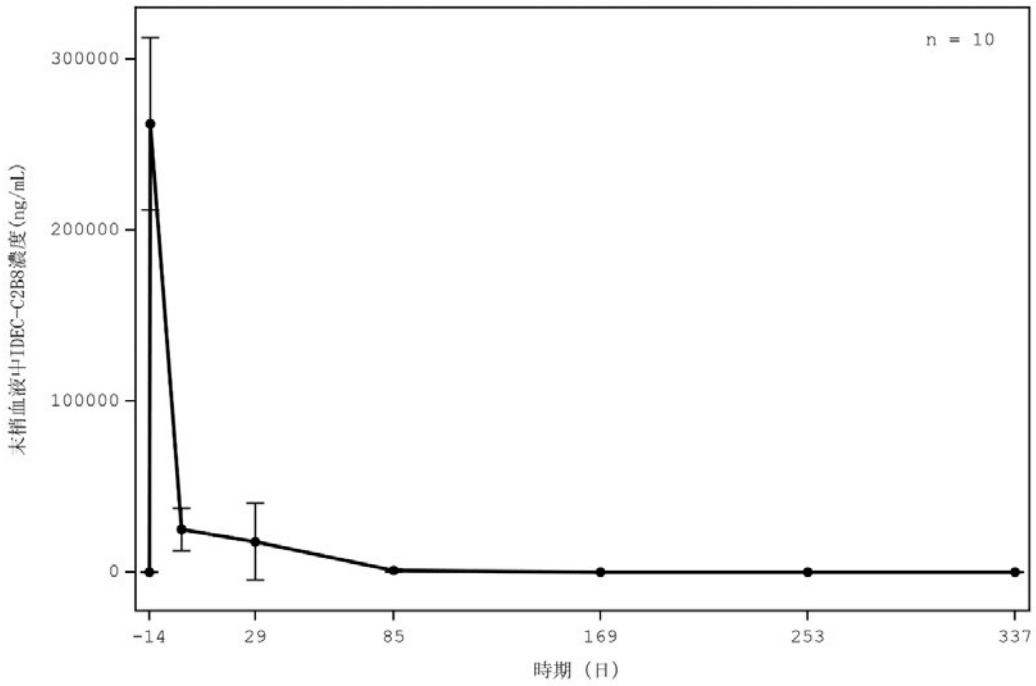


図 2.7.2.2.1-1　末梢血液中 IDEC-C2B8 濃度の平均推移（投与回数：1 回）（SAS　N=24）

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2 図 11.1.4.4.1-1

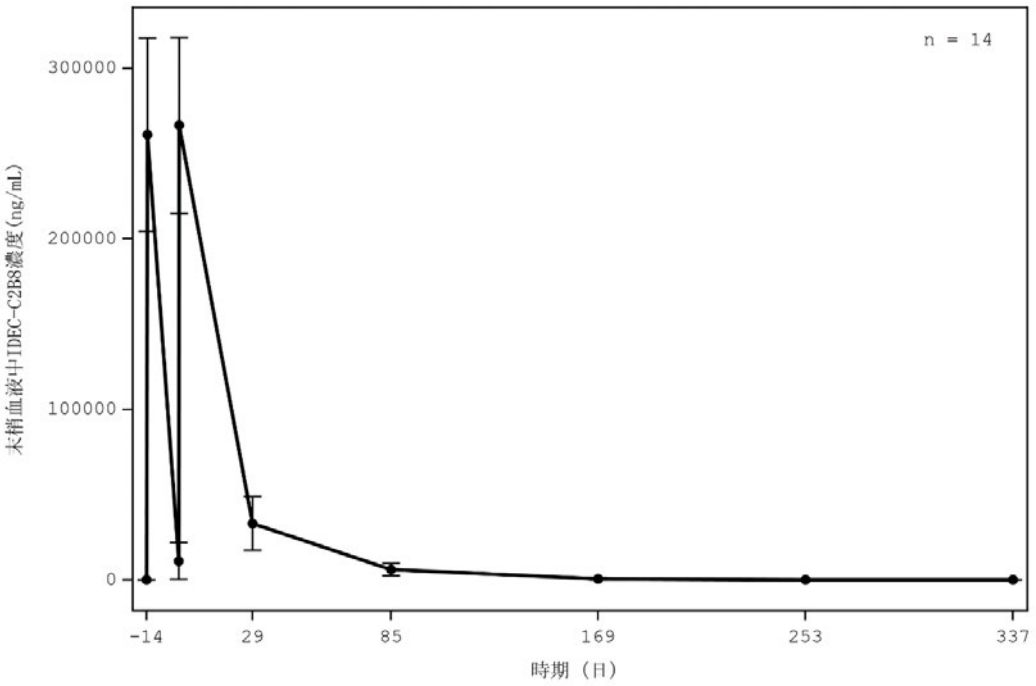


図 2.7.2.2.1-2　末梢血液中 IDEC-C2B8 濃度の平均推移（投与回数：2 回）（SAS　N=24）

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2 図 11.1.4.4.1-2

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）。

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±SD は、それぞれ 62500±12500 μg･hr/mL、251000±54800 ng/mL であった。半減期、クリアランス、平均滞留時間及び分布容積は、それぞれ 94.3±27.4 hr、0.019±0.00473 L/hr、136±39.3 hr 及び 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±S.D.は、それぞれ 179000±32500 μg･hr/mL、289000±54700 ng/mL であった。半減期は 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。

表 2.7.2.2.1-2　本薬の薬物動態パラメータ

Parameter	1 回投与例		2 回投与例	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
AUC (μg・hr/mL)	6	62500 (12500)	14	179000 (32500)
Cmax (ng/mL)	6	251000 (54800)	14	289000 (54700)
半減期 (hr)	6	94.3 (27.4)	12	79.5 (42.9)
クリアランス (L/hr)	6	0.019 (0.00473)	12	0.0258 (0.0120)
平均滞留時間 (hr)	6	136 (39.3)	12	115 (61.8)
分布容積 (L)	6	2.60 (1.00)	12	2.39 (0.563)

略語：AUC, 血中濃度曲線下面積; C_{max}, 最大血中濃度; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.4.2-1

2.7.2.2.2　B 細胞の推移

(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 B 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）。

表 2.7.2.2.2-1　末梢血液中 B 細胞（CD19 陽性）数の推移（FAS　N=24）

Visit	N	全例（N=24）	N	1 回投与例（N=10）	N	2 回投与例（N=14）
		Mean (SD) (/μL)		Mean (SD) (/μL)		Mean (SD) (/μL)
移植 14 日前	24	101.27 (89.07)	10	106.75 (100.70)	14	97.36 (83.53)
移植 7 日前	21	5.30 (4.81)	10	4.78 (1.91)	11	5.77 (6.51)
移植 1 日前	21	4.66 (7.69)	8	2.69 (0.86)	13	5.87 (9.70)
移植 4 週後	22	1.97 (1.68)	8	1.99 (1.12)	14	1.96 (1.98)
移植 12 週後	20	1.86 (1.64)	8	1.84 (0.81)	12	1.87 (2.06)
移植 24 週後	18	3.17 (5.76)	8	2.11 (1.06)	10	4.01 (7.74)
移植 36 週後	22	7.08 (10.42)	8	5.31 (4.12)	14	8.09 (12.77)
移植 48 週後	18	12.18 (16.45)	7	14.16 (18.84)	11	10.92 (15.57)
Visit	N	Median (Min, Max)	N	Median (Min, Max)	N	Median (Min, Max)
移植 14 日前	24	80.40 (9.0, 373.0)	10	79.85 (21.9, 373.0)	14	83.75 (9.0, 327.5)
移植 7 日前	21	4.40 (0.6, 23.1)	10	5.00 (1.8, 7.6)	11	3.90 (0.6, 23.1)
移植 1 日前	21	2.40 (0.7, 37.2)	8	2.35 (1.8, 4.2)	13	2.40 (0.7, 37.2)
移植 4 週後	22	1.45 (0.3, 7.0)	8	1.50 (0.8, 3.4)	14	1.35 (0.3, 7.0)
移植 12 週後	20	1.55 (0.3, 7.7)	8	1.95 (0.4, 2.8)	12	1.10 (0.3, 7.7)
移植 24 週後	18	1.90 (0.6, 25.8)	8	2.15 (0.7, 4.2)	10	1.50 (0.6, 25.8)
移植 36 週後	22	3.35 (0.2, 48.2)	8	4.10 (1.5, 14.2)	14	2.35 (0.2, 48.2)
移植 48 週後	18	6.85 (0.7, 55.5)	7	7.90 (0.7, 55.5)	11	5.30 (1.0, 55.0)

略語：FAS, 最大解析対象集団; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.4.3-1

表 2.7.2.2.2-2　末梢血液中 B 細胞（CD20 陽性）数の推移（FAS　N=24）

Visit	N	全例（N=24）	N	1 回投与例（N=10）	N	2 回投与例（N=14）
		Mean (SD) (/μL)		Mean (SD) (/μL)		Mean (SD) (/μL)
移植 14 日前	24	104.02 (82.40)	10	105.36 (87.90)	14	103.06 (81.62)
移植 7 日前	21	3.21 (2.38)	10	3.02 (1.55)	11	3.38 (3.01)
移植 1 日前	21	3.78 (3.34)	8	4.28 (5.08)	13	3.47 (1.79)
移植 4 週後	22	4.44 (5.35)	8	6.36 (7.79)	14	3.34 (3.17)
移植 12 週後	20	2.61 (1.96)	8	2.61 (1.43)	12	2.60 (2.30)
移植 24 週後	18	6.05 (6.28)	8	5.54 (4.04)	10	6.46 (7.83)
移植 36 週後	22	10.27 (11.81)	8	9.73 (7.87)	14	10.58 (13.84)
移植 48 週後	18	14.64 (16.82)	7	15.94 (12.62)	11	13.82 (19.57)
Visit	N	Median (Min, Max)	N	Median (Min, Max)	N	Median (Min, Max)
移植 14 日前	24	88.35 (12.4, 332.2)	10	90.00 (21.9, 332.2)	14	86.60 (12.4, 324.6)
移植 7 日前	21	2.90 (0.7, 11.2)	10	2.90 (1.4, 6.7)	11	2.90 (0.7, 11.2)
移植 1 日前	21	3.10 (1.1, 16.5)	8	2.60 (1.1, 16.5)	13	3.40 (1.1, 7.0)
移植 4 週後	22	2.15 (0.7, 24.0)	8	3.00 (0.7, 24.0)	14	1.90 (0.9, 10.2)
移植 12 週後	20	2.30 (0.2, 7.0)	8	2.40 (0.4, 4.8)	12	1.65 (0.2, 7.0)
移植 24 週後	18	3.85 (0.8, 27.0)	8	4.10 (2.6, 14.7)	10	3.85 (0.8, 27.0)
移植 36 週後	22	5.25 (1.6, 53.7)	8	7.55 (2.4, 23.2)	14	4.90 (1.6, 53.7)
移植 48 週後	18	7.65 (1.0, 62.6)	7	14.70 (3.8, 41.6)	11	6.60 (1.0, 62.6)

略語：FAS, 最大解析対象集団; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.4.3-2

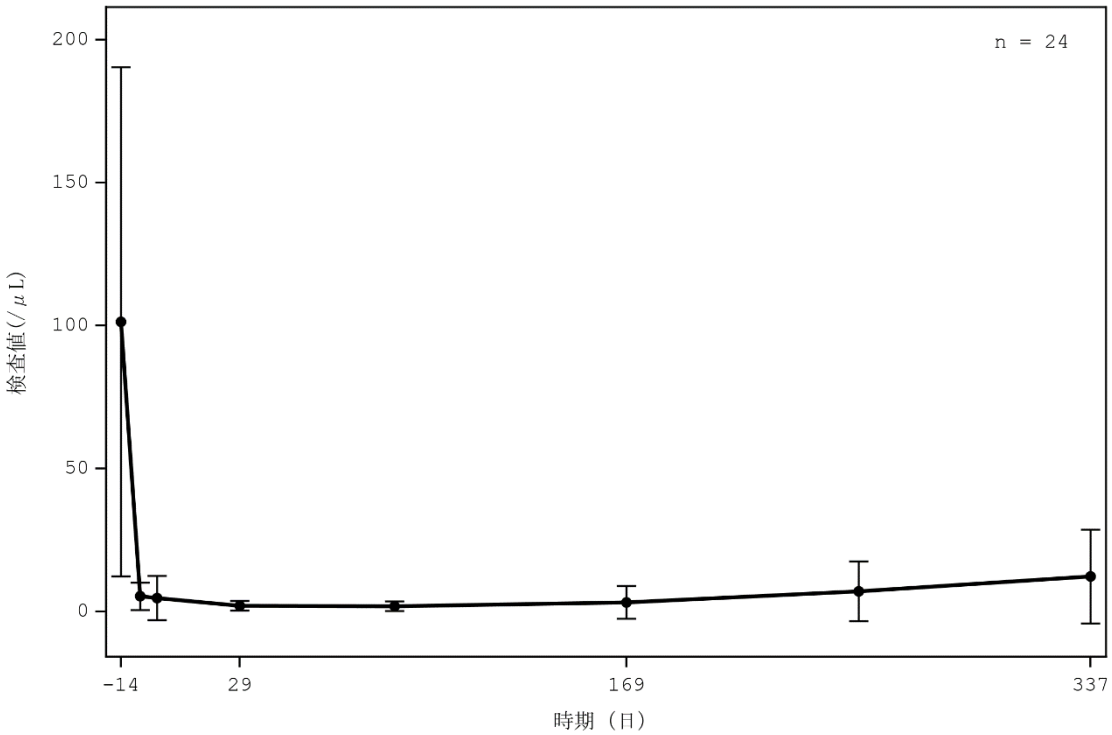


図 2.7.2.2.2-1　末梢血液中 B 細胞（CD19 陽性）数の平均推移（FAS　N=24）

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2 図 11.1.4.4.3-1

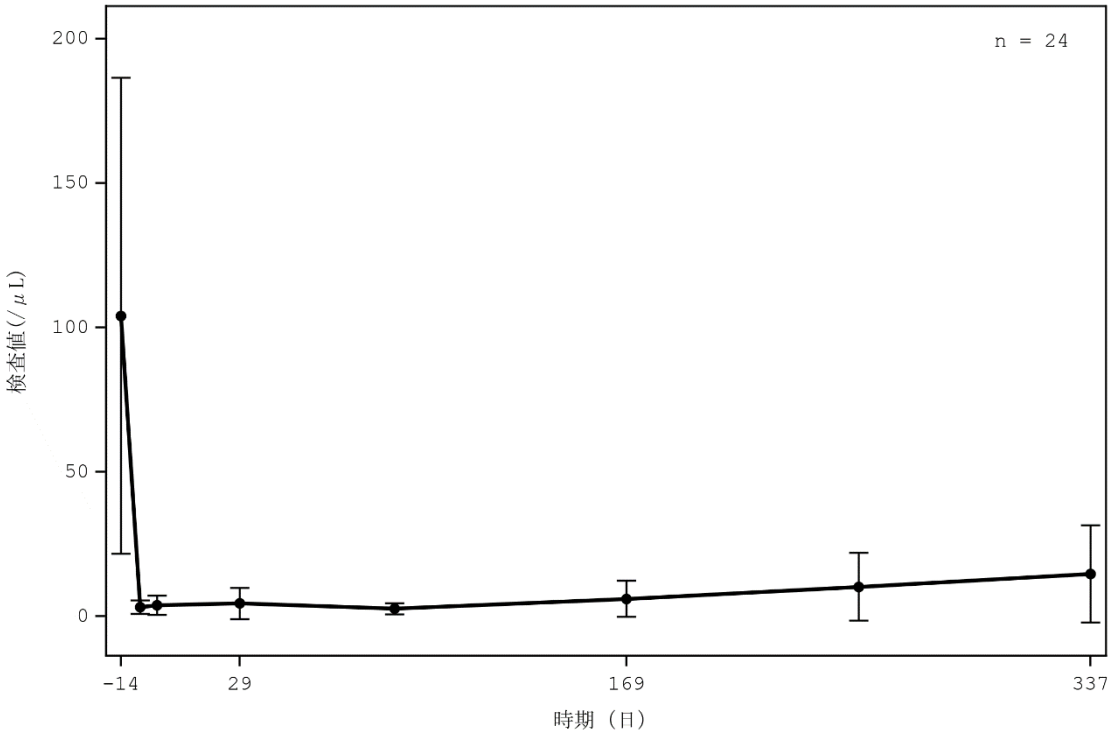


図 2.7.2.2.2-2　末梢血液中 B 細胞（CD20 細胞）数の平均推移（FAS　N=24）

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2 図 11.1.4.4.3-2

(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 B 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）。

表 2.7.2.2.2-3　末梢血液中 B 細胞（CD19 陽性）数の推移（FAS　N=25）

Visit	全例（N=25）	1 回投与例（N=24）	2 回投与例（N=1）
	Mean (SD) (/μL)	Mean (SD) (/μL)	Mean (SD) (/μL)
登録時	77.28 (87.51)	65.85 (67.69)	351.6 (-)
治験薬投与開始日	123.76 (140.64)	103.11 (97.59)	619.2 (-)
投与 1 週間後	3.96 (4.31)	3.35 (3.08)	18.7 (-)
投与 1 ヵ月後	1.54 (0.81)	1.55 (0.83)	1.5 (-)
投与 3 ヵ月後	1.73 (1.40)	1.73 (1.43)	1.7 (-)
投与 6 ヵ月後	5.30 (7.85)	5.35 (8.01)	4.2 (-)
Visit	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
登録時	46.60 (0.5, 351.6)	44.95 (0.5, 258.1)	351.6 (351.6-351.6)
治験薬投与開始日	91.60 (2.7, 619.2)	88.70 (2.7, 405.4)	619.2 (619.2-619.2)
投与 1 週間後	2.50 (0.7, 18.7)	2.50 (0.7, 12)	18.7 (18.7-18.7)
投与 1 ヵ月後	1.20 (0.6, 3.3)	1.20 (0.6, 3.3)	1.5 (1.5-1.5)
投与 3 ヵ月後	1.30 (0.4, 7.2)	1.25 (0.4, 7.2)	1.7 (1.7-1.7)
投与 6 ヵ月後	1.60 (0.6, 33)	1.60 (0.6, 33)	4.2 (4.2-4.2)

略語：FAS, 最大解析対象集団; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.3.1-1、表 11.4.1.3.1-2、表 11.4.1.3.1-3

表 2.7.2.2.2-4　末梢血液中 B 細胞（CD20 陽性）数の推移（FAS　N=25）

Visit	全例（N=25）	1 回投与例（N=24）	2 回投与例（N=1）
	Mean (SD) (/μL)	Mean (SD) (/μL)	Mean (SD) (/μL)
登録時	89.46 (95.46)	79.55 (83.36)	327.2 (-)
治験薬投与開始日	137.71 (149.79)	117.65 (113.63)	619.2 (-)
投与 1 週間後	4.70 (4.32)	4.77 (4.40)	3.1 (-)
投与 1 ヵ月後	2.12 (1.24)	2.14 (1.26)	1.5 (-)
投与 3 ヵ月後	3.45 (2.25)	3.52 (2.27)	1.7 (-)
投与 6 ヵ月後	6.61 (7.41)	6.80 (7.51)	2.1 (-)
Visit	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
登録時	61.30 (3.8, 346.7)	56.05 (3.8, 346.7)	327.2 (327.2-327.2)
治験薬投与開始日	106.80 (4.5, 619.2)	105.80 (4.5, 471.1)	619.2 (619.2-619.2)
投与 1 週間後	3.10 (0.6, 19.5)	3.40 (0.6, 19.5)	3.1 (3.1-3.1)
投与 1 ヵ月後	1.80 (0.6, 5.7)	1.85 (0.6, 5.7)	1.5 (1.5-1.5)
投与 3 ヵ月後	2.80 (0.7, 10.1)	3.10 (0.7, 10.1)	1.7 (1.7-1.7)
投与 6 ヵ月後	3.30 (0.6, 26)	4.00 (0.6, 26)	2.1 (2.1-2.1)

略語：FAS, 最大解析対象集団; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.3.1-1、表 11.4.1.3.1-2、表 11.4.1.3.1-3

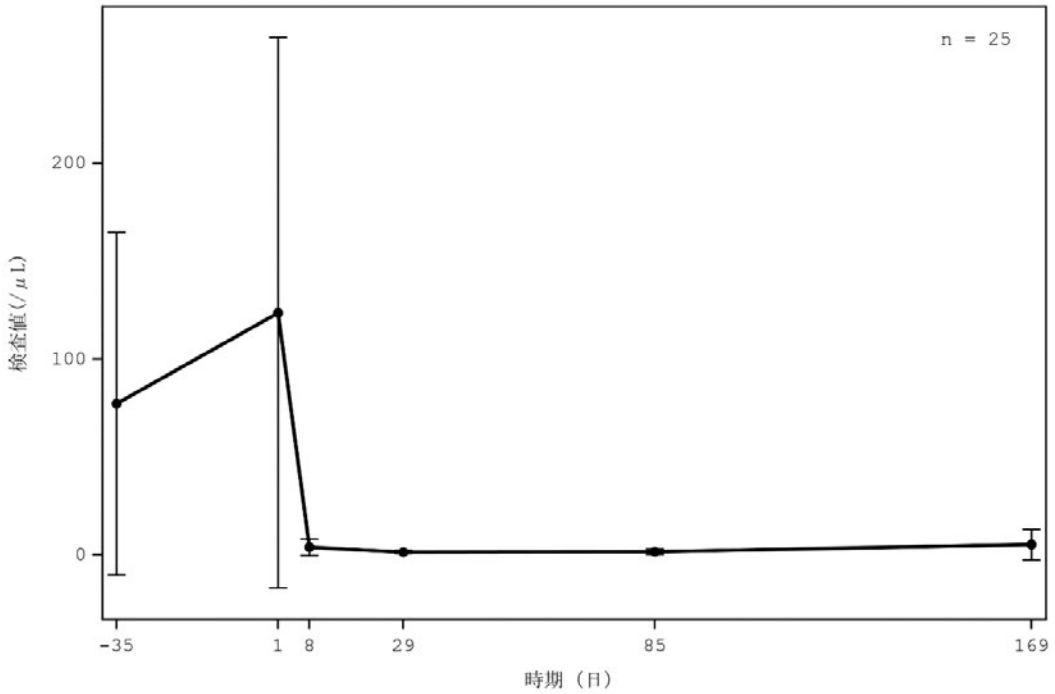


図 2.7.2.2.2-3　末梢血液中 B 細胞数（CD19）の平均推移（FAS N=25）

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3 図 11.4.1.3.1-1

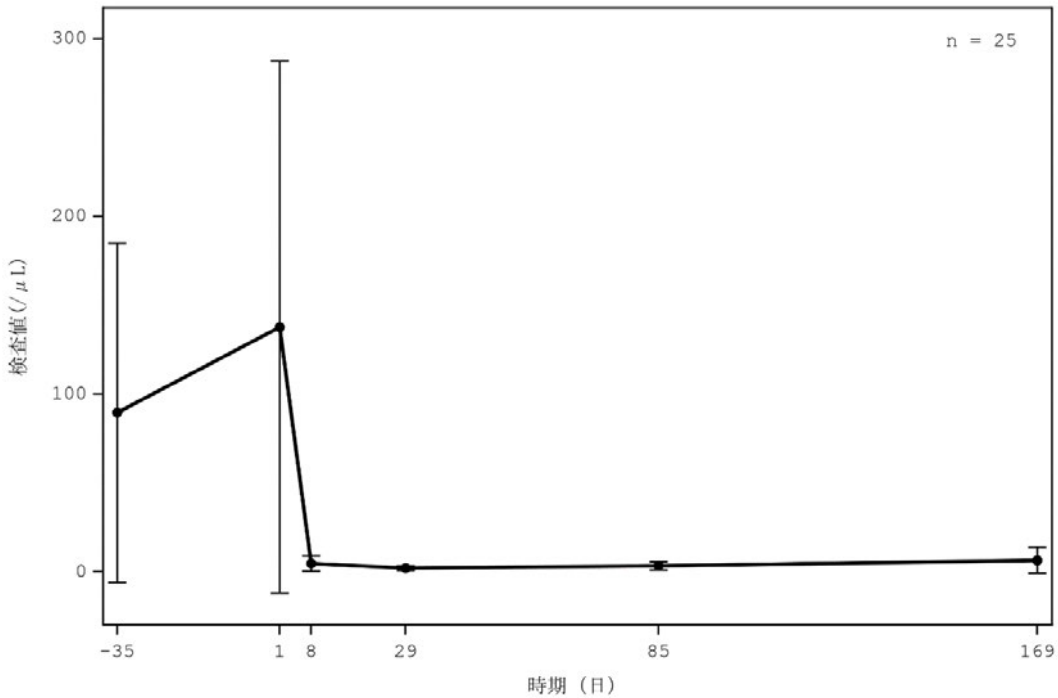


図 2.7.2.2.2-4　末梢血液中 B 細胞数（CD20）の平均推移（FAS N=25）

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3 図 11.4.1.3.1-2

2.7.2.2.3　ADA の発現

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）。

表 2.7.2.2.3-1　末梢血液中ヒト ADA の発現と推移（Visit ごとの発現割合）（SAS　N=24）

Visit	N	例数（割合）	
		有	無
移植 14 日前	24	2 (8.3%)	22 (91.7%)
移植 1 日前	22	0	22 (100.0%)
移植 4 週後	22	0	22 (100.0%)
移植 24 週後	22	0	22 (100.0%)
移植 48 週後	22	0	22 (100.0%)

略語：ADA, ヒト抗薬物抗体; SAS, 安全性解析対象集団.
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.4.4-2

2.7.2.2.4　抗 HLA 抗体及び DSA の推移

(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）、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）。

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。

表 2.7.2.2.4-1　抗 HLA 抗体を 1 つ以上認めた症例数とクラス及び抗原型ごとの陽性例数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 例数(割合)							
	登録時	移植 7 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
1 つ以上の抗 HLA 抗体が陽性[*1]	24 (100.0%)	23 (95.8%)	21 (95.5%)	17 (77.3%)	16 (72.7%)	18 (81.8%)	20 (90.9%)	21 (95.5%)
クラス I	21 (87.5%)	20 (83.3%)	19 (86.4%)	14 (63.6%)	13 (59.1%)	15 (68.2%)	18 (81.8%)	18 (81.8%)
HLA-A	12 (50.0%)	13 (54.2%)	9 (40.9%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	8 (36.4%)
HLA-B	17 (70.8%)	15 (62.5%)	13 (59.1%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	12 (54.5%)	11 (50.0%)
HLA-C	12 (50.0%)	12 (50.0%)	12 (54.5%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)
クラス II	19 (79.2%)	19 (79.2%)	16 (72.7%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)
HLA-DR	18 (75.0%)	15 (62.5%)	14 (63.6%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	10 (45.5%)	11 (50.0%)	12 (54.5%)
HLA-DQ	12 (50.0%)	13 (54.2%)	10 (45.5%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	5 (22.7%)	8 (36.4%)	7 (31.8%)

略語：FAS，最大解析対象集団; HLA，ヒト白血球抗原.
*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-2

表 2.7.2.2.4-2　1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 抗 HLA 抗体の陽性数[*2]							
	登録時	移植 7 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
抗 HLA 抗体の陽性数/例[*1]	17.6 (18.1) 15.0 (1, 61)	16.9 (18.7) 8.0 (0, 58)	10.6 (14.0) 7.0 (0, 58)	10.3 (20.2) 2.5 (0, 89)	10.6 (19.0) 2.5 (0, 84)	9.2 (13.3) 2.5 (0, 51)	10.5 (17.1) 4.0 (0, 75)	9.9 (13.6) 4.0 (0, 54)
クラス I	11.8 (14.4) 6.0 (0, 46)	11.8 (14.7) 4.0 (0, 43)	6.5 (10.2) 3.0 (0, 46)	6.6 (17.0) 1.0 (0, 73)	7.2 (16.8) 1.5 (0, 74)	6.0 (11.5) 1.5 (0, 44)	7.0 (15.4) 1.0 (0, 67)	6.3 (11.9) 2.0 (0, 47)
HLA-A	1.7 (2.4) 0.5 (0, 9)	1.6 (2.3) 1.0 (0, 9)	0.9 (1.8) 0.0 (0, 8)	1.0 (3.0) 0.0 (0, 14)	1.1 (2.8) 0.0 (0,12)	0.8 (1.7) 0.0 (0, 6)	1.0 (2.6) 0.0 (0, 11)	1.0 (1.9) 0.0 (0, 7)
HLA-B	7.8 (11.5) 2.0 (0, 40)	8.0 (11.8) 2.0 (0, 40)	3.0 (5.1) 1.5 (0, 20)	4.0 (10.6) 0.0 (0, 37)	4.3 (10.9) 0.0 (0, 40)	3.4 (8.2) 0.0 (0, 35)	4.3 (10.0) 1.0 (0, 35)	3.6 (8.2) 0.5 (0, 35)
HLA-C	2.3 (4.8) 0.5 (0, 23)	2.2 (4.7) 0.5 (0, 21)	2.7 (5.2) 1.0 (0, 24)	1.6 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.5) 0.0 (0, 21)	1.6 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.6) 0.0 (0, 21)
クラス II	5.8 (6.3) 4.5 (0, 24)	5.1 (5.9) 3.5 (0, 24)	4.1 (5.3) 2.0 (0, 20)	3.7 (5.7) 1.0 (0, 19)	3.5 (5.2) 1.0 (0, 19)	3.1 (4.8) 1.0 (0, 18)	3.5 (4.8) 1.5 (0, 19)	3.5 (5.0) 2.0 (0, 20)
HLA-DR	4.5 (5.7) 2.0 (0, 21)	3.9 (5.4) 2.0 (0, 21)	3.0 (4.2) 2.0 (0, 15)	3.0 (5.3) 0.0 (0, 18)	2.7 (5.0) 0.0 (0, 18)	2.5 (4.7) 0.0 (0, 18)	2.7 (4.6) 0.5 (0, 18)	2.8 (4.8) 1.0 (0, 19)
HLA-DQ	1.3 (1.9) 0.5 (0, 7)	1.2 (1.6) 1.0 (0, 6)	1.1 (1.7) 0.0 (0, 6)	0.7 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.8 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.6 (1.4) 0.0 (0, 6)	0.8 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.7 (1.5) 0.0 (0, 6)

略語：FAS，最大解析対象集団; HLA，ヒト白血球抗原; SD，標準偏差.
*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。
*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小，最大）
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-3

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）。

表 2.7.2.2.4-3　既存抗 HLA 抗体の消失及び再出現（FAS　N=24）

Parameter	Category	例数（割合）	
		有	無
移植日に全ての既存抗 HLA 抗体が消失（例）（N=22）		1 (4.5%)	21 (95.5%)
移植日に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が消失（例）（N=22）		21 (95.5%)	1 (4.5%)
移植後に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が再出現（例）（N=22）		16 (72.7%)	6 (27.3%)
HLA クラス別既存抗 HLA 抗体再出現（例）（N=22）	クラス I	13 (59.1%)	9 (40.9%)
	クラス II	10 (45.5%)	12 (54.5%)
HLA 抗原型別既存抗 HLA 抗体再出現（例）（N=22）	HLA-A	6 (27.3%)	16 (72.7%)
	HLA-B	7 (31.8%)	15 (68.2%)
	HLA-C	6 (27.3%)	16 (72.7%)
	HLA-DR	9 (40.9%)	13 (59.1%)
	HLA-DQ	4 (18.2%)	18 (81.8%)
移植日から最初の抗 HLA 抗体再出現までの日数（N=16）		日数	
		Mean (SD)	84.2（104.2）
		Median (Min, Max)	29.0（8, 364）

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-4

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）。

表 2.7.2.2.4-4　*De novo* 抗 HLA 抗体の出現（FAS　N=24）

Parameter	Category	N	例数（割合）	
			有	無
De novo 抗 HLA 抗体出現（例）*1*2		22	12 (54.5%)	10 (45.5%)
HLA クラス別 *de novo* 抗 HLA 抗体出現（例）*2	クラス I	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)
	クラス II	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)
HLA 抗原型別 *de novo* 抗 HLA 抗体出現（例）*2	HLA-A	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)
	HLA-B	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)
	HLA-C	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)
	HLA-DR	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)
	HLA-DQ	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)
移植日から出現までの日数（日）*3		12	日数	
			Mean（SD）	120.3（108.5）
			Median（Min, Max）	84.0（8, 338）

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; Max, 最大; Min, 最小; SD, 標準偏差.
*1 *De novo* 抗 HLA 抗体は、移植後に新たに発現した抗 HLA 抗体とした。
*2 *De novo* 抗 HLA 抗体発現有は、1 つ以上の *de novo* 抗 HLA 抗体発現例とした。
*3 *De novo* 抗 HLA 抗体発現例における、最初の *de novo* 抗 HLA 抗体発現日までの日数とした。
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-6

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）。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）。

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。

表 2.7.2.2.4-5　DSA を 1 つ以上認めた症例数とクラス及び抗原型ごとの陽性例数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 例数(割合)							
	登録時	移植 7 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
DSA 陽性[*1]	21 (87.5%)	19 (79.2%)	12 (54.5%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)
クラス I	12 (50.0%)	11 (45.8%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)
HLA-A	5 (20.8%)	5 (20.8%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0
HLA-B	8 (33.3%)	8 (33.3%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
HLA-C	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
クラス II	16 (66.7%)	15 (62.5%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)
HLA-DR	13 (54.2%)	11 (45.8%)	5 (22.7%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	5 (22.7%)	5 (22.7%)
HLA-DQ	5 (20.8%)	7 (29.2%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)

略語：DSA，抗ドナー特異的抗体; FAS，最大解析対象集団; HLA，ヒト白血球抗原.
*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-7

表 2.7.2.2.4-6　1 例あたりの DSA の陽性数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ DSA の陽性数[*2]							
	登録時	移植 7 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
DSA 陽性数/例[*1]	1.8 (1.4) 1.0 (0, 5)	1.7 (1.5) 1.0 (0, 5)	0.7 (0.8) 1.0 (0, 3)	0.6 (1.1) 0.0 (0, 3)	0.6 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.6 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.7 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.6 (0.9) 0.0 (0, 3)
クラス I	0.7 (0.8) 0.5 (0, 2)	0.6 (0.8) 0.0 (0, 2)	0.2 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.6) 0.0 (0, 3)	0.2 (0.7) 0.0 (0, 3)	0.1 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.2 (0.7) 0.0 (0, 3)	0.2 (0.5) 0.0 (0, 2)
HLA-A	0.3 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0,1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)
HLA-B	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
HLA-C	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
クラス II	1.1 (1.1) 1.0 (0, 3)	1.0 (1.1) 1.0 (0, 4)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.5 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)
HLA-DR	0.9 (1.0) 1.0 (0, 3)	0.8 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)
HLA-DQ	0.2 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)

略語：DSA，抗ドナー特異的抗体; FAS，最大解析対象集団; HLA，ヒト白血球抗原; SD，標準偏差..
*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。
*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小，最大）
参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-8

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）。

表 2.7.2.2.4-7　既存 DSA の消失及び再出現（FAS　N=24）

Parameter	Category	例数（割合）	
		有	無
移植日に全ての既存 DSA が消失（例）（N=19）*1		7 (36.8%)	12 (63.2%)
移植日に 1 つ以上の既存 DSA が消失（例）（N=19）*1		12 (63.2%)	7 (36.8%)
移植後に 1 つ以上の既存 DSA が再出現（例）（N=19）*1		3 (13.6%)	19 (86.4%)
HLA クラス別既存 DSA 再出現（例）（N=22）	クラス I	0	22 (100.0%)
	クラス II	3 (13.6%)	19 (86.4%)
HLA 抗原型別既存 DSA 再出現（例）（N=22）	HLA-A	0	22 (100.0%)
	HLA-B	0	22 (100.0%)
	HLA-C	0	22 (100.0%)
	HLA-DR	3 (13.6%)	19 (86.4%)
	HLA-DQ	0	22 (100.0%)
移植日から最初の DSA 再出現までの日数（N=3）		日数	
		Mean (SD)	82.7（92.1）
		Median (Min, Max)	30.0（29, 189）

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 腎移植を実施した 22 例から、登録時に DSA が陰性であった 3 例を除外した。

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-9

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）。

表 2.7.2.2.4-8　*De novo* DSA 出現の有無（FAS　N=24）

Parameter	Category	N	例数（割合）	
			有	無
De novo DSA 出現(例)*1*2		22	3 (13.6%)	19 (86.4%)
HLA クラス別 *de novo* DSA 出現（例）*2	クラス I	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)
	クラス II	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)
HLA 抗原型別 *de novo* DSA 出現（例）*2	HLA-A	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)
	HLA-B	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)
	HLA-C	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)
	HLA-DR	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)
	HLA-DQ	22	0	22 (100.0%)
移植日から出現までの日数（日）*3		3	日数	
			Mean（SD）	40.0（39.4）
			Median（Min, Max）	28.0（8, 84）

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 *De novo* DSA は、移植後に新たに発現した DSA とした。

*2 *De novo* DSA 発現有は、1 つ以上の *de novo* DSA 発現例とした。

*3 *De novo* DSA 発現例における、最初の *de novo* DSA 発現日までの日数とした。

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.2.7-11

(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）。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）。

表 2.7.2.2.4-9　抗 HLA 抗体を 1 つ以上認めた症例数とクラス及び抗原型ごとの陽性例数の推移（FAS　N=25）

分類	Visit/症例数（割合）			
	登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
1 つ以上の抗 HLA 抗体が陽性[*1]	25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)
クラス I	20 (80.0%)	17 (68.0%)	18 (72.0%)	18 (72.0%)
HLA-A	8 (32.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)
HLA-B	15 (60.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
HLA-C	11 (44.0%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)
クラス II	23 (92.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	22 (88.0%)
HLA-DR	13 (52.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
HLA-DQ	22 (88.0%)	21 (84.0%)	20 (80.0%)	19 (76.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.1-1

表 2.7.2.2.4-10　1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数の推移（FAS　N=25）

分類/統計量	Visit[*2]			
	登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
抗 HLA 抗体[*1]	10.6 (8.5) 8.0(2, 38)	7.9 (6.0) 6.0 (1, 23)	8.3 (6.8) 6.0 (1, 28)	7.5 (5.8) 6.0 (1, 24)
クラス I	5.3 (7.7) 3.0 (0, 30)	3.3 (5.1) 1.0 (0, 22)	3.8 (5.9) 2.0 (0, 24)	3.4 (5.3) 2.0 (0, 24)
HLA-A	0.8 (1.8) 0.0 (0, 8)	0.5 (1.3) 0.0 (0, 6)	0.5 (1.3) 0.0 (0, 6)	0.5 (1.3) 0.0 (0, 6)
HLA-B	3.2 (6.0) 1.0 (0, 23)	2.0 (4.2) 0.0 (0, 16)	2.2 (4.7) 0.0 (0, 17)	2.0 (4.3) 0.0 (0, 17)
HLA-C	1.3 (1.9) 0.0 (0, 7)	0.8 (1.3) 0.0 (0, 4)	1.1 (1.5) 0.0 (0, 5)	0.9 (1.2) 0.0 (0, 4)
クラス II	5.2 (3.7) 4.0 (0, 15)	4.6 (3.7) 4.0 (0, 15)	4.5 (3.6) 4.0 (0, 15)	4.1 (3.3) 4.0 (0, 12)
HLA-DR	1.5 (2.5) 1.0 (0, 9)	1.2 (2.3) 0.0 (0, 9)	1.1 (2.2) 0.0 (0, 9)	0.9 (1.7) 0.0 (0, 6)
HLA-DQ	3.8 (2.5) 4.0 (0, 9)	3.4 (2.7) 3.0 (0, 9)	3.4 (2.6) 3.0 (0, 9)	3.2 (2.7) 3.0 (0, 9)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小, 最大）

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.1-2

また、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）。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）。

表 2.7.2.2.4-11　DSA を 1 つ以上認めた症例数とクラス及び抗原型ごとの陽性例数の推移（FAS　N=25）

分類	Visit/症例数（割合）			
	登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
DSA が 1 つ以上陽性[*1]	24 (96.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	21 (84.0%)
クラス I	4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)
HLA-A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HLA-B	4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)
HLA-C	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
クラス II	21 (84.0%)	21 (84.0%)	21 (84.0%)	19 (76.0%)
HLA-DR	11 (44.0%)	10 (40.0%)	9 (36.0%)	9 (36.0%)
HLA-DQ	15 (60.0%)	14 (56.0%)	13 (52.0%)	11 (44.0%)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.1-3

表 2.7.2.2.4-12　1 例あたりの DSA の陽性数の推移（FAS　N=25）

分類	Visit[*2]			
	登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
DSA[*1]	1.4 (0.9) 1.0 (0, 3)	1.2 (0.6) 1.0 (0, 3)	1.2 (0.7) 1.0 (0, 3)	1.0 (0.7) 1.0 (0, 3)
クラス I	0.2 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.2 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
HLA-A	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)
HLA-B	0.2 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
HLA-C	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)
クラス II	1.2 (0.9) 1.0 (0, 3)	1.1 (0.7) 1.0 (0, 3)	1.0 (0.6) 1.0 (0, 3)	0.9 (0.7) 1.0 (0, 3)
HLA-DR	0.5 (0.6) 0.0 (0, 2)	0.4 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.4 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.4 (0.5) 0.0 (0, 1)
HLA-DQ	0.8 (0.7) 1.0 (0, 2)	0.7 (0.7) 1.0 (0, 2)	0.6 (0.7) 1.0 (0, 2)	0.6 (0.7) 0.0 (0, 2)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小, 最大）

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.1-4

2.7.2.2.5　抗 A/抗 B 抗体の推移

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、ABO 血液型不適合移植であることが確認された 4 例と、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、抗 A/抗 B 抗体価（IgM 及び IgG）を経時的に測定した。

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、顕著な変化は認めなかった（表 2.7.2.2.5-1、表 2.7.2.2.5-2）。

表 2.7.2.2.5-1　抗 A/抗 B 抗体価の推移（血液型不適合移植症例）（FAS N=25）

抗体	Visit	N	分類/症例数（割合）							
			64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
IgM 抗 A 抗体	登録時	4	0	0	0	0	1 (25.0%)	2 (50.0%)	0	1 (25.0%)
	投与 1 ヵ月後	3	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0
	投与 3 ヵ月後	3	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0
	投与 6 ヵ月後	3	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0
IgM 抗 B 抗体	登録時	2	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)
	投与 1 ヵ月後	2	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)
	投与 3 ヵ月後	2	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)
	投与 6 ヵ月後	2	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)
IgG 抗 A 抗体	登録時	4	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (25.0%)
	投与 1 ヵ月後	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0
	投与 3 ヵ月後	3	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0
	投与 6 ヵ月後	3	0	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	0	0
IgG 抗 B 抗体	登録時	2	0	1 (50.0%)	0	0	0	0	1 (50.0%)	0
	投与 1 ヵ月後	2	0	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (50.0%)
	投与 3 ヵ月後	2	0	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (50.0%)
	投与 6 ヵ月後	2	0	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	1 (50.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; IgG, 免疫グロブリン G; IgM, 免疫グロブリン M.

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.2-1、表 11.4.1.2.4.2-2、表 11.4.1.2.4.2-3、表 11.4.1.2.4.2-4

表 2.7.2.2.5-2　抗 A/抗 B 抗体価の推移（血液型の組合せが不明の症例）（FAS N=25）

抗体	Visit	N	分類/症例数（割合）							
			64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
IgM 抗 B 抗体	登録時	1	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0
	投与 1 ヵ月後	1	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0
	投与 3 ヵ月後	1	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0
	投与 6 ヵ月後	1	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0
IgG 抗 B 抗体	登録時	1	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0
	投与 1 ヵ月後	1	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0
	投与 3 ヵ月後	1	0	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0
	投与 6 ヵ月後	1	0	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0

略語：FAS, 最大解析対象集団; IgG, 免疫グロブリン G; IgM, 免疫グロブリン M.
参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.2.4.2-5、表 11.4.1.2.4.2-6

2.7.2.2.6　抗 non-HLA 抗体の推移

(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、AGT、CXCL9、CXCL11、GSTT1、IFNG、PECR、PLA2R 及び VIM 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～3 日前の検査時点から減少し、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）。

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。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）。

表 2.7.2.2.6-1　抗体毎の抗 non-HLA 抗体陽性例の推移（FAS=24）

Antigen ID	関連臓器	登録時	移植 7～3 日前	移植 1 日前 /移植当日	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
		N=24	N=24	N=22	N=22	N=22	N=22	N=22	N=22
MICA	腎/ 心/ 膵	9 (37.5%)	11 (45.8%)	12 (54.5%)	8 (36.4%)	5 (22.7%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)
GSTT1	腎/ 肝/ HSCT	16 (66.7%)	15 (62.5%)	11 (50.0%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	8 (36.4%)	4 (18.2%)
CXCL11	腎	15 (62.5%)	15 (62.5%)	13 (59.1%)	15 (68.2%)	13 (59.1%)	15 (68.2%)	16 (72.7%)	14 (63.6%)
PECR	腎	13 (54.2%)	14 (58.3%)	14 (63.6%)	10 (45.5%)	10 (45.5%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)	9 (40.9%)
IFNG	腎	13 (54.2%)	14 (58.3%)	14 (63.6%)	13 (59.1%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)	13 (59.1%)	10 (45.5%)
VIM	腎/ 心	11 (45.8%)	11 (45.8%)	13 (59.1%)	11 (50.0%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)
AGRN	腎	10 (41.7%)	9 (37.5%)	16 (72.7%)	6 (27.3%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)
CXCL9	腎	7 (29.2%)	6 (25.0%)	10 (45.5%)	13 (59.1%)	9 (40.9%)	11 (50.0%)	13 (59.1%)	11 (50.0%)
AGT	腎	6 (25.0%)	4 (16.7%)	6 (27.3%)	4 (18.2%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)
PLA2R	腎	6 (25.0%)	4 (16.7%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	4 (18.2%)
REG3A	膵	23 (95.8%)	23 (95.8%)	22 (100.0%)	19 (86.4%)	20 (90.9%)	21 (95.5%)	21 (95.5%)	20 (90.9%)
PTPRN	膵	12 (50.0%)	8 (33.3%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)	10 (45.5%)	8 (36.4%)
HNRNPK	心	13 (54.2%)	11 (45.8%)	12 (54.5%)	15 (68.2%)	16 (72.7%)	14 (63.6%)	16 (72.7%)	13 (59.1%)
ENO1	心	6 (25.0%)	6 (25.0%)	5 (22.7%)	6 (27.3%)	5 (22.7%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	5 (22.7%)
Myosin	心	6 (25.0%)	3 (12.5%)	7 (31.8%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)
CD36	心	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
TUBA1B	肺	5 (20.8%)	5 (20.8%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)
CHAF1B	HSCT	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
PRKCH	Research	21 (87.5%)	20 (83.3%)	21 (95.5%)	19 (86.4%)	17 (77.3%)	20 (90.9%)	20 (90.9%)	19 (86.4%)
GDNF	Research	16 (66.7%)	15 (62.5%)	15 (68.2%)	10 (45.5%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)	10 (45.5%)	10 (45.5%)
AURKA	Research	11 (45.8%)	11 (45.8%)	13 (59.1%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)
PPIA	Research	11 (45.8%)	7 (29.2%)	13 (59.1%)	5 (22.7%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)
CXCL10	Research	10 (41.7%)	6 (25.0%)	10 (45.5%)	11 (50.0%)	10 (45.5%)	11 (50.0%)	15 (68.2%)	13 (59.1%)
FLRT2	Research	9 (37.5%)	8 (33.3%)	10 (45.5%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)
PRKCZ	Research	6 (25.0%)	6 (25.0%)	11 (50.0%)	10 (45.5%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)
IFIH1	Research	5 (20.8%)	5 (20.8%)	8 (36.4%)	5 (22.7%)	4 (18.2%)	5 (22.7%)	7 (31.8%)	8 (36.4%)
TNFA	Research	4 (16.7%)	4 (16.7%)	1 (4.5%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
LMNB	Research	3 (12.5%)	3 (12.5%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	5 (22.7%)	5 (22.7%)
ARHGDIB	Research	2 (8.3%)	2 (8.3%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)
GAPDH	Research	1 (4.2%)	2 (8.3%)	2 (9.1%)	10 (45.5%)	7 (31.8%)	9 (40.9%)	13 (59.1%)	9 (40.9%)
EIF2A	Research	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
LMNA	Research	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HSCT, 造血幹細胞移植.

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.4.1.3.2-1、表 11.1.4.1.3.3-1

表 2.7.2.2.6-2　症例毎の抗 non-HLA 抗体陽性の推移（FAS=24）*1

症例番号	登録時	移植 7～3 日前	移植 1 日前	移植当日/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(疑い)時 1	拒絶反応(疑い)時 2	中止時
1	4 (13)	2 (8)	-	1 (3)	3 (9)	3 (9)	1 (6)	4 (13)	2 (6)	-	-	-
2	5 (12)	3 (7)	1 (3)	-	7 (16)	4 (8)	1 (5)	6 (14)	4 (12)	2 (5)	-	-
3	8 (23)	5 (15)	-	7 (19)	6 (18)	5 (17)	6 (21)	6 (21)	5 (19)	-	-	-
4	5 (15)	4 (13)	4 (13)	-	7 (18)	2 (12)	8 (20)	8 (22)	9 (22)	3 (13)	-	-
5	5 (20)	5 (17)	3 (9)	-	5 (21)	5 (21)	5 (20)	5 (21)	5 (21)	-	-	-
6	5 (10)	5 (9)	2 (5)	-	8 (16)	4 (12)	4 (8)	5 (13)	1 (5)	2 (5)	-	-
7	3 (10)	4 (7)	5 (17)	-	1 (6)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	-	-	-
8	3 (11)	3 (11)	-	0 (3)	2 (7)	3 (9)	4 (10)	3 (10)	2 (9)	3 (12)	-	-
9	4 (8)	2 (6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (6)
10	1 (3)	1 (4)	-	2 (7)	0	0 (1)	1 (6)	1 (7)	0 (1)	- (2)	-	-
11	3 (7)	3 (7)	3 (7)	-	3 (12)	3 (13)	3 (10)	4 (16)	3 (13)	-	-	-
12	2 (3)	2 (5)	7 (19)	-	2 (7)	2 (9)	2 (8)	2 (9)	3 (9)	-	-	-
13	4 (12)	2 (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 (12)
14	5 (11)	6 (11)	6 (13)	-	2 (7)	2 (7)	1 (6)	3 (9)	3 (10)	-	-	
15	5 (17)	7 (20)	9 (21)	-	8 (21)	4 (10)	7 (18)	6 (16)	6 (17)	5 (13)	-	-
16	7 (18)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	2 (4)	3 (6)	8 (19)	-	4 (7)	2 (4)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	-	-	-
18	8 (18)	8 (17)	7 (15)	-	2 (10)	4 (10)	5 (10)	5 (11)	5 (11)	-	-	-
19	5 (15)	5 (15)	8 (19)	-	4 (12)	4 (11)	4 (15)	4 (14)	4 (15)	-	-	-
20	3 (7)	3 (6)	7 (17)	-	3 (9)	3 (8)	2 (7)	2 (7)	2 (7)	4 (8)	1 (5)	-
21	4 (7)	4 (7)	4 (6)	-	3 (5)	2 (4)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	-	-	-
22	4 (10)	4 (10)	-	5 (14)	3 (8)	4 (11)	4 (11)	4 (10)	3 (8)	-	-	-
23	5 (10)	6 (11)	5 (12)	-	5 (7)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	-	-	-
24	3 (13)	3 (12)	8 (19)	-	3 (11)	2 (8)	2 (7)	1 (4)	1 (4)	2 (6)	-	-
25	5 (14)	7 (18)	6 (19)	-	4 (11)	4 (11)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	-	-	-

*1 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 抗体の陽性数。括弧内は LABScreen Autoantibody Group 1（NUSAP1 及び NCT を除く）で測定される抗 non-HLA 抗体の陽性数。

参照：5.3.5.2-1-T2 16.2.6.1.1-12、16.2.6.1.1-13、16.2.6.1.1-14、16.2.6.1.1-15

(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 例で陽性であった。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、AGT、CXCL9、CXCL11、GSTT1、IFNG、PECR、PLA2R 及び VIM 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）

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、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）。

表 2.7.2.2.6-3　抗体毎の抗 non-HLA 抗体陽性例の推移（FAS=25）

Antigen ID	関連臓器	Visit/症例数（割合）			
		登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
MICA	腎/ 心/ 膵	11 (44.0%)	9 (36.0%)	10 (40.0%)	8 (32.0%)
GSTT1	腎/ 肝/ HSCT	16 (64.0%)	13 (52.0%)	13 (52.0%)	12 (48.0%)
AGRN	腎	14 (56.0%)	10 (40.0%)	10 (40.0%)	8 (32.0%)
VIM	腎/ 心	14 (56.0%)	13 (52.0%)	13 (52.0%)	11 (44.0%)
CXCL11	腎	13 (52.0%)	13 (52.0%)	14 (56.0%)	16 (64.0%)
IFNG	腎	13 (52.0%)	14 (56.0%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)
PECR	腎	11 (44.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)	10 (40.0%)
CXCL9	腎	10 (40.0%)	11 (44.0%)	9 (36.0%)	10 (40.0%)
AGT	腎	9 (36.0%)	8 (32.0%)	7 (28.0%)	6 (24.0%)
PLA2R	腎	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)
REG3A	膵	23 (92.0%)	22 (88.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)
PTPRN	膵	8 (32.0%)	6 (24.0%)	7 (28.0%)	6 (24.0%)
TUBA1B	肺	3 (12.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)
HNRNPK	心	12 (48.0%)	13 (52.0%)	15 (60.0%)	14 (56.0%)
ENO1	心	9 (36.0%)	8 (32.0%)	8 (32.0%)	9 (36.0%)
Myosin	心	6 (24.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)
CD36	心	3 (12.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
CHAF1B	HSCT	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
PRKCH	Research	23 (92.0%)	21 (84.0%)	21 (84.0%)	20 (80.0%)
AURKA	Research	12 (48.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)	12 (48.0%)
GDNF	Research	12 (48.0%)	11 (44.0%)	10 (40.0%)	13 (52.0%)
PPIA	Research	12 (48.0%)	10 (40.0%)	10 (40.0%)	7 (28.0%)
CXCL10	Research	10 (40.0%)	15 (60.0%)	14 (56.0%)	13 (52.0%)
FLRT2	Research	8 (32.0%)	8 (32.0%)	8 (32.0%)	8 (32.0%)
IFIH1	Research	8 (32.0%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)	3 (12.0%)
PRKCZ	Research	8 (32.0%)	9 (36.0%)	7 (28.0%)	7 (28.0%)
TNFA	Research	3 (12.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	3 (12.0%)
ARHGDIB	Research	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)
LMNB	Research	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)
EIF2A	Research	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
GAPDH	Research	0 (0.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	3 (12.0%)
LMNA	Research	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HSCT, 造血幹細胞移植.

参照：5.3.5.2-1-T3 表 11.4.1.3.2-1、表 11.4.1.3.3-1

表 2.7.2.2.6-4　症例毎の抗 non-HLA 抗体陽性例の推移（FAS=25）*1

症例番号	病理診断	登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後	拒絶反応発現時
2	Chronic active ABMR	6 (10)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	-
3	Chronic active ABMR	3 (7)	1 (3)	2 (4)	2 (4)	-
5	Chronic active ABMR	6 (12)	5 (11)	5 (10)	7 (15)	-
7	Chronic active ABMR	2 (5)	1 (3)	3 (8)	3 (8)	-
8	Chronic active ABMR	7 (16)	8 (19)	6 (15)	6 (14)	6 (14)
9	Chronic active ABMR	5 (17)	4 (9)	4 (9)	4 (9)	-
10	Chronic active ABMR	8 (20)	7 (20)	5 (16)	4 (13)	-
11	Chronic active ABMR	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-
12	Active ABMR（chronic active TCMR 所見も有）	4 (12)	6 (14)	4 (12)	4 (12)	-
13	Chronic active ABMR	6 (9)	3 (4)	3 (4)	3 (4)	-
15	Chronic active ABMR	8 (21)	8 (19)	6 (14)	5 (11)	5 (11)
16	Active ABMR	5 (13)	5 (14)	5 (14)	4 (13)	-
17	Chronic active ABMR	5 (11)	4 (11)	3 (10)	2 (8)	-
18	Chronic active ABMR	1 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	-
19	Chronic active ABMR	8 (24)	8 (24)	9 (28)	8 (24)	-
20	Active ABMR	5 (11)	9 (19)	6 (15)	8 (16)	-
22	Chronic active ABMR	2 (7)	4 (9)	5 (11)	4 (9)	-
23	Chronic active ABMR	3 (5)	3 (5)	4 (8)	1 (3)	-
24	Chronic active ABMR	4 (9)	3 (7)	4 (8)	4 (9)	-
25	Chronic active ABMR	5 (12)	6 (14)	4 (12)	5 (15)	-
27	Active ABMR	4 (7)	3 (9)	3 (9)	3 (11)	-
28	Chronic active ABMR	4 (10)	4 (10)	4 (10)	5 (14)	-
29	Chronic active ABMR	3 (12)	2 (11)	2 (9)	3 (8)	-
30	Chronic active ABMR	5 (11)	4 (11)	5 (14)	4 (10)	-
31	Chronic active ABMR	3 (10)	3 (13)	3 (13)	3 (13)	-

*1 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 抗体の陽性数。括弧内は LABScreen Autoantibody Group 1（NUSAP1 及び NCT を除く）で測定される抗 non-HLA 抗体の陽性数。

参照：5.3.5.2-1-T3 16.2.6-11、16.2.6-12、16.2.6-13、16.2.6-14

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

IDEC-C2B8-T2 試験では、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対して、本薬 375 mg/m^2/回を移植 14 日前及び 1 日前に原則 2 回、症例により 1 回投与した。脱感作の併用薬剤及び併用治療として、タクロリムス水和物（初回投与量　FK506 が 0.15 mg/kg/回を 1 日あたり 2 回、FK506/ FK506E（MR4）が 0.15～0.20 mg/kg/回/日）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（mycophenolate mofetil、以下、MMF、1500 mg/日）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）を移植 14 日前から開始し、移植後にバシリキシマブ（遺伝子組換え）を 2 回投与し（20 mg/回）、血漿交換は移植前に 4 回、移植後に 2 回実施可能とした。

本薬投与により、血中濃度が上昇し、1 回投与では移植 12 週後まで、2 回投与では移植 24 週後まで血中に残存することが確認され、ABMR の抑制時における本薬の投与目的である、移植前から移植時にかけて末梢血 B 細胞数を減少させ、移植時にドナーから提供された腎臓にレシピエントの免疫系が暴露された際に、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ことが可能であると考える。

既承認の ABO 血液型不適合腎移植における ABMR の抑制では、ABO 血液型不適合生体腎移植患者に本薬 375 mg/m^2/回を移植 14 日前及び 1 日前に 2 回、脱感作の併用薬剤及び併用治療として、MMF（20 mg/kg/日）及び CCs（プレドニゾロン換算 10 mg/日）を移植 28 日前から開始し、タクロリムス水和物（0.15～0.20 mg/kg/日）を移植 2 日前から開始、又はシクロスポリン（6～8 mg/kg/日）を移植 1 日前から開始し、移植後にバシリキシマブ（遺伝子組換え）を 2 回投与し（20 mg/回）、血漿交換は移植前に 4 回、移植後に 2 回実施可能としていたことから、IDEC-C2B8-T2 試験との薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2.3.1-1）。

表 2.7.2.3.1-1　腎移植時の本薬の薬物動態パラメータ比較

Parameter	IDEC-C2B8-T2 試験 1 回投与例		IDEC-C2B8-T2 試験 2 回投与例		ABO 血液型不適合腎移植（既承認）*1	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
AUC (μg・hr/mL)	6	62500 (12500)	14	179000 (32500)	15	178000（38500）
C_{max} (ng/mL)	6	251000 (54800)	14	289000 (54700)		192000（49600）
半減期 (hr)	6	94.3 (27.4)	12	79.5 (42.9)		172（112）
平均滞留時間 (hr)	6	136 (39.3)	12	115 (61.8)		248（161）

略語：AUC, 血中濃度曲線下面積; C_{max}, 最大血中濃度; SD, 標準偏差.

*1 添付文書を参照。

参照：表 2.7.2.2.1-2

ABO 血液型不適合腎移植時と比較し、IDEC-C2B8-T2 試験では、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。C_{max} は、本薬の添付文書に示された他疾患の血中濃度推移（1 回目から 2 回目投与時の濃度）と比較しても、大きく異なる傾向ではないが、半減期及び平均滞留時間に関する IDEC-C2B8-T2 試験と ABO 血液型不適合腎移植時の差は、移植前に実施した血漿交換によるものと考えられた。血漿交換では、免疫グロブリンが除去されるため、モノクローナル抗体（IgG1κ）である本薬は、血漿交換により除去されると考える（表 2.7.2.3.1-2）。

表 2.7.2.3.1-2　血漿交換の実施回数の比較

回数	IDEC-C2B8-T2 試験	ABO 血液型不適合腎移植*1
	N=24	N=18
未実施	1 (4.2%)	3 (16.7%)
1 回	3 (12.5%)	2 (11.1%)
2 回	1 (4.2%)	10 (55.6%)
3 回	12 (50.0%)	2 (11.1%)
4 回	7 (29.2%)	1 (5.6%)

*1 ABO 血液型不適合腎移植・肝移植申請時資料から引用。

参照：5.3.5.2-1-T2 表 11.1.3.2-2

IDEC-C2B8-T3 試験では、本薬の末梢血液中濃度の推移を測定していないため、薬物動態パラメータも算出していない。

2.7.2.3.2　B 細胞の推移

IDEC-C2B8-T2 試験で、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 B 細胞数が減少し、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。本薬 1 回投与と 2 回投与で異なる傾向は認めなかった。本薬の血中濃度が移植後 12 週後から移植 24 週後に消失することに伴い、移植 24 週後から移植 36 週後にかけて B 細胞数が回復する傾向にあると考える。ABMR の抑制時における本薬の投与目的である、移植前から移植時にかけて末梢血 B 細胞数を減少させ、移植時にドナーから提供された腎臓にレシピエントの免疫系が暴露された際に、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ため、十分な期間において、B 細胞が減少した状態にあると考える。

IDEC-C2B8-T3 試験では、ABMR の治療として、24 例に本薬を 1 回投与し、1 例に 2 回投与した。2 回投与の 1 例においては、血清クレアチニン値の低下が不充分であったため 2 回目を投与したとされているが（5.3.5.2-1-T3　12.1　参照）、1 回投与の症例と比較して登録時及び本薬投与時の CD19 陽性細胞数（1 回投与　平均 65.85 と 103.11、2 回投与　351.6 と 619.2）及び CD20 陽性細胞数が顕著に多かった（1 回投与　平均 79.55 と 117.65、2 回投与 327.2 と 619.2）。本薬の 1 回投与時の CD20 陽性細胞は、投与 3 ヵ月後から回復する傾向を認めたが、本薬の 1 回投与時の CD19 陽性細胞、本薬 2 回投与時の CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞は投与 6 ヵ月後に回復傾向を認め、ABMR 治療時における本薬の投与目的である、末梢血 B 細胞数を減少させ、ABMR の原因となる抗体を産生する抗体産生細胞への B 細胞の分化を抑制し、抗体産生を抑制するため、十分な期間において、B 細胞が減少した状態であると考える。

また、以下に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植に関する公表論文において、本薬を含む脱感作を実施した及び本薬による ABMR 治療を実施した場合の、B 細胞の推移に関する報告内容を示す。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植において、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の脱感作時及び ABMR 治療時において、本薬を投与した場合に B 細胞（CD19 陽性細胞及び/又は CD20 陽性細胞）の低下が認められ、本薬投与の目的は達成されていると考えられ、B 細胞傷害作用による抗体産生細胞への B 細胞の分化抑制に伴う、抗体産生抑制が期待できると考える（2.7.2.3.4 参照）。

(1)　脱感作　肝移植

日本の使用実態調査[1)]において、2001 年から 2016 年までに肝臓移植を施行した登録肝移植施設 51 施設で、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植に関するアンケートを実施し（一次調査）、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植の実績がある 14 施設において詳細な症例データを収集することを目的に追加の調査を実施し（二次調査）、脱感作において本薬を投与された症例を対象に調査が行われた。2001 年から 2016 年までに、国内で 7435 例の肝移植が行われ、DSA 陽性症例に対する肝臓移植が 135 例（1.8%）であり、2 例の小児症例を含む 48 例（0.6%）に対して、本薬を含む脱感作が実施された。データが得られなかった 1 例を除き、47 例（小児 2 例を含む）を解析の対象とした。医療機関における症例数の中央値は 4 例（範囲 1 例～11 例）であり、1 例のみの施設が 7 施設であった。既存 DSA 陽性の 47 例（小児 2 例を含む）に対して、本薬（287±159 mg、体表面積換算 319 （範囲 50～916）/m^2）を投与した脱感作を実施した。脱感作における本薬投与は、47 例中 39 例（83%）で single-antigen assay により決定され、本薬単剤による脱感作が 12 例に対して実施され、本薬、タクロリムス、MMF 及び血漿交換による脱感作が 11 例に実施された。CD20 陽性細胞の推移について、24 例で報告があり、本薬投与後に減少し、一部の症例では 6 ヵ月時点で回復傾向を認め、12 ヵ月時点で多くの症例で回復する傾向にあった。

アメリカで実施された後方視的試験[2)]において、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）（2 mg/kg、3 回投与、移植 2 日後に開始）と本薬（150 mg/m^2、移植 3 日後に投与）による脱感作を実施した肝臓移植患者において、CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞の絶対数が、本薬投与例で脱感作実施後に顕著に減少し、移植 12 ヵ月後までに徐々に回復したことが報告されている。

日本の症例報告[3)]において、小児肝臓移植患者において、ABO 血液型一致生体肝臓移植が再移植として実施され、DR15 が DSA となることが、2 回目の移植の 4 日後に確認されたため、ABMR 発現リスクを考慮し、免疫抑制療法（タクロリムス、CCs 及び MMF）に ATG（1.5g/kg/回、3 回投与）を追加し、CCs、プロスタグランジン E1 及びガベキサートメシル酸の門脈の局所注入療法を実施した。2 回目の移植時のフローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch 以下、FCXM）は陰性であったが、静注免疫グロブリン（以下、IVIG）（1g/kg）及び血漿交換（4 回）を実施したにもかかわらず、1 日後に実施した Luminex で DR15 及び DR51 の MFI が高値（12945 と 10303）であったことから、4 日後に本薬（100 mg/m^2）を投与した。本薬投与後から移植 60 日後まで末梢血 CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞は枯渇状態となったことが報告されている。

(2)　脱感作　心移植

アメリカの症例報告[4)]において、小児の心臓移植患者に、脱感作として、IVIG（2g/kg、2 回）、MMF（14 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に増量）を投与し、血漿交換を実施し、本薬（375 mg/m^2、2 回、day 53、day 72）を 2 回投与したところ、CD20 陽性細胞が減少し、2 回目投与時点で 0 であったことが報告されている。

(3)　脱感作　肺移植

ドイツの症例報告[5)]で、血液型 AB のドナー肺が血液型 O のレシピエントに提供された ABO 血液型不適合両肺移植において、HLA タイピングはドナーが A11、A26、B7、B39、DR7 及び DR15、レシピエントが A11、B35、B44、DR13 及び DR15 であった。ドナー脾細胞をレシピエントの血漿と混合した補体依存性細胞傷害クロスマッチ（complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM）は、移植時が陰性であった。移植前の処置時間が約 8 時間で、新鮮凍結血漿（抗 HLA 抗体未実施）による血漿交換を 1 回、本薬（500 mg、330 mg/m^2）及びメチルプレドニゾロン（1000 mg）を投与し、心肺バイパスを用いて両肺移植を実施し、体外循環で IVIG（2 g/kg）を投与した。血漿交換前の検体と移植直後の検体を比較した場合、脱感作により、抗 A/抗 B 抗体を非常に低い抗体価に低下させた。免疫

抑制療法として、ABO 血液型適合肺移植と同様に、メチルプレドニゾロン（初期は高用量治療として、移植 2 日後の 1 mg/kg/日から 21 日後の維持用量 0.1 mg/kg/日まで漸減）、MMF（1000 mg を 1 日 2 回）及びタクロリムス（トラフ値を 12～16 ng/mL に調整）を投与し、血漿交換を抗 A/抗 B 抗体免疫吸着カラム（Glycorex）による処置に切り替え、それぞれの抗体価を 1:16 以下に低下させ、移植 13 日後以降、追加の血漿交換又は免疫吸着治療は不要であった。移植後のパネル反応性抗体検査（panel reactive antibody、以下、PRA）は、移植 30 日後（lymphocyte cytotoxicity test、以下、LCT）、移植 50 日後（ELISA）及び移植 61 日後（ELISA）で陰性であった。移植 54 日後にフローサイトメトリーを実施し、末梢血中 B 細胞が完全に枯渇していることを確認した。

イギリスからの症例報告[6]で、嚢胞性線維症の 24 歳女性に両肺移植が実施された。移植前の血漿中の IgM 濃度は 1.3 g/L（正常範囲 0.5～1.9 g/L）で、総 IgG は 30.2 g/L（6～16 g/L）であり、IgG の増加はポリクローナルであり、慢性感染に対する反応と一致した。移植前に、シクロスポリンとアザチオプリンを投与し、心肺バイパスを使用して両側肺移植を実施した。ドナーの血液型が A 型（A1）であったが、移植術中にレシピエントの血液型が O 型（グループ O）であることが判明し（当初は A 型）、この段階で、ドナーの肺が移植されており、心肺バイパスから離脱し、メチルプレドニゾロン（20 mg/kg）が投与されていた。直ちに血漿交換を実施し、免疫抑制療法としてシクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロンの投与が計画されていたがアザチオプリンを MMF に変更し、血漿交換終了後に ATG（2 mg/kg/日、3 日間）投与を導入療法として実施した。血漿交換は、移植 1 日後と 2 日後に実施し、3 回目の血漿交換交換（移植 2 日後）後、IVIG（0.4 g/kg）を投与し、免疫吸着療法を移植 3、4、6、9 及び 12 日後に実施した。ATG 投与後、T 細胞数は 0.134×10^9/L、B 細胞数は 0.151×10^9/L であり、本薬（11 mg/kg）を移植 3 日後と 11 日後に投与し、移植 12 日後の B 細胞数は≤ 0.05×10^9/L で、T 細胞数は 1.654×10^9/L あった。IVIG を移植 4 日後と移植 12 日後に再投与した。免疫抑制療法は、シクロスポリン（12 時間トラフ値、質量分析による全血中 250 ng/mL）、ミコフェノール酸（mycophenolate、以下、MMI、1.5 g、1 日 2 回、その後、1 g を 1 日 2 回に減量し、白血球数>3.5×10^9/L を維持）及びプレドニゾロン（感染リスク増加の懸念から、プレドニゾロンは初期用量の 1 mg/kg/日を移植 14 日後までに漸減・中止）とし、移植 1 日後から血栓塞栓症の予防としてダルテパリン（50 u/kg/日）を投与した。移植後の経過は順調で、移植 46 日後に T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）の推定診断がなされたが、抗 A 抗体価は上昇せず、CCs 治療で改善した。移植 128 日後の経過は良好であり、その段階で、末梢血 T 細胞数は 1.352×10^9/L で、B 細胞数は≤ 0.05×10^9/L であったことが報告されている。

(4)　脱感作　膵移植

スウェーデンの症例報告[7]において、ABO 血液型不適合の膵腎同時移植（A1 から O への移植）を実施し、ベースラインの同種凝集素力価が 1:4 で、CDCXM 及び FCXM が陰性、0 から 53 日目の血清サンプルで、Luminex assay を実施し、DSA が陰性であった。移植前に血漿交換を 1 セッション実施し、その後抗原特異的免疫吸着を実施し、本薬（375 mg/m^2）を移植日に投与したが CD20 陽性 B 細胞の枯渇が不完全であり、移植 7 日後に本薬の 2 回目投与が行われ、B 細胞の完全な枯渇を認めたことが報告されている。

(5)　脱感作　小腸移植

日本において実施された本薬の使用実態調査[8]において、医療機関における DSA 陽性例に対する臓器移植の実施状況、DSA 検査や脱感作療法のプロトコル及び脱感作療法における本薬の使用状況に関する調査結果（一次調査）に基づき、一次調査で DSA 陽性例に対する脱感作療法において本薬を使用した小腸移植の 1 例について二次調査が行われた。初回移植の 7 ヵ月後に再移植が実施され、グラフト摘出後（再移植前）、移植 11 日前の PRA で

クラス I 抗体（39%）及びクラス II 抗体（11.3%）のいずれにおいても陽性を認めた。脱感作として移植の 10 日前に本薬（500 mg/回）投与し、移植当日の移植前に血漿交換を 1 回行い、ダクリズマブを投与した。移植後にドナー末梢血との B 細胞クロスマッチ検査で陽性を認め、移植 1 日目より IVIG（5 g/回）を 20 回投与、再移植 2 日目に血漿交換を実施し本薬（500 mg/回）を再度投与した。再移植後早期のグラフト病理所見では、急性 ABMR、急性 TCMR のいずれを疑う所見も認めず、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。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。B 細胞数（CD19 陽性細胞数）は、本薬投与前が 9.5%であったが、投与後（移植前）に 2%、移植 6 ヵ月後は 1.9%と低値を維持していた。

中国の症例報告 [9]で、16 歳の女性が上腸間膜動脈血栓症に続発する重度の腸梗塞と診断され、十二指腸の第 3 部（水平部）と第 4 部（上行部）、小腸全体、上行及び近位横行結腸を除去する必要があり、術後生体移植候補とされ、血液型 A であり、近親に ABO 血液型が同一又は適合の血縁者がいなかったため、血液型 AB の 46 歳の父親をドナーとし ABO 血液型不適合移植が実施された。ドナーとレシピエントは、3 つの HLA 遺伝子座（ドナー A2、26; B7、35; DR1、11 及びレシピエント A2、11; B8、35; DR9、11）が一致し、レシピエントの移植前 PRA は 2.5%で、抗 B 抗体の抗体価は 1:64 であり、CDCXM は陰性であった。B7 に対する DSA は、Luminex single antigen assay により MFI が 1450 であり、また、B13、B67 及び B61 に対する non-DSA の MFI が、それぞれ 1629、1272 及び 1220 であった。脱感作として、移植 20 日前に本薬（375 mg/m^2、1 回）を投与し、移植時の抗 B 抗体の抗体価の目標を 1:4 以下とし、移植の 7、5、3 及び 1 日前に二重ろ過法による血漿交換を行い、各血漿交換の直後に、IVIG（0.1 g/kg）を投与した。導入療法として、ATG（1.5 mg/kg/日）を移植 2 日前に開始し、移植 2 日後まで継続した。抗 B 抗体の抗体価は血漿交換後に低下し、移植日は 1:1 まで低下した。また、移植時に脾臓を摘出し、移植後の免疫抑制療法は、タクロリムス（目標トラフ値　最初の 6 ヵ月間 20～25 ng/mL、次の 6 ヵ月間 15～20 ng/mL、その後は 10～15 ng/mL）とプレドニゾンを投与した。CD19 陽性 B 細胞は、本薬投与後に末梢血で急速に低下し、移植 5 ヵ月後以内は低値を示し（<2%）、その後回復した。CD19 陽性 B 細胞は、移植 10 ヵ月後に 16%（正常範囲 6%～25%）に上昇したため、本薬を追加投与した。1 年後、排便回数は 1 日 1～3 回に安定し、血清アルブミン、ビタミン B12 及びヘモグロビンは正常範囲内で、サイトメガロウイルスとエプスタインバー ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、以下、PCR）検査は、陰性であった。左肺の局所的な薄い壁の空洞が存在したが、安定していた。2 年間の追跡で、患者は完全静脈栄養から離脱し、5.0 kg の体重増加を示した。

(6)　ABMR 治療　肝移植

日本で実施された本薬の使用実態調査 [10]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月の間に肝臓移植を受けた患者における ABMR の発現と ABMR 治療における本薬の使用に関する調査を実施し、20 施設の 81 例で ABMR 治療の経験があり、8 施設において、本薬を使用した治療を 18 例に実施していた。18 例のうち、小児 5 例と成人 8 例の合計 13 例について解析が行われた。小児 5 例について、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、chronic AMR の 4 例全例が DSA 陽性であり、DSA 陽性と C4d 陽性を含む病理学的所見に基づき本薬治療が実施され、50 mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、2 回投与が 1 例、200 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、2 回投与が 1 例であった。免疫抑制剤の調整を除き、ABMR に対する追加治療を受けた症例はいなかった。成人 8 例の ABMR は、chronic AMR が 5 例、acute AMR が 3 例であった。Acute AMR は、suspicious acute AMR が 2 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、2 例で DSA 陽性で、1 例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た。CCs 及び IVIG 投与と、血漿交換を実施し、本薬 500 mg（323 mg/m^2）

を投与したが、ABMR 診断後 3 日目に移植した肝臓が廃絶し死亡した。2 例目は、病理学的所見で C4d 陽性の重度の肝細胞変性を認め、CCs 投与と血漿交換を実施し、本薬 200 mg（132 mg/m^2）を投与した。その後、陽性の 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たため、本薬を同量で再度投与した。しかし、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 例目は、病理診断で門脈微小血管内皮に TCMR と C4d 陽性を認め、CCs と IVIG を投与し TCMR は改善したが、C4d 沈着は持続し本薬 180 mg（125 mg/m^2）を投与し、その後 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。Chronic AMR の 5 例は、全例で possible chronic AMR であり、全例で DSA 陽性であった。本薬は、DSA 陽性と病理学的所見に基づき全例で 50 mg/m^2 が投与された。追加治療として、IVIG 又はボルテゾミブがそれぞれ 1 例に投与された。2 例で移植した肝臓の廃絶を認め、1 例は ABMR 診断後 137 日目に敗血症を合併し、1 例は 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。末梢血 B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）は、chronic AMR と診断された 8 例（小児 3 例、成人 5 例）で本薬投与後に測定され、小児例では、移植前の CD19 陽性細胞が 12.4%から 19.8%、CD20 陽性細胞が 12.3%から 20.7%、成人例では CD19 陽性細胞が 6.0%から 26.0%、CD20 陽性細胞が 5.1%から 24.0%の範囲であり、本薬（50 mg/m^2）が 1 回又は 2 回投与され、ほとんど症例での場合、本薬投与直後に CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞が急激に減少したことが報告されている。

(7)　ABMR 治療　心移植

日本での本薬に関する使用実態調査[11]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに日本国内で心臓移植を実施された 311 例及び、同時期に海外で実施された後、帰国して国内で管理されていた心臓移植症例のうち、移植後の ABMR に対する治療を行った場合に本調査の対象とした。各移植実施施設での ABMR 発現状況、ABMR に対する治療プロトコル及び本薬の使用状況を調査するための一次調査で本薬の使用経験があると回答した 3 施設に対して二次調査の形で調査票を送付し、4 例の心臓移植後の ABMR 治療における本薬の用法・用量、有用性及び安全性等について情報を収集した。そのうちの 1 例は、B55 に対する DSA を有し、移植手術後 8 日目に循環動態が悪化し、PRA のクラス I 抗体陽性（0.34%）、Single Antigen でクラス I 抗体が陽性となり、急性 ABMR 及び TCMR の併発と診断された。拒絶反応発現翌日に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）を含む治療を行ったが、PRA のクラス I 抗体の陽性（0.55%）が持続し、B 細胞の割合も投与 2 日後に 8.4%、投与 4 日後に 6.1%であったため、拒絶反応発現 5 日後に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）の 2 回目を投与し、その 2 日後（移植 15 日後）に軽快した（心機能回復）。PRA のクラス I 抗体は拒絶反応発現 53 日後に陰性、Single Antigen のクラス I 抗体は拒絶反応発現 5 日後に陰性となり、本薬の 2 回目投与から 5 日後の B 細胞の割合が 1.6%まで低下していたことが報告されている。

アメリカの症例報告[12]において、心臓移植の 4 日後に、ABMR を伴う国際心肺移植学会（The International Society for Heart and Lung Transplantation, 以下、ISHLT）の基準で Grade 3A の TCMR と診断された症例に対し、ABMR 治療として、移植 21 日後に本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 回投与）を投与し、本薬の 4 回目投与前に CD19 陽性及び CD20 陽性細胞が消失したことが報告されている。

別のアメリカの症例報告[13]において、心臓移植の 65 日後の生検で Grade 1A の TCMR を認め、血漿交換を 4 回実施し、その後、シクロホスファミド（800 mg）を投与し回復後、移植 115 日後に、左室駆出率の低下に伴い、血漿交換を実施し回復、移植 226 日後の生検で Grade 0 の TCMR を認め、補体陽性で左室駆出率が低下したため、血漿交換を実施し（連日、

4 回、2 サイクル）、本薬（375 mg/m^2（750 mg）、週 1 回、4 回投与）を投与したところ、CD20 陽性 B 細胞が顕著な減少を示したことが報告されている。

アメリカの複数例の症例報告[14]において、血管拒絶反応を認めた 8 例に本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 回投与、1 例は 15 ヵ月後に再投与）を投与し、治療開始前の CD19 陽性細胞が 5%から 19%（7 例）であったが、治療後に 1%未満（8 例）となったことが報告されている。

ドイツからの症例報告[15]において、心臓移植の 21 ヵ月後に進行性のタクロリムス関連の腎不全を認め、その 3 ヵ月後に心不全の典型的な臨床的所見を認め、ISHLT Grade 0 の TCMR と診断され、ELISA 法による HLA 抗体の評価が強陽性であり、PRA が 100%であり、ABMR の発現も疑われたため免疫吸着を 3 回実施し、本薬（375 mg/m^2（802.5 mg）、1 回投与）を投与した後、CD20 陽性細胞は検出されなかったことが報告されている。

アメリカからの症例報告[16]において、心臓移植患者で、移植時の PRA が 53%（移植前 77%）で、移植術中に無尿となり、持続的静静脈血液濾過を開始した。初期の術後免疫抑制療法として、メチルプレドニゾロンと MMF を投与し、また、5 日間で IVIG と血漿交換による治療を 2 回実施し、後方視的な FCXM で、B-FCXM が弱陽性で、移植術後 1 週目と 2 週目の心内膜心筋生検では、急性 TCMR が陰性（ISHLT Grade 0）で、メチルプレドニゾロンと MMI（500～750 mg/日）による免疫抑制療法が継続された。その後、毎週 4 回の生検を実施し（3～6 週目）、ABMR を伴わない ISHLT Grade 1R の急性 TCMR を認め、3 週目に、IL-2 拮抗薬であるダクリズマブ（75 mg）を投与したが、組織学的な改善を認めず、その後、5 週目に低用量の ATG（75 mg）を投与し、その後の生検で、急性 TCMR が陰性となった。移植術後 10 週目の生検で、ABMR を伴わない ISHLT Grade 2R の急性 TCMR を認め、メチルプレドニゾロンパルス療法が実施され、ダクリズマブが投与された。1 週間後の生検で、ABMR（間質の毛細血管で C4d の弱陽性が共局在）を示唆する免疫蛍光染色所見が示され、ISHLT Grade 2R と診断し、ATG 投与とステロイドパルス療法を実施したが、従来の治療法が継続できず、本薬（100 mg/m^2（200 mg）を 1 回投与）投与し、CD20 陽性細胞は 17%から、投与 48 時間後には消失し、1 週間後に再度本薬を投与し、CD20 陽性細胞数が完全に抑制された状態であったことが報告されている。

(8)　ABMR 治療　肺移植

スイスの症例報告[17]において、両肺移植を実施した患者で、移植前の Luminex により DSA のクラス II 抗体（DR17、MFI が 1783）を 1 個認め（MFI が 500 を超える DSA）、FCXM は陰性であり、移植 7 日目に、急速に進行する低酸素血症を伴う呼吸困難を発現したが、人工呼吸器や体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation、以下、ECMO）によるサポートは不要であり、胸部 X 線では、新たな両側間質性肺浸潤を認め、移植 7 日目、9 日目及び 13 日目に、T/B-FCXM 陽性を認め、Luminex で、クラス I（A24 及び B8）及びクラス II（DR17 及び DQ2）に対する DSA の増加を認め、移植 8 日目にエクリズマブ（600 mg、1 回投与）とメチルプレドニゾロン（250 mg）を投与、IVIG（2 g/kg）を 3 週間投与し、移植 28 日目に本薬（375 mg/m^2、1 回投与）を投与した。エクリズマブ投与後 48 時間以内の終末補体遮断（>97%阻害）は、補体カスケード（補体活性化の古典経路、代替経路及びレクチン経路）の機能分析により確認され、酸素要求量は、エクリズマブ投与後 24 時間以内に急速に減少し、移植 14 日目までに酸素療法を中止し、移植 18 ヵ月後の生検では、ABMR を示す免疫組織学的所見は認めなかった（C4d 陰性）。3 年間の追跡期間中、順調に推移し、慢性肺移植片機能不全（chronic lung allograft dysfunction、以下、CLAD）を認めず、末梢 B 細胞が 10 個/μL 未満であったことが報告されている。

(9)　ABMR 治療　膵移植

日本での本薬に関する使用実態調査[18]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに DSA 制御を目的とした脱感作療法及び ABMR に対する治療として本薬投与を行った経

験のある 3 施設 4 例に関し、有効性、安全性に関する二次調査を後方視的に行った。症例 1 は腎移植後膵移植、症例 2、症例 3 及び症例 4 は膵腎同時移植であった。移植前の、T 細胞ダイレクトクロスマッチは全例で陰性であり、症例 2 はフローPRA のクラス II 抗体、症例 4 がフローPRA のクラス I 抗体が陽性（7.53%）であったが、FCXM はともに陰性であり、DSA は全例で陰性であった。拒絶反応発現後の Luminex 法による抗 HLA 抗体の Single antigen assay では、全例で拒絶反応発現後に DSA のクラス II 抗体が陽性化した。症例 3 と症例 4 で DSA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体がともに陽性化した。ABMR に対する治療として、本薬は、症例 1 に 50 mg/m^2（81 mg/body）を拒絶反応発現 9 日後に 1 回投与、その他の 3 例では 200 mg/body を 1 回投与されており、拒絶反応発現後から本薬投与までの期間は、症例 2 で 7 日、症例 3 で 20 日、症例 4 で 1 日であった。症例 2 を除く残りの 3 例でグラフトが喪失した。症例 1 において、本薬投与前後の B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の推移が確認され、投与前が 43.8%と 41.2%、投与 2 日後が 9.9%と 0.4%、投与 5 日後が 2.5%と 0、投与 9 日後が 0.5%と 0 であり、本薬投与後に低下を認めたことが報告されている。

(10)　ABMR 治療　小腸移植

中国の症例報告[19]において、小腸移植の 12 年後に遅発性の ABMR を発現し、CCs、タクロリムスの増量と ATG（1.5 mg/kg、7 日間投与）により治療したが効果を認めず、ELISA 法により抗 HLA 抗体のクラス I 抗体とクラス II 抗体が陽性で、Luminex で DSA 及び non-DSA を認めたことから、ABMR を疑い、本薬（375 mg/m^2）の 1 回投与と IVIG（100 mg/kg/日）を 3 週間投与し、MMF を追加した。本薬と IVIG による治療後 3 週間で有意な改善を認め、本薬の 2 回目投与を行い、その後タクロリムスと MMF（1500 mg/日）を投与し、DSA、non-DSA 及び抗 HLA 抗体は治療後に MFI が低下した。本薬投与後に末梢血中 CD19 陽性細胞が消失し、ABMR 治療開始の 5 ヵ月後に回復する傾向を認め、CD19 陽性細胞割合が増加したことから、10 ヵ月から 12 ヵ月間隔で追加投与（4 回）したことが報告されている。

2.7.2.3.3　ADA の発現

IDEC-C2B8-T2 試験において、ADA の発現を定期的に確認したが、本薬投与後に ADA を認めた症例はなかった。臓器移植では、臓器移植後の ABMR 又は TCMR の抑制のために免疫抑制剤が継続的に投与されるため、ADA の発現が抑制されると考えられた。なお、既承認の ABO 血液型不適合腎移植においても、ヒト抗キメラ抗体は検出されていない。

IDEC-C2B8-T3 試験では、ADA 発現に関して評価していない。

2.7.2.3.4　抗 HLA 抗体及び DSA の推移

IDEC-C2B8-T2 試験において、ABMR の抑制のための本薬を含む脱感作により、1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数が、移植 1 日前又は移植当日までに減少する傾向を認め（HLA-C を除く）、抗 HLA 抗体の陽性例数とともに腎移植後に減少し、DSA は 1 例あたりの陽性数及び陽性例数が移植 1 日前又は移植当日にかけて減少し、移植後も減少した状態が持続した。

移植後に消失した抗 HLA 抗体の再出現が 16 例、DSA の再出現が 3 例で認められ、抗 HLA 抗体は HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗体の再出現であったが、DSA は HLA-DR に対する抗体のみであった。*De novo* の抗 HLA 抗体が 12 例、DSA が 3 例に認められ、抗 HLA 抗体では HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗体、DSA では HLA-DQ 以外の *de novo* 抗体が認められた。

移植後に消失した抗 HLA 抗体や DSA の再出現、*de novo* の抗 HLA 抗体や DSA の発現が確認されたが、移植前までに抗 HLA 抗体及び DSA の陽性例及び陽性数の減少を認め、移植後も減少する傾向や減少が維持されていることから、本薬の ABMR の抑制における、B 細胞傷害作用による抗体産生細胞への B 細胞の分化抑制に伴う抗体産生抑制の目的は達成されていると考える。

IDEC-C2B8-T3 試験において、本薬投与後に、抗 HLA 抗体陽性例数は変化なく、クラス I の抗 HLA 抗体の陽性例は若干減少したが、クラス II の抗 HLA 抗体の陽性例は変化なかった。また、HLA-A、HLA-B、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗体は投与 1 ヵ月以降に陽性例が減少する傾向にあり、1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数は本薬投与後に減少する傾向を認めた。クラス I の DSA 陽性例は、投与 1 ヵ月後に 1 例減少し、クラス II は本薬投与 6 ヵ月後に 2 例減少し、HLA-A の DSA は認めなかったが、HLA-B 及び HLA-C に対する DSA では本薬投与後に 1 例減少、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する DSA は本薬投与後に陽性例数が減少する傾向であった。1 例あたりの DSA の陽性数は、全般的に、本薬投与後に減少する傾向であったが、登録時に確認された DSA の数が多くないこと、また、減少の程度は大きくなかった。本薬投与後に、抗 HLA 抗体及び DSA の陽性例及び陽性数の減少を認め、減少の程度は大きくなかったが、本薬の ABMR 治療における、B 細胞傷害作用による抗体産生細胞への B 細胞の分化抑制に伴う抗体産生抑制の作用は得られていると考える。

また、以下に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植に関する公表論文において、本薬を含む脱感作を実施した場合及び本薬による ABMR 治療を実施した場合の、抗 HLA 抗体及び DSA の推移に関する報告を示す。肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植において、脱感作により本薬を投与することで、症例によるばらつきも認められるが、DSA 及び抗 HLA 抗体の消失や DSA 及び抗 HLA 抗体の MFI の低下、抗 A/抗 B 抗体の低下が認められ移植が実施されていること、また、ABMR 治療において、本薬を含む治療を実施することで、DSA 及び抗 HLA 抗体の消失や DSA 及び抗 HLA 抗体の MFI の低下、抗 A/抗 B 抗体の低下が認められており、移植臓器の回復も認められていることから、本薬の B 細胞傷害作用による抗体産生細胞への B 細胞の分化抑制に伴い、抗体産生抑制の目的は達成されていると考える。なお、ABMR の治療においては、症例によるばらつきも認められ、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があると考える。

(1)　脱感作　肝移植

日本の本薬に関する使用実態調査[1)]において、2001 年から 2016 年までに肝臓移植を施行した登録肝移植施設 51 施設で、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植に関するアンケートを実施し（一次調査）、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植の実績がある 14 施設において詳細な症例データを収集することを目的に追加の調査を実施し（二次調査）、脱感作において本薬を投与された症例を対象に使用実態調査が行われた。2001 年から 2016 年までに、国内で 7435 例の肝移植が行われ、DSA 陽性症例に対する肝臓移植が 135 例（1.8%）であり、2 例の小児症例を含む 48 例（0.6%）に対して、本薬を含む脱感作が実施された。データが得られなかった 1 例を除き、47 例（小児 2 例を含む）を解析の対象とした。医療機関における症例数の中央値は 4 例（範囲 1 例～11 例）であり、1 例のみの施設が 7 施設であった。既存 DSA 陽性の 47 例（小児 2 例を含む）に対して、本薬（累積投与量 287±159 mg、体表面積換算 319（範囲 50～916）mg/m^2）を投与した脱感作を実施した。脱感作における本薬投与は、47 例中 39 例（83%）で single-antigen assay により決定され、本薬単剤による脱感作が 12 例に対して実施され、本薬、タクロリムス、MMF 及び血漿交換による脱感作が 11 例に実施された。DSA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体の術前の MFI が、27 例及び 22 例で報告され、中央値がそれぞれ 5706（範囲 1045～23535）と 12280（範囲 8～22734）であり、DSA のクラス I 抗体

は、ほとんどの症例で移植 1 ヵ月後に MFI の顕著な低下を認め、DSA のクラス II 抗体においては、症例毎にバラつきを認めたが、移植後に低下する傾向を認めた。

日本で実施された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特定臨床研究[20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、移植前の脱感作コホートには、肝移植が 4 例、膵腎移植が 4 例、心臓移植の待機患者 1 例が登録された。肝臓移植の 4 例について、3 例に本薬 500 mg/回の 1 回投与、1 例に本薬 550 mg/回を 1 回投与した。全例において、本薬投与後にすべての DSA（抗 HLA 抗体を含む）が低下傾向（MFI の低下）を示し、移植後に *de novo* DSA の発現を認めなかった。500mg/回の 1 回投与の 1 例と、550 mg/回を 1 回投与した 1 例では、移植後に TCMR を発現したが、ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現を認めなかったことが報告されている。

韓国で実施された後方視的試験[21]で、抗ヒトグロブリン T 細胞クロスマッチ試験で、移植前後のデータが確認できた 4 例について、脱感作で本薬が投与され、移植前の抗体価が 1：16 の 2 例、1：32 超の 2 例であり、血漿交換により 2 例が陰性、残りの 2 例が 1：32 と 1：32 超となり、移植後は 3 例で陰性、1 例が移植 14 日後に陰性となったことが確認されている。

日本の症例報告[3]において、小児肝臓移植患者において、ABO 血液型一致生体肝臓移植が再移植として実施され、DR15 が DSA となることが、2 回目の移植の 4 日後に確認されたため、ABMR 発現リスクを考慮し、免疫抑制療法（タクロリムス、CCs 及び MMF）に ATG（1.5 g/kg/回、3 回投与）を追加し、CCs、プロスタグランジン E1 及びガベキサートメシル酸の門脈の局所注入療法を実施した。2 回目の移植時の FCXM は陰性であったが、IVIG（1 g/kg）及び血漿交換（4 回）を実施したにもかかわらず、1 日後に実施した Luminex で DR15 及び DR51 の MFI が高値（12945 と 10303）であったことから、4 日後に本薬（100 mg/m^2）を投与した。本薬投与後から移植 60 日後まで末梢血 CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞は枯渇状態となり、血漿交換は IVIG 投与と共に 6 回実施され（2 回の移植前に 2 回、2 回目の移植後に 2 回）、局所注入療法は 2 回目の移植 14 日目まで継続し、タクロリムスの目標トラフ値は 10 以上に維持され、移植後のプロトコル生検では、6 日目にまだらに単一の壊死を認めたが、11 日目の生検では ABMR を示唆する所見は認めず、2 回目の移植の 11 日後に血液透析から離脱し、同日の DR15 に対する抗 HLA 抗体の MFI は 2682 に低下したこと、2 回目の移植の 33 日後に、中等度の TCMR が発現し、DSA の MFI が上昇したが、ステロイドパルス療法と ATG の投与で回復し、肝酵素の値は正常で、DSA の MFI は徐々に低下したことが報告されている（表 2.7.2.3.4-1）。

表 2.7.2.3.4-1　DR15 及び DR51 に対する Luminex single beads assay の MFI 値

	初回移植前	初回移植 8 日後	再移植時	再移植 1 日後	再移植 3 日後	再移植 11 日後	再移植 34 日後	再移植 41 日後	再移植 77 日後	再移植 112 日後	再移植 6 ヵ月後
DR15	664	12316	-	11658	12945	2682	12121	7144	8572	7114	7877
DR51	538	12564	-	8326	10303	2113	7841	6154	5438	4649	4613

略語：MFI, 平均蛍光強度.

台湾の症例報告[22]において、肝腎同時移植の患者において A24 が DSA（MFI が 8139.46）、CDCXM と FCXM が実施され、T リンパ球が陽性、B リンパ球が強陽性であり、移植の 21 日前に本薬（375 mg/m^2）を 1 回投与し、移植 11 日前、9 日前、7 日前、4 日前及び 2 日前に血漿交換を 5 回実施し、抗 B 抗体（IgG）は 512 倍から 32 倍に低下し、DSA（A24）の MFI は 8139.46 から 2438.4 に低下し、FCXM は T 陽性/B 陽性が T 陰性/B 陽性となったことが報告されている。

(2)　脱感作　心移植

日本で実施された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特定臨床研究[20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、移植前の脱感作コホートには、肝移植が 4 例、膵腎移植が 4 例、心臓移植の待機患者 1 例が登録された。心臓移植の 1 例は、本薬 575 mg/m^2 を 1 回投与し、本薬投与 8 日後に抗 HLA 抗体の低下傾向（MFI の低下）を認めたが、本薬投与 28 日後には抗 HLA 抗体が上昇傾向（MFI の上昇）を示したことが報告されている。

アメリカの症例報告[4]において、小児の心臓移植患者で抗原が特定できないほど、広範な反応性を伴うパーセント PRA（以下、%PRA）の増加を示したため、%PRA の増加と拒絶のリスクの増加を考慮して、移植前に FCXM 陰性となる様、脱感作を実施した。脱感作として、IVIG（2g/kg、2 回）、MMF（14 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に増量）を投与したが、%PRA に有意な変化はなく、当該治療を中止し、血漿交換を実施したところ%PRA は低下したが、再上昇を認め、さらに心機能が低下し、血漿交換による低血圧を認めたことから血漿交換を中止した。本薬（375 mg/m^2、2 回、day 53、day 72）を投与し、本薬の 1 回目の投与後に%PRA が 55%から 69%に増加したが、その後 43%に低下し、%PRA が低下することで A1 及び A2 CREG に対する抗 HLA 抗体が確認され、A1 及び A2 CREG を有していないドナーを選択することとした。%PRA は本薬 2 回目投与後も低下し、移植当日に 18%となった。心臓移植を実施し（day 108）、移植後の%PRA は 2%まで低下したが、その後増加した。

アメリカでの後方視的試験[23]において、移植前の PRA のピーク値が 10%を超える心臓移植患者 21 例に、脱感作として血漿交換（5 日間連続）、IVIG（2g/kg、2 日間分割投与）及び/又は本薬（375 mg/m^2）を投与し、5 例に対して血漿交換、IVIG 及び本薬、4 例で血漿交換と IVIG、12 例で血漿交換のみが実施された、6 例については、脱感作後も PRA の値が持続的に上昇し、術後に ATG を投与し、11 例に血漿交換を実施した。脱感作後、血中の抗体価平均は、70.5%（範囲 28～100%）から 30.9%に低下し、ドナー特異的クロスマッチが陰性となり、心臓移植が実施されたことが報告されている。

アメリカでの後方視的試験[24]において、高度に感作された心移植患者の算定 PRA（calculated panel-reactive antibody、以下、cPRA）が 80%又は MFI が 3000 を超える場合）で、cPRA が 50%以上又は許容できない抗体が 3 種類以上認められた 10 例に対して、IVIG、本薬又はボルテゾミブと血漿交換を組み合わせた脱感作を実施し、7 例で脱感作を完了し、cPRA の低下の中央値は 11%で、2 例では、cPRA が消失したことが報告されている（99%から 0、100%から 0）。

アメリカでの後方視的試験[25]において、仮想クロスマッチ陽性の場合、トシリズマブ（10 mg/kg、血漿交換終了後の術中）、血漿交換（移植直前、移植時、移植 1 日後、2 日後、3 日後）及び本薬（375 mg/m^2、1 回投与、移植 5 日後）の脱感作を実施し、1 ヵ月毎に最大 6 ヵ月間 IgM-enriched IgGAM（2g/kg、移植 4 日後に初回投与）又は DSA の評価で 2 回連続陰性を確認するまで投与した。移植時にメチルプレドニゾロン（1000 mg）、ATG（1 mg/kg）の導入療法を実施し、維持免疫療法はタクロリムス、MMF 及び CCs を投与し、症例によってはエベロリムスの切り替えを行った。19 例に脱感作を実施し、脱感作実施後、移植 14 日後に DSA が陰性化した症例が 4 例であり、6 ヵ月時点での DSA 消失は、19 例で 46 個の DSA において、29 個の DSA 消失を確認したことが報告されている。

(3)　脱感作　肺移植

アメリカでの後方視的試験[26]において、肺移植患者で、cPRA が 50%を超える 4 例に対して、血漿交換、IVIG 及び本薬（375 mg/m^2）による脱感作が実施された。4 例とも MFI が 3000 を超えるクラス I 抗体及びクラス II 抗体が陽性であり、脱感作の 3 ヵ月後の cPRA 値は 2 例が変化なし又は若干の低下を認め、1 例では、脱感作後に cPRA 値の低下を認めたが低下は

持続せず、残りの 1 例では、脱感作を 2 コース実施し、1 コース後に cPRA 値の増加を認めたが、2 回目の後に低下を認め、約 500 日間低下が持続したことが報告されている。

アメリカでの後方視的試験[27]において、cPRA 値が 80%を超える肺移植患者 18 例に対して、血漿交換、CCs、ボルテゾミブ、IVIG 及び本薬（375 mg/m^2、day 1 と day 19 に投与）による脱感作を実施し、8 例が全ての脱感作を完了し、9 例が移植を実施した。%PRA の中央値について、クラス I 抗体が 59%（四分位範囲（iterquartile range、以下、IQR）11%; 86%）で、クラス II 抗体が 67%（IQR 18%; 87%）、cPRA の中央値について、クラス I 抗体が 73%（IQR 54%; 97%）、クラス II 抗体が 69%（61%; 91%）であり、18 例中 16 例は、クラス I とクラス II の抗体が陽性、クラス I 抗体又はクラス II 抗体のみ陽性の患者はそれぞれ 1 例であった。クラス I 抗体の%PRA について、脱感作が完了した場合でも経時的に有意な変化はなく、部分的な脱感作を実施した場合に最小限の変化があった（部分的な脱感作：p=0.05、脱感作が完了した場合：p=0.21）。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 0.64）。クラス I 抗体の cPRA の中央値は 73%（IQR 54%、97%）で、クラス II 抗体が 69%（IQR 61%、91%）であり、クラス I 抗体のパーセンテージが、部分的な脱感作を実施した症例でわずかに増加したが（1 日あたり推定 0.11%）、脱感作を完了した場合には、変化がなかった（p=0.28）。クラス II 抗体では、部分的な脱感作（p=0.64）と脱感作を完了した場合（p=0.66）の両方で、時間の経過による変化はなかった。治療前の抗 HLA 抗体について、MFI の値が高、中又は低の抗体を選択し、5000 未満、5000 から 10000、10000 を超える場合の 3 群に分類し経時的な変化を確認した。MFI が 5000 から 10000 の群のクラス 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 5000 未満の群では、部分的な脱感作を実施した症例のクラス I（p=0.00007）で若干の低下を認めた以外に、クラス I 抗体及びクラス II 抗体で有意な低下を認めず、10000 を超える群では、クラス I 抗体及び脱感作を完了した症例（p≦0.00001）を除き、MFI は低下しなかったことが報告されている。

(4)　脱感作　膵移植

日本で実施された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特定臨床研究[20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、移植前の脱感作コホートには、肝移植が 4 例、膵腎移植が 4 例、心臓移植の待機患者 1 例が登録された。膵臓移植の 4 例中 3 例で膵腎同移植が実施され、残り 1 例は、本薬投与後の検査を実施せず、研究期間中に移植に至らなかったため、評価不能であった。膵腎同時移植を実施した 3 例のうち、2 例に本薬 375 mg/m^2 を 1 回投与し、1 例は本薬 500 mg/回と 150 mg/回をそれぞれ 1 回投与し、375 mg/m^2 を投与した 2 例では、本薬投与後から移植日までに DSA の顕著な低下（MFI の低下）は認められなかったが、本薬投与により CDCXM が陰性化し、脳死ドナーの臓器が斡旋され移植が実施され、移植後に *de novo* DSA の発現を認めず、本薬を 2 回投与した残りの 1 例については、本薬投与後にすべての DSA が低下傾向を認め、移植後に ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現を認めなかったことが報告されている。

ドイツからの症例報告[28]において、膵腎同時の再移植時に PRA が高値であったため（PRA＞85%）、本薬（375mg/m^2、650mg、1 回投与）、血漿交換又は免疫吸着と IVIG 投与を 14 日間隔で 8 サイクル実施し（計画では 5 回繰り返し）、クロスマッチ検査陰性（PRA＜50%）を確認したことが報告されている。

(5)　脱感作　小腸移植

日本において実施された本薬の使用実態調査[8]において、医療機関における DSA 陽性例に対する臓器移植の実施状況、DSA 検査や脱感作療法のプロトコル及び脱感作療法における本薬の使用状況に関する調査結果（一次調査）に基づき、一次調査で DSA 陽性例に対す

る脱感作療法において本薬を使用した小腸移植の 1 例について二次調査が行われた。初回移植の 7 ヵ月後に再移植が実施され、グラフト摘出後（再移植前）、移植 11 日前の PRA でクラス I 抗体（39%）及びクラス II 抗体（11.3%）のいずれにおいても陽性を認めた。脱感作として移植の 10 日前に本薬（500 mg/回）投与し、移植当日の移植前に血漿交換を 1 回行い、ダクリズマブを投与した。移植後にドナー末梢血との B 細胞クロスマッチ検査で陽性を認め、移植 1 日目より IVIG（5 g/回）を 20 回投与、再移植 2 日目に血漿交換を実施し本薬（500 mg/回）を再度投与した。再移植後早期のグラフト病理所見では、急性 ABMR、急性 TCMR のいずれを疑う所見も認めず、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。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。

アメリカでの後方視的試験 [29]において、PRA 高値（＞20%）を示す小腸移植患者に対して、IVIG をベースとする脱感作プロトコルが検討された。PRA の陰性化の状態を考慮し、4 段階のステップを設定したプロトコルを用いて脱感作を実施し（本薬は第 4 段階で 375 mg/m^2 を隔週で合計 4 回投与）、4 例で脱感作前の PRA の平均が 66.2%から、第 2 段階完了時に 25.5%に低下（p=0.01）し、1 例は脱落、1 例は第 4 段階実施後も PRA の低下を認めなかったことが報告されている（脱感作前 84%、第 1 段階終了後 89%、第 2 段階終了後 27%、第 3 段階終了後 88%、第 4 段階終了後 95%）。

アメリカでの前方視的試験 [30]において、クロスマッチ陽性の小腸移植患者 4 例に対する、免疫抑制プロトコルとして、タクロリムス（目標トラフ値 15～20 ng/mL）、メチルプレドニゾロン（500 mg から漸減）、ATG（2 mg/kg/回、移植日、移植 2 日後、移植 4 日後）、バシリキシマブ（20 mg、移植 14 日後から、1 ヵ月毎に 1 回、6 ヵ月間投与）に、本薬（150 mg/m^2、移植 4 時間前）及び IVIG 投与（1 g/kg）を追加し、3 例で既存 DSA の有意な低下を認めたことが報告されている。

(6)　ABMR 治療　肝臓

日本で実施された本薬の使用実態調査 [10]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月の間に肝臓移植を受けた患者における ABMR の発現と ABMR 治療における本薬の使用に関する調査を実施し、20 施設の 81 例で ABMR 治療の経験があり、8 施設において、本薬を使用した治療を 18 例に実施していた。18 例のうち、小児 5 例と成人 8 例の合計 13 例について解析が行われた。小児 5 例について、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、chronic ABMR の 4 例全例が DSA 陽性であり、DSA 陽性と C4d 陽性を含む病理学的所見に基づき、本薬治療が実施され、50 mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、2 回投与が 1 例、200 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、2 回投与が 1 例であった。免疫抑制剤の調整を除き、ABMR に対する追加治療を受けた症例はいなかった。Chronic ABMR の 4 例中 2 例で肝機能検査及び病理学的所見の改善を認め、1 例では DSA の MFI 値の低下を認め、もう 1 例では治療後に 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 例では、治療効果は認めなかったことが報告されている（表 2.7.2.3.4-2）。

表 2.7.2.3.4-2　診断時及び治療後の DSA

症例	診断時の DSA（MFI）	治療後の DSA の MFI
P-2	クラス II（10306）	クラス II（1651）
P-3	クラス I（3932）、クラス II（23944）	クラス I（陰性）、クラス II（陰性）
P-4	クラス II（16532）	クラス II（18030）
P-5	クラス II（15631）	クラス II（12657）

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; MFI, 平均蛍光強度.

日本で実施された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特定臨床研究[20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、ABMR の治療コホートには、心臓移植が 2 例、肝移植が 2 例、肺移植が 1 例登録された。肝臓移植後に chronic ABMR を認めた 1 例に、本薬 375 mg/m^2 を 1 回投与し、顕著な DSA 低下（MFI の低下）を認めなかったが、最終観察時点まで DSA の明らかな増加を認めず、acute ABMR の 1 例には、本薬 600 mg/回を 1 回投与し、本薬投与後に DSA が陰性化したことが報告されている。

アメリカの症例報告[31]で、ABO 血液型適合生体肝臓移植直後に拒絶反応を認め、移植前の血清を後方視的に検査し、高抗体価のクラス I 及びクラス II 抗体、T/B-FCXM 陽性、DSA のクラス I 抗体の C1q 結合能陽性を確認した。移植翌日に血漿交換を開始し、FCXM の陰性化とトランスアミナーゼ値の低下、移植 2 日後の生検で C4d 陰性、急性 TCMR を認めなかったが、セグメント 5 で有意な壊死を認め、血漿交換（5 回）を継続、ATG（75 mg/日）を移植 2 日後から隔日で 4 回投与とタクロリムス（3 mg/日）投与し、トランスアミナーゼの値の改善を認めたが、総ビリルビンは 4～6 mg/dL であり、移植 7 日後に再度トランスアミナーゼの上昇を認め、血管の開存、生検で中等度の急性 TCMR と C4d 沈着を認めた。T/B-FCXM 陽性であり、移植 9 日と 13 日後に本薬（525 mg）、IVIG（50 g）及びソルメドロール（500 mg、3 日間）を投与し、その後の数日間で、トランスアミナーゼの値は正常値の近くまで回復し、臨床的に改善を認めた。移植 20 日後に総ビリルビンが 15 mg/dL となり、生検を実施したが、急性拒絶反応を認めなかったが肝動脈及び門脈内皮に C4d 沈着を認め、DSA 及び B-FCXM は陽性であったが低下傾向にあり、移植 23 日後に退院した。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）は消失したことが報告されている（表 2.7.2.3.4-3）。

表 2.7.2.3.4-3　%PRA 及び DSA の推移

	Day -1	Day 1	Day 22	Day 34	Day 76	Day 132	Day 382	Year 4
%PRA								
クラス I（%）	67	49	66	22	12	6	8	0
クラス II（%）	66	20	57	43	40	30	40	7
DSA*1								
B35	1/512	陰性	1/218	1/32	1/4	陰性	陰性	陰性
B51	1/512	陰性	1/4	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
DR4	1/512	陰性	1/512	1/512	1/128	1/32	1/4	陰性
DR53	1/512	陰性	1/512	1/512	1/128	1/32	1/4	陰性
DQ8	1/512	陰性	1/512	1/512	1/128	1/32	1/4	陰性

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; %PRA, パーセント PRA（パネル反応性抗体）.

*1　Single antigen bead assay. 抗体価を希釈倍率で表示。

(7)　ABMR 治療　心移植

日本での本薬に関する使用実態調査[11]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに日本国内で心臓移植を実施された 311 例及び、同時期に海外で実施された後、帰国して国内で管理されていた心臓移植症例のうち、移植後の ABMR に対する治療を行った場合に本調査の対象とした。各移植実施施設での ABMR 発現状況、ABMR に対する治療プロトコル及び本薬の使用状況を調査するための一次調査で本薬の使用経験があると回答した 3 施設に対して二次調査の形で調査票を送付し、4 例の心臓移植後の ABMR 治療における本薬の用法・用量、有用性及び安全性等について情報を収集した。症例 1 は成人例で、術前の PRA でクラス I 抗体が高値であったことから、心臓移植前に本薬を含まない脱感作を実施したが、A24 に対する DSA を有することが判明し、移植後は、タクロリムス、MMF、CCs、エベロリムスを投与し、IVIG（5000 mg/回）を移植翌日より 3 回投与した。心臓移植 9 日目に PRA のクラス I 抗体陽性（56%）となり急性 ABMR を認め、急性 ABMR 発現当日に本薬

600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与し、いったんは軽快を認めたが、その後 C4d 沈着が確認され、PRA のクラス I 抗体陽性（38%）が持続し、再度 ABMR を認めた（移植後 18 日目）ため、2 回目の本薬 600 mg（372 mg/m^2）投与を含むプロトコルによる治療を行い、再度軽快し、以後は ABMR を認めず経過した。PRA のクラス I 抗体は陰性化した。症例 2 は小児例で、移植後 3997 日目に心不全症状を呈し、慢性期の ABMR と診断され、8 日後には PRA でクラス II 抗体が陽性（61.2%）となり、TCMR の併発も確認された。診断から 22 日後に本薬 375 mg/m^2 を 1 回使用し、他にも複数の免疫抑制剤を投与した。PRA のクラス II 抗体は陽性が継続したが、診断から 16 日後には 12.1%、26 日後には 6.9%、30 日後には 2.7%と低下した。結果的に ABMR の改善を認めた。症例 3 は成人例で、A24 及び B61 に対する DSA が確認され、術後 4 日目より PRA のクラス I 抗体が陽性化し（21%）、術後 7 日目に発症した 1 回目の急性 ABMR 及び TCMR 併発時は PRA のクラス I 抗体陽性（43%）、PRA のクラス II 抗体陽性（50%）となり、その後、PRA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体ともに 100%と高値になったため、拒絶反応発現 4 日後と 5 日後に本薬 500 mg/回（368 mg/m^2）を 2 回投与した。治療により症状がいったん軽快したが、移植後 22 日目に 2 回目の急性 ABMR 及び TCMR の併発と診断されたが、この時は本薬の投与はされず、血漿交換で対応した。2 回目の ABMR からも軽快したが、移植後 121 日目に感染症（帯状疱疹）により死亡した。2 回目の ABMR 発現後の PRA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体の推移は不明である。症例 4 は成人例で、B55 に対する DSA を有し、移植手術後 8 日目に循環動態が悪化し、PRA のクラス I 抗体陽性（0.34%）、Single Antigen でクラス I 抗体が陽性となり、急性 ABMR 及び TCMR の併発と診断された。拒絶反応発現翌日に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）を含む治療を行ったが、PRA のクラス I 抗体の陽性（0.55%）が持続し、B 細胞数も投与 2 日後に 8.4%、投与 4 日後に 6.1%であったため（2 回目投与から 5 日後に 1.6%まで低下）、拒絶反応発現 5 日後に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）の 2 回目を投与し、その 2 日後（移植 15 日後）に軽快した（心機能回復）。PRA のクラス I 抗体は拒絶反応発現 53 日後に陰性となり、Single Antigen のクラス I 抗体は拒絶反応発現 5 日後に陰性となったことが報告されている。

日本で実施された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特定臨床研究 [20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、ABMR の治療コホートには、心臓移植が 2 例、肝移植が 2 例、肺移植が 1 例登録された。心臓移植後に chronic ABMR を認めた 2 例について、600 mg/回を 1 回と 375 mg/m^2 を 1 回投与し、本薬投与により顕著な DSA 低下（MFI の低下）は認めなかったが、最終観察時点まで DSA の明らかな増加を認めなかったことが報告されている。

アメリカの症例報告 [12]において、心臓移植の 4 日後に、ABMR を伴う ISHLT Grade 3A の TCMR と診断された症例に対し、ABMR の治療として、メチルプレドニゾロン（1g）と抗 CD3 抗体（anti-CD3 antibody、OKT3）投与、血漿交換、シクロホスファミド静注（2 mg/kg/日）を投与し、長期間の血漿交換による低ガンマグロブリン血症に対して IVIG（500 mg/kg/日）を投与したが、ABMR、低血圧及び移植した心臓機能の低下が進行していることを考慮し、移植 21 日後に本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 回投与）が投与された。移植 9 日後に抗 HLA 抗体のクラス I 抗体及びクラス II 抗体の上昇を認め、クラス II 抗体は MFI が 1000 を超え、クラス I 抗体は MFI が 500 未満であった。ABMR 治療により徐々に低下する傾向を認め、移植 67 日後にクラス I 抗体及びクラス II 抗体の消失を認めたことが報告されている。

アメリカからの症例報告 [32]において、心臓移植で ABMR と診断された 4 例に対して、ABMR の治療は、血漿交換（1 週間に 3 回、2 週間実施）、IVIG（100～150 mg/kg、血漿交換後に投与）、本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 回投与）を投与し、免疫抑制療法を継続した場合、1 例目は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、PRA が HLA クラス II 抗原に対して 100%、クラス I 抗原に対して弱陽性であり、B 細胞枯渇後、クラス II 抗原に対する PRA は不変（97%）で、クラス I 抗原が 5%、2 例目は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、HLA クラス II 抗原に対して強い反応性を示し、クラス I 抗原に対する反応性が弱い DSA を

有しており、B 細胞枯渇後、クラス II 抗原に対する PRA で複数の特異性に対して高値を示し、HLA クラス I 抗原に対する抗体反応性は弱く、特異性が不変であり、3 例目は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、PRA が 6%（クラス II）で、ドナーの HLA クラス I ミスマッチに対する特異性があったが、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体は検出されなかった。4 例目は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、PRA は 81%（クラス II）で、ドナーの HLA クラス I の DQ5 と DQ6 に対する特異性が示され、ATG、本薬、血漿交換及び IVIG による治療後、DQ5 と DQ6 に対する特異性が維持されたが、PRA は 41%に低下し、さらに 1 ヵ月後と 5 ヵ月後は 9%であったことが報告されている。

日本の症例報告[33]において、心臓移植で移植 8 日後に、重大な心原性ショックを発現し、ステロイドパルス療法と血漿交換を開始し、心内膜心筋生検では、TCMR を認めなかったが（ISHLT Grade 0）、重度の間質性浮腫を認め、毛細血管内皮に C4d 沈着を認めた。1 回目の血漿交換後の PRA は 34%であり、DSA がフローサイトメトリーにより検出され、ABMR の診断が確定し、本薬（375 mg/m^2（700 mg）、1 回投与）投与後に、血漿交換（4 回）を実施した。シクロスポリンをタクロリムスに変更し、MMF の投与量を 2 倍にした後、移植した心臓機能は徐々に回復し、大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping、IABP）と ECMO から離脱した。移植後 2 週目の心内膜心筋生検で C4d 沈着を認め、再度、血漿交換を実施して本薬を投与し、移植後 3 週目に C4d が陰性となった。その後、循環動態は安定していたが、移植 1 ヵ月後に、PRA（12%）、C4d 及び DSA が陽性となり、血漿交換を実施し、本薬を投与した。その後、PRA 及び C4d は陰性となったことが報告されている。

アメリカからの症例報告[34]において、心臓移植の小児患者で、移植 2 年後に両室機能の顕著な低下を認め ECMO を導入し、TCMR の疑いに対する治療として、細胞溶解性 T 細胞に対する治療（ATG 投与）、高用量 CCs（ソルメドロール、10 mg/kg）治療を実施した。ECMO 導入前は A23、B44 及び DR4 に対する DSA を認めたが、6 ヵ月前の検体では、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体及びクラス II 抗体は陰性であった。ABMR が懸念され、血漿交換（3 日間）を実施し、本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 回投与）と IVIG を投与し、5 日目に ECMO から離脱し、免疫抑制療法（ATG、MMI 及び CCs）を継続した。入院 2 週後に、挿管は維持されたが、透析から離脱し、この時点で、感染症と脳症の臨床所見（口腔病変）を示し、その後、心機能と腎機能は改善され、口腔病変が消失し、精神状態が正常化されたため、退院が準備された。1 週間後、胸部コンピューター断層撮影（computed tomography、CT）で真菌感染が示唆され、入院 1 ヵ月後に肺の左上葉を腹腔鏡下で切除してアスペルギルス感染が確認された。臨床的に改善し、ABMR 治療としての本薬の 4 回投与を完了し、クラス I の DSA の持続的な低下を示し、入院中を継続した。MFI は確認できなかったが、退院時に抗 HLA 抗体のクラス I 抗体価が低下し、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体は検出されなかった。入院 6 週後に、心臓、腎臓及び肺の機能はほぼ正常であり、退院した。退院後の HLA 抗体検査では、DSA（A9、B12 及び DR4 に対する DSA）が低値であったことが報告されている。

アメリカからの症例報告[16]において、心臓移植患者で、移植時の PRA が 53%（移植前 77%）で、移植術中に無尿となり、持続的静静脈血液濾過を開始した。初期の術後免疫抑制療法として、メチルプレドニゾロンと MMF を投与し、また、5 日間で IVIG と血漿交換による治療を 2 回実施し、後方視的な FCXM で、B-FCXM が弱陽性で、移植術後 1 週目と 2 週目の心内膜心筋生検では、急性 TCMR が陰性（ISHLT Grade 0）で、メチルプレドニゾロンと MMI（500～750 mg/日）による免疫抑制療法が継続された。その後、毎週 4 回の生検を実施し（3～6 週目）、ABMR を伴わない ISHLT Grade 1R の急性 TCMR を認め、3 週目に、IL-2 拮抗薬であるダクリズマブ（75 mg）を投与したが、組織学的な改善を認めず、移植 5 週後に低用量の ATG（75 mg）を投与し、その後の生検で、急性 TCMR が陰性となった。移植術後 10 週目の生検で、ABMR を伴わない ISHLT Grade 2R の急性 TCMR を認め、メチルプレドニゾロンパルス療法が実施され、ダクリズマブが投与された。1 週間後の生検で、ABMR（間質の毛細血管で C4d の弱陽性が共局在）を示唆する免疫蛍光染色所見が示され、

ISHLT Grade 2R と診断し、ATG 投与とステロイドパルス療法を実施したが、従来の治療法が継続できず、本薬（100 mg/m^2（200 mg）、1 回投与）を投与し、再生検で間質の毛細血管において C4d の軽度のびまん性の沈着を認め、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体及びクラス II 抗体が強陽性であったため、1 週間後に再度本薬を投与した。その後の生検で、ABMR 又は TCMR の所見を認めず、LVE は良好であったことが報告されており、フローサイトメトリーによる PRA と抗体価（強、中、弱）は以下のとおりであった（表 2.7.2.3.4-4）。

表 2.7.2.3.4-4　%PRA 及び抗 HLA 抗体の抗体価

時期・治療	%PRA (%)	抗HLA抗体クラス	抗体価	
移植前	42	I	Strong:	B13, B41, B45, B49, B50, B60, B61, Cw9
			Mod:	B44, B47
			Weak:	B7, B48, B62, B75, B76, B81, Cw10, Cw15
	76	II	Strong:	DR7, DR15, DR16, DR51, DQ6, DP2, DPB1*0201, DPB1*0402, DP18
			Mod:	DR19, DR11, DP3, DP6, DP9, DP10, DP14, DP17, DP28
			Weak:	DR53, DQ8.
移植直後	3	I	Weak:	B13
	53	II	Strong:	DR15, DR16, DR51, DQ6
			Weak:	DR7, DPB1*0402, DP10, DP18, DP28
5 週目 ATG 持続投与	38	I	Strong:	B13;
			Mod:	B41, B45, B49, B50, B60, B61
			Weak:	B7, B27, B44, B47, B48, B81, Cw9
	58	II	Strong:	DR7, DR15, DR16, DR51, DQ6
			Weak:	DR9, DP3, DP6, DP9, DP14, DP17
11 週目 ATG	39	I	Mod:	B13, B60, B61
			Weak:	B32, B7, B41, B44, B45, B47, B48, B49, B50, B62, B72, B75, B76, B81, Cw9, Cw10
	63	II	Strong:	DR15, DR16, DR51, DR53, DQ6
			Mod:	DR7, DR9, DP3, DPB1*0402, DP9, DP14, DP17
			Weak:	DR11, DPB1*0201, DP6, DP10, DP18, DP26
15 週目 本薬 2 回目投与	39	I	Strong:	B13
			Mod:	B1502, B41, B45, B48, B49, B50, B60, B61, Cw9, Cw10
			Weak:	B7, B8, B18, B35, B39, B42, B44, B47, B62, B67, B71, B72, B76, B81
	77	II	Strong:	DR11, DR15, DR16, DR51, DR53, DQ6, DPB1*0201, DP3, DPB1*0402, DP6, DP9, DP14, DP17, DP18, DP28
			Mod:	DR7, DR9, DP10
			Weak:	DR10
17 週目	39	I	Mod:	B13, Cw9
			Weak:	B7, B8, B1502, B35, B41, B45, B48, B49, B50, B60, B61, B62, B67, B71, B72, B76, B81, Cw10
	70	II	Strong:	DR15, DR16, DR51, DR53, DQ6, DP9
			Mod:	DR7, DPB1*0201, DP3, DPB1*0402, DP6, DP14, DP17
			Weak:	DR9, DR11, DP10, DP18, DP28

略語：ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; HLA, ヒト白血球抗原; Mod, moderate; %PRA パーセント PRA（パネル反応性抗体）.

イギリスでの後方視的な観察研究[35)]において、*de novo* DSA により発現した臨床的に症状を有する ABMR を認めた心臓移植患者の 15 例中 14 例で、Luminex Mixed Class I 及び Class II Screening Kit で評価した移植前 DSA は陰性であり、移植前の CDCXM も陰性であり、もう 1 例は、ABMR 診断前に、抗 HLA 抗体が陰性であることを確認していた。DSA は LABScreen single antigen bead kits で検出し、急性の移植心機能不全の徴候を認めた時に、全例で *de novo* DSA を認め、9 例では移植心機能不全を認めた時点で DSA が検出され、残りの 6 例では、診断の 83～690 日前に DSA を検出した。ABMR 治療として、血漿交換（血漿交換が 3 例、免疫吸着が 13 例）、本薬（375 mg/m^2）及び IVIG を投与した。血漿交換は平均

11 回実施し、4 日から 231 日間に 3 回から 34 回を実施した。Luminex の MFI の変化によって治療後の抗体強度を評価し、平均及び中央値の低下率は、それぞれ 76%及び 77%で、範囲は 35%から 99%であった。3 例では、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。ABMR 診断時と ABMR 治療後の DSA の累積 MFI は以下のとおりであった（表 2.7.2.3.4-5）。

表 2.7.2.3.4-5　ABMR 診断時及び ABMR 治療後の DSA の累積 MFI

症例	ABMR 診断時の DSA の累積 MFI	ABMR 治療後の DSA の累積 MFI
1	5871	392
2	1509	23
3	3344	386
4	12371	3717
5	9397	2592
6	10993	2527
7	1287	8
8	26542	13341
9	14704	4311
10	32850	12706
11	24644	4105
12	14925	1853
13	20728	13319
14	12599	798
15	8212	2949

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; MFI, 平均蛍光強度.

日本の症例報告[36]において、心臓移植患者の移植時の PRA が 56%であり、メチルプレドニゾロン（500 mg）を大動脈クランプの除去の直前に投与し、ドレーン排出量が減少した後に抗 CD25 モノクローナル抗体のバシリキシマブ（20 mg）を移植術の 1 日後に投与し、腎機能が回復するまでカルシニューリン阻害剤を段階的に増量し、メチルプレドニゾロン（125 mg）を移植 2 日後から 8 時間間隔で 3 回投与し、さらに IVIG（100 mg/kg/日）を 3 日間投与した。移植した心臓の機能は、移植 2 日後まで維持されたが、移植 3 日後の心エコー検査で重度の拡張機能障害を認め、ABMR が疑われ、この時点で、移植前の検体で DSA を確認し（Microbead based Luminex assay）、タクロリムスと MMF を、通常より 1 日早く投与を開始し、ステロイドパルス療法（1000 mg/日、3 日間）を実施し、移植 7 日後の生検で、病理学的な ABMR 1i と診断し、移植 9 日後にさらに血行動態の悪化を認めた。ABMR による血行動態の不安定化と考え、血漿交換を 3 日間、2 回目のステロイドパルス療法（3 日間）を実施し、バシリキシマブ（20 mg）を投与し、わずかに心臓機能の改善を認め、移植 9 日後に本薬（600 mg）を投与した。本薬投与後に DSA は陰性化し、移植 16 日後までに PRA が 38%に低下した。しかし、機能低下を認め、移植 18 日後に本薬を投与した。治療の初期段階で収縮機能が明らかに改善し、1 年間の追跡期間において、拒絶反応を認めず、DSA は陰性が持続し、PRA は低値で安定していることが報告されている。

ドイツの症例報告[37]において、心臓移植患者で、血管障害の評価のための入院時に、入院前に通常の運動中に疲労と呼吸困難が発現したことが報告され（New York Heart Association（以下、NYHA）Class II）、拒絶反応の疑いで心筋生検が行われ、DSA を評価した。3 ヵ月前に DSA は検出されなかったが、血清学的検査で HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1 及

び HLA-DQB1 に対する DSA が陽性で、*de novo* DSA の発現が示唆され、生検で遅発性の ABMR と診断された。生検直後に高用量プレドニゾロンと IVIG を投与し、血漿交換（5 日間）を実施し、シクロスポリンとエベロリムスの免疫抑制療法を継続した。心エコー検査で改善を認めず、本薬（375 mg/m^2、週 1 回、4 週間）を追加投与したが、DSA の MFI は高値で変化なく、血漿交換から免疫吸着に変更し、IVIG を投与した。治療開始から 35 日後に左室駆出率（left ventricle ejection fraction、以下、LVEF）が改善し、プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（pro B-type natriuretic peptide、以下、proBNP）の低下を認めたが、DSA の MFI の顕著な低下は認めなかったため、ボルテゾミブを追加投与し、次の数週間で LVEF と proBNP は安定しており、NYHA Class I に改善した。しかし、1 週間に 3 回の免疫吸着を実施しても、DSA は高値のままで、血漿交換 8 回と免疫吸着 31 回を実施した後に中止した。ABMR の診断から 3 年後の時点で、移植した心臓はほぼ正常であり、DSA の MFI も高値のままであることが報告されている。

オーストラリアからの症例報告[38]で、心臓移植患者で、移植後、再発性の労作性呼吸困難を認め、ABMR の臨床所見と一致したことから、メチルプレドニゾロン、血漿交換及び IVIG による治療を複数サイクル実施し、本薬（375 mg/m^2）及びボルテゾミブ（3 mg）を投与し、脾臓への放射線照射（週 2 回 50Gy 照射で 350Gy）、本薬追加投与とトシリズマブ（800 mg、月 1 回）により治療したが、いずれも持続的な効果を認めなかった。DQ7 に対する DSA の MFI は治療開始時に約 20000 を示し、治療実施時に一時的に低下したが、その後持続的に上昇した。血漿交換（5 回）実施後にエクリズマブ（1 日目に 1200 mg、2 日目に 900 mg、2、3 及び 4 週目に 900 mg）で治療し、その後 2 週間毎にエクリズマブ（1200 mg）を投与した。エクリズマブ投与開始後、駆出率は改善し、心不全の症状は FC II に低下し、DQ7 の MFI は 10000 未満に低下したが、治療後に上昇する傾向にあった。再移植後の MFI は、10000 から 15000 の範囲で推移したことが報告されている。

スイスからの症例報告[39]において、心臓移植患者で、移植時に抗 HLA 抗体は検出されなかったが、移植 32 日後、プレドニゾロン漸減中に、48 時間にわたる進行性の呼吸困難と、重度の同種移植片機能不全で入院し、急性拒絶反応が疑われたため、メチルプレドニゾロン（500 mg）と ATG（1 mg/kg）を投与したが、急速に悪化し、治療開始 12 時間後に高用量の強心剤投与が必要な心原性ショックを発現し、心内膜心筋生検で pAMR2、4 つの *de novo* DSA クラス I（B27、B52、A1 又は Cw12、それぞれの MFI が 4041、2234、1685 又は 1298）、4 つの *de novo* DSA クラス II（DQ6、DQ5、DR15 又は DR1、それぞれの MFI が 15011、8637、8477 又は 4866）を検出し、直ちにエクリズマブ（900 mg、1 日目と 8 日目に投与）投与し、17 日間、完全に補体が抑制された。メチルプレドニゾロン（500 mg）と ATG（1 mg/kg）をさらに 2 日間投与し、IVIG（2 g/kg）を 4 日目に投与開始し、その後毎月 6 回投与、また、本薬（375 mg/m^2、11 日目と 22 日目に投与）を投与した。血行動態は、エクリズマブ開始後に顕著かつ早期に改善し、心係数と SvO2 で改善を認め、強心剤投与は、5 日目に終了し、LVEF は 85 日目に正常化した。DSA は 4 週間で徐々に低下したことが報告されている。

(8)　ABMR 治療　肺移植

日本で実施された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特定臨床研究[20]で、心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植を行う 31 施設、49 診療から、ABMR の治療コホートには、心臓移植が 2 例、肝移植が 2 例、肺移植が 1 例登録された。肺移植後に acute ABMR を認めた 1 例に 660 mg/回を 1 回投与し、本薬投与 1 週間から 1 ヵ月後に、肺機能の改善を認めたが、本薬投与 3 ヵ月後から DSA が上昇傾向（MFI の上昇）と移植肺機能の悪化を認めたことが報告されている。

アメリカで実施された前方視的観察研究[40]において、肺移植後の DSA を LABScreen Single Antigen assay（陽性コントロールの MFI に対する検体の MFI の比率が 0.2 以上の場合に陽性）で検出し、DSA に対する治療として、多剤耐性菌の感染又は保有患者、感染症の再発歴

がある患者及び慢性の白血球数減少症を認める患者に対して IVIG 単独を投与し、その他の患者に対して IVIG（500 mg/kg、1 ヵ月毎、DAS スクリーニング検査陰性となった場合 6 ヵ月以上、陽性の場合には 1 ヵ月毎に投与を継続）と本薬（375 mg/m^2、1 回投与）を投与した。122 例中 6 例が移植 30 日後までに死亡し、*de novo* DSA の発現を確認しなかった。116 例で DSA のスクリーニングを実施し、65 例（56%）で DSA の発現を認め（平均 MFI 4358±2233、DSA の MFI/陽性コントロール MFI の比の平均 0.75±0.67）、52 例が移植から 90 日以内に DSA を発現し、65 例中、10 例がクラス I 抗体、41 例がクラス II 抗体、14 例がクラス I 及びクラス II 抗体が陽性であった。DSA を認めた 4 例では、重篤な併存疾患があったため、治療を行わず DSA の確認から 30 日以内に死亡した。65 例中、44 例に対して本薬と IVIG が投与され、17 例で IVIG のみが投与された。本薬と IVIG が投与された症例の 27 例で DSA が消失し、IVIG のみ投与の症例では、11 例で DSA の消失を認めたことが報告されている。

アメリカからの後方視的な症例報告[41]において、肺移植患者を対象に ABMR の潜在的指標として免疫病理、病理組織及び血液検査を評価し、免疫病理は線状の C4d 免疫染色、病理組織は毛細血管炎、血液検査は DSA を同定した。移植前に HLA タイピング、LABScreen single antigen assay により抗 HLA 抗体を確認した（MFI 2000 を超える場合に陽性、FCXM で陽性になるレベル）。ABMR が疑われた場合、血漿交換（6 回）を実施後に IVIG を投与し、感染症の併存の懸念がない場合に本薬（375 mg/m^2）を 1 回投与した。その後、IVIG（500 mg/kg）を 2 週間毎に 3 ヵ月間、続いて IVIG（500 mg/kg）を 4 週間毎に 3 ヵ月間投与し、DSA が陰性化しない場合、DSA が陰性になるまで IVIG（500 mg/kg）を毎月投与した。62 例中 14 例で、1 つ以上の ABMR の指標を認め、DSA が認められ、臨床的な機能低下及び病理組織の変化（probable humoral rejection /probable AMR）を認めた 7 例のうち、4 例で本薬が投与され、治療前と治療後の DSA の状態は以下のとおりであったことが報告されている（表 2.7.2.3.4-6）。

表 2.7.2.3.4-6　治療開始前の DSA と DSA 消失までの期間

症例	治療開始前の DSA	DSA 消失までの期間
10	A11、B52、B60、Cw10、DQ9、DRw53	陽性
11	B60、DQ9	B60 が 43 日、DQ9 は 540 日時点で陽性
12	B53	189 日
14	DQ7	668 日

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体.

オーストラリアからの症例報告[42]において、移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断された 9 例について、免疫学、病理組織学及び臨床症状及び治療反応性について検討し、全例に対して T/B-CDCXM を前方視的に実施し、T-CDCXM 陰性に基づき移植を実施され、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体及びクラス II 抗体のスクリーニングは、Luminex スクリーニング検査を使用し、DSA は Luminex single-antigen assay で同定し、MFI が 500 を超える場合に陽性とした。DSA が確認された場合には、免疫抑制療法のアザチオプリンを MMF（1g を 1 日 2 回）に変更し、肺生検で急性 TCMR 又は感染の組織学的証拠が示されず、ABMR が臨床的に疑われる場合（組織学的な確認の有無にかかわらず）、第一選択治療として、メチルプレドニゾロンパルス療法（10 mg/kg/日、3 日間）を実施し、移植肺の機能が低下している場合には、血漿交換を実施し、本薬（投与量不明、1～6 回投与）及び IVIG（1 g/kg）を投与した。本薬は、血漿交換完了時に投与し、IVIG は血漿交換後にも投与し、3 ヵ月間以上、毎月投与した。DSA の MFI が 5000 を超え、原因不明の臓器機能不全を認めた場合には治療を開始した。移植時に B-CDCXM の弱陽性が 3 例で T-CDCXM 陽性は認めず、3 例で低値の既存 DSA（クラス I 抗体が 1 例、クラス II 抗体が 1 例、クラス I 抗体とクラス II 抗体が 1 例）を認め

た。全例（9 例）で、*de novo* DSA 又は既存 DSA の増加を認めた。1 例で DSA のクラス I 抗体、8 例で DSA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体を認めた。多くの症例で認められた DSA は、HLA-DR（16 例）、HLA-DQ（13 例）、HLA-B（10 例）、HLA-A（6 例）、HLA-DQ（13 例）、HLA-C（5 例）及び HLA-DP（3 例）に対する抗体であり、MFI 高値（2500 を超える場合）の DSA は、HLA-DQ（12 例）、HLA-DR（11 例）、HLA-B（6 例）、HLA-A（3 例）、HLA-C（2 例）及び HLA-DP（1 例）に対する抗体であった。治療前の DSA のクラス I 抗体の MFI 中央値は 2953（IQR 935; 11080）、DSA のクラス II 抗体の MFI が 6951（IQR 2383; 15482、p=0.16）であった。治療後、9 例の DSA 総数は 53（クラス I 抗体が 21、クラス II 抗体が 32）から 45（クラス I 抗体が 16、クラス II 抗体が 29）に 17%減少し、3 例において、血漿交換後に 10 種類の *de novo* DSA が発現し、1 例あたりの平均 DSA 数は 5.8 で、治療後に変化はなかった。治療後、DSA の MFI は 5292（IQR 1319; 12754）から 2409（IQR 920; 6825）に低下し（p<0.001）、DSA のクラス I 抗体の MFI 低下は 2953（IQR 935; 11080）から 1490（IQR 308; 3859、p<0.001）、DSA のクラス II 抗体の MFI は 16951（IQR 2383; 15482）から 3102（IQR 1359; 11720、p=0.003）に低下し、臨床的に重要な DSA（MFI が 5000 を超える場合）では、MFI 中央値が、10473（IQR 5292; 16467）から 3698（IQR 2209; 13794、p<0.0001）に低下した。治療後に 5 例で認められた臨床上の改善は、DSA（7410 から 2516、p<0.0001）及び臨床的に重要な DSA（10337 から 3697、p<0.0001）の MFI の有意な低下と関連しており、臨床上の改善を認めなかった 4 例では、DSA（1323 から 1490、p=0.9）及び臨床的に重要な DSA（17753 から 15283、p=0.8）で MFI の低下が認められなかったことが報告されている。

ドイツで実施された後方視的観察研究 [43]において、先行的治療実施の効果について検討された。DSA が確認された場合、移植肺機能不全の有無に関係なく、血漿交換（CDCXM 陽性又は MFI 高値では 5 回、それ以外は 3 回）を実施し、その後本薬（375 mg/m^2）を投与した。DSA が発現又は残存していた場合に再度血漿交換を実施した。肺移植を実施した 500 例中 86 例（17%）で早期に DSA が発現し、56 例（65%、A 群）で血漿交換を実施し（51 例に対して本薬を投与）、30 例（B 群）は無治療であった。なお、移植の前後で、CDCXM を実施し、Luminex で DSA を確認した（MFI 1000 を超える場合に陽性）。退院時の DSA の MFI について、A 群と B 群で有意差はなかったが、退院時に DSA を認めた A 群の 17 例について、治療により MFI 中央値が 10,634（IQR 4007;15357）から 4,312（IQR 2129; 10101）に低下したことが報告されている（p=0.02）。DSA の MFI の推移は以下のとおりであった（表 2.7.2.3.4-7）。

表 2.7.2.3.4-7　ABMR 診断時及び ABMR 治療後の DSA の累積 MFI

	治療あり（A 群）	治療なし（B 群）	P 値
先行治療実施時	56 例（65%）	30 例（35%）	
	MFI 4533（3068; 12537）*1	MFI 3519（1793; 6600）*1	p=0.04
生存・退院	49 例/56 例（88%）	27 例/30 例（90%）	p=0.51
退院時の DSA	DSA 陽性　17 例/49 例（35%）	DSA 陽性　18 例/27 例（67%）	p=0.01
	MFI 4312（2129; 10108）*1	MFI 4135（2306; 6893）*1	p=0.85
追跡時*2 の DSA	DSA 陽性　11 例/49 例（22%）	DSA 陽性　9 例/27 例（33%）	p=0.28
	MFI 3660（1690; 11642）*1	MFI 7797（1732; 13518）*1	p=0.89

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; MFI, 平均蛍光強度.

*1 中央値（四分位範囲（IQR））

*2 追跡期間中央値 14 ヵ月（IQR 5; 24 ヵ月）

ドイツで実施された後方視的観察研究[44]において、早期 DSA 発現例又は CDCXM 陽性例に対して、先行的治療として、IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン（IVIG）を 4 週間毎に投与し、本薬を 1 回投与した。クロスマッチ陽性又は急性拒絶反応が疑われる症例に対しては、IVIG と血漿交換を併用した治療が実施された。早期 DSA を認め、臨床状態を評価した直後に、DSA に対する治療を開始し、通常、移植肺の機能不全の有無にかかわらず先行治療が実施された。移植肺機能不全を認めない場合は、IVIG と本薬のみで治療した。初回の IVIG の投与量は、IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン 2 g/kg とし、移植肺機能不全を認めた場合又はクロスマッチ陽性の場合には血漿交換（3 回から 5 回）又は免疫吸着（2 回）を実施し、その後本薬（375 mg/m^2、1 回投与）を投与した。DSA が残存した場合、IVIG（0.5 g/kg）を 4 週間毎に投与し、2 回連続で DSA 陰性が確認された場合に治療を終了した。IVIG ベースの DSA 治療を実施した症例（A 群、57 例、*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性）、2013 年 4 月から 2015 年 1 月の間に移植を実施し DSA を認めなかった症例（C 群、180 例）、歴史的対照として血漿交換ベースの治療を実施した症例（B 群、56 例）について、DSA の消失を評価した。早期 DSA は、移植後から退院前に確認された DSA とし、DSA 消失は、2 回の連続した Luminex-based solid phase multiplex bead array（以下、SPA）で DSA が残存していない場合とし、DSA の再発現は、SPA で、以前消失した DSA が新たに陽性となった場合とした。移植の前後で、CDCXM を実施し、SPA で DSA を確認した（MFI 1000 を超える場合に陽性）。243 例中 63 例（26%）で早期 DSA 又はクロスマッチ陽性を認め、57 例（90%）に対して IVIG ベースの治療が実施された（A 群）。6 例（10%）は、退院後に DSA 陽性が確認され、治療のために来院しなかったため、治療が実施されなかった。この 6 例では、最終の検査で DSA 陰性と追跡期間終了時に生存を確認している（解析除外）。A 群の 51 例（90%）と B 群の 48 例（86%）で、移植後に *de novo* DSA を発現し（p=0.36）、B 群よりも A 群で HLA DQ に対する DSA の発現が多かった（p=0.004）。治療終了時の DSA 消失率は、B 群よりも A 群で高かった（92%と 64%、p=0.002）。A 群の 4 例で DSA が残存していたが、そのうちの 1 例は悪性腫瘍を認めたため、IVIG 治療を継続しなかった。別の 1 例は再移植を行い、残りの 2 例は IVIG 治療のため 5 回及び 7 回の入院後、HLA-DQ に対する DSA が残存した。中央値 13 ヵ月（範囲 6～26 ヵ月）後に実施された、最終の SPA 検査では、DSA 消失率は B 群よりも A 群が有意に高く（90%と 75%、p=0.04）、A 群 1 例のみで、治療終了後 11 ヵ月時点で DSA の再発現を認めた。この症例は、免疫抑制療法に対してアドヒアランスが不十分で慢性拒絶反応を発現した。A 群の既存 DSA 及び *de novo* DSA による層別化、B 群の移植肺機能不全及びクロスマッチ陽性による層別化、A 群と除外例における退院時のシクロスポリン治療による層別化後の、治療終了時及び最終の SPA 検査による DSA の消失について、A 群と B 群で差はなく、さらに、A 群と B 群の間で、治療終了時と最終検査時の DSA 消失は、既存 DSA と *de novo* DSA の存在による層別化の前後で同様の傾向を示し、A 群で DSA 消失が高い傾向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[45]において、ABMR が疑われる症例に対して（脱感作を実施した症例を除外）、ボルテゾミブ（1.3 mg/m^2、4 回投与）、本薬（375 mg/m^2、2 回投与）、血漿交換（4 回）、メチルプレドニゾロン（500 mg/回を 3 回、100 mg/回を 3 回）及び IVIG（500 mg/kgを週 1 回、4 週間投与、抗 HLA 抗体陰性まで毎月投与）により治療し、6 ヵ月時点の DSA の消失（MFI が 1000 未満）が確認された。抗 HLA 抗体はフローサイトメトリー及び Luminex で検査し、初回フローサイトメトリーでクラス I 抗体とクラス II 抗体の割合を確認し、その後、SPA で抗原特異性を確認し、MFI が 1000 を超える場合に陽性とした。DSA と移植肺機能不全を認めた 16 例について、definite AMR が 1 例、probable AMR が 5 例、possible AMR が 10 例であり、最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値は 50 日（IQR 17; 185）であった。47 個の DSA が確認され、治療開始時に 45 個の DSA が存在し、2 個は治療開始後に確認された *de novo* DSA であった。クラス II 抗体が 47 個中 40 個、初期の MFI 中央値はクラス I 抗体が 4200（IQR 2000; 5400）クラス II 抗体が 5200（IQR 2400;

10900）であった。治療開始時に DSA 陽性の 16 例中 11 例が 6 ヵ月時点で生存しており、11 例中 3 例（27%）で 6 ヵ月以内に DSA が消失し、これらの 3 例のうち 2 例はクラス II 抗体のみが陽性、1 例はクラス I 抗体とクラス II 抗体が陽性であった。全例で、治療前に possible AMR の要件を満たしており、治療開始日から全ての DSA が消失した日までの期間中央値は 43 日（範囲 16～151 日）で、DSA が完全に消失した症例では、DSA が持続した症例よりも、移植日から治療開始日の期間が短い傾向（移植日から治療開始日までの期間の中央値 82 日、範囲 22～90 日と 704 日、範囲 110～1116 日）にあり、また、クラス I 抗体とクラス II 抗体の 6 ヵ月時点の消失に差（67% と 33%、p=0.18）が無かったことが報告されている。

スイスの症例報告 [17]において、両肺移植を実施した患者で、移植前の Luminex により DSA クラス II 抗体（DR17、MFI が 1783）を 1 個認め（MFI が 500 を超える DSA）、FCXM は陰性であり、移植 7 日目に、急速に進行する低酸素血症を伴う呼吸困難を発現したが、人工呼吸器や ECMO によるサポートは不要であり、胸部 X 線では、新たな両側間質性肺浸潤を認め、移植 7 日目、9 日目及び 13 日目に、T/B-FCXM 陽性を認め、Luminex で、クラス I（A24 及び B8）及びクラス II（DR17 及び DQ2）に対する DSA の増加を認め、移植 8 日目にエクリズマブ（600 mg、1 回投与）とメチルプレドニゾロン（250 mg）を投与、IVIG（2g/kg）を 3 週間投与し、移植 28 日目に本薬（375 mg/m^2、1 回投与）を投与した。エクリズマブ投与後 48 時間以内の終末補体遮断（>97%阻害）は、補体カスケード（補体活性化の古典経路、代替経路及びレクチン経路）の機能分析により確認され、酸素要求量は、エクリズマブ投与後 24 時間以内に急速に減少し、移植 14 日目までに酸素療法を中止し、DSA は、移植 41 日目までに MFI が 2000 未満に低下し、その後も 2000 未満を維持したことが報告されている。

ドイツで実施された後方視的試験 [46]において、肺移植を実施した小児患者（18 歳未満）で早期 DSA（early DSA 以下、eDSA）を認めた 66 例（765 例中 66 例、9%）について、IVIG による治療を実施した群（IVIG 治療実施群、27 例、41%）と eDSA を認めなかった群（未実施群、38 例、57%）について比較検討された、1 例（移植 1 週間後に eDSA を認め、移植 3 年後に CLAD を発現、生存を確認）は血漿交換と本薬のみの治療が実施されたため解析から除外された。eDSA は、肺移植後の初期数週間で検出された既存抗体又は *de novo* DSA とし、DSA 消失は、治療開始後に Luminex（MFI が 1000 を超える場合に陽性）による検査で 2 回連続して DSA を認めなかった場合とし、再発現は、一旦消失した DSA が新たに陽性となった場合とした。ABMR 治療は、2013 年に、血漿交換と本薬（1 回投与）の治療プロトコルを IVIG の治療プロトコルに変更し、様々な種類の IVIG が投与されたが、IgA 濃縮及び IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン（IgGAM）が IgA 及び IgM による追加の免疫調節及び抗菌効果のために、多くの症例で使用された。2014 年初旬から、小児肺移植患者の eDSA を治療するための IVIG 製剤を IgGAM とし、治療は、eDSA（possible subclinical AMR）の血清学的所見を認める小児患者に対して先制的に実施された。eDSA 及び急性拒絶反応が原因と想定される移植肺機能不全を示した患者を possible clinical AMR とし、若年者（11 歳未満）で定期的に生検を実施していないため definite clinical AMR の診断は実施しなかった。治療の開始は、eDSA と移植した肺の機能障害の存在に基づいて決定した。eDSA に対する治療は、eDSA が検出された直後に開始し、2017 年 4 月までは本薬を全例で投与し、2017 年 4 月以降は、移植した肺の機能不全を認める症例又は後方視的に LCT が陽性の症例のみに投与した。2019 年 3 月現在、possible subclinical AMR の症例に対し、IVIG（2 g/kg）の初期投与とその後 IVIG（0.5 g/kg）を 4 週間毎に投与し、possible clinical AMR の症例又は LCT が陽性の症例に対して、IVIG 初回投与の前に血漿交換（3～5 回）を実施し、IVIG 初回投与後に本薬（375 mg/m^2、1 回投与）を投与した。全例において、eDSA の消失まで又は 6 ヵ月間 IVIG 投与を継続し、治療終了時までに eDSA が消失しなかった症例では、外来で追跡された。2 例（7%）で既存抗体を認め、25 例（93%）が *de novo* 抗体であった。既存抗体陽性の 2 例では、移植後に、別の HLA 抗原に対する *de novo* DSA を発現した。13 例（48%）では、移植した肺の機能不全を認めず eDSA を認め（possible subclinical AMR）、14 例（52%）では、

eDSA と移植した肺の機能不全を認め（possible clinical AMR）、この 14 例では、移植した肺の機能不全の診断と同時に eDSA が検出された。小児患者では、既存抗体の発現率が低く（p=0.052）、possible clinical AMR の頻度が高かった（p<0.01）。治療期間中央値は 2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）であり、治療が完了した 26 例中 25 例（96%）で eDSA 消失を認めた。25 例中 3 例で同じ eDSA が再度発現した。また、新たな eDSA の発現は認めなかった。eDSA のクラス I 抗体又はクラス II 抗体（p=0.77）、既存 eDSA 又は *de novo* eDSA の存在（p=0.77）、2 種類以上の HLA 抗原に対する eDSA の存在（p=0.38）、累積 MFI が 5000 を超える場合（p=0.65）、possible clinical AMR（p=0.51）診断の有無及び本薬使用の有無（p=0.92）で層別化した場合、DSA 消失について異なる傾向はなかったことが報告されている。

日本の後方視的試験[47]で、肺移植患者 196 例のうち、8 例（4.1%）の ABMR が ISHLT コンセンサスレポートの基準により、clinically definite AMR、probable AMR 又は possible AMR と診断され、LABScreen Single Antigen assay により検出可能な DSA（MFI>1000）を認めた場合、本薬を含む治療が実施され、ABMR と移植肺機能不全と診断した後、高用量のメチルプレドニゾロン、IVIG、血漿交換、本薬（375 mg/m^2、1 回投与）又は ATG を患者の状態により投与した。8 例中 2 例（25%）は clinically definite AMR と診断され、6 例（75%）は possible AMR と診断され、20 個の DSA を認め、19 個が *de novo* DSA、1 個が既存抗体であり、治療開始時点の最大 MFI 値の中央値は、DSA のクラス I 抗体が 4335（範囲 1206～12177）、DSA のクラス II 抗体が 5414（範囲 2297～23079）であった。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、5 例（62.5%）がメチルプレドニゾロンパルス療法を実施し、全例で IVIG と血漿交換を実施し、1 例（12.5%）に対して ATG を投与し、DSA の MFI の低下（<2000）が 3 例で認められことが報告されている。

アメリカの後方視的試験[48]で、肺移植後に ABMR を発現した 55 例に対して ATG、ボルテゾミブ、本薬、IVIG 及び／又は血漿交換による治療が実施された。最も多く使用された治療法は、IVIG、血漿交換及び本薬（27 例、49.1%）による治療で、その次に IVIG 及び血漿交換による治療であり（15 例、27.3%）、アレムツズマブ及びエクリズマブは投与されなかった。51 例（93%）に対して血漿交換が実施され、1 サイクルあたりの実施数中央値が 4 回（3～5 回）であった。IVIG が血漿交換と併用して投与された場合、70%以上で血漿交換後に IVIG が投与され、入院時の IVIG 投与数中央値は 4（IQR 3; 5）回であり、理想体重に基づいて 1 g/kg/回が投与された。本薬（375 mg/m^2）は血漿交換と IVIG の完了後に投与され、本薬を 2 回投与した症例では、初回投与の 2 週間後に 2 回目が投与された。ボルテゾミブの投与量は 1.3 mg/m^2 で、入院中の投与量中央値は 3 mg（IQR 2.5; 4）であった。移植時のフローサイトメトリーIgG クロスマッチは、43 例（78%）で陰性で、移植時に DSA の評価は行われなかった。ABMR 治療開始時点で、43 例が DSA 陽性で、37 例（86%）で治療後に DSA の低下を認めた。DSA 陽性の 28 例に対して、ABMR 治療として IVIG、血漿交換及び本薬による治療が行われ、1 例で ATG が投与された。28 例中 24 例（86%）で DSA が低下し、1 例の DSA は、治療後の MFI 値が当初安定していたが、その後再上昇し、3 例では死亡により DSA の傾向が評価できなかった。DSA 陽性の 11 例に対して IVIG 及び／又は血漿交換による治療が実施され、9 例（82%）で DSA の低下を認め、DSA の低下を認めなかった 2 例では MFI の上昇を認め、そのうち 1 例は感染症が併存していたことから、本薬を投与できなかった。DSA 陽性で、IVIG 及び／又は血漿交換とボルテゾミブを投与した 4 例では、全例で DSA の低下を認め、3 例で DSA が消失し、1 例は MFI が低下しその後安定していたことが報告されている。

(9)　ABMR 治療　膵移植

日本での本薬に関する使用実態調査[18]において、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに DSA 制御を目的とした脱感作療法及び ABMR に対する治療として本薬投与を行った経験のある 3 施設 4 例に関し、有効性、安全性に関する二次調査を後方視的に行った。症例 1

は膵臓移植、症例 2、症例 3 及び症例 4 は膵腎同時移植であった。移植前の、T 細胞ダイレクトクロスマッチは全例で陰性であり、症例 2 はフローPRA のクラス II 抗体、症例 4 がフローPRA のクラス I 抗体が陽性（7.53%）であったが、FCXM はともに陰性であり、DSA は全例で陰性であった。拒絶反応発現後の Luminex 法による抗 HLA 抗体の Single antigen assay では、全例で拒絶反応発現後に DSA のクラス II 抗体が陽性化した。症例 3 と症例 4 で DSA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体がともに陽性化した。ABMR に対する治療として、本薬は、症例 1 に 50 mg/m^2（81 mg/body）を拒絶反応発現 9 日後に 1 回投与、その他の 3 例では 200 mg/body を 1 回投与されており、拒絶反応発現後から本薬投与までの期間は、症例 2 で 7 日、症例 3 で 20 日、症例 4 で 1 日であった。症例 2 を除く残りの 3 例でグラフトが喪失した。Luminex 法による抗 HLA 抗体の Single antigen assay について、症例 1 では拒絶反応発現後に DSA のクラス II 抗体の MFI が低下する傾向にあり、症例 2 では、拒絶反応発現後の陽陰性に変化はなく、症例 3 の DSA のクラス I 抗体と症例 4 の DSA のクラス I 抗体及び DSA のクラス II 抗体は拒絶反応発現時に陰性であったが陽性化し、症例 3 の DSA のクラス II 抗体は陽性で変化はなかったことが報告されている。

フランスの症例報告 [49]において、膵島移植を実施した患者で、移植前の ELISA 法による抗 HLA 抗体検査では、クラス I 抗体及びクラス II 抗体いずれも陰性であり、移植前の CDCXM も陰性であったが、膵島移植から 2 年後にクラス II 抗体の陽性を認めたが、臨床症状の変化は認めず、CDCXM でも陰性であったが、24 ヵ月から 42 ヵ月の間に、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体が陽性となり、血漿 C-ペプチドに変化はなかったが、HbA1c の悪化を認め、膵島に対する自己抗体（GAD65 又は IA2）は検出されず、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体のみ認められ、この時点で、Luminex を用いて、DR17 及び DR18 が共有する「16 HFR」エピトープに対する抗体と、DQ2 を除く HLA-DQ が保有するエピトープに対する抗体が確認された。ドナーが有する DQA1 * 0101 又は DQA1 * 0505 に対する抗体は認めなかった。膵島に対する ABMR と一致し、DQ5 及び DQ7 を発現し、‘47VY＝non DQ2’エピトープを有することから、本薬（375 mg/m^2）及び IVIG（1 g/kg）による治療を行い、2 週間後に再度治療した。2 回目の治療から 1 週間後の ELISA 法では、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体が陰性になり、本薬治療の 6 ヵ月後において、ELISA 法では陰性を示したが、Luminex では、DR17 と DR18 に対する抗体は陽性で、‘47VY＝non DQ2’を有する HLA-DQ に対する抗体は弱陽性であった。‘47VY＝non DQ2’を有する DQ9 に対する抗体は、膵島移植 29 ヵ月から 36 ヵ月の間に上昇し、本薬の最初の治療コース後 1 週間で低下し、2 回目の治療コース後に再び上昇し、その後低下したことが報告されている（表 2.7.2.3.4-8）。

表 2.7.2.3.4-8　ABMR 診断時及び ABMR 治療後の DSA の累積 MFI

移植後の時期（月）	クラス II に対する IgG 抗体 ELISA 法	クラス II に対する IgG 抗体 Luminex スクリーニング検査	抗 HLA 抗体のクラス II 抗体に対する Single Antigen Luminex スクリーニング検査
0（2003/8/7）	陰性	Bead 3: 5505–Bead 5: 1891	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2607
12（2005/8/8）	陰性	Bead 3: 3758–Bead 5: 1221	DR17 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2416
24（2006/8/22）	陽性 0.345/0.203 = 0.142	Bead 3: 5870–Bead 5: 1565	DR17 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2421
29（2007/1/16）	陽性 0.309/0.148 = 0.161	Bead 3: 5494–Bead 5: 1804	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2998
34（2007/6/20）	陽性 0.607/0.394 = 0.213	Bead 3: 7923–Bead 5: 2576	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 3002
36（2007/10/10）	陽性 0.260/0.173 = 0.087	Bead 3: 7998–Bead 5: 3128	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 3075
臨床的な臓器機能の低下			
42（2008/4/11）	陽性 0.625/0.303 = 0.322		
（2008/4/18） 初回治療 IVIG+本薬			
（2008/4/24）	陽性 0.413/0.326 = 0.087	Bead 3: 5407–Bead 5: 2135	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2144
45（2008/5/5） 2 回目治療 IVIG+本薬	陽性 0.181/0.156 = 0.025	Bead 3: 8243–Bead 5: 2814	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 2727 DQ9: 2266
（2008/5/14）	陰性	Bead 3: 6120–Bead 5: 2695	
48（2008/8/6）	陰性	Bead 3: 6917–Bead 5: 2011	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 1874
51（2008/11/17）	陰性	Bead 3: 6198–Bead 5: 1580	DR17, DR18 ‘47VY = non-DQ2’ epitope DQ9: 1662

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ELISA, 酵素結合免疫吸着法; IVIG, 静注免疫グロブリン.

(10)　ABMR 治療　小腸移植

日本において実施された本薬の使用実態調査[8)]において、医療機関における DSA 陽性例に対する臓器移植の実施状況、DSA 検査や ABMR 治療のプロトコル及び ABMR 治療における本薬の使用状況に関する調査結果（一次調査）に基づき、一次調査で ABMR 治療において本薬を使用した小腸移植の 1 例について二次調査が行われた。初回移植 5 年 10 ヵ月後に慢性拒絶反応にてグラフトを摘出、腸管不全関連肝障害を併発し、7 年 6 ヵ月後に DSA 陰性であったことから脱感作治療を実施せず再移植し、6 ヵ月及び 1 年後に急性拒絶反応に対し ATG を使用した。6 ヵ月後の急性拒絶反応の病理所見では ABMR の所見を認めなかったが、1 年後の急性拒絶反応も急性の TCMR の診断だったが、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 が陰性化した。再移植 1 年 9 ヵ月後のストマ閉鎖の前に、ABMR 治療目的に本薬を投与（用法・用量不明）し、再移植 3 年 4 ヵ月後に DSA が再度陽性化し（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（1.3 mg/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。その後、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、DSA が陽性だったため、再移植 3 年 7 ヵ月後に、治療目的で本薬（200 mg/body）を 1 回使用した。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）にグラフトが摘出されたことが報告されている。

中国の症例報告[19]において、小腸移植の 12 年後に遅発性の ABMR を発現し、CCs、タクロリムスの増量と ATG（1.5 mg/kg、7 日間投与）により治療したが効果を認めず、ELISA 法により抗 HLA 抗体のクラス I 抗体とクラス II 抗体が陽性で、Luminex では DQ9（MFI 14893）及び DR9（MFI 3139）の DSA を認め、DQ7（MFI 7938）、DQ8（MFI 7932）、DQ2（MFI 3055）及び DR53（MFI 5863）に対する non-DSA を認めたことから、ABMR を疑い、本薬（375 mg/m^2）の 1 回投与と IVIG（100 mg/kg/日）を 3 週間投与し、MMF を追加した。本薬と IVIG による治療後 3 週間で有意な改善を認め、本薬の 2 回目投与を行い、その後タクロリムスと MMF（1500 mg/日）を投与し、DSA 及び抗 HLA 抗体は治療後に MFI が低下し、DSA は、DQ9 が MFI 1982 に、DR9 は MFI が 1000 未満となり、non-DSA は DQ7（MFI 1601）、DQ8（MFI 1640）、DQ2（MFI 1287）及び DR53（MFI 1363）で、MFI が低下したことが報告されている。

2.7.2.3.5　抗 A/抗 B 抗体の推移

IDEC-C2B8-T3 試験で、ABO 血液型不適合移植の 4 例と、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 例について抗 A/抗 B 抗体価（IgM 及び IgG）を経時的に測定し、抗体価が上昇する傾向を認めず、不変又は近接する倍率への主に低下のみが確認された。

また、以下に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植に関する公表論文において、本薬を含む脱感作を実施した場合の、抗 A/抗 B 抗体の推移に関する報告を示す。なお、ABMR 治療における抗 A/抗 B 抗体の推移に関する報告は確認できなかった。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植において、症例による推移のばらつきも認められるが、脱感作により本薬を投与することで、抗 A/抗 B 抗体の抗体価が認められ移植が実施されていることから、本薬の B 細胞傷害作用による抗体産生細胞への B 細胞の分化抑制に伴い、抗体産生抑制の目的は達成されていると考える。

(1)　脱感作　心移植

スウェーデンの症例報告[50]で、小児患者における心移植において、移植前の B 細胞及び T 細胞に対する細胞傷害スクリーニング検査及び PRA（クラス I 抗体及びクラス II 抗体）が 100%（PRA）陽性であり、無作為の試験細胞ドナーに対する細胞傷害性抗体価が 2048 倍であったため、移植 21 日前から、MMF（40 mg/kg/日）及び IVIG（0.5 g/kg/日）と、低分子量ヘパリン及び protein-A immunoadsorption（以下、PAIA）を 5 回実施し、治療開始の 10 日後、無作為の試験細胞ドナーに対する細胞傷害性抗体価が 6 分の 1 に低下したが、3 日後に 3 倍に増加し、タクロリムス（0.15 mg/kg/日）及びプレドニゾロン（2 mg/kg/日）を移植 7 日前に開始し、本薬（375 mg/m^2）を 1 回投与した。PAIA（合計 4 回）の 2 回目のセッション開始時に ABO 血液型適合移植を依頼し、PAIA のセッション終了の 5 日後に IVIG を投与し、ドナー血液型 A1 の心移植を実施した。ドナーの HLA 型（HLA-A*11,24;B*15,51;DRB1*04,14）は、患者の HLA 抗原（HLA-A*11,30;B*13,51;DRB1*07,14）の 3 つと一致し、ドナー赤血球に対する IgM 抗体価（直接凝集試験）及び IgG 抗体価（間接凝集試験、ゲルカード試験）は、それぞれ 32 倍と 2 倍であった。心肺バイパス中に Sequestra 1000 により血漿交換を 1 回（血漿量の 3 倍）実施し、血液型 A_1 に対する残りの抗体を除去したが、細胞傷害性ドナー特異的クロスマッチでは B 細胞陽性であった。移植前の脱感作

により、ドナーのリンパ球に対する抗体価が 128 倍から 16 倍に、ドナーの血液型 A_1 抗原に対する抗体価が 256 倍から 0 に低下した。移植後、TCMR Grade 3A、Grade 4 の抗体関連型血管性拒絶反応、TCMR Grade 3A と拒絶反応を 3 回認めたが、治療により改善した。移植 16 ヵ月後の DSA が低力価で存在し、赤血球に対して 1 倍～4 倍、及びリンパ球に対して 4 倍～16 倍であり、細胞傷害性の PRA が陽性で、B 細胞 PRA が 72%、T 細胞 PRA が 50%で、PRA スクリーニング検査が陽性で、クラス I 抗体が 85%、クラス II 抗体が 80%であったことが報告されている。

(2)　脱感作　肺移植

ドイツの症例報告 [5]で、血液型 AB のドナー肺が血液型 O のレシピエントに提供された ABO 血液型不適合両肺移植において、HLA タイピングはドナーが A11、A26、B7、B39、DR7 及び DR15、レシピエントが A11、B35、B44、DR13 及び DR15 であった。ドナー脾細胞をレシピエントの血漿と混合した CDCXM は、移植時が陰性であった。移植前の処置時間が約 8 時間で、新鮮凍結血漿（抗 HLA 抗体未実施）による血漿交換を 1 回、本薬（500 mg、330 mg/m^2）及びメチルプレドニゾロン（1000 mg）を投与し、心肺バイパスを用いて両肺移植を実施し、体外循環で IVIG（2 g/kg）を投与した。血漿交換前の検体と移植直後の検体を比較した場合、脱感作により、抗 A/抗 B 抗体を非常に低い抗体価に低下させた。免疫抑制療法として、ABO 血液型適合肺移植と同様に、メチルプレドニゾロン（初期は高用量治療として、移植 2 日後の 1 mg/kg/日から 21 日後の維持用量 0.1 mg/kg/日まで漸減）、MMF（1000 mg を 1 日 2 回）及びタクロリムス（トラフ値を 12～16 ng/mL に調整）を投与し、血漿交換を抗 A/抗 B 抗体免疫吸着カラム（Glycorex）による処置に切り替え、それぞれの抗体価を 1:16 以下に低下させ、移植 13 日後以降、追加の血漿交換又は免疫吸着治療は不要であった。移植後の PRA は、移植 30 日後（LCT）、移植 50 日後（ELISA）及び移植 61 日後（ELISA）で陰性であったことが報告されている。

イギリスからの症例報告 [6]で、嚢胞性線維症の 24 歳女性に両肺移植が実施された。移植前の血漿中の IgM 濃度は 1.3 g/L（正常範囲 0.5～1.9 g/L）で、総 IgG は 30.2 g/L（6～16 g/L）であり、IgG の増加はポリクローナルであり、慢性感染に対する反応と一致した。移植前に、シクロスポリンとアザチオプリンを投与し、心肺バイパスを使用して両側肺移植を実施した。ドナーの血液型が A 型（A1）であったが、移植術中にレシピエントの血液型が O 型（グループ O）であることが判明し（当初は A 型）、この段階で、ドナーの肺が移植されており、心肺バイパスから離脱し、メチルプレドニゾロン（20 mg/kg）が投与されていた。直ちに血漿交換を実施し、免疫抑制療法としてシクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロンの投与が計画されていたがアザチオプリンを MMF に変更し、血漿交換終了後に ATG（2 mg/kg/日、3 日間）投与を導入療法として実施した。血漿交換は、移植 1 日後と 2 日後に実施し、3 回目の血漿交換交換（移植 2 日後）後、IVIG（0.4 g/kg）を投与し、免疫吸着療法を移植 3、4、6、9 及び 12 日後に実施した。本薬（11 mg/kg）を移植 3 日後と 11 日後に投与し、IVIG を移植 4 日後と移植 12 日後に再投与した。抗 A 抗体の総 IgM 及び IgG、並びに抗 A 抗体の IgG を測定し、移植前の総 IgM 及び IgG と IgG の抗体価はそれぞれ 256 倍であり、初回血漿交換実施後は総 IgM 及び IgG が 32 倍で、IgG が 16 倍であった。免疫抑制療法は、シクロスポリン（12 時間トラフ値、質量分析による全血中 250 ng/mL）、MMI（1.5 g、1 日 2 回、その後、1 g を 1 日 2 回に減量し、白血球数>3.5×109/L を維持）及びプレドニゾロン（感染リスク増加の懸念から、プレドニゾロンは初期用量の 1 mg/kg/日を移植 14 日後までに漸減・中止）とし、移植 1 日後から血栓塞栓症の予防としてダルテパリン（50 u/kg/日）を投与した。移植後の経過は順調で、移植 46 日後に TCMR の推定診断がなされたが、抗 A 抗体価は上昇せず、CCs 治療で改善した。移植 128 日後の経過は良好であり、免疫グロブリン濃度は正常範囲内で、IgG が 11.1 g/L 及び IgM が 0.7 g/L であったが、抗 A 抗体の IgG の抗体価は 16 倍と低いままであった。移植前の抗 B 抗体の IgG 抗体価は 32 であった

が初回血漿交換後に 4 倍に低下し、移植 128 日目後も 4 倍のままであったことが報告されている。

(3)　脱感作　膵移植

日本で実施された ABO 血液型不適合生体膵腎同時移植について、6 例の成績が報告[51]されており、脱感作として、移植前に二重ろ過血漿交換を 3 回、血漿交換を 1 回実施し、初期の 1 例はシクロホスファミドと脾摘、その後の 2 例は MMF の先行投与と脾摘、残りの 3 例は MMF の先行投与と本薬 200 mg を投与し、抗 A/抗 B 抗体を 8 倍以下にすることを目標とした。免疫抑制療法は、タクロリムス、MMF、CCs 及びバシリキシマブを投与した。移植前の IgM の抗体価は、32 倍が 5 例、8 倍が 1 例、IgG の抗体価は 256 倍が 2 例、128 倍、64 倍、32 倍及び 8 倍がそれぞれ 1 例であったが、脾摘又は本剤投与後に低下し、二重ろ過血漿交換又は血漿交換により、移植前に 8 倍以下になったことが報告されている。

スウェーデンの症例報告[7]において、ABO 血液型不適合の膵腎同時移植（A1 から O への移植）を実施し、ベースラインの同種凝集素力価が 1:4 で、CDCXM 及び FCXM が陰性、0 から 53 日目の血清サンプルで、Luminex assay を実施し、DSA が陰性であった。移植前に血漿交換を 1 セッション実施し、その後抗原特異的免疫吸着を実施し、本薬（375 mg/m^2）を移植日に投与した。バシリキシマブ（20 mg）を移植日と移植 4 日後に導入療法として投与し、免疫抑制療法として、タクロリムス（12 時間の目標トラフ値 10～12ng/ml）、MMF（12 時間の目標 AUC 30～50 mg/L･h）及び CCs を投与した。抗原特異的免疫吸着を移植日と移植 1 日後に実施し、その後、同種凝集素の力価が 0 になった。移植 6 日目に同種凝集素力価が上昇し、抗原特異的免疫吸着を連日実施し、CD20 陽性 B 細胞の枯渇が不完全であり、移植 7 日後に本薬の 2 回目投与が行われ、B 細胞の完全な枯渇を認めたが、同種凝集素力価は移植 9 日後に 1:32 に上昇し、C 反応性タンパク質の急速な増加を伴う急性の腹痛を認め、再手術により、移植臓器の外科的合併症が回復し、術中の腎生検で、炎症細胞を含む血管拡張、間質内のマクロファージ及び尿細管周囲の C4d 沈着を伴う尿細管周囲毛細血管炎を認めた。Luminex assay で、DSA を認めず、移植 10 日後にエクリズマブ（600 mg）を投与し、移植 11 日目に古典的補体経路の値が 0%に低下し､2 回目かつ最終のエクリズマブ（600 mg）投与は移植 14 日後に行われ、古典的補体経路の値が 20%に上昇した。移植 18 日後に、古典的補体経路の値が正常範囲まで上昇し､抗原特異的免疫吸着を移植 25 日後に中止した。3 ヵ月後、腎生検、膵臓の十二指腸結合部に拒絶反応を認めず、6 ヵ月間の追跡で、血漿クレアチニンが 77 µmol/L、シスタチン C の糸球体濾過量（glomerular filtration rate、GFR）が 106 mL/分/1.73m^2、HbA1c が 37 mmol/mol、経口耐糖能が正常であることを確認したことが報告されている。

(4)　脱感作　小腸移植

中国の症例報告[9]で、16 歳の女性が上腸間膜動脈血栓症に続発する重度の腸梗塞と診断され、十二指腸の第 3 部（水平部）と第 4 部（上行部）、小腸全体、上行及び近位横行結腸を除去する必要があり、術後生体移植候補とされ、血液型 A であり、近親に ABO 血液型が同一又は適合の血縁者がいなかったため、血液型 AB の 46 歳の父親をドナーとし ABO 血液型不適合移植が実施された。ドナーとレシピエントは､3 つの HLA 遺伝子座（ドナー A2、26; B7、35; DR1、11 及びレシピエント A2、11; B8、35; DR9、11）が一致し、レシピエントの移植前 PRA は 2.5%で、抗 B 抗体の抗体価は 1:64 であり、CDCXM は陰性であった。B7 に対する DSA は、Luminex single antigen assay により MFI が 1450 であり、また、B13、B67 及び B61 に対する non-DSA の MFI が、それぞれ 1629、1272 及び 1220 であった。脱感作として、移植 20 日前に本薬（375 mg/m^2、1 回）を投与し、移植時の抗 B 抗体の抗体価の目標を 1:4 以下とし、移植の 7、5、3 及び 1 日前に二重ろ過法による血漿交換を行い、各血漿交換の直後に、IVIG（0.1 g/kg）を投与した。導入療法として、ATG（1.5 mg/kg/日）を移植 2

日前に開始し、移植 2 日後まで継続した。抗 B 抗体の抗体価は血漿交換後に低下し、移植日は 1:1 まで低下した。また、移植時に脾臓を摘出し、移植後の免疫抑制療法は、タクロリムス（目標トラフ値　最初の 6 ヵ月間 20～25 ng/mL、次の 6 ヵ月間 15～20 ng/mL、その後は 10～15 ng/mL）とプレドニゾンを投与した。移植 5 日後に遠位結腸及び回腸吻合からの過剰な出血が顕著で、内視鏡検査でクリップを配置すること制御でき、移植 2 週間後に軽度の急性拒絶反応を 1 回認め、CCs 投与と ATG の短期投与で改善した。胃排出が遅れたため、完全に完全静脈栄養を中止し、移植 60 日後に通常の食事にした。その後は、完全静脈栄養、追加の非経口栄養及び点滴は不要であった。移植 3 ヵ月後に、体液貯留による腹腔内膿瘍を認め、回復による外科的ドレナージの後に回復し、術後期間に他の局所的な感染は認めなかった。抗 B 抗体の抗体価は、追加の血漿交換をせずに 1:4 を維持し、B7 に対する DSA は、移植 10 ヵ月後に MFI が 500 未満に低下した。回腸造瘻術は、移植後 12 ヵ月で元に戻した。1 年後、排便回数は 1 日 1～3 回に安定し、血清アルブミン、ビタミン B12 及びヘモグロビンは正常範囲内で、サイトメガロウイルスとエプスタインバー ウイルスの PCR 検査は、陰性であった。左肺の局所的な薄い壁の空洞が存在したが安定しており、2 年間の追跡で、患者は完全静脈栄養から離脱し、5.0 kg の体重増加を示したことが報告されている。

中国からの症例報告[52)]で、17 歳の女性（体重 40.5 kg、血液型 A Rh+）で、抗 B 抗体の抗体価が 1:64 で、急性びまん性腹膜炎と腸間膜動脈血栓症の後、小腸と結腸の部分切除を受けた。ドナーはレシピエントの父親（43 歳、血液型 AB 型）であった。本薬は、移植 18 日前に投与し、二重ろ過法による血漿交換を移植 9 日前に開始して計 4 回実施し、血中の IgM 抗体価は 1:1 に低下した。抗 B 抗体の IgM の抗体価は、移植後 1～7 日後までは 1:4 を維持し、移植 4 ヵ月後は<1:4 であった。大腸内視鏡検査及び病理学的検査により、移植された小腸粘膜でわずかな腫脹を認めたが、びらんや潰瘍は認めず、粘膜絨毛が正常であり、辺縁粘膜に充血を認め、軽度の拒絶反応を示したため、ATG（100 mg）を投与し、水分補給と栄養補助を行い、電解質バランスを改善した。治療後、大腸内視鏡検査と病理検査を再度実施し、軽度の拒絶反応は改善した。65 日間入院し、急性拒絶反応は認めなかったことが報告されている。

2.7.2.3.6　抗 non-HLA 抗体の推移

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験における抗 non-HLA 抗体の推移について、IDEC-C2B8-T2 試験では移植前の脱感作時に本薬を投与した ABMR の抑制、IDEC-C2B8-T3 試験では、ABMR 治療時に本薬を投与した ABMR 治療と、本薬の投与タイミングが異なるが、抗 non-HLA 抗体の推移については、症例毎のバラつきが認められた。

IDEC-C2B8-T2 試験において、腎臓移植に関連するとされている MICA、AGRN、AGT 大及び CXCL9、また、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が、その原因については不明である。

IDEC-C2B8-T3 試験において、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なかった。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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
ABMR/AMR	antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
AGRN	Agrin	LABScreen Autoantibody の Agrin に対する Antigen ID
AGT	Angiotensinogen	LABScreen Autoantibody の Angiotensinogen に対する Antigen ID
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
AURKA	Aurora kinase A-interacting protein	LABScreen Autoantibody の Aurora kinase A-interacting protein に対する Antigen ID
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
BXM	basiliximab（genetical recombination）	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
CCs	Corticosteroids	副腎皮質ホルモン剤
CD20	cluster of differentiation 20	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
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
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CSA	Cyclosporine	シクロスポリン
cPRA	calculated PRA	-
CXCL9	C-X-C motif chemokine 9	LABScreen Autoantibody の C-X-C motif chemokine 9 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

略語	英名	和名及び定義
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バー・ウイルス
eGFR/GFR	estimate glomerular filtration rate/ glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量/ 糸球体濾過量
EIF2A	Eukaryotic translation initiation factor 2A	LABScreen Autoantibody の Eukaryotic translation initiation factor 2A に対する Antigen ID
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
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
FEV1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
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
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
HBc	hepatitis B core (antigen)	B 型肝炎ウイルスコア（抗原）
HBs	hepatitis B surface (antigen/antibody)	B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
ICFA	immunocomplex capture fluorescence analysis	-
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgGAM	IgA- and IgM-enriched human immunoglobulin	IgA 及び IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン

略語	英名	和名及び定義
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IQR	interquartile range	四分位範囲
ISHLT	The International Society for Heart and Lung Transplantation	国際心肺移植学会
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
LCT	lymphocyte cytotoxicity test	リンパ球細胞傷害試験
LMNA	Prelamin-A/C	LABScreen Autoantibody の Prelamin-A/C に対する Antigen ID
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities terminology/Japan	国際医薬用語集日本語版
MELD	model for end stage liver disease	-
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
MP	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
mTOR	mechanistic target of rapamycin (inhibitor)	mTOR（阻害剤）
Myosin	Myosin-binding protein C, cardiac-type	LABScreen Autoantibody の Myosin-binding protein C, cardiac-type に対する Antigen ID
NF-MACE	Non-fatal major adverse cardiovascular event	非致死的主要有害心イベント
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原
pAMR	Pathological ABMR	病理学的な ABMR
PECR	Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase	LABScreen Autoantibody の Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase に対する Antigen ID
PELD	pediatric end-stage liver disease	-
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

略語	英名	和名及び定義
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
PSL	prednisolone/ prednisone	プレドニゾロン/プレドニゾン
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PTCR	percutaneous transluminal coronary recanalization	経皮経管的冠動脈血栓溶解療法
QOL	quality of life	生活の質
REG3A	Regenerating islet-derived protein 3-alpha	LABScreen Autoantibody の Regenerating islet-derived protein 3-alpha に対する Antigen ID
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
TCMR	T cell-mediated rejection	T 細胞関連型拒絶反応
TNFA	Tumor necrosis factor	LABScreen Autoantibody の Tumor necrosis factor に対する Antigen ID
TPN	total parenteral nutrition	中心静脈栄養
TUBA1B	Tubulin alpha-1B chain	LABScreen Autoantibody の Tubulin alpha-1B chain に対する Antigen ID
VC	vital capacity	肺活量
VIM	Vimentin	LABScreen Autoantibody の Vimentin に対する Antigen ID
XM	crossmatch (test)	クロスマッチ（検査）
%PRA	percentage PRA	パーセンテージ PRA

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要　「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」 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 7
2.7.3.1.2　重要な試験デザインの特徴の考察 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1　試験対象集団 28
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 50
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 51
2.7.3.5.1　効果の持続 51
2.7.3.5.2　耐薬性 52
2.7.3.6　付録 53

2.7.3　臨床的有効性の概要　「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」

2.7.3.1 背景及び概観

本製造販売承認事項一部変更承認申請は、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」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。

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」の有効性及び安全性について、国内で実施した「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）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「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、及び国内外の公表文献を参考資料として含めた。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験は、抗ドナー特異的抗体（donor-specific antibody、以下、DSA）陽性及びヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、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）（以下、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、多施設共同試験である。

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。全例おいて、移植 14 日前から、ミコフェノール酸 モフェチル（1500 mg/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

（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[57]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）時点の抗体関連型拒絶反応（antibody mediated rejection、以下、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とし、その他の評価として、免疫グロブリン（immunoglobulin、以下、Ig）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）、抗非ヒト白血球抗原（non-human leukocyte antigen、以下、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。

2019 年 4 月 18 日に最初の被験者の同意を取得し、2021 年 9 月 2 日に最後の被験者の最終観察を完了した。

2.　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

本薬の ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
使用実態調査 （日本）[1]	肝	DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）	・本薬：287±159 mg、体表面積換算 319（50～916）mg/m^2。 ・脱感作時に、タクロリムス、MMF、IVIG、MP、ミゾリビン又は血漿交換を併用。	有効性 安全性
使用実態調査 （日本）[8]	小腸	DSA 陽性の脳死小腸移植の女性（27 歳）1 例	・本薬：500 mg/回を移植 10 日前、移植 2 日後に投与。 ・血漿交換：移植日と移植 2 日後に実施。 ・ダクリズマブを移植日に投与。 ・IVIG：移植 1 日後から 5 g/回を 20 回投与。	有効性 安全性
特定臨床研究 （日本）[20]	肝、心、膵	DSA 陽性の肝移植（4 例）、心移植（1 例）、膵移植（4 例）の成人患者（年齢中央値 48 歳、範囲 35 歳～66 歳）	・本薬：本薬 375 mg/m^2 又は 500 mg/回を 1 回、あるいは 500 mg/回と 150 mg/回を 2 回投与。 ・脱感作として PSL、CNI、MMF、BXM 及び血漿交換を併用。 ・免疫抑制療法として PSL、CNI、MMF、IVIG、mTOR、ATG、BXM を投与。	有効性 安全性
後方視的試験 （韓国）[21]	肝	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 比較対照：CDCXM 陰性 219 例	・本薬：移植 3 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・血漿交換：移植 1 週間前に 2 回又は 3 回実施。 ・移植と本薬投与の期間が十分に確保できなかった 1 例では、本薬の代わりに IVIG を投与。 ・BXM：移植 1 日後と 4 日後に 20 mg を投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
後方視的試験 （アメリカ）[2]	肝	脳死／心停止下肝臓移植 1000 例のうち、 XM 陽性が 112 例、T 細胞 XM 陽性が 101 例、B 細胞 XM 陽性が 94 例で、本薬投与例が 895 例（89%）	・本薬：150 mg/m^2 を移植 3 日後に 1 回投与。 ・ATG：移植 2 日後より 2 mg/kg を 3 回投与。 ・ATG 投与に合わせて CCs を 500mg、250mg、125mg で投与。 ・移植後にタクロリムス単剤を投与。	有効性
症例報告 （日本）[53]	肝	T-CDCXM 陽性の生体肝臓移植の女性（41 歳）	・本薬：移植 21 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与（移植 14 日前の計画であったが、移植延期により移植 21 日前となった）。 ・血漿交換：5 回。 ・術中に脾摘。 ・BXM：移植 1 日後と 4 日後に 20 mg を投与。 ・移植後に MP、タクロリムス、MMF を投与	有効性
症例報告 （日本）[54]	肝	DSA 陽性の心停止肝臓移植の男性（53 歳）1 例	・本薬：移植前に 500 mg/body を 1 回（投与時期不明）、移植後に 100mg/body を 1 回。 ・血漿交換：移植前に実施（投与回数不明）。 ・移植後にタクロリムス（途中から CSA に変更）、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性
症例報告 （日本）[3]	肝	DSA 陽性の生体肝移植の男児（3 歳）1 例、再移植	・初回移植後より CSA、MMF、ステロイドを投与。 ・IVIG：移植前に 1 g/kg を 6 回投与（投与時期不明）。 ・血漿交換：移植前後で 6 回実施。 ・本薬：100 mg/m^2 を再移植 4 日後に投与。 ・ATG：1.5 g/kg/回を再移植 4 日後より 3 回投与。 ・再移植 4 日後より CCs、プロスタグランジン E1 及びガベキサートメシル酸の門脈局所注入療法を実施。 ・再移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性
症例報告 （台湾）[22]	肝	DSA 陽性、CDCXM 及び FCXM 陽性（T リンパ球：陽性、B リンパ球：強陽性）の生体肝腎同時移植（ABO 不適合）の男性（56 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植 21 日前に 1 回、150 mg/m^2 を移植 1 日後に 1 回投与。 ・血漿交換：本薬投与 1 から 2 週間後に実施（投与回数不明）。 ・BXM：移植時と移植後に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ）[23]	心	移植前のピーク PRA 値が 10%を超え、脳死心移植を実施した 95 例中 21 例に脱感作を実施。 比較対照：ピーク PRA 値＜10%の 428 例（コントロール群）	・本薬：375 mg/m^2 を 6 回投与。 ・血漿交換：1 コースあたり 5 日間実施し、計 6 コース実施（全例）。 ・IVIG：2 g/kg を 2 日間分割で計 6 コース投与（9 例）。 ・本薬：375 mg/m^2 を 6 回投与（5 例）。 ・脱感作の実施状況 　血漿交換＋IVIG＋本薬：5 例 　血漿交換＋IVIG：4 例 　血漿交換のみ：12 例 ・移植後も PRA が持続的に上昇した 6 例に対して ATG（1.5mg/kg、1 日 1 回、5 日間）を投与。 ・移植後に血漿交換を実施（11 例）。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
後方視的試験 （アメリカ） [24]	心	cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例	①　cPRA が 50%以上又は許容できない抗体が 3 種類以上認められた患者が脱感作の対象 ・IVIG＋本薬を投与（投与量不明） ・cPRA が 50%未満、許容できない抗体が 3 分の 1 以下となった場合には治療成功とした。 ②上記①の治療で部分的な効果があった場合（cPRA が 50%以上だが 25%の低下を認めた場合又は許容できない抗体が 1/3 以上消失した場合） ・IVIG±本薬を追加投与。 ③上記①の治療後に部分的な効果が持続する場合や効果が認められなかった場合（cPRA が 50%以上であり低下が 25%未満の場合又は許容できない抗体の消失が 1/3 未満の場合） ・ボルテゾミブ＋血漿交換を追加。 部分的な効果が認められた場合は、これら一連の処置を最大 3 回繰り返した。	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ） [25]	心	脳死心移植患者 117 例のうち、仮想 XM 陽性 19 例で脱感作を実施 97 例は仮想 XM 陰性（未実施群、対照）	・トシリズマブ：10 mg/kg を血漿交換終了後の術中に投与。 ・血漿交換：移植直前、移植時、移植 1 日後、2 日後、3 日後に 5 回実施。 ・本薬：移植 5 日後に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・IgGAM：移植 4 日後より 2 g/kg を 1 ヵ月毎に最大 6 ヵ月間又は 2 回連続で DSA 陰性が確認されるまで投与。 ・ATG：移植当日より 1 mg/kg 3 回投与。 ・MP：1000 mg を移植時に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性
症例報告 （アメリカ） [4]	心	%PRA 陽性の脳死心移植の男児（10 歳 9 ヵ月）1 例	・IVIG：2 g/kg を 1 週間ごとに 2 回投与。 ・MMF：14 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に増量、20 日間で中止。 ・血漿交換：実施回数不明。 ・%PRA が低下せず、本薬を治療開始 53 日後と 72 日後に 375 mg/m^2 を 2 回投与（治療開始 108 日後に移植）。	有効性
症例報告 （アメリカ） [55]	心	CDCXM:陽性、FCXM 陽性、PRA クラス I 抗体が 96%、PRA クラス II 抗体が 19%の脳死心移植の男性（32 歳）1 例	・本薬：移植 4 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・MMF：移植までの 4 ヵ月間、1000 mg/day を投与。 ・IVIG：移植 4 ヵ月前より 1.5 mg/kg を 3 週間ごとに投与。 ・血漿交換：移植前に 1 回。 ・ATG：移植 4 日後まで投与（投与量不明）。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [26]	肺	肺移植候補患者 224 例 Group1：抗 HLA 抗体（MFI≦1000）93 例 Group2：過去に抗 HLA 抗体（1000<MFI<3000）を認めた 54 例 Group3：抗 HLA 抗体（MFI≧3000）77 例 cPRA が 50%を超える 4 例（いずれも Group3）で脱感作を実施	・本薬：375 mg/m^2 を投与。 ・血漿交換：3～5 回。 ・IVIG：100 mg/kg を 5 回（2 例）、2 g/kg を 3 回（2 例）。	有効性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
後方視的試験 （アメリカ） [27]	肺	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明）	・本薬：脱感作 1 日目及び 19 日目に 375 mg/m^2 を投与。 ・血漿交換：脱感作 1 日目から 7 回実施。 ・MP：脱感作 1 日目から 1000 mg を 4 回投与。 ・ボルテゾミブ：脱感作 1 日目から 1.3 mg/m^2 を 4 回投与。 ・IVIG：脱感作 26 日目から 500 mg/kg を 1 ヵ月毎に投与。 全ての脱感作が終了した症例が 8 例。	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ） [56]	膵	脳死膵臓単独移植患者 166 例 ATG 単独群：35 例 ATG＋本薬群：131 例	・本薬：移植 1 日後に 150 mg/m^2 を 1 回投与。（2007 年 10 月以降）（131 例） ・ATG：移植当日より 1 mg/kg/回を 5 回投与。CCs を併用。 ・移植後にタクロリムス、MMF、シロリムスを投与。 ・一部患者で、MMF を MMI 又は AZA に変更、BXM を月 1 回投与（25 例）。	有効性 安全性
症例報告 （ドイツ） [28]	膵	PRA が 85%を超える脳死膵腎同時移植の女性（45 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2（650mg）を 1 回投与。 ・血漿交換又は免疫吸着：14 日間隔で 8 サイクル実施。 ・IVIG：14 日間隔で 8 サイクル投与。 ・ATG：移植 4 日後まで 1.5 mg/kg/body を投与。 ・導入療法として、PSL 1000mg を投与。 ・移植後に血漿交換を実施。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL を投与。	有効性 安全性
前方視的試験 （アメリカ） [29]	小腸	PRA が 20%を超える小腸移植候補患者 6 例（小腸と腎臓の同時移植の 1 例含む）	第 1 段階 IVIG（200 mg/kg/回）を隔週で 2 回投与。IVIG 投与の 1 週間後に PRA を確認し、2 回投与後に PRA が 50%を超えて低下した場合、又は 2 回目投与終了時に PRA が 20%の場合、治療を移植まで継続。2 回目の投与後に効果が認められなかった場合、第 2 段階に進む。 第 2 段階 IVIG（500 mg/kg/回）隔週で 2 回投与。、第 1 段階と同様に処置と確認を行う。効果が認められなかった場合、第 3 段階に進む。 第 3 段階 IVIG（1000 mg/kg）投与と血漿交換（週 3 回）（2 つ以上の静脈アクセスが使用可能な場合）、又は MMF（1 g、1 日 2 回）。効果が認められなかった場合、第 4 段階に進む。 第 4 段階 本薬（375 mg/m^2）を隔週で合計 4 回投与。 ＜移植後の免疫抑制療法＞ ・ATG：1.5 mg/kg/日を移植 5 日後まで投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL を投与。 ・IVIG：200 mg/kg を術中、移植 3 日後、7 日後、21 日後に投与。	有効性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
前方視的試験 （アメリカ） 30)	小腸	FCXM 陽性の脳死小腸移植患者 4 例	標準プロトコル ・タクロリムス：目標トラフ値 15～20 ng/mL。 ・MP:500 mg から漸減 ・ATG：2 mg/kg/回を移植日、移植 2 日後、移植 4 日後に投与。 ・BXM：20 mg を移植 14 日後から 1 ヵ月毎に 6 回投与。 修正プロトコル（T/B-FCXM 陽性又は多臓器移植の患者） 標準プロトコルに以下を追加。 ・本薬：移植 4 時間前に 150 mg/m^2 を 1 回投与。 ・IVIG：1 g/kg を投与。	有効性 安全性
症例報告 （日本） 51)	膵腎	ABO 血液型不適合の生体膵腎同時移植の 6 例中 3 例に本薬投与 女性（25 歳）、男性（29 歳）、女性（40 歳）	・本薬：200 mg/body を移植 14 日前に 1 回投与。 ・MMF：移植 28 日前から 1000 mg/日を投与。 ・PSL：移植 10 日前から 10 mg/day を投与。 ・MP：移植時に 250 mg を投与。 ・CNI：移植 10 日前からタクロリムス 0.15 mg/kg 又は CSA 6～8 mg/kg を投与。 ・血漿交換：移植前に 4 回実施。 ・BXM：移植日と移植 4 日後に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL を投与。	有効性 安全性
症例報告 （スウェーデン） 7)	膵腎	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植当日に投与し、移植後の B 細胞低下が不十分であったことから移植 7 日後に 2 回目を投与。 ・移植前に血漿交換を 1 回実施し、その後免疫吸着療法を実施。 ・BXM：移植日と移植 4 日後に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。	有効性 安全性
症例報告 （スウェーデン） 50)	心	クラス I 及びクラス II の DSA が陽性で ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児（5 歳）1 例	・本薬：移植 7 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・MMF：移植 21 日前から 40 mg/kg/day を投与。 ・IVIG：移植 21 日前から 0.5 g/kg/day を投与。 ・PSL：移植 7 日前から 2 mg/kg/day を投与。 ・タクロリムス：移植 7 日前から 0.15 mg/kg/day を投与。 ・血漿交換と免疫吸着療法を実施。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL 及び IVIG を投与。	有効性 安全性
症例報告 （ドイツ） 5)	肺	ABO 血液型不適合の脳死肺移植の女性（21 歳）1 例	・本薬：500 mg/body（330 mg/m^2）を移植当日（移植前）及び移植 1 日後に 2 回投与。抗 A/抗 B 抗体価再上昇に伴い、移植 7 日後に 3 回目を投与。 ・MP：移植当日（移植前）に 1000 mg/回。 ・IVIG：移植当日（移植前）に 2 g/kg を投与 ・血漿交換：移植前に 1 回、移植後に 6 回実施後、免疫吸着療法を 5 回実施。 ・移植後、MP、MMF、タクロリムスを投与。	有効性
症例報告 （イギリス） 6)	肺	ABO 血液型不適合の脳死肺移植の女性（24 歳）1 例 移植中に ABO 血液型不適合が判明	・本薬：11 mg/kg を移植 3 日後と 11 日後に投与。 ・移植前に CSA と AZA を投与。 ・MP：移植中に 20 mg/kg を投与。 ・ATG：移植日から 2 mg/kg/日を 3 日間投与。 ・IVIG：0.4 g/kg を移植 2 日後、移植 4 日後、移植 12 日後に投与。 ・血漿交換：移植中に 1 回実施、移植後 3 回実施 ・免疫吸着：移植後に 5 回実施 ・移植後、MMI、CSA、PSL を投与。	有効性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法	評価項目／ 報告内容
症例報告 （中国）[9]	小腸	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（16 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植 20 日前に 1 回投与。 ・PSL：移植 2 日前から投与（投与量不明）。 ・タクロリムス：移植 2 日前から投与（投与量不明）。 ・ATG：移植 2 日前から移植 2 日後まで 1.5 mg/kg を投与（移植日を 0 として 5 回投与）。 ・IVIG：移植 7、5、3、1 日前に 0.1 g/kg を投与。 ・血漿交換：移植前に 4 回実施。 ・移植時に脾摘を実施。	有効性 安全性
症例報告 （中国）[52]	小腸	ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（17 歳）1 例	・本薬を移植の 18 日前に投与（投与量不明）。 ・血漿交換：移植前に 4 回。 ・ATG：移植前後の 3 日間に 100 mg/day を投与。 ・移植当日と翌日にタクロリムス 2.0 g/日を投与。 ・Pawnee Long succinate（1000 mg/日）を移植日に投与し、手移植 1 ヵ月以内に 10 mg/日まで漸減。	有効性 安全性

略語：ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; AZA, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; CNI, カルシニューリン阻害剤; cPRA, calculated PRA; CSA, シクロスポリン; 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; HLA, ヒト白血球抗原; IgGAM, IgA- and IgM-enriched human immunoglobulin; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MMI, ミコフェノール酸; MP, メチルプレドニゾロン; mTOR, mTOR 阻害剤; MELD, model for endstage liver disease; PRA, パネル反応性抗体; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; XM（T-XM/B-XM）, クロスマッチ（T 細胞クロスマッチ/B 細胞クロスマッチ）; %PRA, パーセント PRA.

2.7.3.1.2 重要な試験デザインの特徴の考察

以下に、IDEC-C2B8-T2 試験の試験デザインの特徴及び考察を示す。

1.　試験デザイン

本治験の対象となる DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者数が限られること、移植医療の特性を考慮した場合、腎移植では透析による治療選択肢もあるが、透析治療中の患者やプラセボ患者を対照群に設定し比較試験を実施することは好ましくないと考えられること、また、既報により本薬の有用性が示唆されていたことから、本治験をオープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として実施した。

2.　対象症例

DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性例に対する本薬の有用性を示す結果が報告されていた。このため、承認後に本薬の投与対象になる患者を想定し、本治験の対象患者を DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者とした。

本治験をオープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として実施することを考慮し、Lefaucheur C らの報告[57]から、事前分布にベータ分布を設定し、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性例に対して本薬を含む脱感作を実施した後に腎移植を行い、移植 24 週後時点の腎生着率についてベイズ推定を行うことを前提として被験者数を算出した。Lefaucheur C らの報告[57]では、ABO 血液型適合腎移植患者 237 例（女性 94 例、男性 143 例、生体移植 16 例、献腎移植 221 例）を対象とした後方視的解析の結果が示された。既存抗 HLA 抗体の DSA が陽性例（43 例）と既存抗 HLA 抗体の DSA が陰性例（194 例）の比較が行われ、既存 DSA 陽性例の 27.9%（12 例/43 例）に脱感作が実施された。既存 DSA 陽性例（43 例）と既存 DSA

陰性例（194 例）の移植後 8 年時点の腎生着率が、それぞれ 67.9%と 77.3%（p=0.03）と報告されており、既存 DSA 陽性例の移植後 6 ヵ月時点の腎生着率は 88.4%（38 例/43 例、95% 信頼区間（confidence interval、以下、CI）：74.9; 96.1%）と推定された。また、Lefaucheur C らの報告[57]では、移植腎の生着と ABMR の発現が関連していることが報告されており、既存 DSA 陽性例の 34.9%（15 例）、既存 DSA 陰性例の 3.1%（6 例）で ABMR を認めたことが報告されている（p<0.00001）。既存 DSA 陽性で ABMR を発現した被験者の移植後 8 年時点の腎生着率は 43.6%、既存 DSA 陽性で ABMR を認めなかった被験者が 78.5%、DSA 陰性例が 77.3%であったことが報告されており、既存抗 HLA 抗体又は DSA 陽性で ABMR を発現した場合に腎生着率が低いことが示されている。以上より、本治験の移植 24 週後時点の腎生着率について、Lefaucheur C らの報告[57]による既存抗 HLA 抗体又は DSA 陽性例の 6 ヵ月時点の腎生着率を更新して得られた腎生着率の真値が、Lefaucheur C らの報告[57]の 95% CI 下限の 74.9%を下回る場合には本薬の有用性について追加の検討を要すると考えた。Lefaucheur C らの報告[57]から、事前分布にベータ分布 Beta（38, 5）を設定し、本治験において、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性例に対して本薬を含む脱感作を実施した後に腎移植を行い、移植 24 週後時点の腎生着率についてベイズ推定を行った。本治験で、移植 24 週後時点の移植腎が生着している被験者が 21 例中 16 例以上であれば、移植 24 週後時点の腎生着率の真値が 74.9%を下回る確率が 5%未満と推定でき、本薬が有用であると判断できることとした。以上より、移植 24 週後までの評価必要被験者数を 21 例とし、被験者の脱落等を 10%と見込み、目標被験者数を 23 例と算出した。

3. 解析対象集団

本治験において、本薬の有効性を評価するため、最大解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）は、本治験に登録され本薬が 1 回以上投与された被験者の集団とし、FAS のうち、腎移植を実施し、治験結果に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱をしていない被験者の集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）とした。

また、本薬の安全性を評価するため、安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAS）は、本治験に登録され本薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした。

4. 処置方法

DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対する日本国内での検討状況、既承認の ABO 血液型不適合腎移植に対する本薬の用法・用量、脱感作時の FK506／MR4 の移植実施医療機関での使用状況、また、脱感作として使用される頻度が高く、治験実施医療機関での治療の実施可能性を考慮し、MMF（1500 mg/日）及び CCs（プレドニゾロン換算 10 mg/日）を併用薬剤として承認内容に従い移植 14 日前から投与し、併用治療として、保険適用範囲を考慮し、血漿交換を移植前に 4 回実施可能として設定した。

腎移植に関する手技、手法、術後管理等については、各実施医療機関でプロトコル又はクリニカルパス等が整備されており、被験者ごとに適切な方法が用いられ、移植前後の管理が行われることが想定されたため、通常各実施医療機関で行われている方法により実施した。

腎移植後の免疫抑制療法については、被験者ごとに移植後の状態に合わせた薬剤投与や管理が行われることから、各実施医療機関において使用されている免疫抑制療法プロトコルに則り薬剤投与及び管理を実施した。なお、通常、腎移植時に BXM が投与されることから、承認内容に従い、腎移植当日及び移植 4 日後に 20 mg/回を投与した。また、移植後に血漿交換が実施される場合もあり、保険適用範囲を考慮し、腎移植後に 2 回まで血漿交換が実施可能とした。

脱感作における併用薬及び併用治療の影響は以下のとおりと考えた。

血漿交換について、最大実施回数を規定した上で実施を許容し、各実施医療機関及び各被験者で一律の内容（移植後の BXM 投与と血漿交換の回数を含む）で実施することとした。

DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植では、ほぼ全ての患者で脱感作が実施され、その脱感作では、T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）及び／又は ABMR の発現機序を考慮し、作用機序が異なる複数の薬剤が複合的に用いられることが一般的である。本治験では、B 細胞傷害作用を有する本薬、カルシニューリンを阻害することでサイトカイン産生抑制及び免疫抑制作用を有する FK506／MR4、リンパ球細胞の増殖を選択的に抑制する MMF、細胞内受容体と結合し遺伝子の転写を調節することで抗炎症作用や生体免疫反応への作用を有するプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンを脱感作の処置として設定した。これは、実臨床と乖離するものではなく、実臨床の実態を反映していると考えられる。また、腎移植に関する手技、手法、術後管理等及び腎移植後の免疫抑制療法については、各実施医療機関で用いられている方法で実施することとし、併用禁止薬剤及び併用禁止の治療について、移植後の拒絶反応の予防又は治療で投与が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、投与又は治療実施を可能とし、本治験を継続することを可能とした。本治験の主要評価項目として、「既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率」を設定し、副次的評価項目として移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点において複数の項目を設定した。また、タクロリムスの有効性評価項目として「腎移植実施率」を、薬物動態の評価項目として「末梢血液中タクロリムス濃度」を、安全性の評価項目として複数の項目を設定した。これらの評価項目により、本治験では、治験薬及び併用薬剤と併用治療による有効性、安全性及び薬物動態を適切に評価していると考えられた。各評価項目の評価時点までに行われる免疫抑制療法が被験者ごとに異なることで有効性評価への影響は避けられないと考えるが、本治験の対象である腎移植患者においては、移植した臓器が機能不全に陥ること、移植した臓器が廃絶すること、さらに、免疫抑制療法が原因となる致死的な有害事象の発現は避けなければならないことであり、被験者ごとに適切な免疫抑制療法を実施することは実臨床を反映していると考えられ、治験のプロトコルで移植後の免疫抑制療法の実施に一定の制限をかけることは、臨床実態との乖離を生じ、被験者にとっても好ましくないと考えられた。以上より、本治験で使用する併用薬剤及び併用治療の評価に及ぼす影響は避けられないと考えられるが、生体腎移植の臨床の実態を反映していると考えられ、被験者ごとの臨床経過も含めて各評価項目を評価することで、治験薬の有効性及び安全性及び薬物動態を十分に評価できると考えられた。

5.　有効性の評価項目及び評価方法

臓器移植を実施する目的は、機能不全となった臓器の置換によって機能を回復（再生）することで救命や生活の質（quality of life、QOL）を改善することである。腎移植は末期腎不全の根治的治療法とみなされており、移植した臓器が、機能不全に陥る又は廃絶することなく、機能を維持した状態で生着することで、通常、一般の方と変わらない生活を送ることができ、生存率も透析患者を上回る傾向がある[58)]。このため、本治験では、移植した臓器の生着を確認することが、最も重要な評価指標になると考えられた。

DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性腎移植患者の脱感作における本薬の投与目的は、移植前に DSA・抗 HLA 抗体を消失又は十分に低下させて腎移植を実施可能とし、移植時に B 細胞が消失又は十分に低下した状態とすることで移植後の ABMR を抑制し、移植腎機能、移植腎の生着及び患者の生存を維持することにある。Lefaucheur C らの報告[57)]では、ABO 血液型適合腎移植患者における既存 DSA 陽性例（43 例）と既存 DSA 陰性例（194 例）の比較が行われ、既存 DSA 陽性例の 27.9%（12 例/43 例）に脱感作が実施されていた。なお、脱感作として本薬は投与されていなかった。既存 DSA 陽性例（43 例）と既存 DSA 陰性例（194 例）の移植後 8 年時点の腎生着率は、既存 DSA 陽性例で低い（67.9%と 77.3%、p=0.03）と報告されていることから、本薬を含む脱感作を実施することで、既存 DSA 陽性例（抗 HLA 抗体陽性例を含む）における腎生着率の改善が期待された。また、移植腎の生着と ABMR の関連性も報告されている[59)]。Lefaucheur C らの報告[57)]でも、既存 DSA 陽性例の 34.9%（15 例）、

既存 DSA 陰性例の 3.1%（6 例）で ABMR が発現し（p<0.00001）、移植後 8 年時点の腎生着率は、既存 DSA 陽性で ABMR を発現した患者で 43.6%、既存 DSA 陽性で ABMR を認めなかった患者で 78.5%、既存 DSA 陰性例で 77.3%であった。また、評価時期について、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性患者への腎移植は、廃絶リスクが高いドナーとレシピエントの組み合わせとなることも踏まえ、本治験のプロトコル検討会（Kick off meeting）で協議した結果、移植 6 ヵ月後の腎生着率を評価することとした。なお、Lefaucheur C らの報告[57)]では、既存 DSA 陽性例（43 例）と既存 DSA 陰性例（194 例）の移植後 8 年時点の腎生着率が、それぞれ 67.9%と 77.3%（p=0.03）と報告されており、腎生着率に関する Kaplan–Meyer 曲線から、既存 DSA 陽性例の移植 6 ヵ月後時点の廃絶率は 11.6%（5 例/43 例、95%CI 3.8; 25.1%）と推定された。以上より、本治験では、「既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後時点の腎生着率」を主要評価項目として設定し、登録被験者数に対して生着を確認した被験者の割合を求め、Lefaucheur C らの報告[57)]から推定される移植 6 ヵ月後時点の腎生着率（88.4%）を本治験の移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率で更新した場合、Lefaucheur C らの報告[57)]の 95% CI 下限の 74.9%を下回らないことを確認する計画とした。

副次的評価項目として、臓器移植及び腎臓移植時の成績及び脱感作を実施した後の成績の評価に使用される、腎移植実施率、ABMR の無発現率、腎生着率、被験者の生存率、腎機能の評価、ABMR の原因となる抗体の推移と ABMR との関連性を評価する設定とした。

また、腎移植をはじめ、臓器移植の ABMR の発現における抗 non-HLA 抗体の関連性については議論の余地があったが、本治験の開始以降の情報やデータの蓄積、さらに、本治験終了後の将来的な臓器移植医療の環境変化を考慮し、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、PMDA）との対面助言（1.13.2-1 参照）及び専門医の意見を考慮し、探索的に抗 non-HLA 抗体の推移及び ABMR との関連性を評価することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

1. IDEC-C2B8-T2 試験

本治験は、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対して、移植の 28 日前から 7 日前までに FK506／MR4 の投与を開始し、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、本薬 375 mg/m^2/回を、移植 14 日前及び移植 1 日前に投与し、移植前に血漿交換を 4 回実施可能とした脱感作を実施し、腎移植を実施した後に、主要評価項目として既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率を評価する、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同臨床第 III 相試験として実施し、本薬の有効性及び安全性を評価した。

目標症例数 23 例に対して 25 例が登録され、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 FAS 及び SAS とし、PPS は 19 例であった。

有効性について、主要評価項目は本治験の移植 24 週時点の腎生着率（22 例/24 例、91.7%、95% CI：73.0%; 99.0%）を用いて既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 90.8%（95%信用区間：81.3%; 95.6%）で、移植 24 週後時点の腎生着率の真値が 74.9%を下回る確率は 0.1%であったことから、本薬の有用性が確認された。また、PPS の 19 例では、移植腎が廃絶した被験者は認めず、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率が 100.0%（95% CI：82.4%; 100.0%）、既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 93.3%（95%信用区間：84.1%; 97.3%）であった。

FAS における副次的評価項目の結果は、腎移植実施率が 91.7%、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の ABMR の無発現率が 86.4%（95% CI：65.1%; 97.1%）と 81.8%（95% CI：59.7%; 94.8%）、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の拒絶反応の無発現率が 86.4%（95% CI：65.1%; 97.1%）と 81.8%（95% CI：59.7%; 94.8%）、腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点の生存率が 100.0%（95% CI：85.8%; 100.0%）腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の腎生着率は、FAS の 24 例では、腎移植日から移植 48 週後時点で廃絶を認めなかったが、2 例が治験を中止したため、腎生着率が 91.7%（95% CI：73.0%; 99.0%）であった。移植前後の血清クレアチニン値、eGFR 値及び尿蛋白の推移を確認し、いずれも腎移植後に改善した。抗 HLA 抗体の推移について、被験者ごと又は抗体の種類（クラス、抗原型）によりばらつきを認めたが、登録時から脱感作を経て移植 1 日前又は移植当日までに、抗 HLA 抗体の陽性例数の割合に顕著な変化は認めなかった。被験者 1 例あたりの抗 HLA 抗体陽性数は減少し、移植 12 週後までは抗 HLA 抗体の陽性例数の割合が低下したが、移植 12 週後以降は、増加傾向にあった。また、一旦、陰性化した後に再度抗 HLA 抗体が出現する場合や、*de novo* の抗 HLA 抗体の出現も認められた。DSA について、登録時から脱感作を経て移植 1 日前又は移植当日までに、クラス I 及びクラス II の DSA で陽性例の割合が低下し、同様に被験者 1 例あたりの DSA 陽性数も減少した。移植後も DSA 陽性例の割合の低下及び被験者 1 例あたりの DSA 陽性数も減少が維持される傾向にあった。HLA-DR に対する DSA の再出現を 3 例で認め、HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DR に対する *de novo* DSA がそれぞれ 1 例に確認された。抗 HLA 抗体又は DSA と ABMR 発現との関連性について評価された 2 例では、1 例で DSA との関連性があると評価され、もう 1 例では DSA との関連性はなく non-DSA 及び抗 non-HLA 抗体の関連性も低いと評価された。抗 MICA 抗体の推移について、移植後に陰性化する被験者が増加した。抗 non-HLA 抗体の推移について、腎移植時の ABMR 発現との関連性は議論の余地があり、被験者ごと又は抗体の種類によりばらつきがあったが、腎移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている AGRN[60]、AGT[61)62)]、GSTT1[63]、PECR[64]及び VIM[65)66)67)]に対する抗 non-HLA 抗体は、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。しかし、同様に腎移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている CXCL9[68]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傾向にあった。抗 non-HLA 抗体と ABMR 発現との関連性について評価された被験者では、関連性は不明又は関連する可能性は低いとの見解であった。また、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、T 細胞又は B 細胞の補体依存性細胞傷害クロスマッチ（complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM）（T 細胞 CDCXM 又は B 細胞 CDCXM、）あるいは T 細胞又は B 細胞のフローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch、以下、FCXM）（T 細胞 FCXM 又は B 細胞 FCXM）の結果別にサブグループ解析を行ったが、特定の傾向は認められなかった。

2.　肝移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肝移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

2001 年から 2016 年までに肝臓移植を施行した登録肝移植施設 51 施設で、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植に関するアンケートを実施し（一次調査）、既存 DSA 陽性患者に対する肝臓移植の実績がある 14 施設において詳細な症例データを収集することを目的に追加の

調査を実施し（二次調査）、脱感作において本薬を投与された症例を対象に調査が行われた[1)]。

2001 年から 2016 年までに、国内で 7435 例の肝移植が行われ、DSA 陽性症例に対する肝臓移植が 135 例（1.8%）であり、2 例の小児症例を含む 48 例（0.6%）に対して、本薬を含む脱感作が実施された。データが得られなかった 1 例を除き、47 例（小児 2 例を含む）を対象とした。医療機関における症例数の中央値は 4 例（1 例～11 例）であり、1 例のみが 7 施設であった。

患者背景、DSA のスクリーニング結果及び脱感作の内容をそれぞれ表 2.7.3.2-1、表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-1　患者背景

項目	成人（N=45）	小児（N=2）
年齢	45（19～67）歳	0 歳、3 歳
性別（男性/女性）	6 例/39 例	1 例/1 例
Child-Pugh-Turcotte 分類（A/B/C）	1 例/8 例/36 例	0/1 例/1 例
MELD 又は PELD スコア	18（4～36）	14、29
ドナー年齢	39（19～69）歳	34 歳、36 歳
ドナー（脳死又は心停止/生体）	9 例/36 例	0/2 例
移植片（全肝/右葉/左様/左様外側区域）	9 例/15 例/21 例/0	0/0/1 例/1 例
グラフト-レシピエント体重比	1.05（0.64～3.39）	2.48、2.62
血液型（一致/適合/不適合）	23 例/10 例/12 例	1 例/0/1 例

略語：MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PELD, pediatric end-stage liver disease.

表 2.7.3.2-2　DSA のスクリーニング結果

スクリーニング項目	症例数	陽性率	カットオフ値
CDCXM			
T-CDCXM	29	45%	1%～20%
B-CDCXM	18	67%	1%～30%
FCXM			
T-FCXM	27	74%	1.3～1.5
B- FCXM	23	70%	1.3～1.7
ICFA			
クラス I	1	0	Index>2.0
クラス II	1	0	Index>2.0
PRA			
クラス I	13	100%	陽性
クラス II	13	77%	陽性
Single Antigen			
クラス I	31	97%	MFI が 500～1000
クラス II	33	70%	MFI が 500～1000

略語：CDCXM，補体依存性細胞傷害クロスマッチ; FCXM，フローサイトメトリークロスマッチ; ICFA, immunocomplex capture fluorescence analysis; MFI，平均蛍光強度; PRA，パネル反応性抗体.

表 2.7.3.2-3　脱感作の内容

プロトコル	症例数	施設数
本薬単剤	12	4
2 剤併用（治療を含む）		
本薬及び MMF	1	1
本薬及び血漿交換	2	2
3 剤併用（治療を含む）		
本薬、タクロリムス及び MMF	6	1
本薬、MMF 及び血漿交換	5	1
本薬、IVIG 及び血漿交換	1	1
4 剤併用（治療を含む）		
本薬、タクロリムス、MMF 及び血漿交換	11	3
本薬、MMF、MP 及び血漿交換	5	1
本薬、タクロリムス、ミゾリビン及び血漿交換	1	1
5 剤併用（治療を含む）		
本薬、タクロリムス、MMF、MP 及び血漿交換	2	1
6 剤併用（治療を含む）		
本薬、タクロリムス、MMF、MP、IVIG 及び血漿交換	1	1

略語：IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン.

既存 DSA 陽性の 47 例（小児 2 例を含む）に対して、本薬（287±159 mg、体表面積換算 319 (50～916)mg/m^2）を投与した脱感作を実施した。脱感作における本薬投与は、47 例中 39 例（83%）で single-antigen assay により決定され、本薬単剤による脱感作が 12 例に、本薬、タクロリムス、MMF 及び血漿交換による脱感作が 11 例に実施された。

成人における 1 年、3 年及び 5 年の生着率と生存率は、それぞれ、85%、83%及び 83%並びに 81%、77%及び 74%であり、小児患者では、廃絶及び死亡は確認されなかった。ABMR は 6 例に認められ、発現までの期間は移植から 7 日から 34 日であり、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%であった。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 300 mg/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。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し 2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、術前に本薬を使用した脱感作を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術前の脱感作を実施するコホートでは、予定症例数 21 例（肝移植 5 例、心移植 5 例、膵移植 8 例、小腸移植 3 例）に対して肝移植 4 例、心移植 1 例、膵移植 4 例が登録された（付録 2.7.3.6-1）。本薬は、原則移植 2 週間以上前に、375 mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とした。また、効果が不十分な時に、1 回追加投与を可能とした。

肝移植の 4 例について、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た。

(3)　文献報告

肝移植における ABMR の抑制に関する文献報告 6 報の有効性の結果を表 2.7.3.2-4 に示す。

表 2.7.3.2-4　肝移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （韓国）[21]	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 比較対照：CDCXM 陰性 219 例	・6 例中 3 例で CDCXM 陰性化（うち 1 例は低抗体価の症例）し、IVIG を投与した 1 例で有意な低下を認めた。なお、1 例は移植前に一時的に抗体価が低下したが移植直前にリバウンドを認め、残り 1 例は脱感作前後で抗体価の変化を認めなかった。 ・観察期間中央値が、移植後 23.5 ヵ月（範囲 0～55 ヵ月）で、B 型肝炎又は肝細胞癌の再発を認めず、CDCXM 陽性例で超急性拒絶反応を認めなかった。 ・1 例で急性 TCMR の発現を認めた。 ・CDCXM 陰性例では、20 例で拒絶反応（9.1%）を認めた。 ・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）に有意差を認めなかった。
後方視的試験 （アメリカ）[2]	脳死／心停止下肝臓移植 1000 例のうち、XM 陽性が 112 例、T 細胞 XM 陽性が 101 例、B 細胞 XM 陽性が 94 例で、本薬投与例が 895 例（89%）	・ABMR は、XM 陽性の 2 例で移植 2 日後と移植 15 日後に発現し、XM 陰性の 1 例で移植 10 ヵ月後に発現した。なお、XM 陰性の 1 例は ABMR 発現時に *de novo* DSA も認めた。 ・TCMR は 31 例（3%）で認められ、XM 陽性例で発現率（XM 陽性 9%（T 細胞 XM：8%、B 細胞 XM：11%））が高く、本薬投与例で低い傾向にあった（ATG と本薬投与例 2.8%、ATG のみ投与例 4.8%、p=0.54）。 ・10 例で慢性拒絶による廃絶を認め、XM 陽性との関連性が認められた（XM 陽性 4%、XM 陰性 1%、p<0.01）。 ・原疾患が自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎及び原発性胆汁性肝硬変の患者では、他疾患の患者群と比較して XM 陽性例の割合が高く（19%と 9%、p<0.01）、TCMR 発現率も高かった（9%と 2%、p<0.01）。また、XM 陽性例でより高く（17%と 5%、p=0.002）、XM 陰性例でも同様の結果であった（7%と 2%、p=0.04）。 ・多変量解析にて、XM 陽性が TCMR 発現の最大の予測因子であることが確認され（B=1.14、p=0.02）、続いて原疾患が確認された（B=0.99、p=0.04）。 ・生着率は、ATG と本薬の脱感作を実施した患者でわずかに高かったが、生着に影響があるその他の要因を考慮した Cox 回帰分析では、有意差を認めなかった。 ・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%であった。 ・XM 陽性 55 例中、20 例（36%）が C1q 結合能を有する DSA 陽性であり、クラス I 抗体陽性が 60%、クラス II 抗体陽性が 20%、クラス I 抗体とクラス II 抗体陽性が 20%であった。 ・DSA のうち、C1q 結合能を有する DSA 陽性は 25%（中央値、範囲 4%～91%）であった。 ・C1q 結合能を有する DSA 陽性例における全 DSA の累積 MFI（中央値 42450、範囲 47400～108700）は、C1q 結合能を有する DSA が陰性例と比較し（中央値 11300、範囲 2000～67000）有意に高かった（p<0.001）。 ・C1q 結合能を有する DSA 陽性は、TCMR の発現を増加させなかった（陽性 6%、陰性 8%、p=0.81）。 ・慢性拒絶による廃絶に、C1q 結合能を有する DSA 陽性は関連していなかった（陰性 8%、陽性 5%、p=0.63）。
症例報告 （日本）[53]	T-CDCXM 陽性の生体肝臓移植の女性（41 歳）	・血漿交換を 3 回実施した後に、XM は陰性化した。 ・移植 27 日後に軽度の TCMR（Banff score 3）を認めたが、ステロイド治療により回復。 ・移植 1 年後、XM は陰性のままであり、移植肝機能は維持。

表 2.7.3.2-4　肝移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （日本）[54]	DSA 陽性の心停止肝臓移植の男性（53 歳）1 例	・移植後も DSA の MFI は高値（MFI が 2164）で持続した。 ・移植 18 ヵ月後まで DSA は確認されなかった。 ・クレアチニン値は徐々に悪化し、移植 18 ヵ月時点で 5.04 ng/mL でネサンギウム増殖性糸球体腎炎が確認された。同時に HCV 力価は 6.6 log IU/mL に増加した。 ・腎機能のさらなる悪化を防ぐために、ペグ化インターフェロン α-2a（90μg/週）を使用して抗 HCV 治療を実施したが、腎機能の低下により、血清 CSA 濃度が 50 ng/mL であったが増量できなかった。 ・抗 HCV 治療開始から 3 ヵ月後に肝機能の悪化を認め、生検の結果、急性 TCMR と診断された。また、*de novo* DSA として、B60（MFI 6046）、DR9（MFI 11857）及び DQ6（MFI 12466）が検出された。TCMR はステロイド抵抗性であり、ATG（1.5 mg/kg/日）を 5 日間投与し、肝機能は改善したが、腎機能が低下し、血液透析導入となった。 ・急性 TCMR 発現から 2 ヵ月後の DSA 抗体価は低下したが、B60（MFI 7156）、DR9（MFI 2921）及び DQ6（MFI 6909）は残存した。
症例報告 （日本）[3]	DSA 陽性の生体肝移植の男児（3 歳）1 例、再移植	・再移植時の FCXM は陰性であったが、移植 1 日後に DR15（DSA）及び DR51 の MFI が高値（12945 と 10303）であり、本薬を投与した。 ・移植 11 日後の病理所見では ABMR を示唆する所見は認めなかった。 ・再移植 11 日後に血液透析から離脱し、DR15 の MFI は 2682 に低下した。 ・再移植 33 日後に、中等度の TCMR が発現し、DSA の MFI が上昇したが、ステロイドパルスと ATG の投与で回復し、肝酵素の値は正常、DSA の MFI は徐々に低下した。 ・再移植 3 ヵ月後に退院し、経過は順調である。
症例報告 （台湾）[22]	DSA 陽性、CDCXM 及び FCXM 陽性（T リンパ球：陽性、B リンパ球：強陽性）の生体肝腎同時移植（ABO 不適合）の男性（56 歳）1 例	・脱感作後に、抗 B 抗体（IgG）は、512 倍から 32 倍に低下し、DSA（A24）の MFI は 8139.46 から 2438.4 に低下し、FCXM は T 陽性/B 陽性が T 陰性/B 陽性となった。 ・移植 10 日後にクレアチニンが 2.48 mg/dL に上昇し、急性拒絶反応が疑われ、ATG （1mg/kg/日、7 回投与）を投与し、クレアチニン値が正常範囲内に回復した。 ・移植 13 ヵ月後の ALT は 30 U/L、クレアチニンは 1.08 mg/dL であった。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM），補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; CSA, シクロスポリン; 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; HCV, C 型肝炎ウイルス; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MELD, model for endstage liver disease; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; XM（T-XM/B-XM），クロスマッチ（T 細胞クロスマッチ/B 細胞クロスマッチ）.

3.　心移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

心移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、心移植時の ABMR 抑制に対して本薬が使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し 2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、術前に本薬を使用した脱感作を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術前の脱感作を実施するコホートでは、予定症例数 21 例（肝移植 5 例、心移植 5 例、膵移植 8 例、小腸移

植 3 例）に対して肝移植 4 例、心移植 1 例、膵移植 4 例が登録された（付録 2.7.3.6-1）。本薬は、原則移植 2 週間以上前に、375 mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に、1 回追加投与を可能とした。

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たため、一時的な有効性が示されたと考えられた。なお、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。

(3)　文献報告

心移植における ABMR の抑制に関する文献報告 6 報の有効性の結果を表 2.7.3.2-5 に示す。

表 2.7.3.2-5　心移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [23]	移植前のピーク PRA 値が 10%を超え、脳死心移植を実施した 95 例中 21 例に脱感作を実施。 比較対照：ピーク PRA 値＜10%の 428 例(コントロール群)	・脱感作実施群（21 例）の平均ピーク PRA は 70.5%（範囲 28～100%）で、多くは 50%から 100%であり、脱感作未治療群（74 例）の平均ピーク PRA は 18.8%（範囲 11～48%）であった。 ・脱感作後、血中の抗体価は、70.5%から 30.2%に低下し、抗ドナー特異的 XM が陰性となり、心臓移植が実施された。 ・超急性拒絶反応は認めなかった。 ・5 年生存率は、未治療群（81.1%）及びコントロール群（75.7%）と、脱感作群（71.4%）のいずれも同様であった（p=0.523）。 ・移植心の血管障害の 5 年無発現率（未治療群 72.7%、コントロール群 76.2%、脱感作群 74.3%、p=0.850）、NF-MACE の 5 年無発現率（未治療群 90.9%、コントロール群 90.5%、脱感作群 95.2%、p = 0.77）は同様であった。 ・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（57.1%）において、未治療群（85.1%、p=0.013）及びコントロール群（87.4%、p<0.001）と比較して有意に低く、脱感作群（66.7%）では、未治療群（89.2%、p=0.01）及びコントロール群（96.5%、p<0.001）と比較して ABMR の発現率が低かった。 ・移植 1 年時点の TCMR（未治療群 95%、コントロール群 91%、脱感作群 90%、p=0.90 と p=0.74）及び血行動態の障害を示す拒絶反応（未治療群 1.4%、コントロール群 1.6%、脱感作群 4.8%、p=0.22 と p=0.43）の発現率は、3 群で同等であった。
後方視的試験 （アメリカ） [24]	cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例	・10 例中 7 例で心臓移植が実施され、待機期間は脱感作により短縮された（登録から脱感作実施までの期間が 189 日、脱感作開始から移植までの期間が 102 日）。 ・脱感作で cPRA が 50%未満又は許容できない抗体が 1/3 以下になった 2 例における許容できない cPRA の低下率は 11%であったが、別の 3 例では、許容できない cPRA の有意な低下を認めなかった。 ・移植患者は全例で生存し、最終観察時点の生存期間中央値は 472 日であった。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た。 ・1 例で臨床上重大な拒絶反応（TCMR Grade 1）を認め、3 例で DSA の上昇傾向を認めた。

表 2.7.3.2-5　心移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [25]	脳死心移植患者 117 例のうち、仮想 XM 陽性 19 例で脱感作を実施 97 例は仮想 XM 陰性（未実施群、対照）	・脱感作後、15 例は移植 14 日後に DSA 陽性であったが、4 例は陰性となった。 ・脱感作実施群と未実施群で、冷虚血時間、一次移植片機能障害に対する移植後の体外生命維持使用時間及び集中治療室滞在時間、腎代替療法の実施、移植後 CMV 感染症の発現、院内死亡率に差は無かった。 ・移植 6 ヵ月、1 年及び 2 年時の生存率は、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%で差は無かった（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は、脱感作実施群が 73.3%、未実施群が 63.6%で差は無かった（p=0.76）。 ・脱感作で DSA が陰性化した 4 例のうち移植 6 ヵ月後に DSA を認めた症例では、心エコーで検出可能な障害は認めず、MFI は経時的に増加する傾向を認めなかった。 ・移植 48 ヵ月後までの TCMR（ISHLT grade R ≧2、p=0.52）又は ABMR の発現率（ISHLT pAMR grade ≧1+、p=0.18）に差は無かった。 ・移植 1 年後のプロトコル血管造影における血管障害の頻度に差は無かった（p>0.99）。
症例報告 （アメリカ） [4]	%PRA 陽性の脳死心移植の男児（10 歳 9 ヵ月）1 例	・IVIG、MMF、血漿交換による脱感作で%PRA は低下しなかった。 ・本薬 1 回目投与後に%PRA が 55%から 69%に増加したが、その後 43%に低下し、本薬 2 回目投与後も低下し、移植当日は 18%になり、心臓移植を実施した（治療開始 108 日後）。 ・アドヒアランスが原因と考えられる重大な拒絶反応（ISHLT Grade 3B、血行動態の障害を認めない）を認めたが、高用量 CCs の投与で回復した。
症例報告 （アメリカ） [55]	CDCXM:陽性、FCXM 陽性、PRA クラス I 抗体が 96%、PRA クラス II 抗体が 19%の脳死心移植の男性（32 歳）1 例	・MMF 及び IVIG による脱感作を開始したが、抗体価が上昇傾向にあったため、本薬を投与したところ、4 ヵ月後に、バーチャルクロスマッチで受け入れ可能なドナーが現れた。 ・移植 7 日後の生検では拒絶反応所見を認めなかったが、移植 3 週後の生検では、Grade 2R の拒絶反応を認め、ステロイドパルスで治療し回復した。 ・移植 1 年以上経過した時点で、移植心機能は良好に維持されており、拒絶反応所見も認められなかった。
症例報告 （スウェーデン） [50]	クラス I 及びクラス II の DSA が陽性で ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児（5 歳）1 例	・抗 A_1 抗体価は、脱感作前が 256 倍で、移植時に 0 まで低下。移植後は、2 回目の拒絶反応発現（移植 14 日後）に 2 倍から 64 倍まで上昇したが、治療により 2 倍に低下し、その後は 8 倍以下で推移。 ・超急性拒絶反応は認めなかった。 ・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）。 ・移植 16 ヵ月後において、薬剤性の糖尿病を認めている以外、免疫抑制療法を継続し、拒絶や血管障害に関する臨床的、組織学的な徴候を認めていない。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CMV, サイトメガロウイルス; cPRA, calculated PRA; 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; ISHLT, the International Society for Heart and Lung Transplantation; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; NF-MACE, 非致死的主要有害心イベント; pAMR, 病理学的な ABMR; PRA, パネル反応性抗体; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; XM, クロスマッチ（T 細胞クロスマッチ/B 細胞クロスマッチ）; %PRA, パーセント PRA.

4.　肺移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肺移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、肺移植時の ABMR 抑制に対して本薬を使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において肺移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

肺移植における ABMR の抑制に関する文献報告 4 報の有効性の結果を表 2.7.3.2-6 に示す。なお、国内での ABO 血液型不適合移植実施の報告がある [73]。

表 2.7.3.2-6　肺移植における ABMR の抑制に関する報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [26]	肺移植候補患者 224 例 Group1：抗 HLA 抗体（MFI ≦1000）93 例 Group2：過去に抗 HLA 抗体（1000<MFI<3000）を認めた 54 例 Group3：抗 HLA 抗体（MFI ≧3000）77 例 cPRA が 50%を超える 4 例（いずれも Group3）で脱感作を実施	・脱感作 3 ヵ月後の cPRA 値は、2 例が変化なし又は若干の低下を認めるのみであった。cPRA 値が低下した 2 例のうち、1 例は脱感作後に cPRA 値が低下したが持続せず、もう 1 例は、脱感作を 2 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。 ・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%と同等であった、 ・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った。 ・移植 1 年後の死亡率は Group 間で異なる傾向はなく（p=0.69）、Kaplan-Meier 曲線も Group 間で同様であった（log-rank p=0.72）。
後方視的試験 （アメリカ） [27]	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明）	・脱感作により 9 例で移植が実施された。 ・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た（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全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）。 ・クラス I 抗体の cPRA の中央値は 73%（IQR 54%、97%）、クラス II 抗体は 69%（IQR 61%、91%）、クラス I 抗体の cPRA のパーセンテージは、部分的な脱感作を実施した症例でわずかに増加したが（1 日あたり推定 0.11%）、脱感作を完了した場合には、変化がなかった（p=0.28）。クラス II 抗体の cPRA は、部分的な脱感作（p=0.64）と脱感作を完了した場合（p=0.66）の両方で、時間の経過により変化しなかった。 ・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た。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。 ・脱感作の早期中止理由は、許容できない抗原の組み合わせを避けることによる移植実施（3 例）、有害事象（5 例）及びその他（1 例）であった。 ・18 例の待機期間中央値は 93 日（IQR 81; 267）で当該施設の待機期間中央値 12 日と比較し長い傾向にあった。 ・移植を実施した 9 例の移植 1 年後の生存率（65%）は、脱感作を実施しなかった症例（cPRA 値が 80%以下、85%）と同等（p=0.15）であった。
症例報告 （ドイツ） [5]	ABO 血液型不適合の脳死肺移植の女性（21 歳）1 例	・抗 A/抗 B 抗体価は、脱感作前及び術前が 128 倍で移植 2 日後に 0（抗 B 抗体）又は 2 倍（抗 A 抗体）となるが、移植 6 日後に 128 倍（抗 B 抗体）又は 256 倍（抗 A 抗体）まで上昇。移植 13 日後まで血漿交換と免疫吸着療法を実施し 16 倍以下とし、その後、血漿交換と免疫吸着は不要であった。 ・移植後の PRA は、移植 30 日後（LCT）、移植 50 日後（ELISA）及び移植 61 日後（ELISA）で陰性 ・移植 37 日後の FEV1 が 0.9 L、VC が 0.9 L、移植 54 日後に退院し、移植 113 日後（FEV1 1.56 L、VC1.68 L）及び 256 日後（FEV1 2.20 L、VC 1.99 L）と肺機能が改善した。

表 2.7.3.2-6　肺移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （イギリス）[6]	ABO 血液型不適合の脳死肺移植の女性（24 歳）1 例 移植中に ABO 血液型不適合が判明	・移植前の抗 A 抗体の総 IgM 及び IgG と IgG の抗体価はそれぞれ 256 倍であり、初回血漿交換実施後は総 IgM 及び IgG が 32 倍で、IgG が 16 倍であった。 ・移植後、肺機能は良好で移植 2 日後に抜管、移植 46 日後に、スパイロメトリーの低下により再入院し、抗 A 抗体価は上昇せず、TCMR の推定診断に対し、MP と PSL で治療し、肺機能が改善した。 ・移植 128 日後時点で、患者の状態は良好で、抗 A 抗体の IgG は 16 倍であった。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; cPRA, calculated PRA; ELISA, 酵素結合免疫吸着法; FEV1, 1 秒量; HLA, ヒト白血球抗原; IQR, 四分位範囲; LCT, リンパ球細胞傷害試験; MFI, 平均蛍光強度; MP, メチルプレドニゾロン; PRA, パネル反応性抗体; PSL, プレドニゾロン; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; VC, 肺活量; XM, クロスマッチ.

5.　膵移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

膵移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、膵移植時の ABMR 抑制に対して本薬を使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し 2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、術前に本薬を使用した脱感作を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術前の脱感作を実施するコホートでは、予定症例数 21 例（肝移植 5 例、心移植 5 例、膵移植 8 例、小腸移植 3 例）に対して肝移植 4 例、心移植 1 例、膵移植 4 例が登録された（付録 2.7.3.6-1）。本薬は、原則移植 2 週間以上前に、375 mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に、1 回追加投与を可能とした。

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 例において、1 例目（P-PA-01）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-CDCXM が陰性化したことから、脳死ドナーの臓器が斡旋され膵腎同時移植が実施された。移植後に ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現を認めず、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た。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 の発現を認めず観察を終了した。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た。

(3)　文献報告

膵移植における ABMR の抑制に関する文献報告 4 報の有効性の結果を表 2.7.3.2-7 に示す。

表 2.7.3.2-7　膵移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [56]	脳死膵臓単独移植患者 166 例 ATG 単独群（本薬未投与例群）：35 例 ATG＋本薬群（本薬投与例群）：131 例	・追跡期間中央値が 80 ヵ月の時点で、入院期間中央値が 7 日間、3 ヵ月以内の再入院が 49%で、そのうち 29%は運動障害と脱水による再入院であった。 ・入院期間中央値は、本薬投与例群と本薬未投与例群の両群で 7 日間であり、3 ヵ月以内の再入院率は同様（本薬投与例群 50%と本薬未投与群 49%、運動障害と脱水症に関連が本薬投与例群 26%と本薬未投与群 40%）であった。 ・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、本薬投与例群と本薬未投与群の移植から 1 年時点の患者の生存率及び生着率は、それぞれ 97%と 97%及び 92%と 86%であった（p=0.22） ・ベースラインの GFR 中央値は、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 であった。 ・体重は両群で安定していた（本薬投与例群が-1.3 kg、本薬未投与群が-3.9 kg）。 ・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）は両群で差が無かった。また、本薬投与群の 31 例（19%）に拒絶反応に対する治療が実施され（全例にステロイド投与、22 例に ATG 投与）、11 例に対して複数回の治療が行われた。 ・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。 ・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）。
症例報告 （ドイツ） [28]	PRA が 85%を超える脳死膵腎同時移植の女性（45 歳）1 例	・移植前の XM は陰性だった。 ・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た。 ・経過観察中に、血中尿素窒素/クレアチニン値の上昇を認めたが、血清グルコース、HbA1c 及び C-ペプチドの値は正常であった。 ・腎生検の結果、Borderline cellular rejection （Banff 97 classification）と診断され、ステロイドパルス療法で回復した。DSA は検出されなかった。 ・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を確認した。
症例報告 （日本） [51]	ABO 血液型不適合の生体膵腎同時移植の 6 例中 3 例に本薬投与 女性（25 歳）、男性（29 歳）、女性（40 歳）	・全例で抗 A/抗 B 抗体価は、脱感作前が 32 倍～256 倍で、移植前に 8 倍以下に低下した。 ・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、HbA1c、75gOGTT）が改善した。 ・拒絶反応（ABMR 及び TCMR）の発現なし。
症例報告 （スウェーデン） [7]	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・抗 A/抗 B 抗体価は、脱感作前が 4 倍で、移植前に 0 まで低下。移植後は、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。 ・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。DSA は未検出。 ・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）。 ・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。

略語：75gOGTT, 経口ブドウ糖負荷試験; 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; DSA, 抗ドナー特異的抗体; GFR, 糸球体濾過量; HbA1c, ヘモグロビン A1c; PRA, パネル反応性抗体; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; XM, クロスマッチ.

6.　小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

日本小腸移植研究会に登録された 5 医療機関を対象に、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに、DSA 陽性移植に対し脱感作として本薬を使用した症例、又は同期間中に移植を実施し ABMR 発現後に本薬による治療を行った症例を調査し、各 1 例ずつが報告された。本二次調査として、脱感作療法として本薬を使用した 1 例と、移植を実施し ABMR 発現後に本薬による治療を行った 1 例の臨床経過を調査した[8)]。

DSA 陽性移植に対し脱感作療法として本薬を使用した症例は、27 歳の女性でヒルシュスプルング病類縁疾患を原疾患とし、中心静脈栄養を 26 年施行していた。感作歴として輸血歴があり、移植を 1 回実施していた。初回移植後 7 ヵ月時に、急性拒絶反応にてグラフトを摘出し再移植に至った。腸管不全関連肝障害や小腸ストマはなかったが、グラフト摘出後（再移植前）、移植 11 日前のパネル反応性抗体（panel reactive antibody、以下、PRA）検査でクラス I 抗体（検査結果 39%）及びクラ II 抗体（検査結果 11.3%）ともに陽性を認めたため、脱感作療法として移植の 10 日前に、抗ヒスタミン剤の前投与後に本薬（500 mg/回）を使用した。また、移植当日の移植前に血漿交換を 1 回行い、ダクリズマブを投与した。脳死下ドナーは、58 歳女性で、血液型一致の移植であり、HLA ミスマッチが 1、医学的緊急度が 1、グラフトの長さは 180 cm（回盲部を含む）、移植に要した時間は、温阻血時間が 74 分、冷阻血時間が 10 時間 39 分であった。移植後にドナー末梢血との B 細胞クロスマッチ検査で陽性が確認されたため、移植 1 日目より静注免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin、以下、IVIG）（5 g/回）を 20 回投与、再移植 2 日目に血漿交換を実施し本薬（500 mg/回）を再度投与した。再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。グラフトは摘出したものの、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）。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において小腸移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

小腸移植における ABMR の抑制に関する文献報告 4 報の有効性の結果を表 2.7.3.2-8 に示す。

表 2.7.3.2-8　小腸移植における ABMR の抑制に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
前方視的試験 （アメリカ）[29]	PRA が 20%を超える小腸移植候補患者 6 例（小腸と腎臓の同時移植の 1 例含む）	・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）、移植が成功した。 ・移植を実施した 4 例の平均待機期間は 129±95 日で、プロトコル開始の 104 日後（中央値）に移植を実施した。残り 2 例のうち、1 例はコンプライアンス不遵守のため除外され、1 例は第 4 段階まで処置を実施したが、PRA の低下を認めなかった。 ・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（PRA 低値 78±47.8 日と PRA 高値 129±95.5 日、p=0.24）。 ・移植を実施した 4 例中 1 例は、T/B-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。 ・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かった。 ・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。 ・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を確認した。
前方視的試験 （アメリカ）[30]	FCXM 陽性の脳死小腸移植患者 4 例	・FCXM 陽性 4 例（2 例が小腸移植、2 例が多臓器移植）で移植が実施された。 ・12 ヵ月間の追跡において、1 例で移植 10 ヵ月後に重篤な急性 TCMR を認め、免疫抑制剤の増量及び投与（本薬、ATG、アダリムマブ）で回復した。 ・3 例で、既存 DSA の抗体価が有意に低下し、1 例は移植 7 ヵ月後に DSA の抗体価が上昇したが、BXM 投与後に低下した。 ・FCXM 陰性で標準プロトコルを使用した症例では、軽度の TCMR が 2 件発現した。
症例報告 （中国）[9]	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（16 歳）1 例	・/抗 B 抗体価は、脱感作前が 64 倍で移植時に 1 倍まで低下。移植後は 4 倍以下で推移。 ・移植 2 週間後に軽微な急性拒絶反応を発現したが、治療により回復。 ・移植 60 日後より TPN から完全離脱し、普通食の摂取が可能になった。 ・移植 1 年後に安定した小腸の運動を確認。 ・移植 2 年後において、TPN から離脱しており、体重が 5kg 増加した。 ・移植 2 年後時点で生着、生存を確認。
症例報告 （中国）[52]	ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（17 歳）1 例	・抗 B 抗体価は、脱感作前が 64 倍で血漿交換後に 1 倍まで低下。移植後から移植 7 日後まで 1～4 倍で推移し、移植 4 ヵ月後時点で 4 倍未満であった。 ・移植 2 週間後に軽微な急性拒絶反応（軽微な腫脹と辺縁部粘膜の充血）を発現したが、治療により回復。 ・体重が安定し、血液学的な指標は正常、D-キシロース吸収試験も正常であった。 ・移植 8 ヵ月後時点の腹腔鏡検査及び組織学的検査で異常（拒絶）を認めなかった。

略語：ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; PRA, パネル反応性抗体; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; TPN, 中心静脈栄養.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

1. IDEC-C2B8-T2 試験

以下に、IDEC-C2B8-T2 試験の試験対象集団について示す。

(1)　選択・除外基準

IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

生体腎移植において、ドナーは親族（6 親等以内の血族と配偶者及び 3 親等以内の姻族）に限定されており、DSA 陽性及び抗 HLA 抗体が陽性のレシピエントに対する腎移植が実施される可能性があり、その場合に脱感作を実施する必要があることから、レシピエント選択基準の(1)及び(2)を設定した。生体腎移植のレシピエントになる可能性があり、治験参加について理解ができる年齢の患者を登録することを想定しレシピエント選択基準(3)を設定した。治験を実施するための一般的な要件として、レシピエント選択基準の(4)から(6)を設定した。また、本薬の 1 回目投与時に infusion reaction が好発することから、被験者を注意深く観察する必要があり、レシピエント選択基準(7)を設定した。

生体腎移植においては、ドナーとしての親族からの臓器提供がなされるため、適切に臓器提供が行われること、また、治験における検査の実施等の協力も必要であることから、ドナー選択基準の(1)と(2)を設定した。なお、IDEC-C2B8-T2 試験の被験者は、レシピエントであり、ドナーの有効性及び安全性に関する検討及び評価は実施していない。

レシピエントの除外基準について、本治験の評価に影響がある薬剤投与を制限するためレシピエント除外基準の(1)及び(14)を設定し、本治験の処置に禁忌等を示す患者を除外するためレシピエント除外基準の(2)及び(3)を設定した。本治験の実施及び評価に影響があると考えられる状態の患者を除外するため、レシピエント除外基準の(4)から(11)及び(15)を設定した。本薬が胎盤を通過し乳汁に分泌されることから、胎児及び乳児への影響を避けるためレシピエント除外基準の(12)及び(13)を設定した。

表 2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準

レシピエントの選択基準	以下の全ての基準を満たしたレシピエントを登録した。 (1) 生体腎移植が計画された日本人のレシピエント なお、初回移植が計画されているレシピエント、過去に移植歴を有するレシピエントのいずれも登録可能とした。 (2) 登録時までに T 細胞／B 細胞 CDCXM 又は T 細胞／B 細胞 FCXM のいずれかが陽性であることが判明したレシピエント又は DSA 陽性が確認されたレシピエント (3) 本治験参加への同意取得時の年齢が満 16 歳以上、満 75 歳未満のレシピエント (4) 以下の 1)から 3)に該当する、腎臓以外の主要臓器の機能が保持されていたレシピエント 1)　血液 以下の①から③に該当するレシピエント ①　好中球数 ≧ 1.5×10^3/μL ②　血小板数 ≧ 10.0×10^4/μL ③　ヘモグロビン ≧ 8.0 g/dL 2)　肝臓 以下の①から③に該当するレシピエント ①　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase、AST）≦ 3.0 × 実施医療機関の施設基準値上限 ②　アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase、ALT）≦ 3.0 × 実施医療機関の施設基準値上限 ③　総ビリルビン ≦ 2.0 mg/dL（34 μmol/L） 3)　心臓・肺の機能が保持されていると判断されたレシピエント (5) 少なくとも 12 ヵ月以上生存・観察が可能と推定されたレシピエント (6) 本治験の目的・内容・危険性が理解でき、レシピエント本人が本治験に参加することに対して文書で同意したレシピエント ただし、同意取得時に満 20 歳未満のレシピエントにあっては、レシピエント本人の同意に加え代諾者の同意も必要とした。 (7) 初回本薬投与時に、本薬投与当日から少なくとも 1 泊 2 日の入院が可能なレシピエント

2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準（続き）

ドナーの選択基準	(1) The Consensus Statement of the Amsterdam Forum（2004 年）、生体腎移植ガイドライン（日本移植学会）、生体腎移植のドナーガイドライン（日本移植学会及び日本臨床腎移植学会）及び日本移植学会倫理指針に則り、各実施医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により、選択されたドナー (2) 本治験で必要な検査のため採血することに文書で同意したドナー なお、以下の 1)から 4)を考慮し、ドナーから同意を取得し、代諾者による同意は不可とした。 1) ドナーの自由意思による同意の下、移植前の HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のため、レシピエントと同日に採血すること。 2) ドナーからの同意取得後、治験中止の希望の申出ができること又は同意撤回を申出ることができること。移植前の同意撤回では、レシピエントとともに治験を中止すること、移植後の同意撤回では、ドナーの検査データの使用を前提にレシピエントの治験が継続されること。 3) ドナーの本治験における検査及び観察は、同意取得後のスクリーニング期間及び移植 7～3 日前に行われる、HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のための 2 回の採血のみであるため、2 回目の採血をもってドナーの本治験への参加は終了するが、レシピエントの治験実施期間中にドナーの検査データを解析に使用すること。 4) ドナー情報として、腎移植に関係するレシピエントとの関係性、血液型の他、同意取得前に検査した HLA タイピング、CDCXM 及び FCXM 検査の情報が、同意取得後のスクリーニング期間に実施する HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のために中央検査施設に提供されること。

2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準（続き）

レシピエント除外基準	以下のいずれかの基準に該当するレシピエントは、本治験への登録は不可とした。 (1) 併用禁止薬剤で同意取得から移植当日の検査前までの併用禁止薬剤等」に関する規定に抵触したレシピエント (2) タクロリムス水和物、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、MMF 又は BXM のいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌であったレシピエント (3) マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有していたレシピエント (4) 悪性腫瘍の病歴を有していたレシピエント ただし、悪性腫瘍の既往を有していても、登録前 5 年以内に、有病状態になく、再発、再燃を認めず、悪性腫瘍の治療（地固め療法、維持療法等を含む）を行っていないレシピエントは、組み入れ可能とした。 (5) 以下の 1)から 4)に該当する慢性及び／又は活動性の感染症を認めたレシピエント 1) ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus、以下、HIV）抗体陽性が確認されたレシピエント 2) B 型肝炎ウイルス表面（hepatitis B surface、以下、HBs）抗原、HBs 抗体、B 型肝炎ウイルスコア（hepatitis B core、以下、HBc）抗体又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus、以下、HCV）抗体の 1 つ以上が陽性であったレシピエント ただし、以下の①及び②に該当するレシピエントは登録可能とした。 ① HBs 抗体陽性のレシピエントで B 型肝炎ワクチン接種歴がある場合は、B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸（hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid、HBV-DNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 ② HCV 抗体陽性のレシピエントは、HCV-リボ核酸（ribonucleic acid、RNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 3) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1、以下、HTLV-1）抗体陽性が確認されたレシピエント 4) 活動性の感染症（ヘルペス、真菌症、カンジダ症又は齲蝕等）を有していたレシピエント ただし、以下の①から③に該当するレシピエントは登録可能とした。 ① 登録時に完治していることが確認できたレシピエント ② 限局性の白癬菌感染症（水虫等）で、治療を行っていない場合又は外用剤による局所治療のみの場合であって、治験責任（分担）医師が本治験の参加に問題がないと判断したレシピエント ③ 齲蝕（根尖病巣を含む）及び歯周病（歯肉炎、歯周炎）については、登録時に治癒していない場合でも移植までに治癒又は病状が安定したレシピエント (6) 治験責任（分担）医師が、本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有していたレシピエント なお、「本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有していたレシピエント」とは、コントロールできない消化性潰瘍を有するレシピエント等とした。 (7) 中枢神経系に障害のあったレシピエント (8) 凝固障害の既往を有する又は抗凝固療法を必要とし、腎生検の実施が困難と判断されたレシピエント

2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準（続き）

レシピエント除外基準（続き）	(9) 登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことのあるレシピエント又は末梢動脈病変のあったレシピエント なお、経皮的冠動脈形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty、PTCA）又は経皮経管的冠動脈血栓溶解療法（percutaneous transluminal coronary recanalization、PTCR）により既に回復したと判断される虚血性心疾患を有するレシピエントについても登録不可とした。 (10) 治験責任（分担）医師が、アルコール中毒、薬物中毒又は精神障害あるいは精神的に不安定であると判断したレシピエント、又は術後の免疫抑制薬などを処方どおりに服用することが困難であると判断したレシピエント (11) 登録前 28 日以内に外科手術を受けたレシピエント ただし、腎生検、シャント設置術、持続的携行式腹膜透析カテーテル腹腔内留置術を行ったレシピエントは登録可能とした。 (12) 妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦 なお、原則として、女性のレシピエントは血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行った。ただし、閉経後 12 ヵ月を超える場合及び子宮摘出術等を行ったことがある女性は、その旨を記録し検査を省略できることとした。 (13) 同意取得から治験終了時まで、及び治験終了以降は治験責任（分担）医師が指示する期間において避妊ができないレシピエント（男性及び女性） (14) 本治験の同意取得時及びそれ以降に同時に治療介入を伴う臨床試験又は臨床研究に参加していたレシピエント ただし、以下の 1)又は 2)に該当するレシピエントは登録可能とした。 1) 治療介入を伴わない（本治験の評価に影響を及ぼさない）臨床試験又は臨床研究に参加していたレシピエント 2) 腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する本薬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）に参加していたレシピエント (15) 治験責任（分担）医師が本治験の参加に不適切と考えたレシピエント

略語：ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HLA, ヒト白血球抗原; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PTCA, 経皮的冠動脈形成術; PTCR, 経皮経管的冠動脈血栓溶解療法.

参照：5.3.5.2-1-T2　9.3.1.1、9.3.1.2、9.3.2

(2)　人口統計学的特性及びベースライン時特性

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 FAS 及び SAS とし、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 に示す。

表 2.7.3.3.1-2　レシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	FAS（N=24）
性別（例数（割合））	男	8 (33.3%)
	女	16 (66.7%)
同意取得時年齢（歳）	Mean（SD）	47.9（13.1）
	Median (Min, Max)	49.0 (18, 70)
ABO 血液型（例数（割合））	A	9 (37.5%)
	B	9 (37.5%)
	O	4 (16.7%)
	AB	2 (8.3%)
Rh 血液型（例数（割合））	+	24 (100.0%)
	-	0
同意取得時身長(cm)	Mean（SD）	159.4（10.6）
	Median (Min, Max)	159.5 (131, 176)
同意取得時体重(kg)	Mean（SD）	60.9（18.6）
	Median (Min, Max)	60.0 (30, 115)
本薬規定投与量(mg/回)	Mean（SD）	606.4（101.0）
	Median (Min, Max)	606.5 (392, 834)
既往疾患の有無（例数（割合））	有	6 (25.0%)
	無	18 (75.0%)
併存疾患の有無（例数（割合））	有	23 (95.8%)
	無	1 (4.2%)
HBs 抗原（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HBs 抗体（例数（割合））	陽性	3 (12.5%)
	陰性	21 (87.5%)
HBc 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HCV 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HIV 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HTLV-1 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
透析歴（例数（割合））	有	14 (58.3%)
	無	10 (41.7%)
	不明	0
透析期間（ヵ月）*1	Mean（SD）	69.0（67.8）
	Median (Min, Max)	36.5 (3, 191)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; SD, 標準偏差.

*1 透析歴有の被験者（14 例）における透析期間。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-1

表 2.7.3.3.1-3　レシピエントの原疾患（FAS　N=24）

Parameter [*1]	FAS（N=24）[*1]
IgA 腎症	3 (12.5%)
糖尿病性腎症	3 (12.5%)
ループス腎炎	2 (8.3%)
抗糸球体基底膜抗体病	2 (8.3%)
腎硬化症	2 (8.3%)
先天性嚢胞性腎疾患	2 (8.3%)
巣状分節性糸球体硬化症	2 (8.3%)
慢性糸球体腎炎	2 (8.3%)
アルポート症候群	1 (4.2%)
自己免疫性腎炎	1 (4.2%)
腎形成不全	1 (4.2%)
妊娠高血圧	1 (4.2%)
不明	2 (8.3%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; IgA, 免疫グロブリン A.

*1 例数（割合）。

*2 Preferred term (MedDRA/J Ver24.0)

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-2

表 2.7.3.3.1-4　ドナーの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	FAS（N=24）
性別（例数（割合））	男	14 (58.3%)
	女	10 (41.7%)
年齢（歳）	Mean（SD）	58.9 (10.2)
	Median (Min, Max)	60.5 (41, 79)
ABO 血液型（例数（割合））	A	6 (25.0%)
	B	5 (20.8%)
	O	10 (41.7%)
	AB	3 (12.5%)
Rh 血液型（例数（割合））	+	24 (100.0%)
	-	0
	不明	0

略語：FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-3

表 2.7.3.3.1-5　抗体産生リスクに関する背景情報（FAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	FAS（N=24）
輸血歴（例数（割合））	有	10 (41.7%)
	無	14 (58.3%)
	不明	0
妊娠歴（例数（割合））*1	有	13 (54.2%)
	無	11 (45.8%)
移植歴（例数（割合））	有	4 (16.7%)
	無	20 (83.3%)
	不明	0
移植回数（回）*2	Mean（SD）	1.3 (0.5)
	Median (Min, Max)	1.0 (1, 2)
T 細胞クロスマッチ（例数（割合））	CDCXM+, FCXM+	0
	CDCXM+, FCXM-	0
	CDCXM-, FCXM+	9 (37.5%)
	CDCXM-, FCXM-	15 (62.5%)
B 細胞クロスマッチ（例数（割合））	CDCXM+, FCXM+	2 (8.3%)
	CDCXM+, FCXM-	0
	CDCXM-, FCXM+	13 (54.2%)
	CDCXM-, FCXM-	9 (37.5%)
LABScreen PRA（例数（割合））	陽性	16 (66.7%)
	陰性	8 (33.3%)
DSA の有無（例数（割合））	有	21 (87.5%)
	無	3 (12.5%)
抗 MICA 抗体（例数（割合））	陽性	9 (37.5%)
	陰性	15 (62.5%)
抗 non-HLA 抗体検査（例数（割合））	有	24 (100.0%)
	無	0
レシピエントとドナーの関係性（例数（割合））	血縁者	11 (45.8%)
	夫婦以外の非血縁者	0
	夫婦	13 (54.2%)
血液型の組み合わせ（例数（割合））	適合（一致、不一致）	19 (79.2%)
	不適合	5 (20.8%)

略語：CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM），補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; MICA, 主要組織適合遺伝子複合体クラス I 関連鎖 A; non-HLA, 非ヒト白血球抗原; PRA, パネル反応性抗体; SD, 標準偏差.

*1 男性は「無」に含めた。

*2 移植歴ありの被験者（4 例）における回数。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-4

(3)　観察中止例

IDEC-C2B8-T2 試験では、登録された 25 例中 22 例が治験を完了し、25 例中 3 例が腎移植前に治験を中止した。中止理由は、1 例が併用禁止薬剤を使用（登録日から 2 日後）、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（登録日から 15 日後）、1 例は重篤な有害事象又は併存疾患の増悪（登録日から 37 日後）であった。

(4)　市販後に使用が予想される患者集団

生体腎移植において、ドナーは親族（6 親等以内の血族と配偶者及び 3 親等以内の姻族）に限定されており、DSA 陽性及び抗 HLA 抗体が陽性のレシピエントに対する腎移植が実施される可能性がある。その場合に脱感作を実施する必要があることから、IDEC-C2B8-T2 試験の対象患者と同じ患者集団において、市販後の使用が想定される。

また、献腎移植では、リンパ球交叉試験（全リンパ球又は T リンパ球）（CDCXM）が陰性の場合に、移植が実施されるが、レシピエントの移植前の状態において、抗 HLA 抗体が陽性である場合、FCXM が陽性の場合、DSA が陽性の場合には移植が実施される可能性もあることから、移植前の本薬投与又は脱感作の実施が想定される。

2.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象集団は、個々の試験の要約（2.7.3.2）に示す。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象集団は、本薬の使用実態を収集した情報であり、特定臨床研究及び国内外の文献報告では、本薬の使用が想定される症例に対して投与が行われていることから、市販後に本薬の使用が想定される患者集団と一致していると考える。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1.　腎移植における ABMR の抑制（IDEC-C2B8-T2 試験）

IDEC-C2B8-T2 試験の FAS における有効性の結果を以下に示す。

(1)　主要評価項目

FAS の 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、移植腎の生着を確認した被験者が 22 例（91.7%、95% CI : 73.0%; 99.0%）であった（表 2.7.3.3.2-1）。既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 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）。

表 2.7.3.3.2-1　腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率（FAS　N=24）

Category	例数（割合）	95% CI (Clopper-Pearson)
生着	22 (91.7%)	[73.0%; 99.0%]
治験中止	2 (8.3%)	[1.0%; 27.0%]
廃絶	0	[0.0%; 14.2%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.1-1

表 2.7.3.3.2-2　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（FAS　N=24）

Parameter	Category	結果
観測値	生着例（例数）	22
	廃絶例又は治験中止例（例数）	2
	N（例数）	24
	95% CI（Clopper-Pearson）	[73.0%; 99.0%]
事前分布 beta(a, b)*1	A	38
	B	5
事後分布	最頻値	0.908
	95%信用区間	[81.3%; 95.6%]
	閾値 74.9%を下回る確率 (%)	0.1

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団..

*1 事前分布は Leaucheur C らの報告 [57]を基に設定した。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.1-2

(2)　副次的評価項目

1)　腎移植実施率

FAS の 24 例における腎移植実施率は 91.7%であった。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、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（表 2.7.3.3.2-3）。

表 2.7.3.3.2-3　腎移植実施率（FAS　N=24）

項目	例数
腎移植実施被験者数	22
腎移植実施率(%)	91.7

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.1-1

2)　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

FAS の 24 例において、腎移植日から 24 週後に 3 例、腎移植日から 48 週後では 4 例で ABMR の発現を認め、移植 24 週後及び移植 48 週後の ABMR の無発現率は、それぞれ 86.4%（19 例/22 例、95% CI：65.1%; 97.1%）及び 81.8%（18 例/22 例、95% CI：59.7%; 94.8%）であった（表 2.7.3.3.2-4）。累積 ABMR 無発現率は、腎移植日から 24 週後が 86.4%（95% CI：63.4%; 95.4%）、腎移植日から 48 週後が 81.6%（95% CI：58.0%; 92.7%）であった（表 2.7.3.3.2-5）。

表 2.7.3.3.2-4　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（FAS　N=24）

Category	移植 24 週後（day 168）	移植 48 週後（day 336）
N	22 例	22 例
ABMR 発現例数*1	3	4
ABMR が発現しなかった被験者数*2	19	18
腎移植実施被験者数 移植後から移植 24 週後までに中止した被験者数（ABMR 発現例を除く）	22 0	22 0
ABMR 無発現率(%)	86.4%	81.8%
ABMR 無発現率の 95% CI (%)(Clopper-Pearson)	[65.1%; 97.1%]	[59.7%; 94.8%]

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 ABMR 発現被験者には、ABMR の発現以外で移植後 48 週時点までに中止した被験者は含まない。

*2 ABMR が発現しなかった被験者には生検未実施例を含む。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.2-1、表 11.1.4.1.2.2-2

表 2.7.3.3.2-5　累積 ABMR 無発現率（FAS　N=24）

期間	Statistic	結果
N		22 例
移植 24 週時点*1	累積 ABMR 無発現率(%)	86.4%
	95%CI	[63.4%; 95.4%]
移植 48 週時点*1	累積 ABMR 無発現率(%)	81.6%
	95%CI	[58.0%; 92.7%]

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 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。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.2-3

3)　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

FAS の 24 例において、腎移植日から 24 週後に 3 例、腎移植日から 48 週後では 4 例で拒絶反応の発現を認め、移植 24 週後及び移植 48 週後の拒絶反応の無発現率は、それぞれ 86.4%（19 例/22 例、95% CI：65.1%; 97.1%）及び 81.8%（18 例/22 例、95% CI：59.7%; 94.8%）であった（表 2.7.3.3.2-6）。累積拒絶反応無発現率は、腎移植日から 24 週後では 86.4%（95% CI：63.4%; 95.4%）、腎移植日から 48 週後では 81.6%（95% CI：58.0%; 92.7%）であった（表 2.7.3.3.2-7）。

表 2.7.3.3.2-6　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（FAS　N=24）

Category	移植 24 週後（day 168）	移植 48 週後（day 336）
N	22 例	22 例
拒絶反応発現例数*1	3	4
拒絶反応が発現しなかった被験者数	19	18
腎移植実施被験者数	22	22
移植後から移植 24 週後までに中止した被験者数（拒絶反応発現例を除く）	0	0
拒絶反応無発現率(%)*2	86.4%	81.8%
拒絶反応無発現率の 95% CI (Clopper-Pearson)	[65.1%; 97.1%]	[59.7%; 94.8%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 拒絶反応発現例には、拒絶反応の発現以外で移植 24 週後時点又は移植 48 週後までに中止した被験者は含まない。

*2 腎移植実施被験者数における拒絶反応無発現率

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.3-1、表 11.1.4.1.2.3-2

表 2.7.3.3.2-7　累積拒絶反応無発現率（FAS　N=24）

期間	Statistic	結果
N		22 例
移植 24 週時点*1	累積拒絶反応無発現率(%)	86.4%
	95%CI	[63.4%; 95.4%]
移植 48 週時点*1	累積拒絶反応無発現率(%)	81.6%
	95%CI	[58.0%; 92.7%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 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。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.3-3

4)　腎移植日（day 0）から起算して、移植 48 週後（day 336）時点における腎生着率

FAS の 24 例において、腎移植日から 48 週後時点（day 336）で廃絶を認めなかったが、治験中止が 2 例であったことから、FAS の 24 例の腎生着率は 91.7%（22 例/24 例、95% CI：73.0%; 99.0%）であった。なお、治験を中止した 2 例の治験中止理由は、「選択基準を満たさない又は除外基準に該当したため」が 1 例、「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たため」が 1 例であり、いずれも移植前に治験を中止した（表 2.7.3.3.2-8）。FAS の 24 例のうち、腎移植実施例における累積腎生着率は 100.0%（95% CI：100.0%; 100.0%）であった（表 2.7.3.3.2-9）。

表 2.7.3.3.2-8　腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点の腎生着率（FAS　N=24）

Category	例数（割合）	95% CI (Clopper-Pearson)
生着	22 (91.7%)	[73.0%; 99.0%]
治験中止	2 (8.3%)	[1.0%; 27.0%]
廃絶	0	[0.0%; 14.2%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.4-1

表 2.7.3.3.2-9　腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点の累積腎生着率（FAS　N=24）

Statistic*1	結果
N	22 例
累積腎生着率(%)	100.0%
95%CI	[100.0%; 100.0%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 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。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.4-2

5)　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

本治験中に死亡例は認めず、腎移植日から 24 週後及び腎移植日から 48 週後の生存率は、いずれも 100.0%（95% CI：85.8%; 100.0%）であった（表 2.7.3.3.2-10）。

また、FAS の 24 例の腎移植日から 24 週後及び腎移植日から 48 週後の累積腎生存率は、いずれも 100.0%（95% CI：100.0%; 100.0%）であった（表 2.7.3.3.2-11）。

表 2.7.3.3.2-10　腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の生存率（FAS　N=24）

Category	移植 24 週後（day 168）	移植 48 週後（day 336）
死亡例数	0	0
生存例数*1 移植 24 週後又は移植 48 週後までに治験を中止した被験者数	24 2	24 2
生存率(%)	100.0	100.0
生存率の 95% CI (%)(Clopper-Pearson)	[85.8%; 100.0%]	[85.8%; 100.0%]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 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：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.5-1、表 11.1.4.1.2.5-2

表 2.7.3.3.2-11　累積生存率（FAS　N=24）

期間	Statistic	結果
N		22 例
移植 24 週時点*1	累積生存率(%)	100.0
	95%CI (Greenwood)	[100.0; 100.0]
移植 48 週時点*1	累積生存率(%)	100.0
	95%CI (Greenwood)	[100.0; 100.0]

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 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。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.5-3

6)　移植腎機能の評価（血清クレアチニン値）

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 となり、移植後に改善を認めた（表 2.7.3.3.2-12）。また、移植 14 日前からの変化量の推移は、移植 1 日前が-1.159±2.478 mg/dL であったが、移植 24 週後は-6.999±3.437 mg/dL、移植 48 週後は-6.951±3.470 mg/dL であった。

表 2.7.3.3.2-12　血清クレアチニン値の推移（FAS　N=24）

Visit	N	Statistic /検査値（mg/dL）（N=24）	
		Mean (SD)	Median (Min, Max)
登録時	24	7.057 (3.039)	6.560 (3.30, 16.27)
移植 14 日前	24	8.133 (3.505)	8.155 (3.03, 15.35)
移植 7 日前	24	8.359 (3.744)	8.420 (2.92, 15.20)
移植 1 日前	23	6.780 (2.686)	5.730 (3.02, 12.13)
移植 4 週後	22	1.123 (0.417)	1.115 (0.61, 2.35)
移植 12 週後	22	1.091 (0.352)	1.010 (0.50, 1.89)
移植 24 週後	22	1.106 (0.357)	1.075 (0.45, 1.88)
移植 36 週後	22	1.131 (0.412)	1.090 (0.48, 2.24)
移植 48 週後	22	1.154 (0.399)	1.070 (0.55, 2.17)

略語：FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.6.1-1

7)　移植腎機能の評価（eGFR 値）

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 週後が 53.15±24.27 mL/min/1.73 m^2、移植 48 週後が 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）。また、移植 14 日前からの変化量の推移は、移植 1 日前が 0.78±2.66 mL/min/1.73 m^2 であったが、移植 24 週後は 46.50±24.93 mL/min/1.73 m^2、移植 48 週後は 43.59±20.27 mL/min/1.73 m^2 であった。

表 2.7.3.3.2-13　eGFR 値の推移（FAS　N=24）

Visit	N	Statistic /検査値（mL/min/1.73 m^2）（N=24）	
		Mean (SD)	Median (Min, Max)
登録時	24	7.41 (3.07)	6.65 (3.3, 13.8)
移植 14 日前	24	6.67 (3.39)	5.50 (3.1, 13.9)
移植 7 日前	24	6.59 (3.65)	4.70 (3.1, 14.4)
移植 1 日前	23	7.55 (2.88)	7.20 (3.3, 13.9)
移植 4 週後	22	51.73 (16.49)	45.75 (23.3, 89.6)
移植 12 週後	22	53.53 (21.79)	47.45 (29.6, 133.5)
移植 24 週後	22	53.15 (24.27)	50.85 (29.7, 149.8)
移植 36 週後	22	52.53 (23.19)	47.80 (24.6, 137.5)
移植 48 週後	22	50.23 (19.40)	47.10 (25.3, 118.4)

略語：FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.6.2-1

8)　移植腎機能の評価（尿蛋白）

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た。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）。

表 2.7.3.3.2-14　尿蛋白の推移（FAS　N=24）

Visit	N	Category/ 例数（割合）					
		-	±	+	2+	3+	4+
登録時	17	1 (5.9%)	2 (11.8%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)	6 (35.3%)	0
移植 14 日前	16	1 (6.3%)	3 (18.8%)	4 (25.0%)	7 (43.8%)	1 (6.3%)	0
移植 7 日前	15	1 (6.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0
移植 1 日前	15	2 (13.3%)	0	8 (53.3%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0
移植 4 週後	22	13 (59.1%)	4 (18.2%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)
移植 12 週後	22	15 (68.2%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
移植 24 週後	22	13 (59.1%)	5 (22.7%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0
移植 36 週後	22	12 (54.5%)	7 (31.8%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	0	0
移植 48 週後	22	16 (72.7%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.6.3-1

9)　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

FAS の 24 例について、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%であり、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、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。また、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 抗体陽性例の割合が、移植後に低下した（付録 2.7.3.6-2）。

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 I 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）。

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、これらの被験者のうち、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%）であり、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。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）。

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）。

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）。

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%に低下した。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）。

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 の陽性例数は、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）。

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)。

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)。

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)。

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)。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。

表 2.7.3.3.2-15　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

被験者番号[*1]	拒絶反応疑い/拒絶反応	DSA との関連性	ABMR に関連する抗 HLA 抗体の評価	ABMR に関連する抗 non-HLA 抗体の評価
15	拒絶反応（ABMR）	有	DSA の DR14 の MFI 値が高値となり、さらに DR52 も新たな DSA として出現したため、拒絶反応との関連あり。	不明。
24	拒絶反応（ABMR）	無	新規抗体はなく、陽性はすべて non-DSA にて関連は低い。	発現している抗体は新規出現のものが少なく、抗 non-HLA 抗体が関連する可能性は低い。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; MFI, 平均蛍光強度.

*1 病理中央診断委員会で拒絶反応及び ABMR が確定した被験者。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-12

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 B 細胞 CDCXM と FCXM-B が陽性及び LABScreen 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[60]、AGT[61) 62)]、GSTT1[63)]、PECR[64)]及び VIM[65) 66) 67)]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。

(3)　その他の評価項目

1)　抗 non-HLA 抗体の有無及び推移

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）、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。LABScreen Autoantibody Group 1 により測定される抗 non-HLA 抗体は、抗体毎に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[60)]、AGT[61), 62)]、CXCL9[68)]、GSTT1[63)]、PECR[64)]及び VIM[65) 66) 67)]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）。

2)　抗 non-HLA 抗体と ABMR との関連性の評価

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）。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.　肝移植における ABMR の抑制

国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究、国内外の文献報告 6 報（国内 3 報、海外 3 報）から、本薬の ABMR の抑制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 [1)]では、成人患者における 1 年、3 年及び 5 年の生着率と生存率は、それぞれ、85%、83%及び 83%並びに 81%、77%及び 74%であり、小児患者では、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く（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 [69)]において報告されている脳死又は心停止移植例の生着率又は生存率と比較し（表 2.7.3.3.2-16）、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、高リスクの移植であること及び救命としての移植であることを考慮した場合、臨床的に意義のある成績であると考えられた。

表 2.7.3.3.2-16　国内使用実態調査と日本肝移植学会の肝移植症例登録報告の結果の比較

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

*1 成人例のみ。

国内で実施された特定臨床研究[20]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。また、4 例で移植臓器の生着と患者の生存を確認している。

文献報告について、韓国からの後方視的試験[21]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[2]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ている。日本[3)53)54)]及び台湾[22]の症例報告では、抗体の陰性化又は平均蛍光強度（mean fluorescence intensity、以下、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おり、本薬の有効性が認められたと考える。

3.　心移植における ABMR の抑制

国内使用実態調査において報告はなかったが、国内で実施された特定臨床研究、海外の文献報告 6 報から、本薬の ABMR の抑制に対する有効性が認められていると考える。

国内で実施された特定臨床研究において 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。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と考えられた。

文献報告について、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[23]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[24]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、移植患者は全例で生存し（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[25]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）でいずれも差が無かったが、脱感作群で良好な結果であったことが報告された。アメリカからの症例報告[4)55)]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[50]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。

本薬による脱感作により、抗体価や MFI の低下を認め、また、移植実施に至っていることから、本薬による有効性が認められたと考える。

4. 肺移植における ABMR の抑制

国内使用実態調査において報告はなく、国内で実施された特定臨床研究への患者の登録はなかったが、海外の文献報告 4 報から、本薬の ABMR の抑制に対する有効性が認められていると考える。

文献報告について、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 [26]では、Group1 が抗 HLA 抗体（MFI≦1000）で 93 例、Group2 が抗 HLA 抗体（1000<MFI<3000）で 54 例、Group3 が抗 HLA 抗体（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 値が変化な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%）が Group 1（0%、p= 0.01）及び Group 2（6.3%、p=0.05）と比較し高く、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 [27]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、部分的な脱感作を実施した症例で最小限の変化を認め（部分的な脱感作が実施された症例：p=0.05、脱感作が完了した症例：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全した症例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（部分的な脱感作が実施された症例：p=0.0075、脱感作が完了した症例 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。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では、1 例 [5]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 [6]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ている。

以上より、本薬による脱感作により、抗体価や MFI の低下を認める患者にバラつきが認められるものの、移植実施に至り、移植後の肺機能の維持、生着及び生存を認めていることから、本薬による有効性が認められたと考える。

5. 膵移植における ABMR の抑制

国内使用実態調査において報告はなかったが、国内で実施された特定臨床研究、海外の文献報告 4 報から、本薬の ABMR の抑制に対する有効性が認められていると考える。

国内で実施された特定臨床研究 [20]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 例のうち 1 例目（P-PA-01）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-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。

文献報告について、アメリカで実施された後方視的試験[56)]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/min/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）では両群で差が無く、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[28)]では、移植された膵臓及び腎臓は、いずれも術後の順調な経過を認め、初期の一次機能を示し、4 年以上の観察において膵臓及び腎臓共に機能が安定した状態が確認されている。

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）[51)]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[7)]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。

以上より、本薬による脱感作により、抗体価の低下を認め、移植実施に至り、移植後の膵臓機能の維持、生着及び生存を認めていることから、本薬による有効性が認められたと考える。

6.　小腸移植における ABMR の抑制

国内使用実態調査、海外の文献報告 4 報から、本薬の ABMR の抑制に対する有効性が認められていると考える。なお、国内で実施された特定臨床研究への登録はなかった。

国内使用実態[8)]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 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）。

文献報告について、アメリカで実施された前方視的試験[29]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（PRA 低値 78±47.8 日、PRA 高値 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を認めなかったこと、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確認された。アメリカで実施された別の前方視的試験[30]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[9) 52)]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。

以上より、本薬による脱感作により、抗体価の低下を認め、移植実施に至り、移植後の小腸機能の維持、生着及び生存を認めていることから、本薬による有効性が認められたと考える。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。

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）に対する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）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

IDEC-C2B8-T2 試験の用法及び用量は、既承認の ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する用法及び用量である「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。」及び用法及び用量に関連する注意である「ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。」を基に、国内使用実態調査の結果[70)]を考慮し、[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：#[redacted]）を経て設定した（1.8.1.2.1 参照）。

IDEC-C2B8-T2 試験の主要評価項目である FAS を対象として既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 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。治験期間中において、全被験者で移植した腎臓の廃絶を認めず、治験期間中の全被験者の生存を認め、副次的評価項目において、移植後の腎機能の改善を確認している。また、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、86.4%（95%CI 65.1%; 97.1%）であった。国内で実施された後方視的試験にお

いて、DSA 陽性の HLA-incompatible 腎移植例（26 例）を対象に本薬を含む脱感作療法を施行した場合の国内後方視的解析[71]で、腎移植後 6 ヵ月時点の生検により、24 例中 4 例（16.7%）で慢性活動性抗体関連型拒絶反応（chronic active antibody mediated rejection, chronic active ABMR）と判定され、また、DSA の陽性・陰性及び本薬投与の有無により患者を 4 群に分けた場合の国内で実施された後方視的解析[72]で、DSA 陽性例で本薬を投与した群（74 例）における、移植後 6 ヵ月以内に発現した ABMR が 15%（11 例/74 例）であった結果を考慮した場合、IDEC-C2B8-T2 試験の 6 ヵ月時点の ABMR の発現率（3 例/22 例、13.6%）が国内で実施された後方視的試験の成績と同等であると考えられた。

また、IDEC-C2B8-T2 試験において、本薬の作用機序である CD20 陽性 B 細胞の傷害による末梢血中 B 細胞の低下が認められ（2.7.2.2.2 参照）、ABMR の原因となる抗体については、抗体の種類にかかわらず抗体陽性例の減少、抗体価や MFI 値の低下が認められていることから（2.7.2.2.4、2.7.2.2.6 参照）、移植前の脱感作における本薬投与の目的は達成されていると考える。

以上より、腎移植時の脱感作において、本薬 375 mg/m^2 を移植 14 日前及び移植 1 日前に投与、なお、被験者の状態により投与回数を 2 回から 1 回に変更可能する用法及び用量は、腎移植前の脱感作における用法及び用量として妥当であると考える。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の脱感作における本薬の本申請における用法及び用量は、本薬 375 mg/m^2 を、原則、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とし、本薬の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ適宜調節としている。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の脱感作に関する、国内使用実態調査[1) 8)]の結果、特定臨床研究の結果[20)]、及び国内外の文献報告[2) 3) 4) 5) 6) 7) 9) 21) 22) 23) 24) 25) 26) 27) 28) 29) 30) 50) 51) 52) 53) 54) 55) 56)]の内容から、本申請で想定している用法及び用量により本薬が投与可能であると考えられ（1.8.1.2.2 参照）、また、本薬の作用機序である CD20 陽性 B 細胞の傷害による末梢血中 B 細胞の低下（2.7.2.3.2 参照）、ABMR の原因となる抗体について、抗体陽性例の減少、抗体価や MFI 値の低下が認められていることから（2.7.2.3.4、2.7.2.3.5 参照）、移植前の脱感作における本薬投与の目的は達成されていること、本薬を含む脱感作を実施することで移植が実施でき、移植後の移植臓器の生着や患者の生存が認められていることから、脱感作時に本薬を投与することの有用性は認められていると考える。

以上より、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の脱感作において、移植術 2 週間以上前に本薬 375mg/m^2 を 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 回追加投与する用法及び用量は、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植前の脱感作における用法及び用量として妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続

臓器移植においては、脱感作として複数の免疫抑制剤の投与及び血漿交換が実施され、既存抗体の産生抑制及び除去が行われ、移植時の免疫抑制、移植前後の導入療法、移植後の免疫抑制療法（又は、維持免疫療法）における免疫抑制剤の投与により、拒絶反応（ABMR 及び TCMR）を抑制するための一連の処置が実施される。

臓器移植時の脱感作において本薬を投与する目的は、移植前に B 細胞数を十分に低下させ、移植時にドナーから提供された臓器に対して、レシピエントが有する抗体による抗原抗体反応を抑制すること及び併用治療とともに移植前にレシピエントが有する抗体を低下させ、移植後の ABMR 発現を抑制することにある。

脱感作時に本薬を投与した場合、投与後急速に末梢血 B 細胞が低下し、移植 24 週後から移植 36 週後にかけて回復する傾向にある（2.7.2.2.2 参照）。

脱感作における本薬投与の目的、移植後に免疫抑制療法（又は、維持免疫療法）により、拒絶反応（ABMR 及び TCMR）抑制の管理が行われること、また、移植後に感染症発現の管理も必要になることを考慮した場合、本薬を脱感作で投与することで、B 細胞数が急速に低下し、移植 24 週後から移植 36 週後にかけて回復する傾向は、本薬の効果の持続としては十分であると考える。

なお、患者により、B 細胞の低下期間が異なるが、臓器移植時の脱感作において本薬を投与する目的を達成するための効果は持続していると考える（2.7.2.2.2、2.7.2.3.2 参照）。

2.7.3.5.2 耐薬性

本薬について、経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3.6-1　肝移植、心移植、膵移植における ABMR の抑制に関する特定臨床研究の患者背景
付録 2.7.3.6-2　抗 HLA 抗体を 1 つ以上認めた被験者及びクラスごと及び抗原型ごとに抗体陽性を認めた被験者の推移（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-3　被験者 1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数の推移（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-4　既存抗 HLA 抗体の消失及び再出現（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-5　抗 HLA 抗体の陽性数の変化（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-6　*De novo* 抗 HLA 抗体出現の有無（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-7　DSA を 1 つ以上認めた被験者及びクラスごと及び抗原型ごとに抗体陽性を認めた被験者の推移（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-8　被験者 1 例あたりの DSA の陽性数の推移（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-9　既存 DSA の消失及び再出現（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-10 DSA の陽性数の変化（FAS　N=24）
付録 2.7.3.6-11 *De novo* DSA 出現の有無（FAS　N=24）

付録 2.7.3.6-1　肝移植、心移植、膵移植における ABMR の抑制に関する特定臨床研究の患者背景

症例 移植臓器	P-HE-01 心臓	P-LI-01 肝臓	P-LI-02 肝臓	P-LI-03 肝臓	P-LI-04 肝臓	P-PA-01 膵臓*1	P-PA-02 膵臓*1	P-PA-03 膵臓*1	P-PA-04 膵臓
性別	女性	男性	女性	女性	女性	男性	女性	女性	女性
登録時年齢	66歳	54歳	48歳	57歳	44歳	43歳	50歳	35歳	36歳
原疾患	心サルコイドーシス	アルコール性肝硬変	原発性胆汁性胆管炎	非アルコール性脂肪肝炎性肝硬変	アルコール性肝硬変	1型糖尿病腎不全	1型糖尿病腎不全	1型糖尿病	1型糖尿病腎不全
移植歴	無	無	無	無	無	膵腎移植	腎移植	無	膵腎移植
輸血歴	有	有	無	不明	不明	有	有	有	有
妊娠歴	有	-	有	有	有	-	不明	有	無
ドナー	-	生体	生体	生体	生体	脳死	脳死	脳死	-
ABO血液型の組合せ	-	適合	一致	一致	一致	一致	一致	一致	-
本薬の投与量 （体表面積あたりの理論的投与量）	575 mg × 1回 （575 mg）	500 mg × 1回*2 （693 mg）	500 mg × 1回 （581 mg）	500 mg× 1回*3 （583 mg）	550 mg × 1回 （565 mg）	605 mg × 1回 （603 mg）	554 mg × 1回 （550 mg）	500 mg × 1回*3 150 mg × 1回*4 （605 mg）	550 mg × 1回 （546 mg）
本薬の投与時期（移植日をday 0)	-	Day –14	Day –11	Day –15	Day –15	Day –286	Day –21	Day –114 Day 0	-
脱感作の併用療法*5	CCs	血漿交換	CNI、MMF	-	CNI、MMF、 血漿交換	CNI、MMF、 CCs	MMF、BXM	CNI	CNI、CCs
免疫抑制療法*6	-	CNI、CCs、MMF	CNI、CCs	CNI、mTOR、 MMF、CCs、 IVIG	MMF、CCs	CNI、MMF、 CCs、ATG	CNI、mTOR、 MMF、CCs	CNI、mTOR、 MMF、CCs、 BXM	-

略語 : ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BXM,バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CNI, カルシニューリン阻害剤; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; mTOR, mTOR 阻害剤

*1　膵腎同時移植。
*2　患者の免疫抑制状態を考慮し本薬の投与量を減量。
*3　施設プロトコルに従い本薬を投与。
*4　初回投与から期間が空いたため、2 回目を投与した。2 回目の投与であることから本薬の投与量を減量した。
*5　移植又は本薬投与前に投与が開始された薬物又は治療を含む。移植日に開始する BXM 投与は、脱感作療法の一部として含めた。
*6　移植日から投与を開始した薬剤を含む。

参照：5.4-44

付録 2.7.3.6-2　抗 HLA 抗体を 1 つ以上認めた被験者及びクラスごと及び抗原型ごとに抗体陽性を認めた被験者の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 例数(割合)							
	登録時	移植 7 日～3 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
1 つ以上の抗 HLA 抗体が陽性[*1]	24 (100.0%)	23 (95.8%)	21 (95.5%)	17 (77.3%)	16 (72.7%)	18 (81.8%)	20 (90.9%)	21 (95.5%)
クラス I	21 (87.5%)	20 (83.3%)	19 (86.4%)	14 (63.6%)	13 (59.1%)	15 (68.2%)	18 (81.8%)	18 (81.8%)
HLA-A	12 (50.0%)	13 (54.2%)	9 (40.9%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	8 (36.4%)
HLA-B	17 (70.8%)	15 (62.5%)	13 (59.1%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	12 (54.5%)	11 (50.0%)
HLA-C	12 (50.0%)	12 (50.0%)	12 (54.5%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	8 (36.4%)
クラス II	19 (79.2%)	19 (79.2%)	16 (72.7%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)	12 (54.5%)
HLA-DR	18 (75.0%)	15 (62.5%)	14 (63.6%)	9 (40.9%)	8 (36.4%)	10 (45.5%)	11 (50.0%)	12 (54.5%)
HLA-DQ	12 (50.0%)	13 (54.2%)	10 (45.5%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	5 (22.7%)	8 (36.4%)	7 (31.8%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-2

付録 2.7.3.6-3　被験者 1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 抗 HLA 抗体の陽性数[*2]							
	登録時	移植 7 日～3 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
抗 HLA 抗体の陽性数/例[*1]	17.6 (18.1) 15.0 (1, 61)	16.9 (18.7) 8.0 (0, 58)	10.6 (14.0) 7.0 (0, 58)	10.3 (20.2) 2.5 (0, 89)	10.6 (19.0) 2.5 (0, 84)	9.2 (13.3) 2.5 (0, 51)	10.5 (17.1) 4.0 (0, 75)	9.9 (13.6) 4.0 (0, 54)
クラス I	11.8 (14.4) 6.0 (0, 46)	11.8 (14.7) 4.0 (0, 43)	6.5 (10.2) 3.0 (0, 46)	6.6 (17.0) 1.0 (0, 73)	7.2 (16.8) 1.5 (0, 74)	6.0 (11.5) 1.5 (0, 44)	7.0 (15.4) 1.0 (0, 67)	6.3 (11.9) 2.0 (0, 47)
HLA-A	1.7 (2.4) 0.5 (0, 9)	1.6 (2.3) 1.0 (0, 9)	0.9 (1.8) 0.0 (0, 8)	1.0 (3.0) 0.0 (0, 14)	1.1 (2.8) 0.0 (0,12)	0.8 (1.7) 0.0 (0, 6)	1.0 (2.6) 0.0 (0, 11)	1.0 (1.9) 0.0 (0, 7)
HLA-B	7.8 (11.5) 2.0 (0, 40)	8.0 (11.8) 2.0 (0, 40)	3.0 (5.1) 1.5 (0, 20)	4.0 (10.6) 0.0 (0, 37)	4.3 (10.9) 0.0 (0, 40)	3.4 (8.2) 0.0 (0, 35)	4.3 (10.0) 1.0 (0, 35)	3.6 (8.2) 0.5 (0, 35)
HLA-C	2.3 (4.8) 0.5 (0, 23)	2.2 (4.7) 0.5 (0, 21)	2.7 (5.2) 1.0 (0, 24)	1.6 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.5) 0.0 (0, 21)	1.6 (4.7) 0.0 (0, 22)	1.8 (4.6) 0.0 (0, 21)
クラス II	5.8 (6.3) 4.5 (0, 24)	5.1 (5.9) 3.5 (0, 24)	4.1 (5.3) 2.0 (0, 20)	3.7 (5.7) 1.0 (0, 19)	3.5 (5.2) 1.0 (0, 19)	3.1 (4.8) 1.0 (0, 18)	3.5 (4.8) 1.5 (0, 19)	3.5 (5.0) 2.0 (0, 20)
HLA-DR	4.5 (5.7) 2.0 (0, 21)	3.9 (5.4) 2.0 (0, 21)	3.0 (4.2) 2.0 (0, 15)	3.0 (5.3) 0.0 (0, 18)	2.7 (5.0) 0.0 (0, 18)	2.5 (4.7) 0.0 (0, 18)	2.7 (4.6) 0.5 (0, 18)	2.8 (4.8) 1.0 (0, 19)
HLA-DQ	1.3 (1.9) 0.5 (0, 7)	1.2 (1.6) 1.0 (0, 6)	1.1 (1.7) 0.0 (0, 6)	0.7 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.8 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.6 (1.4) 0.0 (0, 6)	0.8 (1.5) 0.0 (0, 6)	0.7 (1.5) 0.0 (0, 6)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小, 最大）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-3

付録 2.7.3.6-4　既存抗 HLA 抗体の消失及び再出現（FAS　N=24）

Parameter	Category	Category/Statistic	例数（割合）/日数
移植日に全ての既存抗 HLA 抗体が消失（例）（N=22）		有	1 (4.5%)
		無	21 (95.5%)
移植日に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が消失（例）（N=22）		有	21 (95.5%)
		無	1 (4.5%)
移植後に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が再出現（例）（N=22）		有	16 (72.7%)
		無	6 (27.3%)
HLA クラス別既存抗 HLA 抗体再出現（例）（N=22）	クラス I	有	13 (59.1%)
		無	9 (40.9%)
	クラス II	有	10 (45.5%)
		無	12 (54.5%)
HLA 抗原型別既存抗 HLA 抗体再出現（例）（N=22）	HLA-A	有	6 (27.3%)
		無	16 (72.7%)
	HLA-B	有	7 (31.8%)
		無	15 (68.2%)
	HLA-C	有	6 (27.3%)
		無	16 (72.7%)
	HLA-DR	有	9 (40.9%)
		無	13 (59.1%)
	HLA-DQ	有	4 (18.2%)
		無	18 (81.8%)
移植日から最初の抗 HLA 抗体再出現までの日数（N=16）		Mean (SD)	84.2（104.2）
		Median (Min, Max)	29.0（8, 364）

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-4

付録 2.7.3.6-5　抗 HLA 抗体の陽性数の変化（FAS　N=24）

Statistic	Visit		N	陽性数*1	N	変化率(%)
Mean (SD)	移植前	移植 7 日～3 日前 - 登録時	24	-0.7 (3.6)	24	5.3 (65.0)
		移植 1 日前/移植当日 - 登録時	22	-8.5 (12.6)	22	-29.4 (50.0)
	移植後	移植 4 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-0.3 (8.8)	21	-25.3 (87.3)
		移植 12 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (8.2)	21	-21.2 (93.1)
		移植 24 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-1.5 (5.3)	21	-24.7 (78.9)
		移植 36 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-0.2 (6.5)	21	-12.8 (83.7)
		移植 48 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-0.8 (5.4)	21	-3.4 (82.6)
Median (Min, Max)	移植前	移植 7 日～3 日前 - 登録時	24	-0.5 (-9, 12)	24	-1.5 (-100, 200)
		移植 1 日前/移植当日 - 登録時	22	-4.0 (-47, 7)	22	-39.1 (-100, 100)
	移植後	移植 4 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-2.0 (-10, 31)	21	-57.1 (-100, 186)
		移植 12 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-2.5 (-9, 26)	21	-57.1 (-100, 200)
		移植 24 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-3.0 (-9, 12)	21	-42.9 (-100, 171)
		移植 36 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-1.5 (-9, 17)	21	-25.0 (-100, 186)
		移植 48 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-1.0 (-8, 14)	21	-20.0 (-100, 200)

略語：FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-5

付録 2.7.3.6-6　*De novo* 抗 HLA 抗体出現の有無（FAS　N=24）

Parameter	Category	N	Statistic	例数（割合）/日数
De novo 抗 HLA 抗体出現（例）*1*2		22	有	12 (54.5%)
			無	10 (45.5%)
HLA クラス別 *de novo* 抗 HLA 抗体出現（例）*2	クラス I	22	有	9 (40.9%)
			無	13 (59.1%)
	クラス II	22	有	9 (40.9%)
			無	13 (59.1%)
HLA 抗原型別 *de novo* 抗 HLA 抗体出現（例）*2	HLA-A	22	有	4 (18.2%)
			無	18 (81.8%)
	HLA-B	22	有	6 (27.3%)
			無	16 (72.7%)
	HLA-C	22	有	3 (13.6%)
			無	19 (86.4%)
	HLA-DR	22	有	7 (31.8%)
			無	15 (68.2%)
	HLA-DQ	22	有	3 (13.6%)
			無	19 (86.4%)
移植日から出現までの日数（日）*3		12	Mean（SD）	120.3（108.5）
			Median（Min, Max）	84.0 (8, 338)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 *De novo* 抗 HLA 抗体は、移植後に新たに発現した抗 HLA 抗体とした。

*2 *De novo* 抗 HLA 抗体発現有は、1 つ以上の *de novo* 抗 HLA 抗体発現例とした。

*3 *De novo* 抗 HLA 抗体発現例における、最初の *de novo* 抗 HLA 抗体発現日までの日数とした。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-6

付録 2.7.3.6-7　DSA を 1 つ以上認めた被験者及びクラスごと及び抗原型ごとに抗体陽性を認めた被験者の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ 例数(割合)							
	登録時	移植 7 日～3 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
DSA が 1 つ以上陽性*1	21 (87.5%)	19 (79.2%)	12 (54.5%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)
クラス I	12 (50.0%)	11 (45.8%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)
HLA-A	5 (20.8%)	5 (20.8%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0
HLA-B	8 (33.3%)	8 (33.3%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
HLA-C	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
クラス II	16 (66.7%)	15 (62.5%)	7 (31.8%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)
HLA-DR	13 (54.2%)	11 (45.8%)	5 (22.7%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	5 (22.7%)	5 (22.7%)
HLA-DQ	5 (20.8%)	7 (29.2%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-7

付録 2.7.3.6-8　被験者 1 例あたりの DSA の陽性数の推移（FAS　N=24）

Category	Visit/ DSA の陽性数[*2]							
	登録時	移植 7 日～3 日前	移植 1 日前/移植当日	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
N	24	24	22	22	22	22	22	22
DSA の陽性数/例[*1]	1.8 (1.4) 1.0 (0, 5)	1.7 (1.5) 1.0 (0, 5)	0.7 (0.8) 1.0 (0, 3)	0.6 (1.1) 0.0 (0, 3)	0.6 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.6 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.7 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.6 (0.9) 0.0 (0, 3)
クラス I	0.7 (0.8) 0.5 (0, 2)	0.6 (0.8) 0.0 (0, 2)	0.2 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.6) 0.0 (0, 3)	0.2 (0.7) 0.0 (0, 3)	0.1 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.2 (0.7) 0.0 (0, 3)	0.2 (0.5) 0.0 (0, 2)
HLA-A	0.3 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 2)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0,1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.0) 0.0 (0, 0)
HLA-B	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
HLA-C	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.0 (0.2) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)
クラス II	1.1 (1.1) 1.0 (0, 3)	1.0 (1.1) 1.0 (0, 4)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.5 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.9) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.5 (0.8) 0.0 (0, 3)
HLA-DR	0.9 (1.0) 1.0 (0, 3)	0.8 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (1.0) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)	0.4 (0.8) 0.0 (0, 3)
HLA-DQ	0.2 (0.4) 0.0 (0, 1)	0.3 (0.5) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)	0.1 (0.3) 0.0 (0, 1)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

*2 上段: 平均値（SD）、下段: 中央値（最小, 最大）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-8

付録 2.7.3.6-9　既存 DSA の消失及び再出現（FAS　N=24）

Parameter	Category	Category/Statistic	例数（割合）/日数
移植日に全ての既存 DSA が消失(例)（N=19）*1		有	7 (36.8%)
		無	12 (63.2%)
移植日に 1 つ以上の既存 DSA が消失(例)（N=19）*1		有	12 (63.2%)
		無	7 (36.8%)
移植後に 1 つ以上の既存 DSA が再出現(例)（N=22）		有	3 (13.6%)
		無	19 (86.4%)
HLA クラス別既存 DSA 再出現(例)（N=22）	クラス I	有	0
		無	22 (100.0%)
	クラス II	有	3 (13.6%)
		無	19 (86.4%)
HLA 抗原型別既存 DSA 再出現(例)（N=22）	HLA-A	有	0
		無	22 (100.0%)
	HLA-B	有	0
		無	22 (100.0%)
	HLA-C	有	0
		無	22 (100.0%)
	HLA-DR	有	3 (13.6%)
		無	19 (86.4%)
	HLA-DQ	有	0
		無	22 (100.0%)
移植日から最初の DSA 再出現までの日数（N=3）		Mean (SD)	82.7（92.1）
		Median (Min, Max)	30.0（29, 189）

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 腎移植を実施した 22 例から、登録時に DSA が陰性であった 3 例を除外した。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-9

付録 2.7.3.6-10　　DSA の陽性数の変化（FAS　N=24）

Statistic	Visit		N	陽性数[*1]	N	変化率
Mean (SD)	移植前	移植 7 日～3 日前 - 登録時	24	-0.1 (0.6)	21	-8.7 (37.6)
		移植 1 日前/移植当日 - 登録時	22	-1.1 (1.3)	19	-50.8 (44.5)
	移植後	移植 4 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (1.2)	12	-20.8 (98.8)
		移植 12 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (1.2)	12	-16.7 (103.0)
		移植 24 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	-0.1 (1.1)	12	-25.0 (75.4)
		移植 36 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (1.2)	12	-4.2 (96.4)
		移植 48 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (1.1)	12	-12.5 (80.1)
Median (Min, Max)	移植前	移植 7 日～3 日前 - 登録時	24	0.0 (-1, 1)	21	0.0 (-100, 50)
		移植 1 日前/移植当日 - 登録時	22	-1.0 (-4, 0)	19	-50.0 (-100, 0)
	移植後	移植 4 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (-3, 3)	12	-50.0 (-100, 200)
		移植 12 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (-3, 3)	12	-50.0 (-100, 200)
		移植 24 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (-3, 3)	12	0.0 (-100, 100)
		移植 36 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (-3, 3)	12	0.0 (-100, 200)
		移植 48 週後 - 移植 1 日前/移植当日	22	0.0 (-3, 3)	12	0.0 (-100, 100)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とする。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-10

付録 2.7.3.6-11　*De novo* DSA 出現の有無（FAS　N=24）

Parameter	Category	N	Category/ Statistic	例数（割合）/日数
De novo DSA 出現(例)[*1*2]		22	有	3 (13.6%)
			無	19 (86.4%)
HLA クラス別 *de novo* DSA 出現(例)[*2]	クラス I	22	有	2 (9.1%)
			無	20 (90.9%)
	クラス II	22	有	1 (4.5%)
			無	21 (95.5%)
HLA 抗原型別 *de novo* DSA 出現(例)[*2]	HLA-A	22	有	1 (4.5%)
			無	21 (95.5%)
	HLA-B	22	有	1 (4.5%)
			無	21 (95.5%)
	HLA-C	22	有	1 (4.5%)
			無	21 (95.5%)
	HLA-DR	22	有	1 (4.5%)
			無	21 (95.5%)
	HLA-DQ	22	有	0
			無	22 (100.0%)
移植日から出現までの日数(日)[*3]		3	Mean（SD）	40.0（39.4）
			Median（Min, Max）	28.0 (8, 84)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 *De novo* DSA は、移植後に新たに発現した DSA とした。

*2 *De novo* DSA 発現有は、1 つ以上の *de novo* DSA 発現例とした。

*3 *De novo* DSA 発現例における、最初の *de novo* DSA 発現日までの日数とした。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.2.7-11

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABMR/AMR	antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
AGRN	Agrin	LABScreen Autoantibody の Agrin に対する Antigen ID
AGT	Angiotensinogen	LABScreen Autoantibody の Angiotensinogen に対する Antigen ID
AIH	autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
ALF	acute liver failure	急性肝不全
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
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BA	biliary atresia	胆道閉鎖症
BMI	body mass index	ボディマス指数
BNP	brain natriuretic peptide	B 型ナトリウム利尿ペプチド
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	-
CAV	cardiac allograft vasculopathy	移植後冠動脈硬化症
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	
CI	confidence interval	信頼区間
CLAD	chronic lung allograft dysfunction	慢性移植肺機能不全
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CSA	cyclosporine	シクロスポリン
CVP	central venous pressure	中心静脈圧

略語	英名	和名及び定義
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
DcT	deceleration time	僧帽弁口血流速波形の E 波減衰時間
DD	deceased Donor	脳死/心停止ドナー
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSA	donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重濾過血漿交換法
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
E/e	-	僧帽弁通過血流速波形/拡張早期僧帽弁輪最大移動速度
EF	ejection fraction	駆出率/ 左室駆出率
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
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
EMB	endomyocardial biopsy	心内膜心筋生検
EtOH	alcoholic Hepatitis	アルコール性肝炎
FAP	familial amyloid polyneuropathy	家族性アミロイドポリニューロパチー
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
FEV1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FK506/ FK506(MR4)	tacrolimus hydrate	タクロリムス水和物
FS	fractional shortening	左室内径短縮率
FYC	forced vital capacity	努力肺活量
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	LABScreen Autoantibody の Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase に対する Antigen ID
GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	LABScreen Autoantibody の Glutathione S-transferase theta-1 に対する Antigen ID

略語	英名	和名及び定義
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBc	hepatitis B core (antigen)	B 型肝炎ウイルスコア（抗原）
HBs	hepatitis B surface (antigen/antibody)	B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HNRNPK	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	LABScreen Autoantibody の Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K に対する Antigen ID
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IABP	Intra-aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICU	intensive care unit	集中治療室
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
IgGAM	IgA- and IgM-enriched human immunoglobulin	IgA 及び IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IQR	interquartile range	四分位範囲
ISHLT	The International Society for Heart and Lung Transplantation	国際心肺移植学会
ITT	intention-to-treat	-
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
LD	living donor	生体ドナー
LLS	left lateral segment	左様外側区域
LVDd	left ventricular end-diastolic diameter(dimension)	拡張期左心室内径
LVEF	left ventricle ejection fraction	左室駆出率

略語	英名	和名及び定義
MELD	model for end stage liver disease	-
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
mMRC	modified British Medical Research Council questionnaire	-
MP	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
mTOR	mechanistic target of rapamycin (inhibitor)	mTOR（阻害剤）
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OKT3	anti-CD3 antibody	抗 CD3 抗体
pAMR	Pathological ABMR	病理学的な ABMR
PaO_2	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PBC	primary biliary cholangitis	原発性胆汁性胆管炎
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助装置
PEX	plasma exchange	全血漿交換法
PGD	primary graft dysfunction	早期グラフト機能不全
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
proBNP	pro B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体
PSL	prednisolone/ prednisone	プレドニゾロン/プレドニゾン
RAS	restrictive allograft syndrome	拘束性障害
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RVFAC	right ventricular fractional area change	右室面積変化率

略語	英名	和名及び定義
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SvO_2	mixed venous oxygen saturation	混合静脈血酸素飽和度
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 factor α	腫瘍壊死因子 α
VAD	ventricular assist device	心室補助人工心臓
VC	vital capacity	肺活量
VIM	Vimentin	LABScreen Autoantibody の Vimentin に対する Antigen ID
XM	crossmatch (test)	クロスマッチ（検査）

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要　「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」 8
2.7.3.1　背景及び概観 8
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
2.7.3.1.2　重要な試験デザインの特徴の考察 15
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.3.3.1　試験対象集団 42
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 50
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 59
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 60
2.7.3.5.1　効果の持続 60
2.7.3.5.2　耐薬性 61
2.7.3.6　付録 62

2.7.3　臨床的有効性の概要　「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」

2.7.3.1 背景及び概観

本製造販売承認事項一部変更承認申請は、以下、本薬の「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療　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。

本薬の「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」の有効性及び安全性について、国内で実施した「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）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「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、及び国内外の公表文献を参考資料として含めた。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

1. IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験は、生体腎移植後又は献腎移植後に抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection、以下、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、推定糸球体濾過量（estimate glomerular filtration rate、以下、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 との関連性について評価した。その他の評価として、抗非ヒト白血球抗原（non-human leukocyte antigen、以下、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。

2019 年 1 月 24 日に最初の被験者の同意を取得し、2021 年 1 月 30 日に最後の被験者の最終観察を完了した。

2.　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

本薬の ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
使用実態調査 （日本）[10]	肝	肝移植後に ABMR を認めた患者 13 例（成人 8 例、小児 5 例）	・本薬投与 小児：50 mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、2 回投与が 1 例、200mg/m^2 の 1 回投与が 1 例。 成人：5 例に対して 50mg/m^2 を 1 回投与、323mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、132mg/m^2 の 2 回投与が 1 例、125mg/m^2 の 1 回投与が 1 例。	有効性 安全性
使用実態調査 （日本）[11]	心	心移植後に ABMR を認めた患者 4 例（成人 3 例、小児 1 例）	・本薬投与 症例 1：急性 ABMR 発現当日（移植 9 日後）に 600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与、ABMR 改善後の悪化（移植 18 日後）に対して 600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与。 症例 2：ABMR の診断から 22 日後に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 症例 3：急性 ABMR 及び TCMR 併発を確認後 4 日目と 5 日目に 500 mg/回（368mg/m^2）を 2 回投与。 症例 4：急性 ABMR 及び TCMR 併発を確認の翌日と 5 日目に 700 mg/回（383mg/m^2）を 2 回投与。	有効性 安全性
使用実態調査 （日本）[74]	肺	肺移植後に ABMR を認めた成人患者 13 例、小児患者 1 例	・本薬投与 14 例で本薬を 20 回投与。本薬 349 mg/m^2 相当量を投与した 1 例を除き、その他の被験者は 375 mg/m^2 を投与。投与回数は、1 回の治療につき、14 例中 11 例で単回投与のみ、2 回投与した 3 例（うち小児 1 例）のうち成人の 2 例で、初回投与の翌週に 1 回目と同量の本薬を投与、そのうち 1 例は別の ABMR に対して 3 回投与した。小児の 1 例では、1 回目の投与 30 日後に 2 回目を投与。小児の 1 例では、2 回目投与の 5 日後に再移植が実施され、移植前の処置（脱感作）の目的での投与となった。 ・併用薬剤・治療 血漿交換、ATG 及び IVIG が 6 例、血漿交換及び IVIG が 9 例であった。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
使用実態調査 （日本）[18]	膵	膵移植後に ABMR を認めた成人患者 4 例	・本薬投与 症例 1：50mg/m^2（81mg/body）を拒絶反応発現 9 日後に 1 回投与 症例 2：200 mg/body を拒絶反応発現 7 日後に 1 回投与 症例 3：200 mg/body を拒絶反応発現 20 日後に 1 回投与 症例 4：200 mg/body を拒絶反応発現 1 日後に 1 回投与 ・併用薬剤・治療 タクロリムス、MMF、IVIG 及び ATG をそれぞれ 2 例に投与、CCs を 4 例に投与、血漿交換を 3 例で実施し、実施回数は 3 回、5 回及び 5 回。	有効性 安全性
使用実態調査 （日本）[8]	小腸	小腸移植後に ABMR を認めた女性（35 歳）1 例	・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 TNF-α 製剤（用法・用量不明）による治療を実施。 ・再移植 3 年 7 ヵ月後に治療目的で本薬（200mg/body）を 1 回投与。	有効性 安全性
臨床研究 （日本）[20]	肝、心、肺	DSA 陽性の肝移植（4 例）、心移植（1 例）、膵移植（4 例）の成人患者（年齢中央値 48 歳、範囲 35 歳～66 歳）	・本薬：本薬 375mg/m^2 又は 500mg/回を 1 回、あるいは 500mg/回と 150mg/回を 2 回投与。 ・脱感作として PSL、CNI、MMF、BXM 及び血漿交換を併用。 ・免疫抑制療法として PSL、CNI、MMF、IVIG、mTOR、ATG、BXM を投与	有効性 安全性
後方視的試験 （台湾）[75]	肝	急性 ABMR を認めた肝移植患者 9 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間：5～14 日	・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与 ・ステロイドパルス A 群（3 例）：血漿交換を実施 B 群（6 例）：血漿交換＋ボルテゾミブ（1.3 mg/ m^2、1 回投与）を実施	有効性 安全性
後方視的試験 （日本）[77]	肝	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 移植後生検までの期間中央値：6.5 日（範囲：5.25～10 日） ABMR のみ： 2 例（O 群 2 例） ABMR＋TCMR： 10 例（Y 群 6 例、O 群 4 例） Y 群：若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満） O 群：年長者グループ（2 歳以上又は 18 ヵ月以上）	全例共通 ・メチルプレドニゾロンパルス：10 mg/kg を 3 日間投与し、その後、漸減。 ・IVIG：0.3～0.5 g/kg/日を 3～5 日間投与。 ・血漿交換：抗 A/抗 B 抗体が 8 倍以下になるまで実施。 ステロイド抵抗性の TCMR が併存した場合 ・ATG：1.5 mg/kg/日を 5 日間投与。 末梢血 B 細胞を認め、急性 ABMR の病理所見が治療後も認められる場合 ・本薬：375 mg/m^2 を投与。 Y 群では、MMF（10 mg/kg/日）を上記治療後に追加投与。	有効性 安全性
症例報告 （アメリカ）[31]	肝	ABMR を認めた肝移植患者の女性（43 歳）1 例 移植 1 日後より ABMR（超急性拒絶反応）を発現	・血漿交換：移植 1、3、5、7、9 日後に実施。 ・ATG：75 mg/日を移植 2、4、6、8 日後に投与。 ・本薬：525 mg を移植 9、13 日後に投与。 ・IVIG：50 g を移植 9、13 日後に投与。 ・ソルメドロール：500 mg を 3 日間投与。	有効性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
症例報告 （イラン） [76]	肝	ABMR を認めた肝移植患者 8 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間 中央値：24.5 ヵ月（範囲 1～62 ヵ月）	・メチルプレドニゾロンパルス：2 g～3.5 g ・血漿交換：3～15 回 ・IVIG：総投与量 1～2 g/kg ・ATG：275～475 mg（4 例） ・本薬：500 mg を 1 回投与（4 例） ・ボルテゾミブ：4 回投与（投与量不明、1 例） ・MMF 増量、CSA からタクロリムスへの変更	有効性 安全性
後方視的試験 （イギリス） [35]	心	*De novo* DSA により臨床症状を有する ABMR を認めた心移植患者 15 例 移植から ABMR 発現までの期間平均値：7.0 年、中央値 4.5 年（範囲 1.4～21 年）	・血漿交換（3 例）又は免疫吸着（13 例） ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与 ・IVIG TCMR 併存例は以下を追加 ・MP（12 例） ・ATG（9 例） ・全リンパ節照射：3 例 ・ボルテゾミブ（5.2 mg/m^2）：2 例	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ） [80]	心	ABMR を認めた心移植患者 33 例 本薬投与群：13 例（39.4%） 非投与群：20 例（60.6%）	・本薬の用法・用量は不明。 ・全例で CCs 投与と血漿交換を実施し、3 例で IVIG を投与した。	有効性 安全性
後方視的試験 （トルコ） [81]	心	ABMR を認めた小児心移植患者 7 例 平均追跡期間：26.7 ヵ月（範囲 4～72 ヵ月）	・血漿交換：5 日間実施を 1～2 サイクル実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回又は繰り返し投与。 ・CCs、MMF、タクロリムス（又はシロリムスが 2 例） ・IVIG（2 例） ・必要に応じてメチルプレドニゾロンパルス（4 例）。	有効性 安全性
症例報告 （アメリカ） [12]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（50 歳）1 例 移植 4 日後より ABMR を発現	・MP：1 g を移植 4 日後より 3 日間投与。 ・OKT3：移植 4 日後から移植 14 日後まで投与。 ・血漿交換を移植 5 日後より 10 回実施。 ・CPA：2 mg/kg/日を移植 14 日後に投与。 ・IVIG：500 mg/kg を 1 回投与。 ・本薬：移植 21 日後より 375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。	有効性 安全性
症例報告 （アメリカ） [13]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（55 歳） 移植 2 ヵ月後に TCMR を発現し、移植 115 日後より ABMR 発現	・血漿交換：複数回実施 ・CPA：800 mg を投与。 ・本薬：375 mg/m^2（750 mg）を週 1 回 4 回投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／報告内容
症例報告 （アメリカ） 78)	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（35 歳） 移植 8 日後より ABMR を発現	・MP：1 g を 3 日間連続投与。 ・OKT3：5 mg/日を 5 回投与。 ・CPA：50 mg/日を投与（移植 15 日後より 150 mg/日に増量）。 ・タクロリムスを治療量で投与。 ・血漿交換：複数回実施 ・IVIG：1 mg/kg を 2 日間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。	有効性
症例報告 （アメリカ） 14)	心	血管拒絶反応（Vascular rejection）を認めた心移植患者 8 例	・本薬：375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。 ・1 例は 15 ヵ月後に再投与。 ・標準的な免疫抑制療法（CSA、タクロリムス、MMF、CCs）は継続。	有効性 安全性
症例報告 （オーストラリア） 79)	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（45 歳） 移植 5.5 年後に遅発性 ABMR を発現	移植 4 週後の TCMR（ISHLT Grade 3B）に対し、MP（1 g）を 3 日投与。 移植 5.5 年後の拒絶反応（ISHLT Grade 1A）に対し、以下の治療を実施。 ・ATG：CD3 陽性細胞< 100×10^6/L になるまで 7 日間投与。 ・MP：500 mg を 3 日投与。 ・維持免疫療法として、AZA を MMI（3 g/日）に変更、CSA を増量。 6.1 年後に以下の治療を実施。 ・血漿交換：複数回実施。 ・CPA：2 mg/kg を、1 日目、16 日目、30 日目、58 日目及び 86 日目に投与。 ・本薬：375 mg/m^2（700 mg）を週 1 回 4 回投与。 再度の心不全の所見に対し、 ・本薬：375 mg/m^2（700 mg）を 1 回投与。	有効性
症例報告 （アメリカ） 32)	心	ABMR を認めた心移植患者 4 例 発現時期：移植 2～5 年後	＜施設プロトコル、全例共通＞ ・血漿交換：1 週間に 3 回を 2 週間実施。 ・IVIG：100～150 mg/kg を血漿交換後に投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。 症例 1（再発時） ・血漿交換：2 ヵ月間実施。 ・IVIG：2 ヵ月間投与。 ・CPA：600～750 mg/m^2 を 3 週間～4 週間毎に 8 回投与。 症例 2（再発時） ・血漿交換：3 ヵ月間実施。 ・IVIG：3 ヵ月間投与。 ・CPA：600～750 mg/m^2 を 3 週間～4 週間毎に 6 回投与。 症例 3（初発時） ・MP：1 g/日を 4 日間投与。 ・本薬：1 週間ごとに投与。（投与回数不明） 症例 4（初発時） ・本薬：4 回投与（投与量不明） ・血漿交換：実施回数不明。 ・IVIG：用法及び用量不明。 ・ATG：1.5 mg/kg、3 日間、連日投与。	有効性
症例報告 （ドイツ） 15)	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（37 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・免疫吸着：3 回実施 ・本薬：375 mg/m^2（802.5 mg）を 1 回投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
症例報告 （日本）[33]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（45 歳） 移植 8 日後に ABMR を発現	・ステロイドパルス療法。 ・血漿交換：移植 8 日後より複数回実施。 ・本薬：375 mg/m^2（700 mg）を移植 8、12、28 日後に 3 回投与。	有効性
症例報告 （アメリカ）[34]	心	ABMR を認めた心移植患者の女児（10 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・血漿交換：5 日間実施 ・ATG：0.5～1.25 mg/kg を 4 日間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。 ・IVIG：0.75-1.25 g/kg を週 3 回 3 週間投与。	有効性 安全性
症例報告 （アメリカ）[16]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・ステロイドパルス ・ATG：移植 5、11 週後に 75 mg を 2 回投与。 ・本薬：移植 13、15 週後に 100 mg/m^2（200 mg）を 2 回投与。	有効性 安全性
症例報告 （日本）[36]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（42 歳） 移植 3 日後に ABMR を発現	・ステロイドパルス：1000 mg/日を 3 日間投与（2 サイクル）。 ・血漿交換：3 日間実施。 ・本薬：移植 9、18 日後に 600 mg を投与。	有効性
症例報告 （ドイツ）[37]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（47 歳） 移植約 3 年後に ABMR を発現	・高用量プレドニゾロン：3 日間投与（投与量不明）。 ・IVIG：2 サイクル（投与量不明）。 ・血漿交換（免疫吸着）：複数回実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与。 ・ボルテゾミブ：4 回投与（投与量不明）。	有効性
症例報告 （オーストラリア）[38]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（29 歳） 移植約 2.5 年後から複数回にわたり ABMR を発現	・MP：複数回投与。 ・血漿交換：複数サイクル実施。 ・IVIG：複数サイクル実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 3 回投与。 ・ボルテゾミブ：3 mg を 1 回投与。 ・脾臓への放射線照射：週 2 回 50 Gy を照射。 ・トシリズマブ：800 mg を月 1 回投与。 ・エクリズマブ：1 日目に 1200 mg、2 日目に 900mg、2、3 及び 4 週目に 900 mg を投与し、その後 2 週間毎に 1200 mg を投与。	有効性 安全性
症例報告 （スイス）[39]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（43 歳） 移植 1 年後に ABMR を発現	・MP：500 mg を複数回投与。 ・ATG：1 mg/kg を複数回投与。 ・エクリズマブ：900 mg を 1 週間ごとに 2 回投与 ・IVIG：2 g/kg を月 1 回 6 ヵ月間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 11 日毎に 2 回投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
後方視的試験 （アメリカ）[41]	肺	ABMR の所見を認める肺移植患者 14 例 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症例（latent AMR）：4 例 DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた症例（possible AMR）：3 例 DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた症例（probable AMR）：7 例	・血漿交換：6 回実施 ・IVIG：500 mg/kg を複数回投与。 ・本薬：感染症の併存の懸念がない場合に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	有効性 安全性
後方視的試験 （フランス）[82]	肺	肺移植後に ABMR を認めた患者 DSA 陽性で ABMR 陽性：22 例（A 群） DSA 陽性で ABMR 陰性：83 例（B 群） DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性：13 例（C 群） DSA 陰性で ABMR 陰性：88 例（D 群） 移植日から ABMR 診断までの期間中央値（A 群）：120 日（IQR 24; 349）	A 群 ・血漿交換、本薬（用法・用量不明）及び IVIG：17 例 ・血漿交換のみ：3 例（IVIG 及び本薬投与前に死亡） ・IVIG のみ：2 例（メチルプレドニゾロンパルス後に回復し、感染リスク増加のため） ・ボルテゾミブ：1 例で投与。	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ）[45]	肺	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・ボルテゾミブ：1.3 mg/m^2 を 4 回投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 2 回投与。 ・血漿交換：4 回実施。 ・MP：500 mg/回を 3 回、100 mg/回を 3 回投与。 ・IVIG：500 mg/kgを週 1 回 4 週間投与し、抗 HLA 抗体が陰性化するまで毎月投与。	有効性 安全性
後方視的試験 （日本）[47]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・メチルプレドニゾロンパルス：500～1000 mg/day を 3 日間（5 例） ・IVIG：0.1～1 g/kg を複数回投与。 ・血漿交換：2～5 回実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与 ・ATG：50 mg を 1 回、その後 75 mg を 10 日間投与。（1 例）	有効性 安全性
後方視的試験 （アメリカ）[48]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 55 例 移植日から ABMR 治療開始日までの期間中央値：53（IQR 31; 311）日 ABMR 治療期間中央値：8（IQR 6; 16.5）日	・IVIG、血漿交換及び本薬：27 例 ・IVIG 及び血漿交換：15 例 ・IVIG、血漿交換、本薬及び ATG：4 例 ・IVIG のみ：4 例 ・IVIG、血漿交換及びボルテゾミブ：3 例 ・IVIG、血漿交換及び ATG：1 例 ・IVIG 及びボルテゾミブ：1 例 投与回数中央値 IVIG：1 g/kg を 4 回（IQR 3; 5） 本薬：375 mg/m^2 を 1 回（IQR 1; 2） ATG：1.65 mg/kg を 1.5 回（IQR 1; 2） ボルテゾミブ：1.3 mg/m^2 を 3（IQR 2.5; 4）回 血漿交換：1 サイクルあたり 4 回（IQR 3; 5 回）	有効性 安全性
症例報告 （オーストラリア）[42]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 9 例 移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断 ABMR 診断までの期間中央値：52（IQR 14; 114）日	・メチルプレドニゾロンパルス：10 mg/kg/日を 3 日間投与。 ・血漿交換：4～8 回実施。 ・本薬：1～6 回投与（投与量不明） ・IVIG：1 g/kg を毎月毎に 2～9 サイクル投与。	有効性 安全性

表 2.7.3.1.1-1　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療	評価項目／ 報告内容
症例報告 （スイス）[17]	肺	肺移植後に ABMR を認めた女性（48 歳） 移植 7 日後に ABMR を発現	・エクリズマブ：600 mg を 1 回投与。 ・MP：250 mg を投与。 ・IVIG：2 g/kg を 3 週間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。	有効性
症例報告 （フランス）[49]	膵島	膵島移植後に ABMR を認めた女性(51 歳)	・本薬：375 mg/m^2 を 2 週間ごとに 2 回投与。 ・IVIG：1 g/kg を 2 週間ごとに 2 回投与。	有効性
後方視的試験 （フランス）[83]	小腸	小腸移植後に ABMR が疑われた小児 22 例 小腸移植：11 例 小腸＋肝臓同時移植：10 例 多臓器移植：1 例 DSA 陰性：3 例 DSA 陽性及び臨床症状なし：10 例 DSA 陽性及び臨床症状あり：9 例	・血漿交換：3～5 回実施 ・IVIG：0.5 mg/kg/日を 3 週間間隔で 4 回投与。 治療で効果を認めない場合 ・本薬：375 mg/m^2 を 1～4 回投与。(3 例) ・インフリキシマブ：5～10 mg/kg を 3 回以上投与。 ・ATG：1～1.5 mg/kg をリンパ球に応じて 5～10 日間投与。 ・エクリズマブ：5 mg/kg/回を 2～5 回投与（一部の患者）。 ・ボルテゾミブ：2 回投与（一部の患者）。 TCMR 併存例 ・MP：25 mg/kg を 3 日間投与し、1 週間でベースラインまで漸減 ・タクロリムス投与	有効性 安全性
症例報告 （中国）[19]	小腸	小腸移植後に ABMR を認めた男性(18 歳) 移植 12 年後に遅発性の ABMR を発現	・大量 CCs ・ATG：1.5 mg/kg を 7 日間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 3 週間ごとに 2 回投与。 ・IVIG：100 mg/kg/日を 3 週間投与。 ・MMF を追加投与。 なお、本薬は末梢血中 CD19 陽性細胞の枯渇を目的に、治療開始 10 ヵ月後より 12 ヵ月間隔で 4 回投与。	有効性

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; AZA, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CSA, シクロスポリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; ISHLT, The International Society for Heart and Lung Transplantation; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MMI, ミコフェノール酸; MP, メチルプレドニゾロン; mTOR, mTOR（阻害剤）; OKT3, anti CD3 antibody; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; TNFα, 腫瘍壊死因子 α.

2.7.3.1.2 重要な試験デザインの特徴の考察

以下に、IDEC-C2B8-T3 試験の試験デザインの特徴及び考察を示す。

1.　試験デザイン

本治験の対象となる腎移植後の ABMR 発現患者数が限られること、移植医療の特性を考慮した場合、適切な治療が実施されない場合には ABMR の進行による移植腎の廃絶のリスクがあることから、有効性が期待できない対照群を設定し比較試験を実施することは好ましくないと考えられたことから、本治験をオープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として実施した。

2.　対象症例

本薬は、B 細胞傷害作用により B 細胞数を低下させ、B 細胞の抗体産生細胞への分化を抑制することで、ABMR の原因となる抗体の産生を抑制する。そのため、ABMR と確定診断がなされた患者を対象とすることで、本薬の有効性及び安全性が適切に評価できると考え、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts [84]に基づく病理診断の結果、active ABMR 又は chronic active ABMR と診断された患者を対象とした。病理診断にあたっては、施設間のばらつきを考慮し、病理中央診断を実施し本治験の確定診断とした。また、臨床的に ABMR が認められる患者を対象とするため、臨床において ABMR 発現時の腎機能悪化の指標とされている血清クレアチニンを用いて、生体腎移植、脳死下又は心停止下腎移植後に ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の移植腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値より悪化を認めた患者を対象とした。

本治験をオープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として実施することを考慮し、日本移植学会が主導で実施した本薬の使用実態調査 [85]の結果を基に被験者数を算出した。本薬の使用実態調査 [85]の結果、2013 年から 2016 年 12 月 31 日までに、腎移植後の ABMR を発現した患者は 493 例、このうち本薬による治療を実施した患者は 288 例であった。この結果より、ABMR 治療が必要となる患者数は約 120 例/年、本薬の投与対象患者は約 70 例/年と予測した。現在、移植医療において、移植臓器の廃絶や患者の生存にも影響する拒絶反応を抑制することが最重要課題であり、レシピエントとドナーの免疫学的な関係性を考慮し、移植後の拒絶反応の発現リスクが高い場合は、拒絶反応の発現抑制、及び生着率や生存率の改善を図るため、移植前の脱感作療法による移植後の拒絶反応を抑制する予防措置が取られている。一方で、移植前の拒絶反応抑制のために脱感作療法が施行された場合でも、拒絶反応を発現する患者が認められ、さらにどの患者にどのような時期において拒絶反応が発現するか予測することは困難である。また、本治験は ABMR を発現した患者を対象として計画されたが、ABMR を発現しても本薬の投与を選択する必要のない軽度の ABMR や本治験で規定する治療法以外の薬物投与や治療法が選択される可能性も考えられたこと、本治験の対象患者は ABMR を発現した後に本治験への登録手続きを進めることになり、拒絶反応治療の緊急性を考慮し、登録手続きが不可能又は適切に行われない可能性も考慮されたことから、本治験への対象患者として登録される被験者が限られることが予想された。上記の状況及び使用実態調査 [85]の結果から、実施医療機関の年間 ABMR 治療件数及び ABMR 治療件数が多い又は同時期に実施する「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）の実施医療機関を考慮し、各実施医療機関から登録される被験者数を 2 例程度、また、参加実施医療機関数を 10 施設程度と見込み、必要被験者数を 20 例と算出した。

3. 解析対象集団

本治験に登録された被験者のうち、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 T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）の混合を含む）と診断された被験者を最大解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）とし、本治験の主たる解析対象集団は、本治験の計画を鑑み、Intention-to-Treat（ITT）の原則に従い FAS とした。FAS 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していない被験者の集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）とし、本治験に登録され、本薬が 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団（safety analysis set 、以下、SAS）とした。

4. 処置方法

ABMR 発現患者に対する日本国内での治療状況を考慮し、本薬にステロイドパルス療法（本薬投与前に 500 mg/日を 2～3 日間投与）及び血漿交換による治療を併用する設定とした。血漿交換は、保険適用範囲の設定とし、二重濾過血漿交換法（double filtration plasmapheresis、DFPP）又は全血漿交換（plasma exchange、PEX）を本薬投与前に実施し、その方法（機器及び手法）は実施医療機関に委ねることとした。血漿交換の実施は任意とし、治験責任（分担）医師の判断で実施を可能とした。なお、血漿交換は最大 2 回の実施としたが、ABMR の状態により、治験責任（分担）医師の判断で追加実施を可能とした。

登録前から投与している免疫抑制薬について、治験責任（分担）医師の判断で投与を継続できることとした。なお、本治験の処置が終了するまでは、ABMR の予防又は治療を目的とした投与量の変更、及び新たな免疫抑制薬を追加することは禁止とした。なお、目標トラフ値への調整のための投与量変更は可能とした。また、有害事象が発現した場合には、治験責任（分担）医師の判断により投与量を変更できることとした。

ABMR 治療における併用薬及び併用治療の影響は以下のとおりと考えた。

本治験の主要評価項目として、「初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の 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）」を設定し、副次的評価項目として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）時点において複数の項目を設定しており、本治験では治験薬及び併用薬剤と併用治療に関して、有効性及び安全性を評価することになる。臓器移植において、ABMR 治療を実施する際には、副腎皮質ホルモン剤（corticosteroids、以下、CCs）や免疫抑制剤が併用されることから、臨床における実態とかけ離れるものではなく、本薬とステロイドパルス療法と血漿交換を併用する治療法について、本治験で有効性及び安全性を評価することは妥当であると考える。また、国内の ABMR 治療に関する使用実態調査の結果 [85]、ABMR に対する初期治療としてステロイドパルス療法及び血漿交換が選択される頻度が高く、本治験において設定した ABMR に対する治療法は、実臨床と乖離するものではなく、実臨床の実態を反映していると考えられた。本治験における処置において、ステロイドパルス療法は ABMR による炎症の抑制及びリンパ球の減少、抗体産生、抗原抗体反応及び免疫複合体沈着の抑制、サイトカイン産生低下を目的に実施され、血漿交換は既に産生されている抗体の除去を目的に行われる。本薬は、B 細胞傷害作用により、B 細胞の新たな抗体産生細胞への分化抑制により、新たな抗体産生を抑制することを目的に投与されることから、それぞれの薬剤及び治療法が、異なる機序で ABMR 治療に寄与することが想定される。なお、本治験の処置が終了した後、主要評価項目及び副次的評価項目の評価時点までに併用する免疫抑制薬の種類や投与量が被験者ごとに異なることで、有効性評価への影響は避けられないと考えるが、本治験の対象である ABMR 治療の目的は、拒絶反応による移植腎の障害を最小限に留め、移植腎の廃絶を抑制することにあると考えられる。被験者ごとに治療法を選択できることは実臨床を反映しており、治験のプロトコルで ABMR 治療後の免疫抑制薬の種類や投与量に一律に制限することは、臨床実態との乖離を生じるとも考えられ、それぞれの被験者の状態において、移植腎への影響を最小限に留めることが被験者の利益につながると考えられた。そのため、被験者の状態を注意深く観察し、治療介入が必要となった場合には適切な治療が行える設定とした。本治験で使用する併用薬剤及び併用治療の評価に及ぼす影響は避けられないと考えられるが、ABMR 治療の臨床実態を反映していると考えられ、本薬の有効性及び安全性を評価できると考えられた。

5.　有効性の評価項目及び評価方法

ABMR 治療の目的は、拒絶反応による移植腎の障害を最小限に留め、移植腎の廃絶を抑制することであり、本治験における本薬の投与目的は、ABMR の原因となる抗体（抗ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、HLA）抗体、抗ドナー特異的抗体（donor-specific antibody、以下、DSA）又は抗 A／抗 B 血液型抗体）産生を抑制又は減少させ、ABMR の悪化を抑制

し、ABMR 進行抑制後の状態を安定化させることにある。ABMR では進行性に腎機能が悪化すること、また、治療対象となる患者の原因抗体、ABMR 発現時期、脱感作実施の有無、維持免疫療法の内容の相違による患者背景のバラツキ、腎機能の指標である血清クレアチニン値の推移が患者ごとに異なること、本薬は産生された抗体や抗体を産生している形質細胞を抑制する効果は無いことから、本薬投与により、移植腎機能の改善を認める又は本薬投与前より移植腎機能が悪化しない状態となることが重要と考え、50%以上の被験者でクレアチニン値が改善又は悪化を認めない場合は、ABMR の治療法として本薬が有用であると判断されると考えられた。また評価時期は、治療効果が発現し移植腎機能が改善又は安定化する、あるいは移植腎機能の状態により追加治療が検討される時期として、治療開始から 1 ヵ月時点が適切と考えられた。以上より、本治験では「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）」を主要評価項目として設定し、血清クレアチニン値の変化量を基に、ABMR 治療による移植腎機能の改善又は移植腎が安定的に機能できる状態であることを確認し、有効性評価項目の達成基準を 50 %として計画した。

副次的評価項目として、ABMR の評価及び臓器移植の成績に関する評価項目を考慮し、治験責任（分担）医師による ABMR の改善、悪化の傾向を認めない又は悪化に関する評価、腎機能、腎生着率、被験者の生存率、ABMR の原因となる抗体の推移と ABMR との関連性を評価する設定とした。

また、腎移植をはじめ、臓器移植の ABMR の発現における抗 non-HLA 抗体の関連性については議論の余地があったが、本治験の開始以降の情報やデータの蓄積、さらに、本治験終了後の将来的な臓器移植医療の環境変化を考慮し、医薬品医療機器総合機構との対面助言（1.13.2.-1 参照）及び専門医の意見を考慮し、探索的に抗 non-HLA 抗体の推移及び ABMR との関連性を評価することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

1. IDEC-C2B8-T3 試験

本治験は、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）を初回本薬投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与することを可能とし、主要評価項目として、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／有効性解析対象集団の被験者数）を算出し、有効性の達成基準を 50%とした、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同臨床第 III 相試験として実施し、本薬の有効性及び安全性を評価した。

目標症例数 20 例に対して 31 例が登録され、3 例が本薬投与前に治験を中止した。中止理由は、2 例が選択基準を満たさなかった又は除外基準に該当、1 例は治験責任医師又は治験分担医師が治験継続困難と判断したためであった。

本薬投与前に治験を中止した 3 例を除く 28 例を SAS、25 例を FAS 及び PPS とした。

FAS における主要評価項目の結果は、76.0%（19/25 例）であり、有効性の達成基準を上回った。また、本治験において PPS は FAS と同集団となり同一の結果が得られた。

副次的評価項目として、ABMR に対する治験責任（分担）医師の評価、腎機能の推移（血清クレアチニン値、eGFR 値、尿蛋白）、腎生着率、生存率及び ABMR に関連する抗体（抗 HLA 抗体、DSA、抗 A／抗 B 血液型抗体）について確認した。ABMR に対する治験責任（分担）医師の評価について、FAS における本薬投与後の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、本薬投与 1 ヵ月後（day 29）時点で 100%であり、本薬投与 3 ヵ月後

（day 85）と本薬投与 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。腎機能の推移について、血清クレアチニン値は最悪値（1.557 ±0.454 mg/dL）又は登録時（1.484 ± 0.357 mg/dL）から本薬投与 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）。eGFR 値は登録時（41.48 ± 13.19 mL/min/1.73 m^2）又は ABMR 治療開始日（41.75±12.96 mL/min/1.73 m^2）と比較し、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 ヵ月後以降は低下傾向を示した（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）。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。尿蛋白においては、特定の傾向は確認されなかった。また、FAS の 25 例において、治験実施中に移植腎が廃絶した被験者、及び死亡した被験者は認められず、腎生着率、生存率は 100%であった。ABMR に関連する抗体について、抗 HLA 抗体並びに DSA の標準化平均蛍光強度（normalized Mean Fluorescence Intensity、以下、nMFI）値の推移及び抗 A／抗 B 血液型抗体の抗体価の推移を確認した。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。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。nMFI 値は被験者又は抗体ごとにばらつきはあるが、投与 1 ヵ月後以降に低下する傾向であった。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、クラス I の DSA 抗体（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。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。ABO 血液型不適合移植例又はレシピエントとドナーの ABO 血液型の組み合わせが不明な被験者の IgM 及び IgG の抗 A 抗体価及び抗 B 抗体価の推移について、いずれの抗体価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。抗 MICA 抗体は、治療開始後に陽性例が減少したが、特定の傾向は認められなかった。腎臓移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている AGRN [60]、AGT [61) 62)]、GSTT1 [63]、IFNG [68]及び VIM [65) 66) 67)] に対する抗体 non-HLA 抗体については、治療開始後に陽性例が減少した。また、CXCL11 [68)] に対する抗体 non-HLA 抗体は、増加傾向にあった。なお、治験期間中に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認められ、抗 non-HLA 抗体の挙動について特定の傾向の有無は確認できなかった。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. 肝移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肝移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1) 国内使用実態調査の結果

2001 年 8 月から 2016 年 12 月の間に肝臓移植を受けた患者における ABMR の発現と ABMR 治療における本薬の使用に関する調査を、肝臓移植施設である 61 施設に依頼し、51 施設から回答を得た（回答率: 83.6%）。20 施設の 81 例で ABMR 治療の経験があり、8 施設において、本薬を使用した治療を 18 例に実施していた。18 例中 5 例について、ABMR（3 例）又は ABO 血液型不適合移植（2 例）の診断に不確実性があったことから、解析から除外した。本研究は、ABMR に対して本薬を含む治療を実施した小児 5 例と成人 8 例の合計 13 例について検討した（付録 2.7.3.6-1）[10]。

小児 5 例の ABMR は、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例であった。小児の症例のうち、chronic AMR の 2 例で改善を認めた。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 と診断された。本薬（200 mg/m^2）、静注免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin、以下、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。Chronic AMR 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）であった。腹水貯留を認めた 1 例（P-5）を除き、その他の症例は臨床的に安定しており、肝機能検査の結果は正常又は軽度の上昇を示した。診断時の病理学的所見は、2 例（P-2 及び P-3）で軽度の線維化を示し、2 例（P-4 及び P-5）で重度の線維化を認めた。小児 5 例では、全例で DSA が陽性であった。肝臓移植から ABMR の診断までの期間の中央値は 3184 日（範囲　986～5516 日）であった。肝機能検査の結果は正常であったが、DSA 陽性と C4d 陽性を含む病理学的所見に基づき、本薬治療が実施され、50 mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、2 回投与が 1 例、200 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、2 回投与が 1 例であった。本薬の 2 回目の投与は、1 回目の投与の効果が不十分であったため、1 回目投与から 49 日後及び 852 日後に投与された。免疫抑制剤の調整を除き、ABMR に対する追加治療を受けた症例はいなかった。全例で生存を確認し、ABMR 診断後の追跡期間中央値は 1878 日（範囲　1484～1956 日）であった。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 の平均蛍光強度（mean fluorescence intensity、以下、MFI）低下を認め、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 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。

成人 8 例の ABMR は、chronic AMR が 5 例、acute AMR が 3 例であり、chronic AMR の 2 例及び acute ABMR の 2 例が、移植した肝臓の廃絶により死亡した。Acute AMR は、suspicious acute AMR が 2 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、2 例で DSA 陽性で、肝臓移植から ABMR の診断までの期間は、9 日、10 日及び 40 日であった。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た。ステロイド及び IVIG 投与と、血漿交換を実施し、本薬 500 mg（323mg/m^2）を投与したが、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、CCs 投与と血漿交換を実施し、本薬 200 mg（132 mg/m^2）を投与した。その後、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たため、本薬を同量で再度投与した。しかし、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、CCs と IVIG を投与し TCMR は改善したが、C4d 沈着は持続し本薬 180 mg（125 mg/m^2）を投与し、その後 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。

Chronic AMR の 5 例は、全例で possible chronic AMR であり、移植した肝臓の腫大を認めた 1 例（A-7）を除き、その他の症例は臨床的に安定しており、肝機能検査は正常又は軽度上昇であった。ABMR 診断時の病理学的所見では、全例で軽度から中等度の線維化を認め、また、全例で DSA 陽性であった。肝臓移植日から chronic AMR の診断までの期間中央値は

1399 日（範囲　387～3412 日）であった。本薬は、DSA 陽性と病理学的所見に基づき全例で 50 mg/m^2 が投与された。追加治療として、IVIG（A-5）、ボルテゾミブ（A-7）が投与された。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。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し 2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、移植後に発現した ABMR に対して本薬を使用した治療を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術後の ABMR 治療を実施するコホートでは、予定症例数 20 例（肝移植 5 例、心移植 3 例、肺移植 3 例、膵移植 6 例、小腸移植 3 例）に対して肝移植 2 例、心移植 2 例、肺移植 1 例が登録された（付録 2.7.3.6-2）。本薬は、診断後に全身状態を確認し直ちに 375 mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に 1 回追加投与を可能とした。

慢性 ABMR の 1 例（R-LI-01）では、本薬投与によりパネル反応性抗体（panel reactive antibody、以下、PRA）のクラス II 抗体陰性化や顕著な 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かったことは、本薬を含む ABMR 治療により悪化を認めず、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。

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も認めた。

(3)　文献報告

肝移植における ABMR 治療に関する文献報告 4 報 [31) 75) 76) 77)]の有効性の結果を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1　肝移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （台湾）[75)]	急性 ABMR を認めた肝移植患者 9 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間：5～14 日	・A 群（3 例）：ステロイドパルス、本薬及び血漿交換の治療を実施、B 群（6 例）：ステロイドパルス、本薬、血漿交換及びボルテゾミブ（1.3 mg/ m^2、1 回投与）による治療を実施。 ・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 6 例では 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。

表 2.7.3.2-1　肝移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （日本）[77]	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 移植後生検までの期間中央値：6.5 日（範囲：5.25～10 日） ABMR のみ： 2 例（O 群 2 例） ABMR＋TCMR： 10 例（Y 群 6 例、O 群 4 例） Y 群：若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満） O 群：年長者グループ（2 歳以上又は 18 ヵ月以上）	・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）で ABMR と TCMR の併存を認めた 4 例は、メチルプレドニゾロンパルス、IVIG 及び MMF で治療し、肝内胆道合併症を認めた別の 1 例は、ATG、本薬、血漿交換による治療が実施されたが、いずれも生存を認めた。 ・年長者グループ（O 群）の 5 例では、メチルプレドニゾロンパルス、IVIG、血漿交換による治療を行い、このうち 1 例で ATG が追加投与された。別の 1 例では血漿交換が実施されなかったが、O 群の 6 例全例で生存を認めた。 ・Y 群（全 81 例）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 91.9%（Wilcoxon 検定、p=0.25）、O 群（全 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）、Y 群と O 群の 3 年生着率は、良好であった（Y 群で 91.9%、O 群で 95.0%、Wilcoxon 検定、p=0.72）。また、この結果は、ABO 適合性移植と同等であった。
症例報告 （アメリカ）[31]	ABMR を認めた肝移植患者の女性（43 歳）1 例 移植 1 日後より ABMR（超急性拒絶反応）を発現	・移植 2 日後の生検で C4d 陰性、急性細胞性拒絶反応を認めなかったが、セグメント 5 で有意な壊死を認めた。血漿交換、ATG、タクロリムス（3 mg/日）を投与し、AST（65 U/L）及び ALT（195 U/L）で改善を認めたが、総ビリルビンは 4～6 mg/dL であった。 ・移植 7 日後に再度トランスアミナーゼの上昇を認め（総ビリルビン 13 mg/dL、AST 208 U/L、ALT 335 U/L）、血管の開存、生検で中等度の急性細胞性拒絶反応と C4d 沈着を認めた。T/B-FCXM 陽性であり、移植 9 日後に血漿交換後に本薬、IVIG 及びソルメドロールを投与し、その後の数日間で、トランスアミナーゼ値は正常値の近くまで回復し、総ビリルビンは 4 mg/dL であった。臨床的に改善を認め、ALT と AST は安定した。 ・移植 20 日後に総ビリルビンが 15 mg/dL となり、生検を実施したが、急性拒絶反応を認めなかったが肝動脈及び門脈内皮に C4d 沈着を認めた。DSA 及び B-FCXM は陽性であったが低下傾向にあり、移植 23 日後に退院した。 ・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（総ビリルビン 0.4 mg/dL、AST 28 U/L、ALT 38 U/L）。
症例報告 （イラン）[76]	ABMR を認めた肝移植患者 8 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間中央値：24.5 ヵ月（範囲 1～62 ヵ月）	・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た。1 例は、ABMR 治療中に死亡した。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; FCXM（B-FCXM）, フローサイトクロスマッチ（B 細胞フローサイトクロスマッチ）; 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.

3.　心移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

心移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに日本国内で心臓移植を実施された 311 例及び、同時期に海外で実施された後、帰国して国内で管理されていた心臓移植症例のうち、移植後の ABMR に対する治療を行った場合に本調査の対象とした。各移植実施施設での ABMR 発現状況、ABMR に対する治療プロトコル及び本薬の使用状況を調査するための一次調査で本薬の使用経験があると回答した 3 施設に対して二次調査の形で調査票を送付し、4 例の心

臓移植後の ABMR 治療における本薬の用法・用量、有用性及び安全性等について情報を収集した[11)]。

症例 1 は、40 代女性で対表面積 1.61 m^2、原疾患は特発性拡張型心筋症で、感作歴として輸血歴があり、心臓移植前に 3 年 8 ヵ月間の補助人工心臓の装着歴があった。術前状態は入院管理、New York Heart Association（以下、NYHA）分類は III 度、医学的緊急度は status 1 であった。ドナーは 30 歳代男性で、5 つのローカス（locus）で HLA のミスマッチがあった。心臓移植の冷阻血時間は 307 分であり、心保護液は Celsior 液、術式は modified-bicaval 法を用いた。本症例では、術前の PRA クラス I 抗体が高値であったことから、心臓移植前に本薬を含まない脱感作を施行し、血漿交換を 1 回施行した。導入療法として、バシリキシマブを投与した。本症例では A24 に対する DSA を有することが判明し、移植後は、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチル（mycophenolate mofetil、MMF）、ステロイド、エベロリムスを投与し、IVIG（5000 mg/回）を移植翌日より 3 回投与した。心臓移植 9 日目に PRA のクラス I 抗体陽性（56%）となり、急性 ABMR を発症した。ABMR に関連する臨床症状は、「心電図：V4-V6 で ST 低下、心エコー：左心駆出率（left ventricle ejection fraction、以下、LVEF）31%まで低下。拡張期左心室内径（left ventricular end-diastolic diameter、LVDd）38 mm、僧帽弁口血流速波形の E 波減衰時間（deceleration time、以下、DcT）が 82、僧帽弁通過血流速波形/拡張早期僧帽弁輪最大移動速度（以下、E/e）が 22.3 と拡張障害進行、右室面積変化率（right ventricular fractional area change、RVFAC）が 14%まで低下し、血行動態が血圧 100 mmHg 以下に低下。中心静脈圧（central venous pressure、以下、CVP）10 mmHg まで上昇。尿量 30～50mL/h まで低下。」と報告された。なお、拒絶反応は、The International Society for Heart and Lung Transplantation（以下、ISHLT）2004 年版に則って診断された。急性 ABMR 発現当日に本薬 600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与し、いったんは軽快（心不全症状改善と心エコーで駆出率（ejection fraction、EF）54%と改善）を見たが、その後 C4d 沈着が確認され、PRA のクラス I 抗体陽性（38%）が継続し、再度 ABMR を発症した（移植後 18 日目、1 回目の治療後に改善した DcT、E/e の再悪化を確認）。そのため、2 回目の本薬 600 mg（372 mg/m^2）投与を含むプロトコルによる治療を行い、再度軽快し、以後は ABMR の発症なく経過した（移植後 1222 日の生存及び生着確認）。なお、本薬の投与量及び投与回数は安全性上の観点から設定された。

症例 2 は、10 歳未満の女性で、海外渡航での心臓移植がなされた。原疾患は特発性拡張型心筋症で、移植前の補助人工心臓を含む機械的循環補助の記録はなかった。術前状態は不明、NYHA 分類は IV 度、医学的緊急度は status 1 であった。海外での心臓移植であるためドナーに関する情報は乏しく、HLA ミスマッチの程度も不明であった。帰国後順調に管理されていたが、移植後 3997 日目に心不全症状を呈し、慢性期の ABMR と診断された。また、8 日後には PRA のクラス II 抗体が陽性（61.2%）となり、TCMR の併発も確認された。その後 PRA のクラス II 抗体は陽性が継続したが、16 日後には 12.1%、26 日後には 6.9%、30 日後には 2.7%と減弱化した。この時の体表面積は 1.50 m^2 であった。ABMR に関連する臨床症状記載内容は「心機能低下に伴う呼吸困難、浮腫、肺水腫などの重症心不全症状」であった。なお、拒絶反応は、ISHLT 2010 年版で診断された。診断から 22 日後に本薬 375 mg/m^2 を 1 回使用した。他にも複数の免疫抑制剤を投与したが、結果的に肺水腫及び循環不全は改善し、ABMR からの改善をみた（B 型ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide、BNP）値が 4500 から 200 以下まで低下）。本症例は HLA クラス II 抗体に起因する ABMR であったと考えられている。移植後 4599 日目まで生存及び生着が確認されている。なお、本薬の投与量は既承認量であり、投与回数は体格が小さく、安全性上の観点から設定された。

症例 3 は 40 代の男性で、体表面積は 1.36 m^2、原疾患は先天性心疾患であり、感作歴として輸血歴があった。移植前の補助人工心臓の装着はなく、心臓移植実施の時点で、カテコラミンが 3 年 4 ヵ月間持続投与されていた。術前状態は入院管理、NYHA 分類は IV 度、医学的緊急度は status 1 であった。ドナーは 50 歳代の男性で、HLA ミスマッチは 6 ローカスで

あった。本症例では A24 及び B61 に対する DSA が確認された。心臓移植の冷阻血時間は 219 分、心保護液は Celsior 液、術式は Lower-Shumway 法を用いた。本症例は、術後 4 日目より PRA のクラス I 抗体が陽性化し（21%）、術後 7 日目に発症した 1 回目の急性 ABMR 及び TCMR 併発時は PRA のクラス I 抗体陽性（43%）、PRA のクラス II 抗体陽性（50%）となり、その後、PRA のクラス I/II ともに 100%と高値になった。このため、拒絶反応発現 4 日後と 5 日後に本薬 500 mg/回（368 mg/m^2）を 2 回投与した。この時の ABMR に関連する臨床症状は「血圧低下、尿量減少」であった。なお、拒絶反応は、ISHLT 1990 年版で診断された。治療により症状がいったん軽快したが、移植後 22 日目に 2 回目の急性 ABMR（CVP 上昇）及び TCMR の併発と診断された。この時は本薬の投与はされず、血漿交換で対応された。2 回目の ABMR からも軽快したが、移植後 121 日目に感染症（帯状疱疹）により死亡した。なお、本薬の投与量は既承認量であることから設定され、投与回数の設定は不明であった。

症例 4 は、40 歳代の男性で、体表面積は 1.83 m^2、原疾患は二次性拡張型心筋症、感作歴として輸血歴があり、移植手術前に 1 年 11 ヵ月の補助人工心臓装着歴があった。術前状態は外来管理又は自宅待機、NYHA 分類は IV 度、医学的緊急度は status 1 であった。ドナーは 50 歳代の女性で、移植手術での冷阻血時間は 204 分であり、心保護液は Celsior 液、術式は modified-bicaval 法を用いた。本症例では B55 に対する DSA を有することが判明した。移植手術後 8 日目に循環動態が悪化し、PRA のクラス I 抗体陽性（0.34%）、Single Antigen のクラス I 抗体陽性となり、急性 ABMR 及び TCMR の併発と診断された。この時の ABMR に関連する臨床症状は「大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping、IABP）、経皮的心肺補助法（percutaneous cardiopulmonary support、PCPS）を要する循環不全」であった。なお、拒絶反応は、ISHLT 1990 年版で診断された。拒絶反応発現翌日に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）を含む治療を行ったが、PRA のクラス I 抗体陽性（0.55%）が継続し、B 細胞数も投与 2 日後に 8.4%、投与 4 日後に 6.1%であったため、拒絶反応発現 5 日後に本薬 700 mg/回（383 mg/m^2）の 2 回目投与を実施し、その 2 日後（移植 15 日後）に軽快した（心機能回復）。なお、2 回目投与から 5 日後の B 細胞数は、1.6%まで低下していた。移植後 4177 日目まで生存及び生着が確認されている。なお、本薬の投与量は既承認量であること、投与回数の設定は末梢血液中 B 細胞低下が不十分であったため設定された。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し、2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、移植後に発現した ABMR に対して本薬を使用した治療を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術後の ABMR 治療を実施するコホートでは、予定症例数 20 例（肝移植 5 例、心移植 3 例、肺移植 3 例、膵移植 6 例、小腸移植 3 例）に対して肝移植 2 例、心移植 2 例、肺移植 1 例が登録された（付録 2.7.3.6-2）。本薬は、診断後に全身状態を確認し直ちに 375mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に 1 回追加投与を可能とした。

2 例（R-HE-01 と R-HE-02）とも慢性 ABMR であり、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かったことは、本薬を含む ABMR 治療により悪化を認めず、一定の効果が認められたと考えられた。

(3)　文献報告

心移植における ABMR 治療に関する文献報告 17 報[12) 13) 14) 15) 16) 32) 33) 34) 35) 36) 37) 38) 39) 78) 79) 80) 81)]の有効性の結果を表 2.7.3.2-2 に示す。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （イギリス）[35)]	*De novo* DSA により臨床症状を有する ABMR を認めた心移植患者 15 例 移植から ABMR 発現までの期間平均値：7.0 年、中央値 4.5 年（範囲 1.4～21 年）	・Luminex の MFI の変化による ABMR 治療後の抗体強度の平均及び中央値の低下率は、それぞれ 76%及び 77%で、範囲は 35%から 99%であった。 ・3 例は、血漿交換、本薬及び IVIG による治療で効果を認めず、抗体産生が持続している徴候を認め、全リンパ節照射（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。 ・治療中止後の各症例の MFI の変化について、治療終了後平均 8 日（範囲 0～32 日）でいずれも低下傾向を示した。 ・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左室内径短縮率（fractional shortening、以下、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。
後方視的試験 （アメリカ）[80)]	ABMR を認めた心移植患者 33 例 本薬投与群：13 例（39.4%） 非投与群：20 例（60.6%）	・本薬投与群で、非投与群と比較し生存率が有意に高かった（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 年時点ではそれぞれ 75%と 29%であった。 ・本薬は、ほとんどの症例で血漿交換実施及び IVIG 投与後に投与され、当該患者集団の 1 週間以上生存する推定確率について、本薬投与群で生存率が有意に高い状態であった（p=0.0390）。また、当該患者集団の 3 年生存率は、本薬投与群で 75.2%、非投与群で 36.5%であり、この生存率は重篤な疾患の有無に関連しており、最初の 1 週間以内に死亡した症例は、最初の 1 週間を超えて生存した患者と比較して EF が低かった（21.3%と 38.4%、p=0.0221）。 ・統計的有意ではないが、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った（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い傾向にあった（ハザード比 0.24、95%信頼区間 0.07; 0.84、p=0.0261）。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （トルコ） [81]	ABMR を認めた小児心移植患者 7 例 平均追跡期間：26.7 ヵ月（範囲 4～72 ヵ月）	症例 1 及び症例 2 起坐呼吸及び疲労を伴う New York Heart Association（NYHA） class III から IV の症状を伴う急性非代償性心不全で入院し、心エコー検査で重度の収縮及び拡張機能障害を認め、心内膜心筋生検で ABMR と診断した。臨床所見と心エコー検査所見に基づき、血漿交換と本薬（用法・用量不明）による治療を 2 コース実施したが、改善を認めず、MP を追加した。PRA はいずれも陰性で、拒絶反応発現から 6 ヵ月以内に死亡した。 症例 3 浮腫、起座呼吸及び疲労を伴う NYHA class III から IV の症状を伴う急性非代償性心不全で入院し、心エコー検査で重度の収縮及び拡張機能障害を認め、心内膜心筋生検により、Grade が低い ABMR を伴う TCMR と診断され、メチルプレドニゾロンパルスを開始したが、改善しなかったため、血漿交換を実施し本薬を投与した。治療開始から数日以内に臨床所見が改善し、約 2 ヵ月で心エコー検査による収縮機能の改善を認めた。数ヵ月後、心エコー検査で悪化を認め、血漿交換及び本薬による治療を再度実施し、改善を認めた。心エコー検査で、死亡の 1 週間前に収縮機能が正常で、拡張機能に異常を認めた。PRA は陰性であった。 症例 4 及び症例 6 心エコー検査で重度の収縮及び拡張機能障害を認め、起座呼吸及び疲労を伴う NYHA class III から IV の症状を伴う急性非代償性心不全で入院し、心内膜心筋生検によって ABMR と診断された。PRA はいずれも陽性で、血漿交換を実施し、本薬を投与した。2 ヵ月時点で臨床所見の改善と心エコー検査で収縮機能の改善を認めた。3～4 ヵ月後に収縮機能の低下を認め、臨床症状も認め、血漿交換と本薬による治療を実施し、再度改善を認めた。症例 6 は 2 ヵ月間、症例 4 は 8 ヵ月間、臨床状態が良好であった。 症例 5 右心不全の症状（腹水、浮腫及び疲労）を認め、心エコー検査で重度の三尖弁逆流を認め、心内膜心筋生検で ABMR を疑い、冠動脈造影でびまん性の右心冠動脈狭窄を認めた。PRA は陽性であった。メチルプレドニゾロンパルスを実施後、血漿交換を実施し、本薬を投与した。臨床症状又は心エコー検査で改善を認めず、三尖弁形成術を行い、その後、三尖弁を置換し、最終的に再移植となったが、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。 症例 7 5 年前に移植を実施し、臨床症状を認めず、心エコー検査で、拡張機能と収縮機能が正常であった。定期的な心内膜心筋生検を行ったところ、ABMR と診断され、血漿交換を実施し、IVIG と本薬を投与した。PRA は陽性で、肺動脈楔入圧の上昇を認めた。治療後の生検は正常で、冠動脈造影では、肝動脈の左前下行枝にびまん性の不整を認めた。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （アメリカ） [12]	ABMR を認めた心移植患者の女性（50 歳）1 例 移植 4 日後より ABMR を発現	・MP、OKT3 及び血漿交換による治療を実施したが、移植 11 日後の生検で、IgG 沈着の低下、内皮の活性化及び補体沈着（C3 及び C4d）を認める ISHLT Grade 1A の細胞関連型拒絶反応と診断され、血漿交換と OKT3 投与を継続し、抗 HLA 抗体のクラス I 及びクラス II 抗体の低下が確認された。 ・移植 18 日後の心内膜心筋生検で、TCMR の所見を認めなかったが、血管の周囲の C4d 沈着が強陽性であり、IgG、C3 及びフィブリノーゲンの局所的な沈着を認め、ABMR、低血圧及び移植した心臓機能の低下が進行していると判断し、本薬を投与した。 ・移植 25 日後の心内膜心筋生検では、TCMR を認めなかったが、IgG の沈着と共に、C3 及び C4d の強い微小血管反応を認め、ABMR 進行中と考えられた。また、移植 1 ヵ月後の心内膜心筋生検で、高用量の MP に反応しない TCMR（ISHLT Grade 3A）の 2 回目の発現を認めた。 ・移植 1～6 ヵ月後の生検では、C3 及び C4d 沈着の低下を認め、IgG 又は IgM の沈着もなかった。左室駆出率は 60%から 65%に改善し、移植 9 ヵ月後に実施した冠動脈造影の結果は正常であった。
症例報告 （アメリカ） [13]	ABMR を認めた心移植患者の女性（55 歳） 移植 2 ヵ月後に TCMR を発現し、移植 115 日後より ABMR 発現	・移植 65 日後の生検結果で、左室駆出率低下を伴う Grade 1A の細胞関連型拒絶反応を認め、血漿交換 4 回とシクロホスファミドによる治療を行い、1 週間後と 3 週間後の生検で、Grade 0 の細胞関連型拒絶反応と、IgG 及び補体の陰性を認め、左室駆出率は徐々に 0.45 に増加した。 ・移植 115 日後に、左室駆出率が再度 0.30 に低下し、生検では、細胞関連型拒絶反応を認めなかったが、補体が陽性であったため、血漿交換を実施し、治療 2 週間後と 6 週間後の生検は正常で、左室駆出率は 0.55 まで徐々に増加した。 ・移植 226 日後の生検で、Grade 0 の細胞関連型拒絶反応を認め、補体陽性で、左室駆出率が 0.30 に低下したため、1 週間にわたり血漿交換を実施し（連日、4 回、2 サイクル）、さらに本薬を投与し、左室駆出率が 0.65 に回復した。 ・翌年以降の全ての生検では、IgG 又は補体が陰性で、Grade 0 から Grade 1A の細胞関連型拒絶反応を認めた。
症例報告 （アメリカ） [78]	ABMR を認めた心移植患者の男性（35 歳） 移植 8 日後より ABMR を発現	・移植 8 日後の生検で確認された ABMR に対して、OKT3、MP、CPA で治療し、タクロリムスも増量したが、移植 15 日後の心筋生検で、壊死を伴う ABMR 所見を認め CPA を 150mg/日に増量し、その後血漿交換を 5 日間実施した。 ・DSA は陰性で、移植 22 日後の生検で、壊死の所見は消失したが、ABMR は残存し（TCMR は陰性）、さらに血漿交換を 5 日間実施し、IVIG を投与したところ、移植 1 ヵ月後の心内膜心筋生検では、ABMR を認めず、移植 37 日後に退院した。 ・しかし、その後の生検で ABMR を認め、既存治療に抵抗性を示すことから、本薬を投与した。10 日後の生検で、ABMR の所見は認めなかったが、軽度の TCMR（ISHLT Grade IA）を認めた。 ・その後 2 年間、ABMR の再発を認めず、冠動脈造影は陰性であった。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （アメリカ）[14]	血管拒絶反応（Vascular rejection）を認めた心移植患者 8 例	・8 例中 2 例は、2 回目の心臓移植が必要となる血管拒絶反応を発現した。 ・免疫蛍光染色により診断した血管拒絶反応について、全例で回復した。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）、LVEF はベースライン（平均 53%、範囲 50%～60%）に回復した。 ・1 例は、1 回目の拒絶反応から 15 ヵ月後に 2 回目の血管拒絶反応を認め、本薬を再度投与した。 ・本薬投与は、シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度に影響せず、投与量の調整は不要であった。 ・心臓カテーテル検査は、6 例において、本薬治療後（平均 16 ヵ月後、範囲 4～38 ヵ月後）に実施され、5 例では特筆すべき変化を認めず、1 例で軽度のびまん性のプラークを認めた。血管拒絶反応の前に冠動脈が正常であった 1 例は、血管拒絶反応に対する本薬治療後に進行性の冠動脈疾患を発現し、治療 6 ヵ月後に狭窄性左前下行性冠動脈病変の冠動脈形成術及びステント留置術を実施し、治療 21 ヵ月後に死亡した。他の症例は、全例で生存を認めている。
症例報告 （オーストラリア）[79]	ABMR を認めた心移植患者の男性（45 歳） 移植 5.5 年後に遅発性 ABMR を発現	・移植 4 週後に TCMR（ISHLT Grade 3B）を認めたが、治療により回復した。 ・移植 5.5 年後に不全を発現し、血圧 110/80 mm Hg、頸静脈圧の上昇と S_3 gallop を伴う洞性頻脈（120 回/分）を認め、心エコー検査での駆出率は 36%であり、心内膜心筋生検で ISHLT Grade 1A と診断された。治療の結果、軽度の臨床的改善を認めたが、心不全、疲労、労作時の呼吸困難が残存し、NYHA Class II～III と判断された。 ・その後 6 ヵ月間の症状と臨床検査値に変化はなく、LVEF が 25%に低下し、生検で ISHLT Grade 1B と診断され、組織自己抗体の測定値は 0 であった。抗 HLA 抗体のクラス I 抗体は陰性であった（ELISA）。 ・血漿交換及び CPA による治療後も組織自己抗体が 0、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体が陰性（ELISA）、左心室駆出率が 28%～35%であったが、臨床的には、NYHA Class III で、血圧が 114/98、心拍数が 120 bpm 、三尖弁閉鎖不全症と強い S3 を認めたため、本薬によるサルベージ療法を行った。 ・本薬投与後、心不全の症状が消失し、制限なく、通常の活動が可能となった。血圧は 130/90 mm Hg、洞調律が 104bpm、頸静脈圧は上昇せず、S_3 gallop が消失し、下肢浮腫を認めず、改善状態は、18 ヵ月間の追跡で維持されていた。 ・その後、再度、心不全の徴候（無気力、息切れ、及び足首の腫脹）を認め、LVEF が 28%に低下したことから、本薬で治療し、心不全の徴候と症状が速やかに回復し、LVEF が 40% に回復し、NYHA Class I を維持した。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （アメリカ） [32]	ABMR を認めた心移植患者 4 例 発現時期：移植 2～5 年後	症例 1：39 歳、男性 移植 4 年後に、ISHLT grade 0 の TCMR と ABMR を認めた。ABMR 治療当初、症状の改善と心内膜心筋生検により臨床的な効果を認めたが、治療終了直後に再発し、さらに血漿交換、IVIG、シクロホスファミドで治療した。左心室肥大と正常であるが低値の両室駆出率は残存したままだが、臨床的に安定していた。PRA は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、HLA クラス II 抗原に対して 100%、クラス I 抗原に対して弱陽性であったが、B 細胞枯渇後、クラス II 抗原に対する PRA は不変（97%）で、クラス I 抗原が 5%であった。抗体反応性は、ドナーのクラス II 抗原ミスマッチと他のクラス II 抗原に対するもので、クラス I 抗原（B8 を含む）に対する特異性は不明であった。 症例 2：56 歳、男性 移植 2 年後に ISHLT Grade 0 の TCMR と ABMR を認めた。ABMR 治療後に心不全症状は消失し、心エコー検査は正常であった（LVEF が 55%、右室機能正常）。しかし、退院から 10 日以内に、駆出率が 40%に低下し、生検で TCMR Grade 3A を認め、ウマ抗胸腺細胞グロブリンを投与し、両室の機能が正常化した。2 週間後に LVEF が 45%に低下し、充満パターンが制限され、右室で軽度拡張を認め、心内膜心筋生検で、持続的 ABMR（Grade 1A）を認め、さらに血漿交換、IVIG、シクロホスファミドで治療した。左心室肥大と正常であるが低値の両室駆出率であるが、臨床的に安定した。 PRA は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、HLA クラス II 抗原に対して強い反応性を示し、クラス I 抗原に対する反応性が弱い DSA を有していたが、B 細胞枯渇後、クラス II 抗原に対する PRA で複数の特異性に対して高値を示し、HLA クラス I 抗原に対する抗体反応性は弱く、特異性は不変であった。 症例 3：40 歳、男性 移植 5 年後に ISHLT Grade 0 の TCMR と ABMR を認めた。ABMR に対して、MP と本薬による治療で、症状が改善し退院した。しかし、翌週に、心不全の症状で入院し、心エコー検査によって、右室の拡張の悪化と心臓弁の悪化を伴う心臓機能の障害を認め、急性 TCMR（ISHLT Grade 1A）と持続する ABMR を認めた。治療後も ABMR の改善を認めず、血漿交換を実施し、本薬投与 5 週間後に HLA クラス I に 1 つの repeat mismatch を有するドナーから再移植を受けた。移植後順調に回復し、18 ヵ月後も両室機能は正常であり、重大な急性 TCMR は認めなかった。 PRA は、ABMR による心不全症状を呈した時点で、6%（クラス II 抗体）で、ドナーの HLA クラス II ミスマッチに対する特異性があり、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体は検出されなかった。本薬投与 2 ヵ月後の PRA（クラス II 抗体）は同じ特異性で 16%に増加し、本薬投与 15 ヵ月後の PRA（クラス II 抗体）は 3%であった。 症例 4：22 歳、男性 移植 3 年後に心不全の症状と失神を認めた。心エコー検査で、軽度の機能低下を伴う右室の軽度拡張と、充満パターンの制限を伴う LVEF の軽度低下を認め、冠動脈カテーテル検査により、左前下行枝の血管攣縮を認めた。心内膜心筋生検で、ABMR を認めた。その後、急性 TCMR（ISHLT Grade 2）も認め、ATG 投与後も、疲労と息切れの症状が持続した。ABMR の治療も開始したが、症状が悪化し、心エコー検査では RV 拡張の悪化と心臓弁の障害の悪化を伴う重度の心臓機能の低下を認めた。6 週間後、HLA クラス I に 1 つの repeat mismatch を有するドナーから再移植を受けた。両心室機能は正常ではあるが、急性 TCMR が複数回発現したことから、回復に時間がかかったが、生検の結果、ABMR 所見は確認されず、TCMR 治療が継続されている。PRA は、ABMR による心不全症状を呈した時点で 81%（クラス II 抗体）、ドナーの HLA クラス I の DQ5 と DQ6 に対する特異性が示され、治療後、DQ5 と DQ6 に対する特異性が維持されたが、PRA は 41%に低下し、さらに 1 ヵ月後と 5 ヵ月後は 9%であった。再移植時点及び治療後 7 ヵ月時点で PRA は 0%であった。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （ドイツ）[15]	ABMR を認めた心移植患者の男性（37 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・移植 2 年後に心不全症状（呼吸困難、頻脈、末梢性の浮腫、腹水及び衰弱）を認め、心機能は、NYHA class III と診断され、心エコー検査では、僧帽弁閉鎖不全（II）、LVEF の 41%の低下を認めたが、冠動脈造影により移植後冠動脈硬化症（CAV）は除外された。心内膜心筋生検（EMB）では、ISHLT Grade 0 の TCMR を認め、ELISA による HLA 抗体の評価は、強陽性であり、PRA は 100%であった。 ・治療後 ELISA 及び PRA で抗 HLA 抗体は消失し、その後も検出されなかった。LVEF は 3 ヵ月後に 41%から 62%に改善し、三尖弁及び僧帽弁閉鎖不全が改善し、末梢性の浮腫と腹水が消失し、臨床状態は顕著に改善した。臨床状態の改善は 6 ヵ月持続した。
症例報告 （日本）[33]	ABMR を認めた心移植患者の男性（45 歳） 移植 8 日後に遅 ABMR を発現	・移植 8 日後に、突如、重大な心原性ショックを発現し、再度 IABP 及び ECMO を導入した。心エコー検査では、びまん性で重度の運動低下（LVEF<10%）と両室壁の肥厚を認め、ABMR が強く疑われたため、ステロイドパルス療法と血漿交換を開始した。心内膜心筋生検では、TCMR を認めなかったが（ISHLT Grade 0）、重度の間質性浮腫を認め、毛細血管内皮に C4d 沈着を認めた。 ・1 回目の血漿交換後の PRA は 34%であり DSA がフローサイトメトリーにより検出され、ABMR の診断が確定し、本薬、血漿交換により治療し、CSA をタクロリムスに変更し、MMF の投与量を 2 倍にした。治療後、移植した心臓機能は徐々に回復し（LVEF 49%）、IABP と ECMO から離脱した。 ・移植後 2 週目の心内膜心筋生検で C4d 沈着を認め、再度、血漿交換を実施して本薬を投与し、移植後 3 週目に C4d が陰性となった。 ・その後、循環動態は安定していたが、移植 1 ヵ月後に、PRA（12%）、C4d 及び抗ドナー特異的抗体が陽性となり、血漿交換を実施し、本薬を投与した。 ・その後、PRA 及び C4d は陰性で、LVEF が 67%に増加した。患者の全身状態は完全に回復し、移植から 117 日後に退院した。
症例報告 （アメリカ）[34]	ABMR を認めた心移植患者の女児（10 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・移植 2 年後に、腹部不快感、経口摂取の低下及び無気力が 2 日間持続し、組織酸素飽和度の低下、精神状態の悪化及び代謝性アシドーシスを認め、心エコー検査で、両室機能の顕著な低下を認めた。さらに状態が悪化し、入院後 24 時間以内に ECMO を導入した。 ・TCMR 疑いに対して、ATG、ソルメドロールで治療し、無尿のためタクロリムスを中止し、血液透析を実施した。入院 2 週後に、透析から離脱した。 ・抗 HLA 抗体は、フローPRA スクリーニング及び LABScreen PRA 特異性検査（低解像度）を使用し、ECMO 導入前は HLA A23、HLA B44 及び HLA DR4 に対する DSA を認め ABMR が懸念され、血漿交換、本薬、IVIG による治療を行い、5 日目に ECMO から離脱した。 ・入院 3 週間後、心機能と腎機能は改善され、口腔病変は消失した。 ・ABMR 治療として本薬 4 回投与を完了し、DSA のクラス I 抗体は持続的な低下を示した。退院時に抗 HLA 抗体のクラス I 抗体価が低下し、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体価は検出できなかった。 ・入院 6 週後に、心臓、腎臓及び肺の機能はほぼ正常であり、退院後の HLA 抗体検査では、DSA（HLA-A9、HLA-B12 及び HLA-DR4）が低値であり、治療 4 ヵ月後及び 6 ヵ月後の心内膜心筋生検では、急性 TCMR 又は ABMR 所見を認めなかった。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （アメリカ）[16]	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・移植 3 週後の生検で、ABMR を伴わない ISHLT Grade 1R の急性 TCMR を認め、ダクリズマブを投与したが、組織学的な改善を認めず、移植 5 週後に低用量の ATG を投与し、急性 TCMR は陰性化した。 ・移植 10 週後の生検で、ABMR を伴わない ISHLT Grade 2R の急性 TCMR を認め、メチルプレドニゾロンパルスとダクリズマブが投与された。1 週間後の生検で、ABMR（ISHLT Grade 2R）と診断されたが、心エコー検査では、LVEF が正常であった。 ・ABMR に対して ATG とステロイドパルスで治療を行ったが、従来の治療法が継続できず、本薬を投与した。しかし、再生検で間質の毛細血管において C4d の軽度のびまん性の沈着を認め、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体及びクラス II 抗体が強陽性であったため、1 週間後に本薬を再投与した。 ・CD20 陽性細胞数は、本薬投与 48 時間後に消失し、ABMR 又は TCMR の所見を認めず、LVEF は良好であった。
症例報告 （日本）[36]	ABMR を認めた心移植患者の女性（42 歳） 移植 3 日後に ABMR を発現	・移植 3 日後の心エコー検査で重度の拡張機能障害を認め、ABMR が疑われた。この時点で、移植前の検体で DSA を確認し（Microbead based Luminex assay）、ステロイドパルスを実施したが、移植 7 日後の生検で、病理学的な ABMR（pAMR）ii と診断し、移植 9 日後にさらに血行動態が悪化した。 ・血漿交換、2 回目のステロイドパルスを実施し、BXM 投与により、わずかに心臓機能の改善を認め、移植 9 日後に本薬を投与したところ、DSA は陰性化し、移植 16 日後までに PRA が 38%に低下した。 ・しかし、DcT 及び E/e'（E 波/僧帽弁弁輪部移動速度波形）が徐々に低下したたため、移植 18 日後に本薬を投与した。 ・治療の初期段階で収縮機能が明らかに改善し、拡張機能がゆっくりと正常化した。移植 176 日後に退院し、移植 1 年後の心エコー検査と心内圧検査で、移植した心臓の機能が完全に正常であることが確認された。 ・1 年間の追跡期間において、拒絶反応を認めず、DSA は陰性が持続し、PRA は低値で安定している。
症例報告 （ドイツ）[37]	ABMR を認めた心移植患者の男性（47 歳） 移植約 3 年後に ABMR を発現	・移植 3 年後に、通常の運動中に疲労と呼吸困難が発現したことが報告され（NYHA Class II）、心エコー検査で、LVEF が 30～35%に低下した。血清学的検査で HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1 及び HLA-DQB1 が DSA 陽性で、*de novo* DSA の発現が示唆された。心内膜心筋生検では、急性 TCMR は認めず（ISHLT Grade 0R）、遅発性の ABMR と診断された。 ・生検直後に高用量 PSL、IVIG、血漿交換による治療を実施したが、心エコー検査の LVEF は 30～35%で改善せず、本薬を追加投与した。しかし、DSA の MFI は高値で変化なく、血漿交換から免疫吸着に変更し、IVIG 投与を再度実施した。 ・治療開始 35 日後に LVEF が 50%に改善し、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（proBNP）は 1200 pg/mL に低下したが、DSA の MFI の顕著な低下は認めなかった。そのため、ボルテゾミブを追加投与し、次の数週間で、LVEF と proBNP は安定したまま、NYHA Class I に改善した。 ・しかし、1 週間に 3 回の免疫吸着を実施しても、DSA は高いままで、血漿交換 8 回と免疫吸着 31 回を実施した後に中止した。 ・ABMR 診断 3 年後時点で、移植した心臓はほぼ正常であり、DSA の MFI も高値のままであるが、移植した心臓の血管障害は認めていない。

表 2.7.3.2-2　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告（オーストラリア）[38]	ABMR を認めた心移植患者の男性（29 歳） 移植約 2.5 年後から複数回にわたり ABMR を発現	・移植約 2.5 年後から ABMR 所見を 3 回発現し、MP、血漿交換、IVIG、本薬、ボルテゾミブ、脾臓への放射線照射、トシリズマブにより治療したが、いずれも持続的な効果を認めなかった。 ・持続性の中等度の左室収縮機能障害（LVEF 35～40%）、充満圧の上昇、心係数（2.0 L/min/m^2）、機能分類は III～IV の心不全症状と一致した。冠動脈造影が移植 5 年後と 6 年後に実施され、慢性的に閉塞した右冠動脈と左冠動脈の軽度の不整を伴う同種移植血管症を示し、血行再建術の影響はなかった。 ・DQ7 に対する抗ドナー特異的抗 HLA 抗体は持続的に上昇し、C1q 検査で強陽性を示し、移植約 7 年後に 4 回目の ABMR を発現したため、血漿交換、IVIG、トシリズマブで治療したが効果を認めなかったことから、エクリズマブを投与した。 ・エクリズマブ投与開始後、駆出率は 45%に改善し、心不全の症状は FC II に低下し、移植片機能の持続的な改善を認めた。しかし、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た。 ・進行中の拡張機能障害と生理機能の抑制により NYHA Class II 症状を有し、初回移植から 8 年後に再移植を実施した。 ・再移植から 3 年経過したが、拒絶反応を認めず、移植した心臓機能は正常であった。移植した心臓は、冠動脈及び心筋内血管障害が進行し、その後のミオパシーの特徴を伴うびまん性の多巣性虚血性心筋症を発現した。
症例報告（スイス）[39]	ABMR を認めた心移植患者の男性（43 歳） 移植 1 年後に ABMR を発現	・移植 1 年後、PSL 漸減中に呼吸困難を訴え、重度の同種移植片機能不全（LVEF が 17%）で入院し、急性拒絶反応が疑われ、MP と ATG を投与したが、急速に悪化し、治療開始 12 時間後に高用量の強心剤投与が必要な心原性ショックを発現した（心係数 1.9 L/min/m^2 及び混合静脈血酸素飽和度（SvO_2） 49%、ドブタミンを 400 µg/min で投与）。 ・心内膜心筋生検で pAMR2、4 つの *de novo* 抗 HLA 抗体で DSA のクラス I 抗体（B27、B52、A1 又は Cw12、それぞれの MFI が 4041、2234、1685 又は 1298）及び 4 つの *de novo* 抗 HLA 抗体で DSA のクラス II 抗体（DQ6、DQ5、DR15 又は DR1、それぞれの MFI が 15011、8637、8477 又は 4866）を検出し、直ちにエクリズマブを投与し、17 日間完全に補体が抑制された。さらに、MP と ATG を 2 日間投与し、IVIG を 4 日目に投与開始し、本薬を 11 日目と 22 日目に投与した。 ・血行動態は、エクリズマブ開始後に顕著にかつ早期に改善し、心係数（2.9 L/min/m^2）と SvO_2（58%）で改善を認め、注入開始 18 時間後にドブタミンが減量され（300 µg/min）、36 時間後に、心係数（3.2 L/min/m^2）と SvO_2（64%）がさらに改善し、ドブタミン（200 µg/min）が減量された。 ・強心剤投与は、5 日目に終了し、LVEF は 3 日目、6 日目、12 日目及び 30 日目に、それぞれ 28%、35%、39%及び 47%に増加し、その後 85 日目に正常化した（58%）。 ・DSA は 4 週間で徐々に低下し、治療後 6 ヵ月間において、冠動脈造影での CAV を認めなかった。

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; BXM, バシリキシマブ; CAV, 移植後冠動脈硬化症; CPA, シクロホスファミド; CSA, シクロスポリン; DcT, E 波の減速時間; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ECMO, 体外式膜型人工肺; E/e', E 波/僧帽弁弁輪部移動速度波形; EF, 駆出率/左室駆出率; ELISA, 酵素免疫測定法; EMB, 心内膜心筋生検; FS, 左室内径短縮率; HLA, ヒト白血球抗原; IABP, 大動脈内バルーンパンピング; IVIG, 静注免疫グロブリン; ISHLT, The International Society for Heart and Lung Transplantation; LVEF, 左室駆出率; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; NYHA, New York Heart Association; OKT3, anti CD3 antibody; pAMR, 病理学的な ABMR; PRA, パネル反応性抗体; proBNP, ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; SvO_2, 混合静脈血酸素飽和度; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; TLNI, 全リンパ節照射; VAD, 心室補助人工心臓; XM, クロスマッチ.

4.　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肺移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

日本国内で実施された肺移植を対象に、2001 年 8 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに肺移植を施行後、ABMR を発症し本薬を用いた治療を行った場合に、本調査の対象とした。初めに、日本移植学会、日本肺及び心肺移植研究会に登録された 9 医療機関（9 診療科）を対象に、ABMR 発現状況、ABMR に対する治療プロトコール及び本薬の使用状況を調査するため、一次調査を行い、その結果に基づき、該当症例 14 例（成人 13 例、小児 1 例）を有した 3 医療機関（3 診療科）を対象に、二次調査を実施し、2019 年 11 月 20 日にデータを固定した [74)]。

成人 13 例について、レシピエントの移植時年齢は、19～61 歳（中央値　52 歳）、ドナー年齢は 23～69 歳（中央値　52 歳）であり、レシピエントの性別は、男性 8 例、女性 5 例であった。原疾患は、特発性間質性肺炎 8 例、その他の間質性肺炎 3 例、脳死肺移植後の慢性移植肺機能不全（chronic lung allograft dysfunction、以下、CLAD）の 1 例、肺高血圧症 1 例であった。術前状態は、外来管理が 12 例、集中治療室（intensive care unit、以下、ICU）での入院管理が 1 例であった。ドナー1 例より臓器提供を受けたレシピエントが 10 例、ドナー2 例から臓器提供を受けたレシピエントが 3 例であった。ドナーが 1 例の移植は全て脳死下で両肺移植 3 例、片肺移植 7 例であった。ドナーが 2 例の移植は、脳死下と生体ドナーから移植したいわゆるハイブリッド肺移植のレシピエントが 1 例、両側生体肺移植のレシピエントが 2 例であった。生体移植で 2 例のドナーから移植を実施した 1 例は、術前に ICU 管理がされていた。ドナーとレシピエントは血液型一致が 11 例（全例脳死肺移植）でドナーが 2 例でいずれも生体移植であった 2 例において、それぞれ片肺が血液型適合であった。HLA のミスマッチは A、B 及び DR で、0～6 座（中央値：4 座）であった。小児の 1 例は、移植時年齢 10 歳の男児であり、原疾患は、肺高血圧症、術前は ICU 管理であった。ドナーは 2 例で、血液型一致の生体肺移植であり 34 歳及び 46 歳の男性あった。成人例では全例で抗 HLA 抗体のクラス I 又はクラス II の陽性が確認された。なお、小児の 1 例では、いずれの検査も陰性であった。全ての施設で MFI が 1,000 以上を陽性と判断していた。拒絶反応は 14 例で 17 回発現し、このうち 1 例で TCMR が 1 回発現した。全例で Allograft dysfunction の臨床症状を呈しており、ABMR の診断は、2016 年の診断基準に従うと、DSA を認めなかった小児の 1 例を除き、全例 clinical AMR の診断基準を満たした。その内訳は、definite clinical AMR が 3 例で 3 回、probable clinical AMR が 2 例で 2 回、possible clinical AMR が 8 例で 10 回であった。なお、DSA を認めなかった小児の 1 例では、ステロイドパルス療法に対する反応が悪く、ABMR を強く疑い、本薬が投与された（付録 2.7.3.6-3）。

本薬は、14 例で 20 回投与され、初回投与量は、1 施設での 1 例を除き、すべて 375 mg/m^2 であった（付録 2.7.3.6-4）。残りの 1 例も、体表面積換算の投与量 495mg に対して 460mg（349 mg/m^2）が投与されており、約 10%の減量であった。投与回数は、1 回の治療につき、14 例中 11 例で、375 mg/m^2 の単回投与のみであった。2 回投与された 3 例（うち小児 1 例）のうち成人の 2 例で、投与の翌週に 1 回目と同量の本薬が投与された。小児の 1 例では、1 回目の投与後 30 日目に 2 回目が投与された。この小児例では、その 5 日後に、ABMR で廃絶した片肺に対して生体肺移植が行われたため、生体肺移植に対する前処置の意味合いでの投与であった。同一症例で別の ABMR に対して、再度本薬の投与を行った症例は、成人 1 例のみであり、脳死片肺移植後 8 日目に TCMR を認めた後、43 日目に possible clinical AMR と診断され、本薬を 2 回投与、血漿交換、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit、ATG）及び IVIG 投与による治療を行い著効した。しか

し、再度臨床症状が悪化し、66 日後に再度本薬を初回投与と同量でさらに 3 回、約 1 週間間隔で投与した。なお、同時に血漿交換と IVIG 投与も行い、症状がいったん改善した。

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）、1 回目の ABMR 発現日から本薬初回投与日までの期間中央値は 10 日（範囲　6～23 日）であった。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 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。未回復又は廃絶 6 例の移植日から拒絶反応発現日までの期間中央値は 127 日（範囲　5～728 日）、ABMR 発現日から本薬初回投与日までの期間中央値は 34 日（範囲　2～228 日）であった。回復又は軽快例の 1 例及び未回復例の 1 例で本薬投与前に、拒絶反応（possible clinical AMR が 1 例、TCMR が 1 例）の既往があり、DSA が出現していたが、本薬を除く治療が行われ、いずれの既往も回復又は軽快していた。この 2 例のうち、1 例は、その後に発現した 2 回の possible clinical AMR に対してそれぞれに本薬が投与され、回復・軽快した。本薬治療 3 ヵ月後以降においては、移植肺は 3 例（21%）で生着したが、11 例（79%）で廃絶した。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 の症例 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 の症例及び possible clinical AMR の症例の計 5 例（63%）が廃絶した。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 例の生着症例のうち 1 例では、本薬投与後 40 日目に敗血症で死亡した。したがって、本薬投与後の死亡は 10 例あり、その原因は、ABMR 及びそれに伴う CLAD が 9 例（そのうち 3 例に感染を伴う）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、有意に長い傾向を示した（p＝0.053）。

(2)　特定臨床研究の結果

臓器移植における ABMR の新規治療法を確立し臓器移植の成績向上を目指すことを目的に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植を行う国内の 31 施設、49 診療が参加し 2018 年 3 月 28 日（最初の症例の登録日）から 2020 年 6 月 30 日（最終症例の観察終了日）に、移植後に発現した ABMR に対して本薬を使用した治療を実施し、有効性及び安全性を確認する前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された（jRCTs031180264）[20]。術後の ABMR 治療を実施するコホートでは、予定症例数 20 例（肝移植 5 例、心移植 3 例、肺移植 3 例、膵移植 6 例、小腸移植 3 例）に対して肝移植 2 例、心移植 2 例、肺移植 1 例が登録された（付録 2.7.3.6-2）。本薬は、診断後に全身状態を確認し直ちに 375mg/m^2 を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に 1 回追加投与を可能とした。

特定臨床研究に登録された 1 例（R-LU-01）において、本薬を含む ABMR 治療後に、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。

(3)　文献報告

肺移植における ABMR 治療に関する文献報告 7 報 [17) 41) 42) 45) 47) 48) 82)]の有効性の結果を表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-3　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [41)]	ABMR の所見を認める肺移植患者 14 例 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症例（latent AMR）：4 例 DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた症例（possible AMR）：3 例 DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた症例（probable AMR）：7 例	・14 例中 7 例（possible AMR：1 例、probable AMR：6 例）に対して血漿交換、IVIG を投与した。血漿交換終了後、7 例中 3 例で活動性の感染症の疑いがあったことから、本薬を投与しなかった。 ・Latent AMR 4 例中 2 例に急性 TCMR に対する治療を行ったが、血漿交換、IVIG 又は本薬の治療を行わずに観察した。3 例で DSA が陰性化し、1 例は DSA の追跡が行われなかった。 ・生存例は、latent AMR は 4 例全例、possible AMR が 1 例、probable AMR が 4 例であった。

表 2.7.3.2-3　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （フランス）[82]	肺移植後に ABMR を認めた患者 DSA 陽性で ABMR 陽性 : 22 例（A 群） DSA 陽性で ABMR 陰性 : 83 例（B 群） DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性 : 13 例（C 群） DSA 陰性で ABMR 陰性 : 88 例（D 群） 移植日から ABMR 診断までの期間中央値（A 群）：120 日（IQR 24; 349）	・移植 72 時間時点の Grade 3 の移植肺機能不全、移植後の ECMO 使用、導入療法の実施、移植 7 日後の TCMR 及び追跡期間について、4 群で有意な差はなかった。 ・12 ヵ月時点の急性 TCMR の累積発現数は、A 群（2.1±1.7）で多かった（B 群 1±1.2、C 群 0.75±1、D 群 0.7±1.23）。 ・全ての ABMR は臨床的に症状を認め、最初の DSA 発現時又は DSA 陽性の数ヵ月後に発現する傾向にあった。CLAD 及び移植した肺の廃絶、並びに ABMR の診断から CLAD 及び廃絶は、数日又は数週間で認められた。 ・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、陰性率が高かった（フィッシャーの正確確率検定、p=0.008）。 ・A 群と B 群で、*de novo* 又は既存抗体、クラス I 抗体又はクラス II 抗体の発現数の分布に有意差はなく、ピーク時は、B 群と比較し、A 群で DSA DQ の割合（21 例（95%）と 51 例（61%））、DSA の数（3.4±2.28 と 1.8±1.2）、immunodominant DSA の MFI が高い傾向であった（7332（IQR 3383; 10585）と 1972（IQR 1121; 3604））。 ・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かった。 ・CLAD の解析対象であった 117 例のうち、DSA 陽性かつ ABMR 陽性は 15 例であった。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 群のみで拘束型移植片症候群（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かった。 ・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、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 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）と相関した。 ・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。

表 2.7.3.2-3　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ）[45]	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・16 例で 47 個の DSA が確認され、治療開始時に 45 個の DSA が存在し、2 個は治療開始後に確認された *de novo* DSA であった。クラス II 抗体が 47 個中 40 個、初期の MFI 中央値はクラス I 抗体が 4200（IQR 2000; 5400）、クラス II 抗体が 5200（IQR 2400; 10900）であった。 ・11 例が治療 6 ヵ月時点で生存しており、このうち 3 例（27.7%）で 6 ヵ月以内に DSA が消失した。治療開始日から全ての DSA が消失した日までの期間中央値は 43 日（範囲 16～151 日）で、DSA が完全に消失した症例では、DSA が持続した症例よりも、移植日から治療開始日の期間が短い傾向（移植日から治療開始日までの期間の中央値 82 日、範囲 22～90 日と 704 日、範囲 100～1116 日）であった。また、クラス I 抗体とクラス II 抗体の 6 ヵ月時点の消失に差はなかった（67% と 33%、p=0.18）。 ・7 例（43.8%）で FEV1 が 2%から 10%低下した（治療前及び治療後の FEV1 平均変化率 0.6±0.24 L）。 ・16 例中 11 例（68.7%）が治療開始後 6 ヵ月時点で生存し、9 例（56.2%）が治療開始後 12 ヵ月時点で生存していた。
後方視的試験 （日本）[47]	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・8 例中 4 例（50.0%）で治療開始時に CLAD を認めた。 ・8 例で 20 個の DSA を認め、19 個が *de novo* DSA、1 個が既存抗体であり、治療開始時点の最大 MFI 値の中央値は、DSA のクラス I 抗体が 4335（範囲 1206～12177）、DSA のクラス II 抗体が 5414（範囲 2297～23079）であった。 ・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、5 例（62.5%）がメチルプレドニゾロンパルス療法を実施し、全例で IVIG と血漿交換を実施し、1 例（12.5%）に対して ATG 投与した。 ・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た。 ・8 例中 7 例（87.5%）で、ABMR 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た。 ・移植 3 年後の全生存率は 50.0%であった。 詳細情報（2 例） 1 例目：19 歳の女性 移植 10 日後に、低酸素血症を伴う急速に進行する呼吸困難を発現し、人工呼吸器によるサポートが必要となり、胸部 X 線診断で、両肺の間質性肺浸潤を認めた。高用量 MP（500mg/日）を 3 日間投与したが、*de novo* DSA のクラス II 抗体（DQ4）を認め（最大 MFI は移植 13 日後に 13817）、possible AMR と *de novo* DSA 陽性と診断され、血漿交換（5 回）と IVIG（1g/kg）を追加投与し、移植 33 日後に本薬を投与後、IVIG（月 1 回 0.5g/kg）を 5 ヵ月間投与した。治療開始から 3 ヵ月後、胸部 X 線診断で両肺の間質性肺浸潤の改善を認め、肺機能検査では十分な肺機能が確認され（肺活量（VC）l.69L、努力肺活量（FYC）l.72L、1 秒量（FEV1）l.46L）、在宅酸素療法が不要な状態で退院した。DSA は低下し 8 ヵ月時点で MFI が 2000 未満であった。追跡期間 3 年時点で、肺機能は改善し（VC 2.03L、FVC 2.03L、FEV1 l.64L）DSA は陰性であった。 2 例目：54 歳の男性 移植 1 年後に、胸部 CT 診断において、移植された肺にびまん性の浸潤影を認め、抗 HLA 抗体のクラス I 及び DSA のクラス II 抗体（A2、DR53、DQ6 及び DQ9）の MFI 上昇と、肺機能検査の悪化を認め CLAD と診断した。臨床的な possible AMR 及び *de novo* DSA と診断し、ABMR 診断から 34 日後に、血漿交換（5 回）を実施し、IVIG（0.5g/kg）を投与し、その後本薬を投与した。10 ヵ月後、治療にかかわらず、移植した肺の機能不全の進行により死亡した。

表 2.7.3.2-3　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （アメリカ） [48]	肺移植後に ABMR を認めた 55 例 移植日から ABMR 治療開始日までの期間中央値：53（IQR 31; 311）日 ABMR 治療期間中央値：8（IQR 6; 16.5）日	・13 例で TCMR の併発を認めた。 ・ABMR 治療開始時点で 43 例が DSA 陽性で、37 例（86%）で治療後に DSA が低下した。 ・DSA 陽性の 28 例に対して、IVIG、血漿交換及び本薬による治療が行われ、1 例で ATG が投与された。28 例中 24 例（86%）で DSA が低下した。1 例の DSA は、治療後の MFI が当初安定していたが、その後再上昇し、残りの 3 例は死亡により DSA の傾向が評価できなかった。 ・DSA 陽性の 11 例に対して IVIG 及び／又は血漿交換による治療が実施され、9 例（82%）で DSA が低下し、DSA が低下しなかった 2 例では MFI の上昇を認め、そのうち 1 例は感染症が併存していたことから、本薬を投与できなかった。 ・DSA 陽性で、IVIG 及び／又は血漿交換とボルテゾミブを投与した 4 例では、全例で DSA が低下し、3 例で DSA が消失し、1 例は MFI が低下しその後安定していた。 ・55 例中 13 例（23.6%）で移植した肺の廃絶及び再移植が必要となった。
症例報告 （オーストラリア） [42]	肺移植後に ABMR を認めた 9 例 移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断 ABMR 診断までの期間中央値：52（IQR 14; 114）日	・治療後、9 例の DSA 総数は 53（クラス I 抗体が 21、クラス II 抗体が 32）から 45（クラス I 抗体が 16、クラス II 抗体が 29）に 17%減少し、3 例において、血漿交換後に 10 種類の *de novo* DSA が発現し、1 例あたりの平均 DSA 数は 5.8 で、治療後に変化はなかった。 ・治療後、DSA の MFI は 5292（IQR 1319; 12754）から 2409（IQR 920; 6825）に低下し（p<0.001）、DSA のクラス I 抗体の MFI 低下は 2953（IQR 935; 11080）から 1490（IQR 308; 3859、p<0.001）、DSA のクラス II 抗体の MFI は 6951（IQR 2383; 15482）から 3102（IQR 1359; 11720、p=0.003）に低下し、臨床的に重要な DSA（MFI が 5000 を超える）では、MFI 中央値が、10473（IQR 5292; 16467）から 3698（IQR 2209; 13794、p<0.0001）に低下した。 ・治療後に臨床上の改善が 5 例で認められ、DSA（7410 から 2516、p<0.0001）及び臨床的に重要な DSA（10337 から 3697、p<0.0001）の MFI の有意な低下と関連しており、臨床上の改善を認めなかった 4 例では、DSA（1323 から 1490、p=0.9）及び臨床的に重要な DSA（17753 から 15283、p=0.8）で MFI の低下が認められなかった。 ・ABMR 診断時からの追跡期間中央値 288（IQR 179; 486）日にて、生存していた症例は 3 例であった。
症例報告 （スイス） [17]	肺移植後に ABMR を認めた女性（48 歳） 移植 7 日後に ABMR を発現	・移植 7 日目に、急速に進行する低酸素血症を伴う呼吸困難を発現（人工呼吸器や ECMO によるサポートは不要）し、胸部 X 線で新たな両側間質性肺浸潤を認め、クラス I 抗体（A24 及び B8）及びクラス II 抗体（DR17 及び DQ2）の DSA の増加を認めたため、移植 8 日目より、エクリズマブ、MP、IVIG による治療を行い、移植 28 日目に本薬を投与した。 ・酸素要求量は、エクリズマブ投与後 24 時間以内に急速に低下し、移植 14 日目までに酸素療法を中止した。 ・DSA は、移植 41 日目までに MFI が 2000 未満に低下し、その後も 2000 未満を維持した。 ・移植 18 ヵ月後の生検では、ABMR を示す免疫組織学的所見は認めなかった（C4d 陰性）。 ・3 年間の追跡期間中、順調に推移し、CLAD を認めず、末梢 B 細胞は、10 個/μL 未満であった。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; BMI, ボディマス指数; BOS, 閉塞性細気管支炎症候群; CI, 信頼区間; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CSA, シクロスポリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ECMO, 体外式膜型人工肺; FEV1, 1 秒量; FYC, 努力肺活量; HLA, ヒト白血球抗原; ICU, 集中治療室; IgGAM, IgA 及び IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MP, メチルプレドニゾロン; PGD, 早期グラフト機能不全; RAS, 拘束性障害; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; VC, 肺活量; XM, クロスマッチ.

5.　膵移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

膵移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに DSA 制御を目的とした脱感作療法及び ABMR に対する治療として本薬投与を行った経験のある 3 施設 4 例に関し、有効性、安全性に関する二次調査を後方視的に行った[18)]。

膵移植後の ABMR に対して本薬が投与された 4 例について、ドナーは 30 歳代から 60 歳代で、すべて脳死ドナーであった。レシピエントは移植時年齢が 30 歳代から 50 歳代で、男性 2 例、女性 2 例であり、小児例はいなかった。移植前の糖尿病歴は 19 年から 38 年、移植前の透析歴は、症例 1 では透析歴はなく、症例 2、症例 3 及び症例 4 では 1 年 1 ヵ月から 12 年であった。原疾患は、全例が 1 型糖尿病と慢性腎不全であった。移植術式は 3 例が膵腎同時移植で、症例 1 のみが腎移植後膵移植であった。また症例 1 のみが膵液ドレナージとして膀胱ドレナージを選択していたが、残りの 3 例は腸管ドレナージであった。脱感作として症例 1 を除き、3 例でバシリキシマブを使用していた。症例 3 は施設内の臨床研究として、導入療法にバシリキシマブと共に本薬（200 mg/回、体表面積換算の投与量 123/m^2）も 1 回追加投与されていた。

移植前の免疫学的検索の結果は、ダイレクトクロスマッチ T-cell は全例で陰性であった。症例 2 でフローPRA のクラス II 抗体、症例 4 でフローPRA のクラス I 抗体が陽性（7.53%）であったが、フローサイトクロスマッチはともに陰性であり、術前の DSA は全例で陰性であった。

ABMR は移植後 40 日目から 143 日目に診断された。ABMR の発見動機としては、症例 1 では尿中アミラーゼの低下及び DSA 陽性、残りの症例では血清クレアチニン上昇、尿量低下又は耐糖能悪化の腎機能又は膵機能障害であった。移植膵生検は全例で行われていなかったが、症例 1 を除く残りの 3 例で移植腎生検が行われており、症例 2 及び症例 3 は Banff 分類 2013、症例 4 は Banff 分類 2007 に基づき、組織学的に拒絶の診断がされていた。

拒絶後の免疫学的検索について、DSA は Luminex 法による抗 HLA 抗体シングル抗原同定検査によって証明され、全例で拒絶反応発現後にクラス II の DSA class が陽性化した。症例 3 及び症例 4 は DSA のクラス I 抗体及びクラス II 抗体がともに陽性化した。ABMR に対する治療として、本薬は、症例 1 に 50 mg/m^2（81mg/body）を拒絶反応発現 9 日後に 1 回投与、その他の 3 例では 200 mg/body を 1 回投与されており、拒絶反応発現後から本薬投与までの期間は、症例 2 で 7 日、症例 3 で 20 日、症例 4 で 1 日であった。本薬の投与量設定について、全例で施設プロトコルがあり、そのプロトコルどおりの投与であった。また、投与量が既承認の用量（375 mg/m^2）未満であった理由及び投与回数を 1 回とした理由として、症例 1 は末梢血液中の B 細胞消失状態から、症例 2、症例 3 及び症例 4 は安全性上の観点から判断されていた。

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た。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、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）。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において膵移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

膵移植における ABMR 治療に関する文献報告 1 報 [49]の有効性の結果を表 2.7.3.2-4 に示す。

表 2.7.3.2-4　膵移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （フランス） [49]	膵島移植後に ABMR を認めた女性（51 歳）	・膵島移植から 24 ヵ月から 42 ヵ月の間に、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体が陽性となり、HbA1c が 6.1%から 6.5%に上昇した。その後、血糖コントロールの悪化を認め、空腹時血漿グルコース値 8.25 mmol/L、食後血糖のピークが 11 mmol/L を超え、血漿 C-ペプチドが空腹時血糖 7.3 mmol/L に対して 1.29ng/mL であり、HbA1c が 6.8%であった。シロリムスのトラフ値は 10.7 µg/L であった。膵島に対する自己抗体（GAD65 又は IA2）は検出されず、DR17 及び DR18 が共有する「16 HFR」エピトープに対する抗体と、DQ2 を除く HLA-DQ が保有するエピトープに対する抗体が確認されたことから ABMR 判断し本薬及び IVIG による治療を行い、2 週間後に再度治療した。 ・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 に対する抗体は陽性で、‘47VY = non DQ2’を有する HLA-DQ 分子に対する抗体は弱陽性であった。 ・‘47VY = non DQ2’を有する DQ9 に対する抗体は、膵島移植 29 ヵ月から 36 ヵ月の間に上昇し、本薬の初回治療後 1 週間で低下し、2 回目の治療後に再び上昇し、その後低下した。 ・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。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; ELISA, 酵素免疫測定法; HbA1c, ヘモグロビン A1c; HLA, ヒト白血球抗原; IVIG, 静注免疫グロブリン.

6.　小腸移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

小腸移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の要約を示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

日本小腸移植研究会に登録された 5 医療機関を対象に、2001 年 8 月から 2016 年 12 月 31 日までに、DSA 陽性移植に対し脱感作療法として本薬を使用した症例、又は同期間中に移植を実施し ABMR 発現後に本薬による治療を行った症例を調査し、各 1 例ずつが報告された。本二次調査として、脱感作療法として本薬を使用した 1 例と、移植を実施し ABMR 発現後に本薬による治療を行った 1 例の臨床経過を調査した [8]。

移植を実施し ABMR 発現後に本薬による治療を行った症例は、35 歳の女性で、短腸症を原疾患とし、中心静脈栄養を 28 年施行していた。感作歴として輸血歴があり、2 回の移植が実施されていた。初回移植 5 年 10 ヵ月後に慢性拒絶反応にてグラフトを摘出、腸管不全関連肝障害を併発し、7 年 6 ヵ月後に DSA 陰性であったことから脱感作治療を実施せず再移植した。再移植時の脳死下ドナーは、16 歳男性で血液型は一致しており、グラフトの長さは 280 cm（回盲部を含まない）、再移植に要した時間は、温阻血時間が 55 分、冷阻血時間が 7 時間 57 分であり、HLA ミスマッチが 5、医学的緊急度が 3 であった。再移植後 6 ヵ月及び 1 年後に急性拒絶反応に対し抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを使用した。6 ヵ月後の急性拒絶反応の病理所見では ABMR の所見を認めなかった。1 年後の急性拒絶反応も急性 TCMR の診断だったが、一部の毛細血管内皮で C4d が陽性であった。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 が陰性化した。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（用法・用量不明）。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（1.3 mg/m^2、9 回投与）及び抗腫瘍壊死因子 α（Tumor necrosis factor α、TNFα）製剤（用法・用量不明）による治療を行った。その後、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、解熱鎮痛剤及び CCs の前投与後に本薬（200 mg/body）を 1 回使用した。DSA は陰性化するも、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）にグラフトは摘出された。患者は現在も短腸症候群、静脈栄養管理にて生存中である。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において小腸移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

小腸移植における ABMR 治療に関する文献報告 2 報 [19) 83)]の有効性の結果を表 2.7.3.2-5 に示す。

表 2.7.3.2-5　小腸移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
後方視的試験 （フランス）[83)]	小腸移植後に ABMR が疑われた小児 22 例 小腸移植：11 例 小腸＋肝臓同時移植：10 例 多臓器移植：1 例 DSA 陰性：3 例 DSA 陽性及び臨床症状なし：10 例 DSA 陽性及び臨床症状あり：9 例	・7 例で移植前に DSA（クラス I 抗体が 2 例、クラス II 抗体が 4 例、クラス I 抗体とクラス II 抗体が 1 例）が確認され、19 例で *de novo* DSA（肝臓移植例が 6 例、クラス I 抗体が 1 例、クラス II 抗体が 7 例、クラス I 抗体とクラス II 抗体が 11 例）を認めた（発現日中央値 15 日、範囲 7～42 日）。DSA の MFI 値は検出初日から高値であった（中央値 2378、範囲 905～12790）。 ・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を、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た。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、MP、血漿交換及び IVIG に加えて、ATG、本薬、インフリキシマブ、エクリズマブ又はボルテゾミブを投与した。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、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が認められた（p=0.055）。

表 2.7.3.2-5　小腸移植における ABMR 治療に関する文献報告の有効性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	有効性
症例報告 （中国）[19]	小腸移植後に ABMR を認めた男性（18 歳） 移植 12 年後に遅発性の ABMR を発現	・移植 12 年後に、進行性の腹部不快感と持続性の下痢を発現し、生検でびまん性の C4d 沈着、DSA を認め、持続性の下痢を発現した。上部消化管内視鏡検査では、移植された小腸においてびまん性の絨毛萎縮が認められ、粘膜ひだが消失し、複数の浅い潰瘍やこわばりを認めた。 ・CCs、タクロリムスの増量と ATG により治療したが効果を認めなかった。ELISA により抗 HLA 抗体のクラス I 抗体とクラス II 抗体が陽性で、Luminex では DQ9（MFI 14893）及び DR9（MFI 3139）の DSA を認め、DQ7（MFI 7938）、DQ8（MFI 7932）、DQ2（MFI 3055）及び DR53（MFI 5863）に対する non-DSA を認めたため、ABMR を疑い、本薬、IVIG、MMF を追加投与した。 ・本薬と IVIG による治療後 3 週間で有意な改善を認め、本薬の 2 回目投与を行った。 ・DSA 及び抗 HLA 抗体は治療後に MFI が低下し、DSA は、DQ9 が MFI 1982 に、DR9 は MFI が 1000 未満となり、non-DSA は DQ7（MFI 1601）、DQ8（MFI 1640）、DQ2（MFI 1287）及び DR53（MFI 1363）に低下した。 ・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。

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; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ELISA, 酵素免疫測定法; HLA, ヒト白血球抗原; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

1.　IDEC-C2B8-T3 試験

以下に、IDEC-C2B8-T3 試験の試験対象集団について示す。

(1)　選択・除外基準

IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

本治験は、生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した被験者を対象とすることから、臨床的に ABMR の徴候を認めること確認するため選択基準(1)の 1)を設定し、ABMR の確定診断を得るため選択基準(1)の 2)を設定した。本治験治験参加について理解ができる年齢の患者を登録することを想定し選択基準(2)を設定し、選択基準(3)は治験を実施するための一般的な要件として設定される事項であり、本薬の 1 回目投与時に infusion reaction が好発し、被験者を注意深く観察する必要があることから選択基準(4)を設定した。

除外基準について、ABMR の確定診断を得るため除外基準(1)及び(3)を設定し、本治験の評価に影響がある薬剤投与を制限するため除外基準の(2)、(8)及び(10)を設定し、本治験の処置に禁忌等を示す患者を除外するため除外基準の(5)を設定した。本薬が胎盤を通過し乳汁に分泌されることから、胎児及び乳児への影響を避けるため除外基準の(4)及び(9)を設定し、本治験の実施及び評価に影響があると考えられる状態の患者を除外するため(6)、(7)及び(11)を設定した。

表 2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準

選択基準	以下の(1)から(4)に示す全ての基準を満たした患者を登録した。 なお、ABMR（疑いを含む）は迅速な治療介入が必要な場合もあり、本治験においても ABMR 治療を優先することが被験者にとって最良と判断された場合は、(2)、(3)及び(4)への該当性を確認することで、選択基準に係る登録可否の判断を可能とした。なお、(1)については、原則として登録前までに病理診断結果を確認し選択基準への該当性について判断することとし、ABMR 治療を優先する場合は、(1)の 2)の⑤に従い選択基準への該当性を判断することを可能とした。 (1)　ABMR を発現した患者又は ABMR が疑われ本薬の投与が必要であると判断された患者で、以下の 1)及び 2)に該当する日本人の患者 1)　ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の移植腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値（ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点より前の「血清クレアチニンの最良値」）より悪化している患者を対象とした。なお、生体腎移植、脳死下又は心停止下腎移植を実施した患者並びに ABMR の初発又は再発の患者のいずれも本治験の対象とした。また、抗 HLA 抗体に起因する ABMR を発現したと考えられる患者（ABMR を疑う患者を含む）のほか、ABO 血液型不適合腎移植後に ABMR を発現又は発現が疑われる患者も対象とした。 2)　病理診断において、Banff 分類に基づき、active ABMR 又は chronic active ABMR と診断された患者を対象とした。なお、以下の①から⑥に基づき選択基準への該当性を判定した。 ①　Active ABMR 及び chronic active ABMR は、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84)]に基づき、診断した。なお、**除外基準**の(1)に示す active ABMR 及び chronic active ABMR 以外の病理所見が認められる患者でも、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts により active ABMR 及び chronic active ABMR と診断される場合は、本治験の対象とした。 ②　Chronic active ABMR と診断された患者で、同意取得から登録までに確認された血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL を超えた患者は除外とした。 ③　多臓器移植後に ABMR を発現した患者は除外とした。 ④　病理診断において、Banff 分類[84)]で定められた電子顕微鏡及び遺伝子マーカー検査に基づく診断は実施しないこととした。 ⑤　登録前までに腎生検を行い、病理診断結果を確認した。なお、緊急に治療が必要と判断された場合は登録後に病理診断結果を確認することも可能としたが、病理診断結果は本薬投与前までに確認し、選択基準を満たさないと判断された場合は、治験を中止した。 ⑥　原則として ABMR に対する治療歴を有する患者は除外としたが、治療介入後においても active ABMR 又は chronic active ABMR と診断され、本項以外の選択基準を満たし、除外基準に該当しない場合で、治験責任（分担）医師が本薬による治療が必要と判断した場合は、登録可能とした。 (2)　同意取得時の年齢が満 16 歳以上の患者 (3)　本治験の目的・内容・危険性が十分に理解でき、患者本人が自由意思に基づき本治験に参加することに対して文書で同意した患者 ただし、同意取得時に満 20 歳未満の患者にあっては、患者本人の同意に加え代諾者の同意も必要とした。 (4)　初回本薬投与時に、本薬投与当日から少なくとも 1 泊 2 日の入院が可能な患者

2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験への登録は不可とした。なお、ABMR（疑いを含む）は迅速な治療介入が必要な場合もあり、本治験においても ABMR 治療を優先することが被験者にとって最良と判断された場合は、(2)、(3)、(5)及び(7)から(11)に該当しないことを確認することで、除外基準に係る登録可否の判断を可能とした。なお、(1)、(4)及び(6)については、原則として登録前までに病理診断結果及び検査結果を確認し除外基準へ該当しないことを確認すべきであるが、ABMR 治療を優先する場合には、本薬投与前までに病理診断結果及び検査結果を入手し確認したうえで、除外基準へ該当しないことを確認し、本治験への登録可否を判断することとした。 (1)　生体又は脳死下／心停止下腎移植後に、Banff 分類に基づき、以下の 1)から 5)のいずれかに該当すると診断された患者 ただし、1)から 3)については、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84)]に従い診断した。なお、ABMR 及び 1)から 3)のいずれにも該当しないと考えられる場合は、Updated 2015 Banff classification categories [86)]の Category 5 及び Category 6 も考慮し、4)又は 5)に分類した。 1)　補体分解産物 C4d（Complement 4d、以下、C4d）staining without evidence of rejection 2)　Borderline changes 3)　TCMR 4)　間質線維化及び尿細管萎縮（Interstitial fibrosis and tubular atrophy、以下、IF/TA） 5)　Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection (2)　併用禁止薬剤に関する規定に抵触した患者 (3)　登録時の腎生検の実施が困難と判断される患者 (4)　妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦 なお、原則として、女性患者は血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行った。ただし、閉経後 12 ヵ月を超える場合及び子宮摘出術等を行ったことがある女性は、その旨を記録し検査を省略できることとした。 (5)　マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有する患者 (6)　以下の 1)から 3)に該当する慢性及び／又は活動性の感染症を認める患者 1)　ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus、以下、HIV）抗体陽性が確認された患者 2)　B 型肝炎ウイルス表面（hepatitis B surface、以下、HBs）抗原、HBs 抗体、B 型肝炎ウイルスコア（hepatitis B core、以下、HBc）抗体又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus、以下、HCV）抗体の 1 つ以上が陽性である患者 ただし、以下の①及び②に該当する患者は登録可能とした。 ①　HBs 抗体陽性患者で B 型肝炎ワクチン接種歴がある場合は、B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸（hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid、HBV-DNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 ②　HCV 抗体陽性患者は、HCV-リボ核酸（ribonucleic acid、RNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 3)　ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1、以下、HTLV-1）抗体陽性が確認された患者 (7)　治験責任（分担）医師が、本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有する患者 なお、悪性腫瘍に罹患している患者、中枢神経系に障害のある患者、登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことのある患者、末梢動脈病変のある患者又は活動性の感染症（ヘルペス、真菌症又は齲蝕等）を有する患者等であるかを考慮した。 (8)　登録時点において、保険適用外の免疫抑制薬等の投与又は保険適用外の用法・用量等による薬剤投与が必要な ABMR 発現患者

2.7.3.3.1-1　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準（続き）	(9)　同意取得から治験終了時まで、及び治験終了以降は治験責任（分担）医師が指示する期間において避妊ができない患者（男性及び女性） (10)　本治験の同意取得時及びそれ以降に同時に治療介入を伴う他の臨床試験又は臨床研究に参加していた患者 ただし、以下の 1)及び 2)に該当する患者は登録可能とした。 1)　治療介入を伴わない（本治験の評価に影響を及ぼさない）臨床試験又は臨床研究に参加していた患者 2)　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）に参加していた患者 (11)　治験責任（分担）医師が本治験の参加に不適切と考えた患者

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DNA, デオキシリボ核酸; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HLA, ヒト白血球抗原; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; RNA, リボ核酸; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

参照：5.3.5.2-1-T3　9.3.1、9.3.2

(2)　人口統計学的特性及びベースライン時特性

IDEC-C2B8-T3 試験では、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。また、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 に示す。

表 2.7.3.3.1-2　レシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS　N=25）

項目	分類/統計量	値又は被験者数（割合）（N=25）
登録時身長(cm)	Mean (SD)	165.7 (9.7)
	Median (Min, Max)	167.0 (143, 180)
登録時体重(kg)	Mean (SD)	64.0 (10.6)
	Median (Min, Max)	66.0 (45, 87)
本薬規定投与量	Mean (SD)	640.2 (65.1)
	Median (Min, Max)	653.0 (506, 745)
同意取得時年齢(歳)	Mean (SD)	43.8 (13.8)
	Median (Min, Max)	45.0 (19, 71)
性別	男	15 (60.0%)
	女	10 (40.0%)
ABO血液型	A	7 (28.0%)
	B	8 (32.0%)
	O	8 (32.0%)
	AB	2 (8.0%)
Rh血液型	-	1 (4.0%)
	+	24 (96.0%)
既存疾患	有	10 (40.0%)
	無	15 (60.0%)
併存疾患	有	25 (100.0%)
	無	0 (0.0%)
肝炎ウイルス検査（HBs抗原）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HBs抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HBc抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HCV抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)
HIV抗体検査	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)
HTLV-1抗体検査	陽性	0 (0.0%)
	陰性	25 (100.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.2-1

表 2.7.3.3.1-3　原疾患（FAS N=25）

PT (MedDRA/J Ver24.0)	被験者数（割合）（N=25）
IgA 腎症	9 (36.0%)
腎硬化症	2 (8.0%)
巣状分節性糸球体硬化症	2 (8.0%)
慢性糸球体腎炎	2 (8.0%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1 (4.0%)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (4.0%)
腎形成不全	1 (4.0%)
先天性嚢胞性腎疾患	1 (4.0%)
糖尿病性腎症	1 (4.0%)
尿路閉塞	1 (4.0%)
不明	4 (16.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; IgA, 免疫グロブリン A; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.2-2

表 2.7.3.3.1-4　ABMR に関する背景情報（FAS N=25）

項目	分類/要約統計量	被験者数（割合）（N=25）
輸血歴	有	19 (76.0%)
	無	5 (20.0%)
	不明	1 (4.0%)
妊娠歴（男性は無として集計）	有	5 (20.0%)
	無	20 (80.0%)
移植回数	1 回	20 (80.0%)
	2 回以上	5 (20.0%)
拒絶反応の既往	有（再発）	10 (40.0%)
	無（初発）	15 (60.0%)
	不明	0 (0.0%)
過去に発現した拒絶反応の病理分類（拒絶反応の既往ありにおける割合）	Active ABMR	7 (70.0%)
	Chronic active ABMR	4 (40.0%)
	C4d staining without evidence of rejection	0 (0.0%)
	Borderline changes	2 (20.0%)
	TCMR	3 (30.0%)
	Interstitial fibrosis and tubular atrophy（IF/TA）	1 (10.0%)
	Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection	1 (10.0%)
	不明	0 (0.0%)
移植腎の ABO 血液型	A	6 (24.0%)
	B	8 (32.0%)
	O	7 (28.0%)
	AB	3 (12.0%)
	不明	1 (4.0%)
移植腎の Rh 血液型	+	19 (76.0%)
	-	0 (0.0%)
	不明	6 (24.0%)
血液型の組み合わせ	適合（一致、不一致）	20 (80.0%)
	不適合	4 (16.0%)
	不明	1 (4.0%)
移植腎の提供者との関係性	血縁者	13 (52.0%)
	非血縁者	7 (28.0%)
	夫婦	5 (20.0%)
移植の方法	生体腎移植	20 (80.0%)
	脳死下腎移植	4 (16.0%)
	心停止下腎移植	1 (4.0%)
移植日から登録日までの日数	Mean (SD)	2755.6（1838.8）
	Median (Min, Max)	3010.0 (181, 6660)
ABMR 発現日又は ABMR が疑われた日から登録日までの日数	Mean (SD)	124.4（126.6）
	Median (Min, Max)	91.0 (19, 622)
血清クレアチニン値（最良値）	Mean (SD)	1.026（0.299）
	Median (Min, Max)	1.000 (0.32, 1.62)
ABMR の病理組織診断結果[*1]	Active ABMR	4（16.0%）[*2]
	Chronic active ABMR	21（84.0%）

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

*1 Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T-cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84]に従い診断。病理中央診断の結果。

*2 1 例で、Active ABMR に chronic active TCMR が併存。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.2-3

表 2.7.3.3.1-5　登録時に DSA 陽性を認めた被験者の割合（FAS N=25）

分類	被験者数（割合） （N=25）
登録時に DSA 陽性を認めた被験者	24 (96.0%)
クラス I の DSA が陽性の被験者	4 (16.0%)
HLA-A に対する DSA が陽性の被験者	0 (0.0%)
HLA-B に対する DSA が陽性の被験者	4 (16.0%)
HLA-C に対する DSA が陽性の被験者	1 (4.0%)
クラス II の DSA が陽性の被験者	21 (84.0%)
HLA-DR に対する DSA が陽性の被験者	11 (44.0%)
HLA-DQ に対する DSA が陽性の被験者	15 (60.0%)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.2-5

(3)　観察中止例

IDEC-C2B8-T3 試験では、登録された 31 例中 28 例が治験を完了し、3 例が治験を中止した。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（登録日から 4 日後と登録日から 2 日後）、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（登録日から 5 日後）であった。

(4)　市販後に使用が予想される患者集団

IDEC-C2B8-T3 試験の対象である生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者と同じ患者集団において、市販後の使用が想定される。

また、IDEC-C2B8-T3 試験では、ABMR に対する治療の評価を確実に実施するため、病理診断により ABMR を確定診断した症例に対して本薬を含む ABMR 治療を実施したが、市販後においては、ABMR 又は ABMR を疑う臨床症状を認めた時点で本薬を含む ABMR 治療を開始することが考えられ、また、臨床症状が無く、定期的な生検により Subclinical な ABMR を認めた場合や、DSA や抗 HLA 抗体の上昇を認めた場合において、本薬を含む ABMR 治療が実施されることが想定される。

2.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究、文献報告

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象集団は、本薬の使用実態を収集した情報であり、特定臨床研究及び国内外の文献報告では、本薬の使用が想定される症例に対して投与が行われていることから、市販後に本薬の使用が想定される患者集団と一致していると考える。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1.　腎移植における ABMR 治療（IDEC-C2B8-T3 試験）

IDEC-C2B8-T3 試験の FAS における有効性の結果を以下に示す。

(1)　主要評価項目

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）時点で血清クレアチニン検査を複数回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%信頼区間（confidence interval、以下、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）。

表 2.7.3.3.2-1　本薬投与前後の血清クレアチニン値の変化（FAS N=25）

項目	分類	被験者数（割合）（N=25）	95% CI *1
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	最悪値以下となった被験者	19 (76.0%)	54.9%; 90.6%
	最悪値を超えた被験者	6 (24.0%)	9.4%; 45.1%

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 Clopper-Pearson.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.1-1

(2)　副次的評価項目

1)　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 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

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が増加したが、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）。

表 2.7.3.3.2-2　ABMR の治療効果の推移（FAS N=25）

Visit	統計量	分類		
		改善	悪化傾向を認めない	悪化
投与 1 週間後	被験者数（割合） [95% CI][*1]	5 (20.0%) [6.8%; 40.7%]	19 (76.0%) [54.9%; 90.6%]	1 (4.0%) [0.1%; 20.4%]
投与 1 ヵ月後	被験者数（割合） [95% CI][*1]	5 (20.0%) [6.8%; 40.7%]	20 (80.0%) [59.3%; 93.2%]	0 (0.0%) [0.0%; 13.7%]
投与 3 ヵ月後	被験者数（割合） [95% CI][*1]	0 (0.0%) [0.0%; 13.7%]	22 (88.0%) [68.8%; 97.5%]	3 (12.0%) [2.5%; 31.2%]
投与 6 ヵ月後	被験者数（割合） [95% CI][*1]	1 (4.0%) [0.1%; 20.4%]	17 (68.0%) [46.5%; 85.1%]	7 (28.0%) [12.1%; 49.4%]

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 Clopper-Pearson.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.1-1

2)　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）

血清クレアチニン値は、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）。

表 2.7.3.3.2-3　血清クレアチニン値の推移（FAS N=25）

Visit	統計量/検査値（mg/dL） （N=25）	
	Mean (SD)	Median (Min, Max)
最悪値（治験薬投与開始前）	1.557 (0.454)	1.520 (0.91, 2.52)
登録時	1.484 (0.357)	1.380 (0.87, 2.00)
ABMR 治療開始日	1.487 (0.413)	1.430 (0.91, 2.23)
治験薬投与開始日	1.484 (0.412)	1.470 (0.88, 2.52)
投与 1 週間後	1.482 (0.375)	1.460 (0.88, 2.22)
投与 1 ヵ月後	1.450 (0.378)	1.400 (0.86, 2.14)
投与 3 ヵ月後	1.534 (0.406)	1.490 (0.90, 2.17)
投与 6 ヵ月後	1.612 (0.521)	1.550 (0.85, 3.04)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.2.1-1

3)　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（eGFR 値）

eGFR 値は、登録時が 41.48±13.19 mL/min/1.73 m2、ABMR 治療開始日が 41.75 ± 12.96 mL/min/1.73 m2 であり、投与 1 ヵ月後（42.81 ± 13.87 mL/min/1.73 m2）に増加傾向を示したが、投与 3 ヵ月後以降は低下傾向を示した（投与 3 ヵ月後が 40.43±13.57 mL/min/1.73 m2、投与 6 ヵ月後が 39.38±14.57 mL/min/1.73 m2）。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 m2）、顕著な変化は認めなかった（表 2.7.3.3.2-4）。

表 2.7.3.3.2-4　eGFR 値の推移（FAS N=25）

Visit	統計量/検査値（mL/min/1.73 m^2）（N=25）	
	Mean (SD)	Median (Min, Max)
登録時	41.48 (13.19)	38.00 (23.0, 71.7)
ABMR 治療開始日	41.75 (12.96)	38.60 (22.0, 67.7)
治験薬投与開始日	42.02 (13.70)	37.00 (22.1, 70.3)
投与 1 週間後	41.67 (13.37)	37.60 (23.0, 70.3)
投与 1 ヵ月後	42.81 (13.87)	39.80 (23.8, 72.6)
投与 3 ヵ月後	40.43 (13.57)	37.60 (21.0, 68.6)
投与 6 ヵ月後	39.38 (14.57)	34.40 (17.7, 72.5)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; FAS, 最大解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.2.2-1

4)　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（尿蛋白）

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）。

表 2.7.3.3.2-5　尿蛋白の推移（FAS N=25）

Visit	分類/被験者数（割合）					
	-	±	+	2+	3+	4+
登録時	6 (24.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	6 (24.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)
ABMR 治療開始日	6 (24.0%)	10 (40.0%)	1 (4.0%)	7 (28.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与開始日	10 (40.0%)	5 (20.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
投与 1 週間後	9 (36.0%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)	7 (28.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
投与 1 ヵ月後	8 (32.0%)	6 (24.0%)	3 (12.0%)	7 (28.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
投与 3 ヵ月後	8 (32.0%)	3 (12.0%)	5 (20.0%)	7 (28.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
投与 6 ヵ月後	3 (12.0%)	10 (40.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.2.3-1

5)　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

FAS の 25 例に廃絶例は認めず、投与 1 ヵ月後、投与 3 ヵ月後、投与 6 ヵ月後の腎生着率はいずれも 100%であった（表 2.7.3.3.2-6）。

表 2.7.3.3.2-6　累積腎生着率（FAS N=25）

Visit	累積腎生着率	95% CI[*1]
投与1ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%
投与3ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%
投与6ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 Greenwood の公式に基づく.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.3.1-1

6)　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）時点の生存率

FAS の 25 例において死亡例は認めず、投与 1 ヵ月後、投与 3 ヵ月後、投与 6 ヵ月後の生存率はいずれも 100%であった（表 2.7.3.3.2-7）。

表 2.7.3.3.2-7　累積生存率（FAS N=25）

Visit	累積生存率	95% CI*1
投与1ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%
投与3ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%
投与6ヵ月後	100.0%	100.0%; 100.0%

略語：CI, 信頼区間; FAS, 最大解析対象集団.

*1 Greenwood の公式に基づく.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.3.2-1

7)　ABMR に関連する抗体の評価（抗 HLA 抗体の推移）

被験者において確認された抗 HLA 抗体及び DSA の種類及びその推移を確認するため、LABScreen Single Antigen 及び LABScreen Single Antigen Supplement による抗体検査を実施した。ABMR に関連する抗 HLA 抗体の評価として、1 つ以上の抗 HLA 抗体の有無（抗 HLA 抗体陽性の被験者割合）、HLA クラス別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、HLA 抗原型別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合を算出した。

治療開始後に、抗 HLA 抗体陽性の被験者割合に変化はなかったが、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）。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、それぞれ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）。

8)　ABMR に関連する抗体の評価（DSA の推移）

1 つ以上の DSA の有無（DSA 陽性の被験者割合）、HLA クラス別 DSA 陽性の被験者割合、HLA 抗原型別 DSA 陽性の被験者割合、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 の陽性数を算出した。

治験期間をとおして、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）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が、顕著な変化は認めなかった（付録 2.7.3.6-7）。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）。

9)　ABMR に関連する抗体の評価（抗 A／抗 B 血液型抗体の推移）

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）。

(3)　その他の評価項目

1)　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

抗 MICA 抗体の推移について、登録時の陽性例は 11 例（44%）であったが、投与開始 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、治験期間中、EIF2A に対する抗体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 [60]、AGT [61) 62)]、CXCL11 [68]、GSTT1 [63]、IFNG [68]及び VIM [65) 66) 67)]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 抗体の推移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）。

2)　新たな拒絶反応の発現割合

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.　肝移植における ABMR 治療

国内使用実態調査 [10]、国内で実施された特定臨床研究 [20]、国内外の文献報告 4 報 [31) 75) 76) 77)]（国内 1 報、海外 3 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 [10]において、小児 5 例では、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例であり、chronic AMR 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 値低下を認め、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）に本薬（200 mg/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 AMR は、suspicious acute AMR が 2 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、このうちの 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[20]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 のクラス 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（1.3 mg/ 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）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）、ABO 血液型適合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[31]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 及びフローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch、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た。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。

以上より、本薬を含む ABMR 治療により、ABMR からの回復を認め、移植した肝臓の生着及び生存を認める症例が確認されており、本薬による ABMR 治療の有効性が確認されたと考える。

3.　心移植における ABMR 治療

国内使用実態調査[11]、国内で実施された特定臨床研究[20]、国内外の文献報告 17 報[12) 13) 14) 15) 16) 32) 33) 34) 35) 36) 37) 38) 39) 78) 79) 80) 81)]（国内 2 報、海外 15 報）から、本薬の ABMR 治療における有効性が認められていると考える。

国内使用実態調査において、成人 3 例と小児 1 例に対して本薬を含む 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、治療により ABMR から軽快したが、移植 121 日後に感染症（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[35]では、ABMR 治療後に MFI の低下を認めたが、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[80]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 年時点ではそれぞれ 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[81]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[14]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）、LVEF 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[32]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、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[12) 13) 15) 16) 33) 34) 36) 37) 39) 78) 79)]、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[38]で報告されている。

以上より、本薬を含む ABMR 治療により、ABMR からの回復を認め、移植した心臓の機能改善及び患者の生存を認める症例が確認されており、本薬による ABMR 治療の有効性が確認されたと考える。

4. 肺移植における ABMR 治療

国内使用実態調査[74]、国内で実施された特定臨床研究[20]、国内外の文献報告 7 報[17) 41) 42) 45) 47) 48) 82)]（国内 1 報、海外 6 報）から、本薬の ABMR 治療における有効性が認められていると考える。

国内使用実態調査[74]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。本薬投与 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%）で廃絶した。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 1 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 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 [20]において、1 例が登録され、本薬を含む ABMR 治療後に、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 [41]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 ABMR）、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 probable AMR の 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 [82]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 ABMR 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、陰性率が高かった（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、以下、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（HR 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 [45]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 [47]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 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 [48]において、ABMR 治療開始時点で 43 例が DSA 陽性で、

治療後に 37 例（86%）で DSA が低下し、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[42]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 日（IQR 179; 486）時点において、3 例が生存していた。スイスからの症例報告[17]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 日後に投与した。移植 41 日目までに DSA の MFI が 2000 未満に低下し、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。

以上より、本薬を含む ABMR 治療により、ABMR からの回復を認め、移植した肺の機能改善、生着及び患者の生存を認める症例が確認されており、本薬による ABMR 治療の有効性が確認されたと考える。

5. 膵移植における ABMR 治療

国内使用実態調査[18]、海外の文献報告 1 報[49]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[18]において、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[49]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 抗体が陰性化し、本薬治療の 6 ヵ月後も酵素結合免疫吸着法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay、以下、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 ヵ月の間に上昇し、本薬の初回治療後 1 週間で低下し、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。

以上より、本薬を含む ABMR 治療に関する報告数は少ないが、ABMR からの回復を認めた報告があり、本薬による ABMR 治療の有効性が期待できると考える。

6. 小腸移植における ABMR 治療

国内使用実態調査[8]、海外の文献報告 2 報[19) 83]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[8]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 で一部の毛細血管内皮で C4d 陽性を認め、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 ヵ月後にステロイド剤（37 日間増量投与）、ボルテゾミブ（1.3 mg/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（200 mg/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[83]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て退院し、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）が認めることが報告されている。中国からの症例報告[19]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。

以上より、本薬を含む ABMR 治療に関する報告数は少ないが、ABMR からの回復を認めた報告があり、本薬による ABMR 治療の有効性が期待できると考える。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

IDEC-C2B8-T3 試験において、部分集団における解析は実施しなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

IDEC-C2B8-T3 試験の用法及び用量は、国内使用実態調査の結果[85]を考慮し、[redacted]相談[redacted] 受付番号：#[redacted]）（1.13.2-1 参照）を経て、「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」とした。

IDEC-C2B8-T3 試験において、主要評価項目を初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の ABMR に対する本薬の有効性とし、有効性の達成基準を、血清クレアチニン値が ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合が 50%以上と設定し、FAS における主要評価項目の結果は、76.0%（19/25 例）であり、有効性の達成基準を上回り、本薬の有用性が確認された。副次的評価項目では、ABMR に対する治験責任（分担）医師の評価について、FAS の 25 例におけ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、本薬投与 1 ヵ月後（day 29）時点で 100%、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。血清クレアチニン値は最悪値（1.557±0.454 mg/dL）又は登録時（1.484±0.357 mg/dL）から本薬投与 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）。eGFR 値は登録時（41.48±13.19 mL/min/1.73 m^2）又は ABMR 治療開始日（41.75±12.96 mL/min/1.73 m^2）と比較し、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 ヵ月後以降は低下傾向を示したが（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）、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。尿蛋白においては、特定の傾向は確認されなかった。また、FAS の 25 例において、治験実施中に移植腎が廃絶した被験者、及び死亡した被験者は認められず、腎生着率、生存率は 100%であった。

IDEC-C2B8-T3 試験において、本薬の作用機序である CD20 陽性 B 細胞の傷害による末梢血中 B 細胞の低下が認められ（2.7.2.2.2 参照）、ABMR の原因となる抗体については、抗体の種類にかかわらず抗体陽性例の減少、抗体価や MFI 値の低下が認められていることから（2.7.2.2.4、2.7.2.2.5、2.7.2.2.6 参照）、ABMR 治療における本薬投与の目的は達成されていると考える。

移植後に ABMR が発現した場合の治療の目的は、移植した臓器の機能及び生着を維持し、患者の生存を維持することにあることから、IDEC-C2B8-T3 試験の結果から、腎移植後の ABMR 治療に対し、本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与（day 1）し、必要に応じて、本薬 375 mg/m^2/回を初回本薬投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与する用法及び用量は、腎移植後の ABMR 治療における用法及び用量として妥当であると考える。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の脱感作における本薬の本申請における用法及び用量は、腎移植後の ABMR 治療における用法及び用量と同じ内容を設定し、国内使用実態調査[8) 10) 11) 18) 74)]の結果、特定臨床研究の結果[20)]、及び国内外の文献報告[12) 13) 14) 15) 16) 17) 19) 31) 32) 33) 34) 35) 36) 37) 38) 39) 41) 42) 45) 47) 48) 49) 75) 76) 77) 78) 79) 80) 81) 82) 83)]の内容から、本申請で想定している用法及び用量は実施可能であると考えられ（1.8.1.2.3 参照）、また、本薬の作用機序である CD20 陽性 B 細胞の傷害による末梢血中 B 細胞の低下（2.7.2.3.2 参照）、ABMR の原因となる抗体について、抗体価や MFI 値の低下が認められていることから（2.7.2.3.4、2.7.2.3.5 参照）、ABMR 治療における本薬投与の目的は達成されていること、本薬を含む ABMR 治療後に、臓器機能の回復、移植臓器の生着や患者の生存が認められていることから、ABMR 治療時に本薬を投与することの有用性は認められていると考える。

以上より、本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与（day 1）し、必要に応じて、本薬 375 mg/m^2/回を初回本薬投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与する用法及び用量は、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後に発現した ABMR 治療における用法及び用量として妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続

臓器移植後の ABMR 治療においては、移植した臓器における炎症や機能障害の進行を抑制し、ABMR に関連する抗体産生抑制のための治療として免疫抑制剤等が投与され、ABMR に関連する抗体除去のため血漿交換が実施される。ABMR の発現前は、移植後の免疫抑制療法（又は、維持免疫療法）が実施されており、ABMR の所見が消失した後は、再度、免疫抑制療法（又は、維持免疫療法）により管理が行われる。

ABMR 治療において本薬を投与する目的は、B 細胞数を十分に低下させ、新たな抗体産生細胞への分化を抑制し、ABMR の原因となっている抗体産生を抑制することにあり、併用される治療において、移植した臓器の炎症や機能障害の進行を抑制し、ABMR に関連する抗体を除去することで、ABMR を抑制する。また、ABMR 治療において本薬を投与した場合、

投与後急速に末梢血 B 細胞が低下し、投与 6 ヵ月後から回復する傾向があることから（2.7.2.2.2 参照）、ABMR 治療が終了した後も新たな抗体産生を抑制することが期待される（2.7.2.2.4、2.7.2.2.5、2.7.2.2.6、2.7.2.3.4、2.7.2.3.5 参照）。

ABMR 治療及び ABMR 治療が終了した後の新たな抗体産生を抑制するため、本薬投与後の 6 ヵ月間において B 細胞数を低下させることは、本薬の効果の持続としては十分であると考える。

また、患者により、B 細胞の低下期間が異なるが、ABMR 治療において本薬を投与する目的を達成するための効果は持続していると考える（2.7.2.2.2、2.7.2.3.2 参照）。

2.7.3.5.2 耐薬性

本薬について、経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3.6-1　肝移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の患者背景
付録 2.7.3.6-2　肝移植、心移植、肺移植における ABMR の治療に関する特定臨床研究の患者背景
付録 2.7.3.6-3　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の患者背景患と拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）
付録 2.7.3.6-4　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）
付録 2.7.3.6-5　1 つ以上の抗 HLA 抗体の有無（抗 HLA 抗体陽性の被験者割合）、HLA クラス別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、HLA 抗原型別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合（FAS N=25）
付録 2.7.3.6-6　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（FAS N=25）
付録 2.7.3.6-7　1 つ以上の DSA の有無（DSA 陽性の被験者割合）、HLA クラス別 DSA 陽性の被験者割合、HLA 抗原型別 DSA 陽性の被験者割合（FAS N=25）
付録 2.7.3.6-8　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（FAS N=25）
付録 2.7.3.6-9　抗 A／抗 B 抗体の推移（血液型不適合）（FAS N=25）
付録 2.7.3.6-10 抗 A／抗 B 抗体の推移（血液型の組み合わせが不明）（FAS N=25）

付録 2.7.3.6-1　肝移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の患者背景

症例	年齢/性別	原疾患	移植前の輸血	患者の状態	MELD スコア	ドナー	ドナー年齢	移植片	XM 検査	ABMR の分類	移植から ABMR 発現までの期間	ABMR 診断時の DSA	C4d 沈着	他の拒絶反応の併存	本薬投与量	併用治療
小児																
P-1	8 歳/男性	移植片の廃絶	有	ICU	28	DD	50 代	LLS	陽性（B 細胞）	Acute AMR indeterminate	279	n/m	陽性	TCMR	200mg/m^2	MP、ATG、IVIG、mTOR
P-2	1 歳/男性	BA	無	入院	7	LD	60	LLS	陰性	Chronic AMR probable	4887	クラス II（10306）	陽性	無	50mg/m^2	無
P-3	1 歳/女性	BA	不明	ICU	27	LD	48	LLS	陰性	Chronic AMR probable	986	クラス I（3932） クラス II（23944）	陽性	無	200mg/m^2（2 回）	無
P-4	0 歳/女性	BA	有	入院	12	LD	43	LLS	陽性（B 細胞）	Chronic AMR possible	1480	クラス II（16532）	陰性	無	50mg/m^2	無
P-5	5 歳/男性	ALF	有	ICU	8	LD	62	LLS	陰性	Chronic AMR possible	5516	クラス II（15361）	陰性	無	50mg/m^2（2 回）	無
成人																
A-1	51 歳/女性	EtOH	有	入院	30	LD	52 歳	右葉	n/m	Acute AMR suspicious	9	クラス I（4967） クラス II（16818）	陽性	無	323mg/m^2	MP、IVIG、血漿交換
A-2	60 歳/女性	HCV	無	ICU	25	LD	37 歳	左葉	n/m	Acute AMR suspicious	40	クラス I（21339） クラス II（8431）	陽性	TCMR	132mg/m^2（2 開）	MP、血漿交換
A-3	50 歳/女性	PBC	有	通院	16	LD	22 歳	右葉	陽性（T 細胞）	Acute AMR indeterminate	10	n/m	陽性	TCMR	125mg/m^2	MP、IVIG、血漿交換
A-4	42 歳/男性	FAP	有	通院	7	LO	38 歳	左葉	陰性	Chronic AMR possible	1618	クラス II（14160）	陰性	無	50mg/m^2	無
A-5	47 歳/女性	HCV	有	通院	8	LD	20 歳	左葉	陰性	Chronic AMR possible	1227	クラス II（11080）	陰性	無	50mg/m^2	IVIG
A-6	61 歳/女性	HCV	有	通院	12	DD	20 歳	全肝	陽性（T 細胞）	Chronic AMR possible	1399	クラス II（2031）	陰性	無	50mg/m^2	無
A-7	65 歳/女性	HCV	有	通院	16	LD	36 歳	左葉	陰性	Chronic AMR possible	387	クラス II（12687）	陰性	無	50mg/m^2	ボルテゾミブ
A-8	68 歳/女性	AIH	有	入院	24	LD	63 歳	左葉	陽性（T 細胞）	Chronic AMR possible	3412	クラス II（13379）	陰性	無	50mg/m^2	無

略語：AMR/ABMR, 抗体関連型拒絶反応; AIH, 自己免疫性肝炎; ALF, 急性肝不全; ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BA, 胆道閉鎖症; C4d, complement component 4d; DD, 脳死/心停止ドナー; DSA, 抗ドナー特異的抗体; EtOH, アルコール性肝炎; FAP, 家族性アミロイドポリニューロパチー; HCV, C 型肝炎ウイルス; ICU, 集中治療室; IVIG, 静注免疫グロブリン; LD, 生体ドナー;

LLS, 左様外側区域; MELD, model for end-stage liver disease; MP, メチルプレドニゾロン; mTOR, mTOR 阻害剤; n/m, 未測定; PBC, 原発性胆汁性胆管炎; PELD, pediatric end-stage liver disease; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; XM, クロスマッチ.

参照：5.4-40

付録 2.7.3.6-2　肝移植、心移植、肺移植における ABMR の治療に関する特定臨床研究の患者背景

症例 移植臓器	R-HE-01 心臓	R-HE-02 心臓	R-LI-01 肝臓	R-LI-02 肝臓	R-LU-01 肺
性別	男性	男性	女性	女性	男性
登録時年齢	21歳	40歳	45歳	57歳	56歳
原疾患	拡張型心筋症	拘束型心筋症	胆道閉鎖症	アルコール性肝硬変	強皮症関連の間質性肺炎
移植歴	無	無	無	無	無
輸血歴	有	有	有	有	無
妊娠歴	-	-	無	有	不明
ドナー	脳死	脳死	生体	生体	脳死
ABO血液型の組合せ	適合	一致	適合	一致	一致
拒絶反応	慢性ABMR	慢性ABMR	慢性ABMR	急性ABMR	急性ABMR
移植日から拒絶反応の診断までの期間	6636 日（18.2年）	4166日（11.4年）	4912日（13.5年）	12日	580日（1.6年）
本薬の投与量 （体表面積あたりの理論的投与量）	600 mg × 1回 （546 mg）	660 mg × 1回 （661 mg）	663 mg × 1回 （663 mg）	600 mg × 1回 （561 mg）	660 mg × 1回 （691 mg）
拒絶反応診断日（Day 0）から本薬投与までの期間	Day 44	Day 48	Day 45	Day 1	Day 19
併用療法、併用治療[*1]	mTOR、CCs、IVIG	CNI、mTOR、MMF	無	CNI、MMF、CCs	CNI、MMF、CCs、IVIG、血漿交換
病理診断 本薬投与前	AMR1、C4dは陰性 （Day -43）	-	門脈域の一部にC4d陽性所見 （Day -50）	RA1 score P2B1v2 C4d強陽性（Day -5）	C4d陽性所見あり（気管支壁内の小血管内に内皮炎あり）、A3　B1R、C suspicious、D not identified （Day -28）

略語 : ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, complement component 4d; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CNI, カルシニューリン阻害剤; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; mTOR, mTOR 阻害剤

*1　拒絶反応発現後に投与を開始した薬剤又は治療を含む。

参照：5.4-44

付録 2.7.3.6-3　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の患者背景患と拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）

			成人[*1]	小児[*1]
患者数（レシピエント）			13	1
移植歴	無		12	1
	有		1	
	移植回数			
	初回		12	1
	2 回目		1	
性別	女性		5	
	男性		8	1
移植時年齢（歳）			52（19 – 61）[*2]	10
身長（cm）			163.4（142.0 – 168.8）[*2]	129.6
体重（kg）			55.0（33.1 – 77.6）[*2]	29.1
対表面積（m^2）			1.550（1.155 – 1.857）[*2]	1.024
原疾患				
特発性間質性肺炎			8	-
その他の間質性肺炎			3	-
慢性移植肺機能不全（CLAD）			1	-
肺高血圧症			1	1
輸血歴	無		7	1
	不明		5	-
	有		1	-
			1 回	-
妊娠歴	無		1	
	不明		-	
	有		4	
			1.5 回（1 - 2）[*2]	
移植前の状態	外来管理/自宅待機		12	-
	ICU 管理		1	1
COPD ステージ	I 期		-	-
	II 期		-	-
	III 期		-	-
	IV 期		1	-
mMRC スケール			3（2 - 5）[*2]	3
ドナー			16	2
レシピエント 1 例に対するドナー人数		1 例	10	-
		2 例	3	1
性別	女性		4	-
	男性		12	2
臓器提供時年齢 （歳）			52（23 - 69）[*2]	34, 46
脳死下/生体	脳死下		11	-
	生体		5	2
両肺/片肺	両肺		3	-
	片肺		13	2

付録 2.7.3.6-3　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の患者背景患と拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）（続き）

		成人[*1]	小児[*1]
レシピエントとの関係性（生体）	親子	2	1
	兄弟	2	-
	配偶者	1	-
	叔父	-	1
ABO 血液型一致/適合/不適合（レシピエント-ドナー）	血液型一致	14	2
	A-A	10	-
	O-O	2	2
	B-B	1	-
	AB-AB	1	-
	血液型適合	2	-
	A-O	1	-
	B-O	1	-
HLA ミスマッチ		4（0 - 6）[*2]	2, 5
温阻血時間（分）		33	-
冷阻血時間（分）		475.5（100 - 647）[*2]	83, 140
グラフトサイズ比		96.95（20.6 - 125.0）[*2]	88.7, 65.5
DSA	陽性	14	-
	陰性	2	2
脱感作	実施	1	-
	未実施	15	2
拒絶反応（ISHLT 2016 分類）		13	1
拒絶反応 1 回目	Define clinical AMR	3	-
	Probable clinical AMR	2	-
	Possible clinical AMR	7	-
	AMR 疑い	-	1
	TCMR	1	-
		11 日（5 - 728）[*2*3]	5 日[*4]
拒絶反応 2 回目	Possible clinical AMR	2	-
		43 日, 126 日 [*3]	-
拒絶反応 3 回目	Possible clinical AMR	1	-
		109 日[*3]	-

略語: ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; CLAD, 慢性移植肺機能不全; COPD, 慢性閉塞性肺疾患; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; ICU, 集中治療室; mMRC, modified British Medical Research Council questionnaire; TCMR, T 細胞性関連型拒絶.

*1 成人は 15 歳以上、小児は 15 歳未満。

*2 中央値 （範囲）。

*3 移植日から拒絶反応発現日までの期間。

参照：5.4-42

付録 2.7.3.6-4　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）

		成人[*1]	小児[*1]
拒絶反応発現件数		14	1
	Define clinical AMR	3	-
	Probable clinical AMR	2	-
	Possible clinical AMR	9	-
	AMR 疑い	-	1
診断方法・基準[*2]	臨床所見[*3]	14	1
	DSA 陽性	7	-
	ISHLT 基準 2016 年版	1	-
拒絶反応発現時の臨床症状	有	14	1
	無	-	-
生検の実施	有	5	-
	無	9	1
生検実施時期（日）[*4]		11（0 – 666）[*5]	-
本薬投与			
	投与時期　1 回目（日）[*6]	14（5 – 228）[*5]	2
	投与時期　2 回目（日）[*6]	17（14 – 31）[*5]	32
	投与時期　3 回目（日）[*6]	22	-
	投与量（mg/m^2）[*7]	375（348 - 377）	375
	投与回数（回）	1 回（11 例）	2 回
		2 回（2 例）	
		3 回（1 例）	
前投与薬	抗ヒスタミン剤	1[*8]	1[*8]
	副腎皮質ホルモン剤	1	-
	解熱鎮痛剤と抗ヒスタミン剤	7[*8]	-
	解熱鎮痛剤と副腎皮質ホルモン剤	1	-
	抗ヒスタミン剤と副腎皮質ホルモン剤	4	-
施設プロトコル	設定あり、プロトコル通りに投与	8	-
	設定なし、症例毎に用法・用量設定	6	1
375mg/m^2 投与理由	既承認用量	13	1
375mg/m^2 未満投与理由	安全性を考慮	1	-
単回投与理由	DSA が低値	1	
	安全性を考慮	11	
複数回投与理由	安全性を考慮	3	1
	追加投与が必要	2	
	再移植前の前処置	-	1

付録 2.7.3.6-4　肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査の拒絶反応に対する治療（本薬が投与された拒絶反応）（続き）

		成人[*1]	小児[*1]
拒絶反応治療	シクロスポリン	2	-
	拒絶反応発現後追加投与	1	-
	拒絶反応発現後変更なし	1	-
	タクロリムス水和物	12	1
	拒絶反応発現後変更なし	12	1
	MMF	11	1
	拒絶反応発現後増量	1	-
	拒絶反応発現後変更なし	10	1
	副腎皮質ホルモン剤	13	1
	拒絶反応発現後追加投与	3	1
	拒絶反応発現後増量	1	-
	拒絶反応発現後変更なし	9	-
	血漿交換	14	1
	実施回数（回）	5（2 - 10）[*5]	6
	IVIG	14	1
	投与量（mg/回）	25 - 25000	5000
	投与回数（回）	5（1 - 14）[*5]	6
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	5	1
	投与量（mg/回）	1.25 – 100	1.54
	投与回数（回）	6（2 - 14）[*3]	3
	その他		
	シムレクト	1	-
	追加投与	1	-
拒絶反応転帰	回復又は軽快	9	-
	未回復	4	-
	廃絶	1	1
転帰確認日[*8]		38（5 - 305）[*5]	37
転帰の確認方法・基準	臨床所見	12	1
	臨床検査値 PaO_2	9	-
	臨床検査値 1 秒率	4	-
	病理診断	2	1
	抗体価/DSA	9	
	胸部 X 線	9	-

略語: ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ISHLT, The International Society for Heart and Lung Transplantation; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PaO_2, 動脈血酸素分圧.

*1 数値は拒絶反応発現例数、括弧内の数値は本薬治療例数。

*2 複数選択可能。

*3 呼吸機能悪化で診断を含む。

*4 拒絶反応発現日から生検実施日までの期間。

*5 中央値（範囲）。

*6 拒絶反応発現後の日数。

*7 免疫抑制療法の副腎皮質ホルモン剤を併用した症例を含む。

*8 拒絶反応発現日から転帰確認日までの期間。

参照：5.4-42

付録 2.7.3.6-5　1 つ以上の抗 HLA 抗体の有無（抗 HLA 抗体陽性の被験者割合）、HLA クラス別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、HLA 抗原型別抗 HLA 抗体陽性の被験者割合（FAS N=25）

分類[*1]			Visit/被験者数（割合）			
			登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
抗 HLA 抗体	陽性		25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)
	陰性		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
クラス I	陽性		20 (80.0%)	17 (68.0%)	18 (72.0%)	18 (72.0%)
	陰性		5 (20.0%)	8 (32.0%)	7 (28.0%)	7 (28.0%)
クラス II	陽性		23 (92.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	22 (88.0%)
	陰性		2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)
クラス I	HLA-A	陽性	8 (32.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)
		陰性	17 (68.0%)	20 (80.0%)	20 (80.0%)	20 (80.0%)
	HLA-B	陽性	15 (60.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
		陰性	10 (40.0%)	15 (60.0%)	14 (56.0%)	14 (56.0%)
	HLA-C	陽性	11 (44.0%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)
		陰性	14 (56.0%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	14 (56.0%)
クラス II	HLA-DR	陽性	13 (52.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
		陰性	12 (48.0%)	13 (52.0%)	14 (56.0%)	14 (56.0%)
	HLA-DQ	陽性	22 (88.0%)	21 (84.0%)	20 (80.0%)	19 (76.0%)
		陰性	3 (12.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.1-1

付録 2.7.3.6-6　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（FAS N=25）

分類/統計量			Visit			
			登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
抗 HLA 抗体	Mean(SD)		10.6 (8.5)	7.9 (6.0)	8.3 (6.8)	7.5 (5.8)
	Median(Min, Max)		8.0(2, 38)	6.0 (1, 23)	6.0 (1, 28)	6.0 (1, 24)
クラス I	Mean(SD)		5.3 (7.7)	3.3 (5.1)	3.8 (5.9)	3.4 (5.3)
	Median(Min, Max)		3.0 (0, 30)	1.0 (0, 22)	2.0 (0, 24)	2.0 (0, 24)
クラス II	Mean(SD)		5.2 (3.7)	4.6 (3.7)	4.5 (3.6)	4.1 (3.3)
	Median(Min, Max)		4.0 (0, 15)	4.0 (0, 15)	4.0 (0, 15)	4.0 (0, 12)
クラス I	HLA-A	Mean(SD)	0.8 (1.8)	0.5 (1.3)	0.5 (1.3)	0.5 (1.3)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 8)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)
	HLA-B	Mean(SD)	3.2 (6.0)	2.0 (4.2)	2.2 (4.7)	2.0 (4.3)
		Median(Min, Max)	1.0 (0, 23)	0.0 (0, 16)	0.0 (0, 17)	0.0 (0, 17)
	HLA-C	Mean(SD)	1.3 (1.9)	0.8 (1.3)	1.1 (1.5)	0.9 (1.2)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 4)
クラス II	HLA-DR	Mean(SD)	1.5 (2.5)	1.2 (2.3)	1.1 (2.2)	0.9 (1.7)
		Median(Min, Max)	1.0 (0, 9)	0.0 (0, 9)	0.0 (0, 9)	0.0 (0, 6)
	HLA-DQ	Mean(SD)	3.8 (2.5)	3.4 (2.7)	3.4 (2.6)	3.2 (2.7)
		Median(Min, Max)	4.0 (0, 9)	3.0 (0, 9)	3.0 (0, 9)	3.0 (0, 9)

略語：FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.1-2

付録 2.7.3.6-7　1 つ以上の DSA の有無（DSA 陽性の被験者割合）、HLA クラス別 DSA 陽性の被験者割合、HLA 抗原型別 DSA 陽性の被験者割合（FAS N=25）

分類[*1]			Visit/被験者数（割合）			
			登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
DSA	陽性		24 (96.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	21 (84.0%)
	陰性		1 (4.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)
クラス I	陽性		4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)
	陰性		21 (84.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)
クラス II	陽性		21 (84.0%)	21 (84.0%)	21 (84.0%)	19 (76.0%)
	陰性		4 (16.0%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)
クラス I	A	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		陰性	25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)
	B	陽性	4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)
		陰性	21 (84.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)
	C	陽性	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
		陰性	24 (96.0%)	25 (100.0%)	24 (96.0%)	25 (100.0%)
クラス II	DR	陽性	11 (44.0%)	10 (40.0%)	9 (36.0%)	9 (36.0%)
		陰性	14 (56.0%)	15 (60.0%)	16 (64.0%)	16 (64.0%)
	DQ	陽性	15 (60.0%)	14 (56.0%)	13 (52.0%)	11 (44.0%)
		陰性	10 (40.0%)	11 (44.0%)	12 (48.0%)	14 (56.0%)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.1-3

付録 2.7.3.6-8　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（FAS N=25）

分類/統計量			Visit			
			登録時	投与 1 ヵ月後	投与 3 ヵ月後	投与 6 ヵ月後
DSA	Mean(SD)		1.4 (0.9)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)	1.0 (0.7)
	Median(Min, Max)		1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)
クラス I	Mean(SD)		0.2 (0.5)	0.1 (0.3)	0.2 (0.5)	0.1 (0.3)
	Median(Min, Max)		0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)
クラス II	Mean(SD)		1.2 (0.9)	1.1 (0.7)	1.0 (0.6)	0.9 (0.7)
	Median(Min, Max)		1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)
クラス I	A	Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
	B	Mean(SD)	0.2 (0.4)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
	C	Mean(SD)	0.0 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.2)	0.0 (0.0)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)
クラス II	DR	Mean(SD)	0.5 (0.6)	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)
		Median(Min, Max)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
	DQ	Mean(SD)	0.8 (0.7)	0.7 (0.7)	0.6 (0.7)	0.6 (0.7)
		Median(Min, Max)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)	0.0 (0, 2)

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; FAS, 最大解析対象集団; HLA, ヒト白血球抗原.略語; SD, 標準偏差.

*1 陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で nMFI 値が 1000 以上の抗体を認めた場合とした。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.1-4

付録 2.7.3.6-9　抗 A／抗 B 抗体の推移（血液型不適合）（FAS N=25）

Visit	N	IgM-抗 A 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
投与 1 ヵ月後	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 3 ヵ月後	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 6 ヵ月後	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Visit	N	IgM-抗 B 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
投与 1 ヵ月後	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
投与 3 ヵ月後	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
投与 6 ヵ月後	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
Visit	N	IgG-抗 A 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	4	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
投与 1 ヵ月後	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 3 ヵ月後	3	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 6 ヵ月後	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Visit	N	IgG-抗 B 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	2	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
投与 1 ヵ月後	2	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
投与 3 ヵ月後	2	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
投与 6 ヵ月後	2	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.2-1、表 11.4.1.2.4.2-2、表 11.4.1.2.4.2-3、表 11.4.1.2.4.2-4

付録 2.7.3.6-10　抗 A／抗 B 抗体の推移（血液型の組み合わせが不明）（FAS N=25）

Visit	N	IgM-抗 B 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 1 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 3 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 6 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Visit	N	IgG-抗 B 抗体価　分類/被験者数（割合）							
		64 倍	32 倍	16 倍	8 倍	4 倍	2 倍	1 倍	1 倍以下
登録時	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 1 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 3 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与 6 ヵ月後	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

略語：FAS, 最大解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 11.4.1.2.4.2-5、表 11.4.1.2.4.2-6

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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABMR/AMR	antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
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
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
B-NHL	B-cell non-Hodgkin’s lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BOS	bronchiolitis obliterans syndrome	閉塞性細気管支炎症候群
BVAS/WG	Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis	-
BXM	basiliximab（genetical recombination）	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
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	
CDCXM	complement-dependent cytotoxicity crossmatch	補体依存性細胞傷害クロスマッチ
CDS/CCDS	Core Data Sheet/Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
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
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CSA	Cyclosporine	シクロスポリン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
cPRA	calculated PRA	-
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
DIBD	Development International Birth Date	開発国際誕生日
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSA	donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体

略語	英名	和名及び定義
EB	Epstein-Barr (virus)	エプスタイン・バール（ウイルス）
EMA/EMEA	European Medicines Agency/ European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品庁/欧州医薬品審査庁
EU	European Union	欧州連合（欧州）
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/ FK506(MR4)	tacrolimus hydrate.	タクロリムス水和物
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HBc	hepatitis B core (antigen)	B 型肝炎ウイルスコア（抗原）
HBs	hepatitis B surface (antigen/antibody)	B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
IBD	International Birth Date	国際誕生日
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgGAM	IgA- and IgM-enriched human immunoglobulin	IgA 及び IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン
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
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPD	lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性疾患
MAH	Marketing Authorization Holder	販売承認保持者
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities terminology/Japan	国際医薬用語集日本語版
MELD	model for end stage liver disease	-
MFI/nMFI	mean fluorescence intensity/ normalized Mean Fluorescence Intensity	平均蛍光強度／標準化平均蛍光強度

略語	英名	和名及び定義
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
MP	methylprednisolone.	メチルプレドニゾロン
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
mTOR	mechanistic target of rapamycin (inhibitor)	mTOR（阻害剤）
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
OKT3	anti-CD3 antibody	抗 CD3 抗体
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PRA	panel reactive antibody	パネル反応性抗体
PSL	prednisolone/ prednisone	プレドニゾロン/プレドニゾン
PSUSA	Periodic Safety Update Single Assessment	-
PT	Preferred Terms	基本語
PTCA	percutaneous transluminal catheter angioplasty.	経皮的冠動脈形成術
PTCR	percutaneous transluminal coronary recanalization	経皮経管的冠動脈血栓溶解療法
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
PV	pemphigus vulgaris	天疱瘡
RSI	Reference Safety Information	安全性参照情報
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SJS	Stevens-Johnson syndrome	皮膚粘膜眼症候群
SmPC	Summary of product characteristics	製品概要
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
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TNFα	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子
WHO	World Health Organization	世界保健機関
XM	crossmatch (test)	クロスマッチ（検査）

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験 6
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 21
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 29
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.7.4.2　有害事象 42
2.7.4.2.1　有害事象の解析 42
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 42
2.7.4.2.1.2　死亡 58
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 62
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 65
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 71
2.7.4.3　臨床検査値の評価 71
2.7.4.3.1　血液学的、生化学的及び尿検査 71
2.7.4.3.2　免疫グロブリン 74
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 76
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 77
2.7.4.5.1　内因性要因 77
2.7.4.5.2　外因性要因 77
2.7.4.5.3　薬物相互作用 77
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 77
2.7.4.5.5　過量投与 77
2.7.4.5.6　薬物乱用 77
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 77
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 78
2.7.4.6　市販後データ 78
2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報 79
2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要 79
2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置 83
2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書 83
2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要 83
2.7.4.6.4　市販後データの結論 86
2.7.4.7　付録 87

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に使用した試験

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」に関する安全性評価は、国内で実施された「抗ドナー抗体陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対する術前脱感作における IDEC-C2B8 の有用性を確認する臨床第 III 相試験、生体腎移植患者に対して移植 28～7 日前から FK506／FK506E（MR4）を投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を確認する臨床第 III 相試験」（実施計画書番号 : IDEC-C2B8-T2）（以下、IDEC-C2B8-T2 試験）の結果を使用し、また、「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」に関する安全性評価は、国内で実施された「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）の結果を使用した（表 2.7.4.1.1.1-1）。

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準をそれぞれ、表 2.7.4.1.1.1-2 及び表 2.7.4.1.1.1-3 に示す。なお、生体腎移植においては、ドナーとしての親族からの臓器提供がなされることから、適切に臓器提供が行われること、また、治験における検査の実施等の協力も必要であることから、IDEC-C2B8-T2 試験ではドナー選択基準を設定したが、IDEC-C2B8-T2 試験の被験者は、レシピエントであり、ドナーの有効性及び安全性に関する検討及び評価は実施していない。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の抗体関連型拒絶反応（antibody mediated rejection、以下、ABMR）の抑制（表 2.7.4.1.1.1-4）及び ABMR 治療（表 2.7.4.1.1.1-5）における国内使用実態調査、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「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 [20]及び国内外の文献で示された安全性の報告を含めた。

表 2.7.4.1.1.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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）

表 2.7.4.1.1.1-2　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準

対象患者	抗ドナー特異抗体陽性・抗ヒト白血球抗原抗体陽性の生体腎移植患者
レシピエントの選択基準	以下の全ての基準を満たしたレシピエントを登録可能とした。 (1) 生体腎移植が計画された日本人のレシピエント なお、初回移植が計画されているレシピエント、過去に移植歴を有するレシピエントのいずれも登録可能とした。 (2) 登録時までに補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞／B 細胞、complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM）又はフローサイトメトリークロスマッチ（T 細胞／B 細胞、flow cytometry crossmatch、以下、FCXM）のいずれかが陽性であることが判明したレシピエント、又は抗ドナー特異的抗体（donor-specific antibody、以下、DSA）陽性が確認されたレシピエント (3) 本治験参加への同意取得時の年齢が満 16 歳以上、満 75 歳未満のレシピエント (4) 以下の 1)から 3)に該当する、腎臓以外の主要臓器の機能が保持されていたレシピエント 1) 血液 以下の①から③に該当するレシピエント ① 好中球数 ≧ 1.5×10^3/μL ② 血小板数 ≧ 10.0×10^4/μL ③ ヘモグロビン ≧ 8.0 g/dL 2) 肝臓 以下の①から③に該当するレシピエント 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）≦ 3.0 × 実施医療機関の施設基準値上限 ② アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase、以下、ALT）≦ 3.0 × 実施医療機関の施設基準値上限 ③ 総ビリルビン ≦ 2.0 mg/dL（34 μmol/L） 3) 心臓・肺の機能が保持されていると判断されたレシピエント (5) 少なくとも 12 ヵ月以上生存・観察が可能と推定されたレシピエント (6) 本治験の目的・内容・危険性が理解でき、レシピエント本人が本治験に参加することに対して文書で同意したレシピエント ただし、同意取得時に満 20 歳未満のレシピエントにあっては、レシピエント本人の同意に加え代諾者の同意も必要とした。 (7) 初回本薬投与時に、本薬投与当日から少なくとも 1 泊 2 日の入院が可能なレシピエント
ドナーの選択基準	(1) The Consensus Statement of the Amsterdam Forum（2004 年）、生体腎移植ガイドライン（日本移植学会）、生体腎移植のドナーガイドライン（日本移植学会及び日本臨床腎移植学会）及び日本移植学会倫理指針に則り、各実施医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により、選択されたドナー (2) 本治験で必要な検査のため採血することに文書で同意したドナー なお、以下の 1)から 4)を考慮し、ドナーから同意を取得し、代諾者による同意は不可とした。 1) ドナーの自由意思による同意の下、移植前の HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のため、レシピエントと同日に採血すること。 2) ドナーからの同意取得後、治験中止の希望の申出ができること又は同意撤回を申出ることができること。移植前の同意撤回では、レシピエントとともに治験を中止すること、移植後の同意撤回では、ドナーの検査データの使用を前提にレシピエントの治験が継続されること。 3) ドナーの本治験における検査及び観察は、同意取得後のスクリーニング期間及び移植 7～3 日前に行われる、HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のための 2 回の採血のみであるため、2 回目の採血をもってドナーの本治験への参加は終了するが、レシピエントの治験実施期間中にドナーの検査データを解析に使用すること。 4) ドナー情報として、腎移植に関係するレシピエントとの関係性、血液型の他、同意取得前に検査した HLA タイピング、CDCXM 及び FCXM 検査の情報が、同意取得後のスクリーニング期間に実施する HLA タイピング検査、CDCXM 及び FCXM 検査のために中央検査施設に提供されること。

表 2.7.4.1.1.1-2　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準（続き）

レシピエント除外基準	以下のいずれかの基準に該当するレシピエントは、本治験への登録は不可とした。 (1) 併用禁止薬剤で同意取得から移植当日の検査前までの併用禁止薬剤等」に関する規定に抵触したレシピエント (2) タクロリムス水和物、プレドニゾロン（以下、PSL）、メチルプレドニゾロン（以下、MP）、ミコフェノール酸モフェチル（以下、MMF）又はバシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、BXM）のいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌であったレシピエント (3) マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有していたレシピエント (4) 悪性腫瘍の病歴を有していたレシピエント ただし、悪性腫瘍の既往を有していても、登録前 5 年以内に、有病状態になく、再発、再燃を認めず、悪性腫瘍の治療（地固め療法、維持療法等を含む）を行っていないレシピエントは、組み入れ可能とした。 (5) 以下の 1)から 4)に該当する慢性及び／又は活動性の感染症を認めたレシピエント 1) ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus、以下、HIV）抗体陽性が確認されたレシピエント 2) B 型肝炎ウイルス表面（hepatitis B surface、以下、HBs）抗原、HBs 抗体、B 型肝炎ウイルスコア（hepatitis B core、以下、HBc）抗体又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus、以下、HCV）抗体の 1 つ以上が陽性であったレシピエント ただし、以下の①及び②に該当するレシピエントは登録可能とした。 ① HBs 抗体陽性のレシピエントで B 型肝炎ワクチン接種歴がある場合は、B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸（hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid、以下、HBV-DNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 ② HCV 抗体陽性のレシピエントは、HCV-リボ核酸（ribonucleic acid、以下、RNA）定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 3) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T-cell leukemia virus type 1、以下、HTLV-I）抗体陽性が確認されたレシピエント 4) 活動性の感染症（ヘルペス、真菌症、カンジダ症又は齲蝕等）を有していたレシピエント ただし、以下の①から③に該当するレシピエントは登録可能とした。 ① 登録時に完治していることが確認できたレシピエント ② 限局性の白癬菌感染症（水虫等）で、治療を行っていない場合又は外用剤による局所治療のみの場合であって、治験責任（分担）医師が本治験の参加に問題がないと判断したレシピエント ③ 齲蝕（根尖病巣を含む）及び歯周病（歯肉炎、歯周炎）については、登録時に治癒していない場合でも移植までに治癒又は病状が安定したレシピエント (6) 治験責任（分担）医師が、本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有していたレシピエント なお、「本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有していたレシピエント」とは、コントロールできない消化性潰瘍を有するレシピエント等とした。 (7) 中枢神経系に障害のあったレシピエント (8) 凝固障害の既往を有する又は抗凝固療法を必要とし、腎生検の実施が困難と判断されたレシピエント (9) 登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことのあるレシピエント又は末梢動脈病変のあったレシピエント なお、経皮的冠動脈形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty、以下、PTCA）又は経皮経管的冠動脈血栓溶解療法（percutaneous transluminal coronary recanalization、PTCR）により既に回復したと判断される虚血性心疾患を有するレシピエントについても登録不可とした。

表 2.7.4.1.1.1-2　IDEC-C2B8-T2 試験の選択基準及び除外基準（続き）

レシピエント 除外基準（続き）	(10) 治験責任（分担）医師が、アルコール中毒、薬物中毒又は精神障害あるいは精神的に不安定であると判断したレシピエント、又は術後の免疫抑制薬などを処方どおりに服用することが困難であると判断したレシピエント (11) 登録前 28 日以内に外科手術を受けたレシピエント ただし、腎生検、シャント設置術、持続的携行式腹膜透析カテーテル腹腔内留置術を行ったレシピエントは登録可能とした。 (12) 妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦 なお、原則として、女性のレシピエントは血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行った。ただし、閉経後 12 ヵ月を超える場合及び子宮摘出術等を行ったことがある女性は、その旨を記録し検査を省略できることとした。 (13) 同意取得から治験終了時まで、及び治験終了以降は治験責任（分担）医師が指示する期間において避妊ができないレシピエント（男性及び女性） (14) 本治験の同意取得時及びそれ以降に同時に治療介入を伴う臨床試験又は臨床研究に参加していたレシピエント ただし、以下の 1)又は 2)に該当するレシピエントは登録可能とした。 1) 治療介入を伴わない（本治験の評価に影響を及ぼさない）臨床試験又は臨床研究に参加していたレシピエント 2) 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）に参加していたレシピエント (15) 治験責任（分担）医師が本治験の参加に不適切と考えたレシピエント

略語：ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HLA,ヒト白血球抗原; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PTCA, 経皮的冠動脈形成術; PTCR, 経皮経管的冠動脈血栓溶解療法.

参照：5.3.5.2-1-T2　9.3.1.1、9.3.1.2、9.3.2

表 2.7.4.1.1.1-3　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準

対象患者	生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者
選択基準	以下の(1)から(4)に示す全ての基準を満たした患者を登録した。 なお、ABMR（疑いを含む）は迅速な治療介入が必要な場合もあり、本治験においても ABMR 治療を優先することが被験者にとって最良と判断された場合は、(2)、(3)及び(4)への該当性を確認することで、選択基準に係る登録可否の判断を可能とした。なお、(1)については、原則として登録前までに病理診断結果を確認し選択基準への該当性について判断することとし、ABMR 治療を優先する場合は、(1)の 2)の⑤に従い選択基準への該当性を判断することを可能とした。 (1)　ABMR を発現した患者又は ABMR が疑われ本薬の投与が必要であると判断された患者で、以下の 1)及び 2)に該当する日本人の患者 1)　ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の移植腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値（ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点より前の「血清クレアチニンの最良値」）より悪化している患者を対象とした。なお、生体腎移植、脳死下又は心停止下腎移植を実施した患者並びに ABMR の初発又は再発の患者のいずれも本治験の対象とした。また、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、HLA）に対する抗体に起因する ABMR を発現したと考えられる患者（ABMR を疑う患者を含む）のほか、ABO 血液型不適合腎移植後に ABMR を発現又は発現が疑われる患者も対象とした。 2)　病理診断において、Banff 分類に基づき、active ABMR 又は chronic active ABMR と診断された患者を対象とした。なお、以下の①から⑥に基づき選択基準への該当性を判定した。 ①　Active ABMR 及び chronic active ABMR は、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84)]に基づき、診断した。なお、**除外基準**の(1)に示す active ABMR 及び chronic active ABMR 以外の病理所見が認められる患者でも、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84)]により active ABMR 及び chronic active ABMR と診断される場合は、本治験の対象とした。 ②　Chronic active ABMR と診断された患者で、同意取得から登録までに確認された血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL を超えた患者は除外とした。 ③　多臓器移植後に ABMR を発現した患者は除外とした。 ④　病理診断において、Banff 分類[84)]で定められた電子顕微鏡及び遺伝子マーカー検査に基づく診断は実施しないこととした。 ⑤　登録前までに腎生検を行い、病理診断結果を確認した。なお、緊急に治療が必要と判断された場合は登録後に病理診断結果を確認することも可能としたが、病理診断結果は本薬投与前までに確認し、選択基準を満たさないと判断された場合は、治験を中止した。 ⑥　原則として ABMR に対する治療歴を有する患者は除外としたが、治療介入後においても active ABMR 又は chronic active ABMR と診断され、本項以外の選択基準を満たし、除外基準に該当しない場合で、治験責任（分担）医師が本薬による治療が必要と判断した場合は、登録可能とした。 (2)　意取得時の年齢が満 16 歳以上の患者 (3)　本治験の目的・内容・危険性が十分に理解でき、患者本人が自由意思に基づき本治験に参加することに対して文書で同意した患者 ただし、同意取得時に満 20 歳未満の患者にあっては、患者本人の同意に加え代諾者の同意も必要とした。 (4)　初回本薬投与時に、本薬投与当日から少なくとも 1 泊 2 日の入院が可能な患者

表 2.7.4.1.1.1-3　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験への登録は不可とした。なお、ABMR（疑いを含む）は迅速な治療介入が必要な場合もあり、本治験においても ABMR 治療を優先することが被験者にとって最良と判断された場合は、(2)、(3)、(5)及び(7)から(11)に該当しないことを確認することで、除外基準に係る登録可否の判断を可能とした。なお、(1)、(4)及び(6)については、原則として登録前までに病理診断結果及び検査結果を確認し除外基準へ該当しないことを確認すべきであるが、ABMR 治療を優先する場合には、本薬投与前までに病理診断結果及び検査結果を入手し確認したうえで、除外基準へ該当しないことを確認し、本治験への登録可否を判断することとした。 (1) 生体又は脳死下／心停止下腎移植後に、Banff 分類に基づき、以下の 1)から 5)のいずれかに該当すると診断された患者 ただし、1)から 3)については、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84]に従い診断した。なお、ABMR 及び 1)から 3)のいずれにも該当しないと考えられる場合は、Updated 2015 Banff classification categories [86]の Category 5 及び Category 6 も考慮し、4)又は 5)に分類した。 1) 補体分解産物 C4d（Complement 4d、以下、C4d）staining without evidence of rejection 2) Borderline changes 3) TCMR 4) 間質線維化及び尿細管萎縮（Interstitial fibrosis and tubular atrophy、以下、IF/TA） 5) Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection (2) 併用禁止薬剤に関する規定に抵触した患者 (3) 登録時の腎生検の実施が困難と判断される患者 (4) 妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦 なお、原則として、女性患者は血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行った。ただし、閉経後 12 ヵ月を超える場合及び子宮摘出術等を行ったことがある女性は、その旨を記録し検査を省略できることとした。 (5) マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有する患者 (6) 以下の 1)から 3)に該当する慢性及び／又は活動性の感染症を認める患者 1) HIV 抗体陽性が確認された患者 2) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体又は HCV 抗体の 1 つ以上が陽性である患者 ただし、以下の①及び②に該当する患者は登録可能とした。 ① HBs 抗体陽性患者で B 型肝炎ワクチン接種歴がある場合は、HBV-DNA 定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 ② HCV 抗体陽性患者は、RNA 定量が陰性（検出感度未満）の場合に限り、登録可能とした。 3) HTLV-1 抗体陽性が確認された患者 (7) 治験責任（分担）医師が、本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した併存疾患を有する患者 なお、悪性腫瘍に罹患している患者、中枢神経系に障害のある患者、登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことのある患者、末梢動脈病変のある患者又は活動性の感染症（ヘルペス、真菌症又は齲蝕等）を有する患者等であるかを考慮した。 (8) 登録時点において、保険適用外の免疫抑制薬等の投与又は保険適用外の用法・用量等による薬剤投与が必要な ABMR 発現患者 (9) 同意取得から治験終了時まで、及び治験終了以降は治験責任（分担）医師が指示する期間において避妊ができない患者（男性及び女性）

表 2.7.4.1.1.1-3　IDEC-C2B8-T3 試験の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準（続き）	(10) 本治験の同意取得時及びそれ以降に同時に治療介入を伴う他の臨床試験又は臨床研究に参加していた患者 ただし、以下の 1)及び 2)に該当する患者は登録可能とした。 1) 治療介入を伴わない（本治験の評価に影響を及ぼさない）臨床試験又は臨床研究に参加していた患者 2) 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）に参加していた患者 (11) 治験責任（分担）医師が本治験の参加に不適切と考えた患者

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DNA, デオキシリボ核酸; HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HLA, ヒト白血球抗原; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; RNA, リボ核酸; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

参照：5.3.5.2-1-T3　9.3.1、9.3.2

表 2.7.4.1.1.1-4　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び脱感作療法の概要

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法
使用実態調査 （日本）[1)]	肝	DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）	・本薬：287±159 mg、体表面積換算 319（50～916）mg/m^2 ・脱感作時に、タクロリムス、MMF、IVIG、MP、ミゾリビン又は血漿交換を併用。
使用実態調査 （日本）[8)]	小腸	DSA 陽性の脳死小腸移植の女性（27 歳）1 例	・本薬：500 mg/回を移植 10 日前、移植 2 日後に投与 ・血漿交換：移植日と移植 2 日後に実施。 ・ダクリズマブを移植日に投与。 ・IVIG：移植 1 日後から 5g/回を 20 回投与。
特定臨床研究 （日本）[20)]	肝、心、膵	DSA 陽性の肝移植（4 例）、心移植（1 例）、膵移植（4 例）の成人患者（年齢中央値 48 歳、範囲 35 歳～66 歳）	・本薬：375 mg/m^2 又は 500 mg/回を 1 回、あるいは 500 mg/回と 150 mg/回を 2 回投与。 ・脱感作として PSL、CNI、MMF、BXM 及び血漿交換を併用。 ・免疫抑制療法として PSL、CNI、MMF、IVIG、mTOR、ATG、BXM を投与
後方視的試験 （韓国）[21)]	肝	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 比較対照：CDCXM 陰性 219 例	・本薬：移植 3 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・血漿交換：移植 1 週間前に 2 回又は 3 回 ・移植と本薬投与の期間が十分に確保できなかった 1 例では、本薬の代わりに IVIG を投与。 ・BXM：移植 1 日後と 4 日後に 20 mg ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。
症例報告 （日本）[54)]	肝	DSA 陽性の心停止肝臓移植の男性（53 歳）1 例	・本薬：移植前に 500 mg/body を 1 回（投与時期不明）、移植後に 100mg/body を 1 回。 ・血漿交換：移植前に実施（投与回数不明）。 ・移植後にタクロリムス（途中から CSA に変更）、MMF、CCs を投与。
症例報告 （台湾）[22)]	肝	DSA 陽性、CDCXM 及び FCXM 陽性（T リンパ球：陽性、B リンパ球：強陽性）の生体肝腎同時移植の男性（56 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植 21 日前に 1 回、150 mg/m^2 を移植 1 日後に 1 回投与。 ・血漿交換：本薬投与 1 から 2 週間後に実施（投与回数不明）。 ・BXM：移植 1 日後と 4 日後に 20 mg ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。
後方視的試験 （アメリカ）[23)]	心	移植前のピーク PRA 値が 10%を超え、脳死心移植を実施した 95 例中 21 例に脱感作を実施。 比較対照：ピーク PRA 値＜10%の 428 例（コントロール群）	・本薬：375 mg/m^2 を 6 回投与。 ・血漿交換：1 コースあたり 5 日間実施し、計 6 コース実施。（全例） ・IVIG：2 g/kg を 2 日間分割で計 6 コース投与（9 例）。 ・本薬：375 mg/m^2 を 6 回投与（5 例）。 ・脱感作の実施状況 　血漿交換＋IVIG＋本薬：5 例 　血漿交換＋IVIG：4 例 　血漿交換のみ：12 例 ・移植後も PRA が持続的に上昇した 6 例に対して ATG（1.5mg/kg、1 日 1 回、5 日間）を投与。 ・移植後に血漿交換を実施（11 例）。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。
後方視的試験 （アメリカ）[24)]	心	cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例	①cPRA が 50%以上又は許容できない抗体が 3 種類以上認められた患者が脱感作の対象 ・IVIG＋本薬を投与（投与量不明） ・cPRA が 50%未満、許容できない抗体が 3 分の 1 になった場合には治療成功とした。 ②上記①の治療で部分的な効果があった場合（cPRA が 50%以上だが 25%の減少を認めた場合又は許容できない抗体が 1/3 以上消失した場合） ・IVIG±本薬を追加投与。 ③上記①の治療後に部分的な効果が持続する場合や効果が認められなかった場合（cPRA が 50%以上であり低下が 25%未満の場合又は許容できない抗体の消失が 1/3 未満の場合） ・ボルテゾミブ＋血漿交換を追加 部分的な効果が認められた場合は、これら一連の処置を最大 3 回繰り返した。

表 2.7.4.1.1.1-4　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び脱感作療法の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法
後方視的 試験 （アメリカ） [25]	心	脳死心移植患者 117 例のうち、仮想 XM 陽性 19 例で脱感作を実施 97 例は仮想 XM 陰性（未実施群、対照）	・トシリズマブ：10 mg/kg を血漿交換終了後の術中に投与。 ・血漿交換：移植直前、移植時、移植 1 日後、2 日後、3 日後に 5 回実施。 ・本薬：移植 5 日後に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・IgGAM：移植 4 日後より 2 g/kg を 1 ヵ月毎に最大 6 ヵ月間又は 2 回連続で DSA 陰性が確認されるまで投与。 ・ATG：移植当日より 1 mg/kg 3 回投与。 ・MP：1000 mg を移植時に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。
後方視的 試験 （アメリカ） [27]	肺	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA ＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明） 全ての脱感作が終了した症例が 8 例	・本薬：脱感作 1 日目及び 19 日目に 375 mg/m^2 を投与。 ・血漿交換：脱感作 1 日目から 7 回実施。 ・MP：脱感作 1 日後から 1000 mg を 4 回投与。 ・ボルテゾミブ：脱感作 1 日目から 1.3 mg/m^2 を 4 回投与 ・IVIG：脱感作 26 日目から 500 mg/kg を 1 ヵ月毎に投与。
後方視的 試験 （アメリカ） [56]	膵	脳死膵臓単独移植患者 166 例 ATG 単独群（本薬未投与例群）：35 例 ATG＋本薬群（本薬投与例群）：131 例	・本薬：移植 1 日後に 150 mg/m^2 を 1 回投与。（2007 年 10 月以降）（131 例） ・ATG：移植当日より 1 mg/kg/回を 5 回投与。CCs を併用。 ・移植後にタクロリムス、MMF、シロリムスを投与。 ・一部患者で、MMF をミコフェノール酸又はアザチオプリンに変更、BXM を月 1 回投与（25 例）。
症例報告 （ドイツ） [28]	膵	PRA が 85%を超える脳死膵腎同時移植の女性（45 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2（650 mg）を 1 回投与。 ・血漿交換又は免疫吸着：14 日間隔で 8 サイクル実施。 ・IVIG：14 日間隔で 8 サイクル投与。 ・ATG：移植 4 日後まで 1.5 mg/kg/body を投与。 ・導入療法として、PSL 1000 mg を投与。 ・移植後に血漿交換を実施。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL を投与。
前方視的 試験 （アメリカ） [30]	小腸	FCXM 陽性の脳死小腸移植患者 4 例	標準プロトコル ・タクロリムス：目標トラフ値 15～20 ng/mL ・MP：500 mg から漸減 ・ATG：2 mg/kg/回を移植日、移植 2 日後、移植 4 日後に投与。 ・BXM：20 mg を移植 14 日後から 1 ヵ月毎に 6 回投与。 修正プロトコル（T/B-FCXM 陽性又は多臓器移植の患者） 標準プロトコルに以下を追加。 ・本薬：移植 4 時間前に 150 mg/m^2 を 1 回投与。 ・IVIG：1 g/kg を投与。
症例報告 （日本） [51]	膵腎	ABO 血液型不適合の生体膵腎同時移植の 6 例中 3 例に本薬投与 女性（25 歳）、男性（29 歳）、女性（40 歳）	・本薬：200 mg/body を移植 14 日前に 1 回投与。 ・MMF：移植 28 日前から 1000 mg/日を投与。 ・PSL：移植 10 日前から 10 mg/day を投与。 ・MP：移植時に 250 mg を投与。 ・CNI：移植 10 日前からタクロリムス 0.15 mg/kg 又は CSA 6～8 mg/kg。 ・血漿交換：移植前に 4 回実施。 ・BXM：移植日と移植 4 日後に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL を投与。
症例報告 （スウェーデン）[7]	膵腎	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植当日に投与し、移植後の B 細胞低下が不十分であったことから移植 7 日後に 2 回を投与。 ・移植前に血漿交換を 1 回実施し、その後免疫吸着療法を実施。 ・BXM：移植日と移植 4 日後に投与。 ・移植後にタクロリムス、MMF、CCs を投与。

表 2.7.4.1.1.1-4　ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び脱感作療法の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	脱感作療法
症例報告 （スウェーデン）[50]	心	クラス I 及びクラス II の DSA が陽性で ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児（5 歳）1 例	・本薬：移植 7 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・MMF：移植 21 日前から 40 mg/kg/day を投与。 ・IVIG：移植 21 日前から 0.5 g/kg/day を投与。 ・PSL：移植 7 日前から 2 mg/kg/day を投与。 ・タクロリムス：移植 7 日前から 0.15 mg/kg/day を投与。 ・血漿交換と免疫吸着療法を実施。 ・移植後にタクロリムス、MMF、PSL 及び IVIG を投与。
症例報告 （中国）[9]	小腸	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（16 歳）1 例	・本薬：375 mg/m^2 を移植 20 日前に 1 回投与。 ・PSL：移植 2 日前から投与（投与量不明）。 ・タクロリムス：移植 2 日前から投与（投与量不明）。 ・ATG：移植 2 日前から移植 2 日後まで 1.5 mg/kg を投与（移植日を 0 として 5 回投与）。 ・IVIG：移植 7、5、3、1 日前に 0.1 g/kg を投与。 ・血漿交換：移植前に 4 回実施。 ・移植時に脾摘を実施。
症例報告 （中国）[52]	小腸	ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（17 歳）1 例	・本薬を移植の 18 日前に投与（投与量不明）。 ・血漿交換：移植前に 4 回。 ・ATG：移植前後の 3 日間に 100 mg/day を投与。 ・移植当日と翌日にタクロリムス 2.0 g/日を投与。 ・Pawnee Long succinate（1000mg/日）を移植日に投与し、手移植 1 ヵ月以内に 10 mg/日まで漸減。

略語 : ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; CNI, カルシニューリン阻害剤; cPRA, calculated PRA; CSA, シクロスポリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; FCXM（T-FCXM/B-FCXM） フローサイトメトリークロスマッチ（T 細胞フローサイトメトリークロスマッチ/B 細胞フローサイトメトリークロスマッチ）; HLA, ヒト白血球抗原; IVIG, 静注免疫グロブリン; MELD, model for endstage liver disease; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; mTOR, mTOR 阻害剤; PRA, パネル反応性抗体; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; XM（T-XM/B-XM）, クロスマッチ（T 細胞クロスマッチ/B 細胞クロスマッチ）.

表 2.7.4.1.1.1-5　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び ABMR 治療の概要

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	ABMR 治療
使用実態調査 （日本）[10]	肝	肝移植後に ABMR を認めた患者 13 例（成人 8 例、小児 5 例）	・本薬投与 小児：50 mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、2 回投与が 1 例、200 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、2 回投与が 1 例。 成人：5 例に対して 50 mg/m^2 を 1 回投与、323 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、132 mg/m^2 の 2 回投与が 1 例、125 mg/m^2 の 1 回投与が 1 例。
使用実態調査 （日本）[11]	心	心移植後に ABMR を認めた患者 4 例（成人 3 例、小児 1 例）	・本薬投与 症例 1：急性 ABMR 発現当日（移植 9 日後）に 600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与、ABMR 改善後の悪化（移植 18 日後）に対して 600 mg（372 mg/m^2）を 1 回投与。 症例 2：ABMR の診断から 22 日後に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 症例 3：急性 ABMR 及び TCMR 併発を確認後 4 日目と 5 日目に 500 mg/回（368 mg/m^2）を 2 回投与。 症例 4：急性 ABMR 及び TCMR 併発を確認の翌日と 5 日目に 700 mg/回（383 mg/m^2）を 2 回投与。
使用実態調査 （日本）[74]	肺	肺移植後に ABMR を認めた成人患者 13 例、小児患者 1 例	・本薬投与 14 例で本薬を 20 回投与。本薬 349 mg/m^2 相当量を投与した 1 例を除き、その他の被験者は 375 mg/m^2 を投与。投与回数は、1 回の治療につき、14 例中 11 例で単回投与のみ、2 回投与した 3 例（うち小児 1 例）のうち成人の 2 例で、初回投与の翌週に 1 回目と同量の本薬を投与、そのうち 1 例は別の ABMR に対して 3 回投与した。小児の 1 例では、1 回目の投与 30 日後に 2 回目を投与。小児の 1 例では、2 回目投与の 5 日後に再移植が実施され、移植前の処置（脱感作）の目的での投与となった。 ・併用薬剤・治療 血漿交換、ATG 及び IVIG が 6 例、血漿交換及び IVIG が 9 例にであった。
使用実態調査 （日本）[18]	膵	膵移植後に ABMR を認めた成人患者 4 例	・本薬投与 症例 1：50 mg/m^2（81 mg/body）を拒絶反応発現 9 日後に 1 回投与 症例 2：200 mg/body を拒絶反応発現 7 日後に 1 回投与 症例 3：200 mg/body を拒絶反応発現 20 日後に 1 回投与 症例 4：200 mg/body を拒絶反応発現 1 日後に 1 回投与 ・併用薬剤・治療 タクロリムス、MMF、IVIG 及び ATG をそれぞれ 2 例に投与、CCs を 4 例に投与、血漿交換を 3 例で実施し、実施回数は 3 回、5 回及び 5 回。
使用実態調査 （日本）[8]	小腸	小腸移植後に ABMR を認めた女性（35 歳）1 例	・再移植 3 年 6 ヵ月後に CCs（37 日間増量投与）、ボルテゾミブ（1.3 mg/m^2、9 回投与）及び抗 TNFα 製剤（用法・用量不明）による治療を実施。 ・再移植 3 年 7 ヵ月後に治療目的で本薬（200 mg/body）を 1 回投与。
特定臨床研究 （日本）[20]	肝、心、肺	DSA 陽性の肝移植（4 例）、心移植（1 例）、膵移植（4 例）の成人患者（年齢中央値 48 歳、範囲 35 歳～66 歳）	・本薬：本薬 375 mg/m^2 又は 500　mg/回を 1 回、あるいは 500 mg/回と 150 mg/回を 2 回投与。 ・脱感作として PSL、CNI、MMF、BXM 及び血漿交換を併用。 ・免疫抑制療法として PSL、CNI、MMF、IVIG、mTOR、ATG、BXM を投与。
後方視的試験 （台湾）[75]	肝	急性 ABMR を認めた肝移植患者 9 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間：5～14 日	・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与 ・ステロイドパルス A 群（3 例）：血漿交換を実施。 B 群（6 例）：血漿交換＋ボルテゾミブ（1.3mg/ m^2、1 回投与）を実施。

表 2.7.4.1.1.1-5　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び ABMR 治療の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	ABMR 治療
後方視的試験 （日本）[77]	肝	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 移植後生検までの期間中央値：6.5 日（範囲：5.25-10 日） ABMR のみ： 2 例（O 群 2 例） ABMR＋TCMR： 10 例（Y 群 6 例、O 群 4 例） Y 群：若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満） O 群：年長者グループ（2 歳以上又は 18 ヵ月以上）	全例共通 ・メチルプレドニゾロンパルス：10 mg/kg を 3 日間投与し、その後、漸減。 ・IVIG：0.3～0.5 g/kg/日を 3～5 日間投与。 ・血漿交換：抗 A/抗 B 抗体が 8 倍以下になるまで実施。 ステロイド抵抗性の TCMR が併存した場合 ・ATG：1.5 mg/kg/日を 5 日間投与。 末梢血 B 細胞を認め、急性 ABMR の病理所見が治療後も認められる場合 ・本薬：375 mg/m^2 を投与。 Y 群では、MMF（10mg/kg/日）を上記治療後に追加投与。
症例報告 （イラン）[76]	肝	ABMR を認めた肝移植患者 8 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間中央値：24.5 ヵ月（範囲 1～62 ヵ月）	・メチルプレドニゾロンパルス：2 g～3.5 g ・血漿交換：3～15 回 ・IVIG：総投与量 1～2 g/kg ・ATG：275～475 mg（4 例） ・本薬：500 mg を 1 回投与（4 例） ・ボルテゾミブ：4 回投与（投与量不明、1 例） ・MMF 増量、CSA からタクロリムスへの変更。
後方視的試験 （イギリス）[35]	心	*De novo* DSA により臨床症状を有する ABMR を認めた心移植患者 15 例 移植から ABMR 発現までの期間平均値：7.0 年、中央値 4.5 年（範囲 1.4～21 年）	・血漿交換（3 例）又は免疫吸着（13 例） ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与 ・IVIG TCMR 併存例は以下を追加 ・MP（12 例） ・ATG（9 例） ・全リンパ節照射：3 例 ・ボルテゾミブ（5.2 mg/m^2）：2 例
後方視的試験 （アメリカ）[80]	心	ABMR を認めた心移植患者 33 例 本薬投与群：13 例（39.4%） 非投与群：20 例（60.6%）	・本薬の用法・用量は不明。 ・全例で CCs 投与と血漿交換を実施し、3 例で IVIG を投与した。
後方視的試験 （トルコ）[81]	心	ABMR を認めた小児心移植患者 7 例 平均追跡期間：26.7 ヵ月（範囲 4～72 ヵ月）	・血漿交換：5 日間実施を 1～2 サイクル実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回又は繰り返し 2 回投与。 ・必要に応じてメチルプレドニゾロンパルス（4 例）、IVIG（2 例）。 ・CCs、MMF、タクロリムス（又はシロリムスが 2 例）
症例報告 （アメリカ）[12]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（50 歳）1 例 移植 4 日後より ABMR を発現	・MP：1 g を移植 4 日後より 3 日間投与。 ・OKT3：移植 4 日後から移植 14 日後まで投与。 ・血漿交換を移植 5 日後より 10 回実施。 ・CPA：2 mg/kg/日を移植 14 日後に投与。 ・IVIG：500 mg/kg を 1 回投与。 ・本薬：移植 21 日後より 375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。
症例報告 （アメリカ）[13]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（55 歳） 移植 2 ヵ月後に TCMR を発現し、移植 115 日後より ABMR 発現	・血漿交換：複数回実施 ・CPA：800 mg を投与。 ・本薬：375 mg/m^2（750mg）を週 1 回 4 回投与。
症例報告 （アメリカ）[14]	心	血管拒絶反応（Vascular rejection）を認めた心移植患者 8 例	・本薬：375mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。 ・1 例は 15 ヵ月後に再投与。 ・標準的な免疫抑制療法は継続。
症例報告 （ドイツ）[15]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（37 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・免疫吸着：3 回実施 ・本薬：375 mg/m^2（802.5 mg）を 1 回投与。
症例報告 （アメリカ）[34]	心	ABMR を認めた心移植患者の女児（10 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・血漿交換：5 日間実施 ・ATG：0.5～1.25 mg/kg を 4 日間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与。 ・IVIG：0.75～1.25 g/kg を週 3 回 3 週間投与。
症例報告 （アメリカ）[16]	心	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・ステロイドパルス ・ATG：移植 5、11 週後に 75mg を 2 回投与。 ・本薬：移植 13、15 週後に 100 mg/m^2（200 mg）を 2 回投与。

表 2.7.4.1.1.1-5　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び ABMR 治療の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療
症例報告 （オーストラリア）[38]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（29 歳） 移植約 2.5 年後から複数回にわたり ABMR を発現	・MP：複数回投与。 ・血漿交換：複数サイクル実施。 ・IVIG：複数サイクル実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 3 回投与。 ・ボルテゾミブ：3 mg を 1 回投与。 ・脾臓への放射線照射：週 2 回 50 Gy を照射。 ・トシリズマブ：800 mg を月 1 回投与。 ・エクリズマブ：1 日目に 1200 mg、2 日目に 900 mg、2、3 及び 4 週目に 900 mg を投与し、その後 2 週間毎に 1200 mg を投与。
症例報告 （スイス）[39]	心	ABMR を認めた心移植患者の男性（43 歳） 移植 1 年後に ABMR を発現	・MP：500mg を複数回投与。 ・ATG：1 mg/kg を複数回投与。 ・エクリズマブ：900 mg を 1 週間ごとに 2 回投与 ・IVIG：2 g/kg を月 1 回 6 ヵ月間投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 11 日毎に 2 回投与。
前方視的試験 （アメリカ）[40]	肺	DSA 陽性で急性拒絶反応を認めた肺移植患者 65 例 移植から急性拒絶反応治療までの平均期間：96±131 日 比較対照：DSA 陰性 51 例	多剤耐性菌の感染又は保有患者、感染症の再発歴がある患者及び慢性の白血球数減少を認める患者の場合（17 例） ・IVIG 単独 その他の患者（44 例） ・IVIG：500 mg/kgを 1 ヵ月毎に 6 ヵ月以上投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。 無治療：4 例（重篤な併存疾患があったため）
後方視的試験 （アメリカ）[41]	肺	ABMR の所見を認める肺移植患者 14 例 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症例（latent AMR）：4 例 DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた症例（possible AMR）：3 例 DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた症例（probable AMR）：7 例	・血漿交換：6 回実施 ・IVIG：500 mg/kg を複数回投与。 ・本薬：感染症の併存の懸念がない場合に 375 mg/m^2 を 1 回投与。
後方視的試験 （ドイツ）[43]	肺	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 86 例を対象 早期に DSA が発現し治療介入（A 群）：56 例 無治療（B 群）：30 例	DSA 陽性時： ・血漿交換：複数回実施 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与（51 例）。 本薬未投与理由 ・移植肺に癌を発現：1 例 ・急性拒絶反応の併用治療のため：4 例 拒絶反応発現時 ・ステロイドパルス
後方視的試験 （ドイツ）[44]	肺	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 A 群：*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例 B 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 C 群：DSA 陰性 180 例 追跡期間中央値 A 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月） B 群：37 ヵ月（範囲 25～43 ヵ月） C 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月）	DSA を認めたが、移植肺機能不全を認めない場合 ・IVIG：IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン 2 g/kg ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。 DSA を認め、移植肺機能不全を認めた場合又はクロスマッチ陽性の場合 ・IVIG：IgM 濃縮ヒト免疫グロブリン 2g/kg ・本薬 ・血漿交換又は血液吸着：2 回～5 回実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。 DSA が残存した場合 ・IVIG：0.5 g/kg を 4 週間毎に追加投与。

表 2.7.4.1.1.1-5　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び ABMR 治療の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植臓器	対象患者	ABMR 治療
後方視的試験 （フランス）[82]	肺	肺移植後に ABMR を認めた患者 DSA 陽性で ABMR 陽性：22 例（A 群） DSA 陽性で ABMR 陰性：83 例（B 群） DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性：13 例（C 群） DSA 陰性で ABMR 陰性：88 例（D 群） 移植日から ABMR 診断までの期間中央値（A 群）：120 日（IQR 24; 349）	A 群 ・血漿交換、本薬（用法・用量不明）及び IVIG：17 例 ・血漿交換のみ：3 例（IVIG 及び本薬投与前に死亡） ・IVIG のみ：2 例（メチルプレドニゾロンパルス後に回復し、感染リスク増加のため） ・ボルテゾミブ：1 例で投与。
後方視的試験 （アメリカ）[45]	肺	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・ボルテゾミブ：1.3 mg/m^2 を 4 回投与。 ・本薬：375 mg/m^2 を 2 回投与。 ・血漿交換：4 回実施。 ・MP：500 mg/回を 3 回、100 mg/回を 3 回投与。 ・IVIG：500 mg/kg を週 1 回 4 週間投与し、抗 HLA 抗体が陰性化するまで毎月投与。
後方視的試験 （日本）[47]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・メチルプレドニゾロンパルス：500～1000 mg/day を 3 日間（5 例）。 ・IVIG：0.1～1 g/kg を複数回投与。 ・血漿交換：2～5 回実施。 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。 ・ATG：50mg を 1 回、その後 75mg を 10 日間投与（1 例）。
後方視的試験 （アメリカ）[48]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 55 例 移植日から ABMR 治療開始日までの期間中央値：53（IQR 31; 311）日 ABMR 治療期間中央値：8（IQR 6; 16.5）日	・IVIG、血漿交換及び本薬：27 例 ・IVIG 及び血漿交換：15 例 ・IVIG、血漿交換、本薬及び ATG：4 例 ・IVIG のみ：4 例 ・IVIG、血漿交換及びボルテゾミブ：3 例 ・IVIG、血漿交換及び ATG：1 例 ・IVIG 及びボルテゾミブ：1 例 投与回数中央値 IVIG：1 g/kg を 4 回（IQR 3; 5） 本薬：375 mg/m^2 を 1 回（IQR 1; 2） ATG：1.65 mg/kg を 1.5 回（IQR 1; 2） ボルテゾミブ：1.3 mg/m^2 を 3（IQR 2.5; 4）回 血漿交換：1 サイクルあたり 4 回（IQR 3; 5）回
後方視的試験 （ドイツ）[46]	肺	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（65 例） DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）：27 例 DSA 陰性群（未実施群）：38 例 治療期間中央値：2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）	DSA 陽性の症例 2017 年 4 月まで：本薬を全例で投与。 2017 年 4 月以降：移植肺機能不全を認める症例又は後方視的にリンパ球傷害クロスマッチ検査が陽性の症例に本薬を投与。 サブクリニカル ABMR の症例 ・IVIG 又は IgGAM：2 g/kg を投与し、その後 0.5 g/kg を 4 週間毎に投与。 possible clinical AMR の症例又はリンパ球傷害クロスマッチ検査が陽性の症例 ・血漿交換：3～5 回実施（14 例） ・IVIG 又は IgGAM：2 g/kg を投与 ・本薬：375 mg/m^2 を 1 回投与。（25 例） ・ステロイドパルス（14 例）

表 2.7.4.1.1.1-5　ABMR 治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の対象患者及び ABMR 治療の概要（続き）

報告種類 資料番号 （国）	移植 臓器	対象患者	ABMR 治療
症例報告 （オーストラリア）[42)]	肺	肺移植後に ABMR を認めた 9 例 移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断 ABMR 診断までの期間中央値：52（IQR 14; 114）日	・メチルプレドニゾロンパルス：10 mg/kg/日を 3 日間投与。 ・血漿交換：4～8 回実施。 ・本薬：1～6 回投与（投与量不明） ・IVIG：1 g/kg を毎月毎に 2～9 サイクル投与。
後方視的試験 （フランス）[83)]	小腸	小腸移植後に ABMR が疑われた小児 22 例 小腸移植：11 例 小腸＋肝臓同時移植：10 例 多臓器移植：1 例 DSA 陰性：3 例 DSA 陽性及び臨床症状なし：10 例 DSA 陽性及び臨床症状あり：9 例	・血漿交換：3～5 回実施 ・IVIG：0.5 mg/kg/日を 3 週間間隔で 4 回投与。 治療で効果を認めない場合 ・本薬：375 mg/m^2 を 1～4 回投与（3 例）。 ・インフリキシマブ：5～10 mg/kg を 3 回以上投与。 ・ATG：1～1.5 mg/kg をリンパ球に応じて 5～10 日間投与。 ・エクリズマブ：5 mg/kg/回を 2～5 回投与（一部の患者）。 ・ボルテゾミブ：2 回投与（一部の患者）。 TCMR 併存例 ・MP：25mg/kg を 3 日間投与し、1 週間でベースラインまで漸減。 ・タクロリムス投与

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; BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CSA, シクロスポリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; mTOR, mTOR 阻害剤; OKT3, anti CD3 antibody; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応; TNFα, 腫瘍壊死因子.

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 の安全性の評価方法を以下に示す。

1.　評価対象

各試験の安全性評価対象を表 2.7.4.1.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1　各試験の安全性評価対象

IDEC-C2B8-T2 試験（国内）	安全性解析対象集団（Safety analysis set、以下、SAS） 本治験に登録され、本薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした。
IDEC-C2B8-T3 （国内）	SAS 本治験に登録され、本薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした。

参照：5.3.5.2-1-T2　9.7.1.1.1、5.3.5.2-1-T3　9.7.1.1

2.　データカットオフ

各試験のデータカットオフを表 2.7.4.1.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-2　各試験のデータカットオフ

IDEC-C2B8-T2 試験（国内）	最終被検者の最終観察日は 2021 年 9 月 2 日
IDEC-C2B8-T3 （国内）	最終被験者の最終観察日は 2021 年 1 月 30 日

参照：5.3.5.2-1-T2　10.1、5.3.5.2-1-T3　10.1

3.　収集された安全性情報の概要

各試験において収集された安全性情報の概要を表 2.7.4.1.1.2-3 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要

IDEC-C2B8-T2 試験（国内）	(1)　有害事象名 有害事象名は、可能な限り症状や徴候よりも診断名、症候群名で記録し、個別の症状や徴候を併記した。 (2)　発現日、発現時間 本薬の投与日（又は FK506／MR4 の初回投与日）に発現した有害事象については、可能な限り発現時間を記録した。有害事象の発現時間の記録ができない場合は、本薬（又は FK506／MR4）の投与前の発現であるか又は投与後の発現であるかを記録した（発現時点）。本薬の投与日（又は FK506／MR4 の初回投与日）に発現した有害事象以外の有害事象については、発現時間及び発現時点を記録する必要はないものとした。 (3)　重症度（最大 Grade）、最悪値を示した日 「有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、以下、CTCAE）v4.0 日本語訳　日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group、以下、JCOG）版［CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v20.1）対応 -2017 年 9 月 12 日］（以下、CTCAE v4.0 - JCOG 3））」を用いて判定し、最も悪化した時点の Grade を記録した。また、臨床検査値の有害事象については、重症度に加え、検査値が最初に最悪値を示した日を記録した。 (4)　重篤性 重篤な有害事象の定義に該当するか、否かを判定した。 (5)　拒絶反応との関連性、本薬との関連性（FK506／MR4 との関連性）並びに拒絶反応、本薬との関連性がない場合の理由について 1)　拒絶反応との関連性 有害事象と拒絶反応との関連性について記録した。 関連性あり 有害事象の発現について、拒絶反応との関連性が否定できない場合。 関連性不明 有害事象の発現について、拒絶反応との関連性が不明である場合。 関連性なし 有害事象の発現が、拒絶反応以外の理由によることが明白である場合。 なお、本薬との関連性もない場合、下記「4)「拒絶反応との関連性なし」、「本薬との関連性なし」と判定した場合の根拠」のいずれかに該当することを記録した。

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要（続き）

IDEC-C2B8-T2 試験（国内） （続き）	2)　本薬との関連性 ①　本薬との関連性は否定できない 有害事象の発現について、本薬との関連性が否定できない場合。 ②　本薬との関連性なし 有害事象の発現が、本薬以外の理由によることが明白である場合。 なお、拒絶反応との関連性もない場合、下記「4)「拒絶反応との関連性なし」及び「本薬との関連性なし」と判定した場合の根拠」のいずれかに該当することを記録した。 3)　(FK506／MR4 との関連性) 4)　「拒絶反応との関連性なし」及び「本薬との関連性なし」（又は「FK506／MR4 との関連性なし」）と判定した場合の根拠 「拒絶反応との関連性なし」及び「本薬との関連性なし」（又は「FK506／MR4 との関連性なし」）と判定した根拠を、以下の①から⑩より選択し、記録した。 ① 生理的変動による ② 原疾患（腎不全又は腎不全の原因疾患）による ③ 透析による ④ 血漿交換による ⑤ 併存疾患による（併存疾患を記録） ⑥ 本薬又は免疫抑制薬以外の併用薬剤・併用治療による（薬剤名等を記録） ⑦ 脱感作で使用した免疫抑制薬による（薬剤名を記録） ⑧ 移植当日以降に使用した免疫抑制薬による（薬剤名を記録） ⑨ 拒絶反応に対する治療薬剤による（薬剤名を記録） ⑩ その他（理由を記録） (6)　有害事象に対する治療の有無と内容 有害事象に対する治療内容は、薬剤名又は治療名、投与経路、投与・治療開始時点（投与・治療開始日）、投与・治療終了時点（投与・治療終了日）を記録した。さらに、併用制限薬剤に該当する薬剤のみ、用法・用量又は投与経路を変更した場合、変更日、変更前後の用法・用量、投与経路を記録した。 (7)　本薬投与への処置（投与速度維持・減速・中断、投与延期、又は投与中止の有無） (8)　（FK506／MR4 投与への処置（休薬、投与中止又は投与量減量の有無、他剤への移行）） (9)　転帰、転帰日、転帰時間 以下 1)から 6)に基づき転帰を記録した。 本薬投与による infusion reaction は、可能な限り転帰時間を記録した。それ以外の有害事象については、転帰時間を記録する必要は無いものとした。 1)　回復：当該有害事象が消失した場合 2)　軽快：当該有害事象の消失は確認されていないが、治験責任（分担）医師が、臨床上問題ないと判断できる程度に回復した場合 3)　未回復：当該有害事象が回復又は軽快していない場合 4)　死亡：当該有害事象が原因で死亡した場合 5)　回復又は軽快したが後遺症あり：当該有害事象は回復又は軽快したが、後遺症が残った場合 6)　不明：転帰が不明の場合（例：当該有害事象が被験者の同意撤回や被験者都合により追跡が行えない場合）

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要（続き）

IDEC-C2B8-T2 試験（国内） （続き）	(10) 回復値 臨床検査値の異常については、転帰が回復又は軽快の場合、可能な限り回復値を記録した。
IDEC-C2B8-T3 試験（国内）	(1) 有害事象名 有害事象名は、可能な限り症状や兆候よりも診断名、症候群名で記録し、個別の症状や兆候を併記した。 (2) 発現日、発現時間 本薬の投与日に発現した有害事象については、可能な限り発現時間を記録した。その他の有害事象については、発現時間を記録する必要は無いものとした。 (3) 重症度（最大 Grade）、最悪値を示した日 CTCAE v4.0 - JCOG を用いて判定し、最も悪化した時点の Grade を記録した。また、臨床検査値の有害事象については、重症度に加え、検査値が最初に最悪値を示した日を記録した。 (4) 重篤性 重篤な有害事象の定義に該当するか、否かを判定した。 (5) 拒絶反応との関連性、本薬との関連性、拒絶反応及び本薬との関連性がない場合の理由 (6) 有害事象に対する治療の有無と内容 有害事象に対する治療内容は、薬剤名又は治療名、投与経路、投与・治療開始時点（投与・治療開始日）、投与・治療終了時点（投与・治療終了日）を記録した。 (7) 本薬投与への処置（投与速度維持・減速・中断、投与延期、又は投与中止の有無） (8) 転帰、転帰日、転帰時間 以下 1)から 6)に基づき転帰を記録した。 本薬投与による infusion reaction は、可能な限り転帰時間を記録した。それ以外の有害事象については、転帰時間を記録する必要は無いものとした。 1) 回復：当該有害事象が消失した場合 2) 軽快：当該有害事象の消失は確認されていないが、治験責任（分担）医師が、臨床上問題ないと判断できる程度に回復した場合 3) 未回復：当該有害事象が回復又は軽快していない場合 4) 死亡：当該有害事象が原因で死亡した場合 5) 回復又は軽快したが後遺症あり：当該有害事象は回復又は軽快したが、後遺症が残った場合 6) 不明：転帰が不明の場合（例：当該有害事象が被験者の同意撤回や被験者都合により追跡が行えない場合） (9) 回復値 臨床検査値の異常については、転帰が回復又は軽快の場合、可能な限り回復値を記録した。

参照：5.3.5.2-1-T2　9.4.7.5、9.5.1.3.2、9.5.1.3.5、5.3.5.2-1-T3　9.4.7.7、9.5.1.3.2

4.　有害事象

各試験における有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-4 に示す。また、有害事象名の読み替え方法は、いずれの試験においても、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J） Ver. 24.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4.1.1.2-4　有害事象の定義

IDEC-C2B8-T2 試験（国内）	有害事象は、本治験の初回本薬投与開始時（又は FK506／MR4 投与開始時のいずれか早い時点）から治験終了日又は治験中止日までに認められた、臨床検査値異常を含むあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状あるいは疾患のことであり、本薬（又は FK506／MR4）との関連性は問わないこととした。 (1)　本薬又は FK506／MR4 のいずれか一方の薬剤の投与開始時以降に Grade の悪化を認めた併存疾患は有害事象とした。 (2)　Grade の悪化を認めない原疾患に関連した事象は有害事象としなかった。 しかし、所見が確実に原疾患に関連していると判断できない場合は、有害事象として扱うこととした。 (3)　以下の 7 項目は有害事象とはしなかった。 1)　前高血圧状態（収縮期血圧 120～139 mmHg、又は拡張期血圧 80～89 mmHg） CTCAE v4.0 - JCOG の Grade 1 の高血圧は、病的な血圧の上昇とはみなさないこととした。 2)　38°C 未満の発熱（CTCAE v4.0 - JCOG において Grade 分類なし） 3)　初回本薬投与又は FK506／MR4 投与前より、実施医療機関の施設基準値からの逸脱が継続しており、一度も Grade の悪化が認められない臨床検査値 4)　白血球百分率の異常 ただし、白血球百分率から計算された絶対値の異常は有害事象とするが、本薬の作用によると判断されるリンパ球数の減少は有害事象とはしなかった。 5)　本薬の作用によると判断される B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）数の減少 6)　治験責任（分担）医師により、被験者の病態から予測される事象より重度と判断されない事象 7)　拒絶反応（疑いを含む）及び拒絶反応に関連すると判断された事象

表 2.7.4.1.1.2-4　有害事象の定義（続き）

IDEC-C2B8-T3 （国内）	有害事象は、本薬投与開始時以降から治験終了日又は治験中止日までに認められた、臨床検査値異常を含むあらゆる好ましくない又は意図しない兆候、症状あるいは疾患のことであり、本薬との関連性は問わないこととした。 (1)　本薬投与開始時以降に Grade の悪化を認めた併存疾患は有害事象とした。 (2)　Grade の悪化を認めない原疾患に関連した事象は有害事象としなかった。 しかし、所見が確実に原疾患に関連していると判断できない場合は、有害事象として扱うこととした。 (3)　以下の 7 項目については有害事象とはしなかった。 1)　前高血圧状態（収縮期血圧 120～139 mmHg、又は拡張期血圧 80～89 mmHg） CTCAE v4.0 - JCOG において高血圧 Grade 1 だが、病的な血圧の上昇とはみなさないこととした。 2)　38°C 未満の発熱（CTCAE v4.0 - JCOG において Grade 分類なし） 3)　本薬投与前より、実施医療機関の施設基準値からの逸脱が継続しており、一度も Grade の悪化が認められない臨床検査値 4)　白血球百分率の異常 ただし、白血球百分率から計算された絶対値の異常は有害事象とするが、本薬の作用によると判断されるリンパ球数の減少は有害事象とはしなかった。 5)　本薬の作用によると判断される B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の減少 6)　治験責任（分担）医師により、被験者の病態から予測される事象より重度と判断されない事象 7)　拒絶反応（疑いを含む）及び拒絶反応に関連すると判断された事象

参照：5.3.5.2-1-T2　9.5.1.3.1.1、5.3.5.2-1-T3　9.5.1.3.1.1

5.　重篤な有害事象

各試験の重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-5 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-5　重篤な有害事象の定義

IDEC-C2B8-T2 （国内）	重篤な有害事象は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Clinical Practice、GCP）省令第 20 条（副作用情報等）」に規定される薬機法第 80 条の 2 及び薬機法施行規則第 273 条第 1 項第 2 号イ(1)から(5)までに掲げる事項に従い、未知又は既知であるかにかかわらず、表 2.7.4.1.1.2-4 に示す有害事象、また、表 2.7.4.1.1.2-4 の(1)と(2)及び(3)の 1)から 7)の事象を含め、以下の(1)から(6)のいずれかに該当する事象とした。 (1)　死に至るもの (2)　生命を脅かすもの (3)　治療のために入院又は入院期間の延長が必要であるもの 該当性の判断にあたり、以下の 3 項目を考慮した。 1)　入院は、計画されていない 1 泊以上の入院を指すこととした。 2)　検査を行うための入院及び有害事象が回復又は軽快しているものの経過観察をするための入院は含まないこととした。 3)　治験開始前より予定していた治療（予定手術を含む）、被験薬の投与のため又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院は含まないこととした。ただし、本治験への登録後、新たに入院が必要となった場合は、適切に報告を行った。 (4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5)　先天異常・先天性欠損を来すもの (6)　その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応 なお、(6)は、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記(1)から(5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象を指すものとした。 [redacted]

表 2.7.4.1.1.2-5　重篤な有害事象の定義（続き）

IDEC-C2B8-T3 （国内）	重篤な有害事象は表 2.7.4.1.1.2-4 に示す有害事象、また、表 2.7.4.1.1.2-4 の(1)と(2)及び(3)の 1)から 7) の事象を含め、以下の(1)から(6)のいずれかに該当する事象とした。 (1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの (3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要であるもの 該当性の判断にあたり、以下の 3 項目を考慮した。 1) 入院は、計画されていない 1 泊以上の入院を指すこととした。 2) 検査を行うための入院及び有害事象が回復又は軽快しているものの経過観察をするための入院は含まないこととした。 3) 治験開始前より予定していた治療（予定手術を含む）、被験薬の投与のため又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院は含まないこととした。ただし、本治験への登録後、新たに入院が必要となった場合は、適切に報告を行った。 (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応 なお、(6)は、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記(1)から(5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象を指すものとした。

参照：5.3.5.2-1-T2　9.5.1.3.1.4、5.3.5.2-1-T3　9.5.1.3.1.4

6. 重症度

重症度は、いずれの試験においても CTCAE v4.0 - JCOG に基づき判定した。

7. 関連性

各試験の関連性の定義は、表 2.7.4.1.1.2-3 に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の本薬の曝露状況は以下のとおりである。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制及び ABMR 治療における国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の本薬投与の概要について、それぞれ、表 2.7.4.1.1.1-4 及び表 2.7.4.1.1.1-5 に示した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験において、34 例で同意が取得され、2019 年 5 月 21 日に 1 例目の被験者が登録され、2020 年 9 月 4 日までに 25 例の被験者が登録され、最終被検者の最終観察日は、2021 年 9 月 2 日であった。登録に至らなかった 9 例について、4 例が選択基準を満たさず、3 例が除外基準に該当し、2 例は、患者都合と新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019、以下、COVID-19）の影響による移植日延期であった。

本治験に登録された 25 例中 24 例に対して本薬が 1 回以上投与され、この 24 例を SAS とした。SAS から除外された 1 例は治験薬投与前に併用禁止薬剤を使用し、治験中止となった。また、24 例中 2 例で治験を中止し、中止理由は、1 例が選択基準を満たさない又は除外基準に該当、1 例が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と判断であった。

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 例であった（表 2.7.4.1.2-1）。

本薬の投与量の変更は行わないこととされていたため、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。

また、本薬の投与速度の変更について、移植 14 日前の投与では、23 例で治験実施計画書の規定に従い本薬が投与され、1 例で、本薬投与中に掻痒が発現したため、減速された。移植 1 日前の投与が行われた 14 例では、12 例で治験実施計画書の規定に従った本薬投与が行われ、残りの 2 例について、1 例は本薬投与中に低血圧を認め、別の 1 例は本薬投与中に高血圧を認めたため、いずれも投与速度が維持された。

表 2.7.4.1.2-1　IDEC-C2B8-T2 試験における本薬の投与状況（SAS　N=24）

Parameter	Category	SAS（N=24）*1	
		移植 14 日前	移植 1 日前
投与完了状況	規定投与量の投与完了例	24 (100.0%)	14 (100.0%)
	規定投与量の投与未完了例	0	0
投与状況	規定どおり*2	23 (95.8%)	12 (85.7%)
	規定外	1 (4.2%)	2 (14.3%)
	速度維持*3	0	2 (14.3%)
	減速	1 (4.2%)	0
	一時中断	0	0
	投与中止	0	0
	その他	0	0
前投与薬剤	抗ヒスタミン剤	24 (100.0%)	14 (100.0%)
	解熱鎮痛剤	24 (100.0%)	14 (100.0%)
	ステロイド剤	0	1 (7.1%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

*1 例数（割合）。なお、IDEC-C2B8-T2 試験では、FAS と SAS が同数であり被験者の内訳も同一であることから、5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.1-1 の FAS の表記を SAS に変更している。

*2 当該 Visit の間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者。

*3 有害事象等の発現により規定の投与速度上昇ができずに投与速度を維持した被験者。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.1-1

また、本薬の投与回数を 1 回とした理由を表 2.7.4.1.2-2 に示す。手術予定前日に脾動脈瘤破裂あり前日投与を行わなかった被験者が 1 例と、肝酵素上昇のための 1 例を認めた。

表 2.7.4.1.2-2　IDEC-C2B8-T2 試験において本薬の投与回数を 1 回とした理由（SAS　N=24）

理由*1	
免疫抑制状態を考慮	被験者は高齢であり過剰免疫抑制による骨髄抑制状態である可能性が高かった。そのため、2 回目の本薬の投与は回避することにした。
	CDCXM 及び FCXM 陰性かつ DSA の MFI 低値であり 1 回投与で充分と判断して 2 回投与では過剰な免疫抑制をかけてしまうと考えた。
	1 回目投与で 752mg と高用量投与しているため、十分効果が見込めると考え、2 回目投与は省略した。
B 細胞の状態を考慮	院内で実施リンパ球サブセット CD19、CD20 が 0%につき、本薬の追加投与は不要と判断した。
	投与前の採血にて CD20 値が 0%で本薬追加投与の必要なし。
	B 細胞が十分減少したため。
身体の状態を考慮	体格を考慮したため。
	手術予定前日に脾動脈瘤破裂あり前日投与を行わなかった。
	肝酵素上昇のため。
2 回目投与日以前の治験中止	腎移植予定日 4 日前に治験を中止したため。

略語：CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; 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; MFI, 平均蛍光強度; SAS, 安全性解析対象集団.

*1 IDEC-C2B8-T2 試験では、FAS と SAS が同数であり被験者の内訳も同一であることから、5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.1-2 の FAS の表記を SAS に変更している。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.1-2

2.　IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験において、41 例で同意を取得し、2019 年 1 月 29 日に 1 例目の被験者が登録され、2020 年 8 月 6 日までに 31 例の被験者が登録され、最終被験者の最終観察日は、2021 年 1 月 30 日であった。登録に至らなかった 10 例について、8 例が選択基準を満たさず、5 例が除外基準に該当した（3 例が選択基準を満たさず、除外基準に該当）。

本治験に登録された 31 例中 28 例に対して本薬が 1 回以上投与され、SAS とした。SAS から除外された 3 例は本薬投与前に治験を中止し、中止理由は、2 例が選択基準を満たさない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であった。

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）。本薬を 2 回投与した被験者では、血清クレアチニン値の低下が不充分であったため 1 回目投与の 1 週間後に本薬の 2 回目投与を実施した。

本薬の投与量の変更は行わないこととされていたため、各回とも治験実施計画書で規定された量（375 mg/m^2/回）が投与された。

また、本薬投与速度の変更について、治験実施計画書の規定に従った本薬投与が 22 回、速度維持が 3 回、減速が 2 回、一時中断が 2 回であり、速度維持、減速及び一時中断の理由は、本薬投与中に有害事象を認めたためであった。

表 2.7.4.1.2-3　IDEC-C2B8-T3 試験における本薬の投与状況（SAS　N=28）

項目	分類	被験者数（割合）（N=28）	
		本薬投与開始日（N=28）	投与 1 週間後（N=1）
投与完了状況	規定投与量の投与完了	28 (100.0%)	1 (100.0%)
	規定投与量の投与未完了	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与状況	規定通り*1	21 (75.0%)	1 (100.0%)
	規定外	7 (25.0%)	0 (0.0%)
	速度維持*2	3 (10.7%)	0 (0.0%)
	減速	2 (7.1%)	0 (0.0%)
	一時中断	2 (7.1%)	0 (0.0%)
	投与中止	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)
前投与薬剤	抗ヒスタミン剤	28 (100.0%)	1 (100.0%)
	解熱鎮痛剤	28 (100.0%)	1 (100.0%)
	副腎皮質ホルモン剤	8 (28.6%)	1 (100.0%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

*1 当該 VISIT の間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者。

*2 有害事象等の発現により規定の投与速度上昇ができずに投与速度を維持した被験者。

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-5

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は以下のとおりである。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制及び ABMR 治療における国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の患者集団の概要について、それぞれ、表 2.7.4.1.1.1-4 及び表 2.7.4.1.1.1-5 に示した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験における SAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示す。なお、IDEC-C2B8-T2 試験では、最大解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）と SAS が同一患者集団である。

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 2.7.4.1.3-1、レシピエントの原疾患を表 2.7.4.1.3-2、ドナーの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-3、抗体産生リスクに関する背景情報を表 2.7.4.1.3-4 に示す。また、脱感作時の免疫抑制剤の投与状況を表 2.7.4.1.3-5 に、血漿交換の実施状況を表 2.7.4.1.3-6 に示す。

表 2.7.4.1.3-1　レシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性（SAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	SAS（N=24）
性別（例数（割合））	男	8 (33.3%)
	女	16 (66.7%)
同意取得時年齢（歳）	Mean（SD）	47.9（13.1）
	Median (Min, Max)	49.0 (18, 70)
ABO 血液型（例数（割合））	A	9 (37.5%)
	B	9 (37.5%)
	O	4 (16.7%)
	AB	2 (8.3%)
Rh 血液型（例数（割合））	+	24 (100.0%)
	-	0
同意取得時身長(cm)	Mean（SD）	159.4（10.6）
	Median (Min, Max)	159.5 (131, 176)
同意取得時体重(kg)	Mean（SD）	60.9（18.6）
	Median (Min, Max)	60.0 (30, 115)
本薬規定投与量(mg/回)	Mean（SD）	606.4（101.0）
	Median (Min, Max)	606.5 (392, 834)
既往疾患の有無（例数（割合））	有	6 (25.0%)
	無	18 (75.0%)
併存疾患の有無（例数（割合））	有	23 (95.8%)
	無	1 (4.2%)
HBs 抗原（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HBs 抗体（例数（割合））	陽性	3 (12.5%)
	陰性	21 (87.5%)
HBc 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HCV 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HIV 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
HTLV-1 抗体（例数（割合））	陽性	0
	陰性	24 (100.0%)
透析歴（例数（割合））	有	14 (58.3%)
	無	10 (41.7%)
	不明	0
透析期間（ヵ月）*1	Mean（SD）	69.0（67.8）
	Median (Min, Max)	36.5 (3, 191)

略語：HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 透析歴有の被験者（14 例）における透析期間。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-1

表 2.7.4.1.3-2　レシピエントの原疾患（SAS　N=24）

Parameter [*1]	SAS（N=24）[*1]
IgA 腎症	3 (12.5%)
糖尿病性腎症	3 (12.5%)
ループス腎炎	2 (8.3%)
抗糸球体基底膜抗体病	2 (8.3%)
腎硬化症	2 (8.3%)
先天性嚢胞性腎疾患	2 (8.3%)
巣状分節性糸球体硬化症	2 (8.3%)
慢性糸球体腎炎	2 (8.3%)
アルポート症候群	1 (4.2%)
自己免疫性腎炎	1 (4.2%)
腎形成不全	1 (4.2%)
妊娠高血圧	1 (4.2%)
不明	2 (8.3%)

略語：IgA, 免疫グロブリン A; SAS, 安全性解析対象集団.

*1 例数（割合）。

*2 Preferred term (MedDRA/J Ver24.0)

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-2

表 2.7.4.1.3-3　ドナーの人口統計学的及び他の基準値の特性（SAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	SAS（N=24）
性別（例数（割合））	男	14 (58.3%)
	女	10 (41.7%)
年齢（歳）	Mean（SD）	58.9 (10.2)
	Median (Min, Max)	60.5 (41, 79)
ABO 血液型（例数（割合））	A	6 (25.0%)
	B	5 (20.8%)
	O	10 (41.7%)
	AB	3 (12.5%)
Rh 血液型（例数（割合））	+	24 (100.0%)
	-	0
	不明	0

略語：SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-3

表 2.7.4.1.3-4　抗体産生リスクに関する背景情報（SAS　N=24）

Parameter	Category/Statistic	SAS（N=24）
輸血歴（例数（割合））	有	10 (41.7%)
	無	14 (58.3%)
	不明	0
妊娠歴（例数（割合））*1	有	13 (54.2%)
	無	11 (45.8%)
移植歴（例数（割合））	有	4 (16.7%)
	無	20 (83.3%)
	不明	0
移植回数（回）*2	Mean（SD）	1.3 (0.5)
	Median (Min, Max)	1.0 (1, 2)
T 細胞クロスマッチ（例数（割合））	CDCXM+, FCXM+	0
	CDCXM+, FCXM-	0
	CDCXM-, FCXM+	9 (37.5%)
	CDCXM-, FCXM-	15 (62.5%)
B 細胞クロスマッチ（例数（割合））	CDCXM+, FCXM+	2 (8.3%)
	CDCXM+, FCXM-	0
	CDCXM-, FCXM+	13 (54.2%)
	CDCXM-, FCXM-	9 (37.5%)
LABScreen PRA（例数（割合））	陽性	16 (66.7%)
	陰性	8 (33.3%)
DSA の有無（例数（割合））	有	21 (87.5%)
	無	3 (12.5%)
抗 MICA 抗体（例数（割合））	陽性	9 (37.5%)
	陰性	15 (62.5%)
抗 non-HLA 抗体検査（例数（割合））	有	24 (100.0%)
	無	0
レシピエントとドナーの関係性（例数（割合））	血縁者	11 (45.8%)
	夫婦以外の非血縁者	0
	夫婦	13 (54.2%)
血液型の組み合わせ（例数（割合））	適合（一致、不一致）	19 (79.2%)
	不適合	5 (20.8%)

略語：CDCXM（T-CDCXM/B-CDCXM），補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; HLA, ヒト白血球抗原; MICA, 主要組織適合遺伝子複合体クラス I 関連鎖 A; non-HLA, 非ヒト白血球抗原; PRA, パネル反応性抗体; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 男性は「無」に含めた。
*2 移植歴ありの被験者（4 例）における回数。
参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.2-4

表 2.7.4.1.3-5　脱感作における免疫抑制剤の投与状況（SAS　N=24）

Parameter	Category	Statistic	SAS (N=24)
FK506 (N=10)	投与日数（日）*2	Mean (SD)	8.8 (6.8)
		Median (Min, Max)	7.0 (4, 28)
	1 回投与量(mg/回) *4	Mean (SD)	5.27 (1.22)
		Median (Min, Max)	5.00 (3.2, 7.4)
	総投与量(mg)	Mean (SD)	86.75 (66.11)
		Median (Min, Max)	74.50 (33.5, 262.0)
MR4 (N=14)	投与日数（日）*2	Mean (SD)	11.2 (3.7)
		Median (Min, Max)	13.5 (4, 14)
	1 回投与量(mg/回) *4	Mean (SD)	7.27 (2.89)
		Median (Min, Max)	6.07 (4.1, 13.0)
	総投与量(mg)	Mean (SD)	80.93 (46.06)
		Median (Min, Max)	56.50 (34.0, 156.0)
MMF (N=24)	投与日数（日）*2	Mean (SD)	13.8 (0.7)
		Median (Min, Max)	14.0 (11, 14)
	1 日投与量(mg/日) *4	Mean (SD)	1466.60 (236.86)
		Median (Min, Max)	1500.00 (1035.7, 2000.0)
	総投与量(mg)	Mean (SD)	20197.9 (3261.3)
		Median (Min, Max)	21000.0 (14500, 28000)
CCs (N=24)	投与日数（日）*2, *3	Mean (SD)	13.8 (0.7)
		Median (Min, Max)	14.0 (11, 14)
	1 日投与量 (PSL 換算量 mg/日) *4	Mean (SD)	10.60 (2.27)
		Median (Min, Max)	10.00 (5.4, 17.5)
	総投与量 (PSL 換算量 mg/日)	Mean (SD)	145.6 (29.1)
		Median (Min, Max)	140.0 (75, 245)
BXM*1 (N=22)	投与日数（日）*2	0 日	0
		1 日	0
		2 日	22 (100.0%)
		3 日以上	0
	1 日投与量(mg/日) *4	Mean (SD)	20.0 (0.0)
		Median (Min, Max)	20.0 (20, 20)
	総投与量(mg)	Mean (SD)	40.0 (0.0)
		Median (Min, Max)	40.0 (40, 40)

略語：BXM, バシリキシマブ（遺伝子組換え）; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PSL, プレドニゾロン/プレドニゾン; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 腎移植未実施例は集計から除外した。
*2 BXM は投与された日数、その他の薬剤は、移植 1 日前－投与開始日＋1 で算出した。移植前治験中止被験者は、最終投与日までの日数とした。
*3 同じ免疫抑制剤グループで 2 種類以上の薬剤投与により投与日が重複している場合は、1 日としてカウントした。また、副腎皮質ホルモン剤（corticosteroids、CCs）は、プレドニゾロン換算量を算出した（コルチコステロイド換算力価：PSL 4、MP 5）。
*4 FK506 及び MR4 は 1 回投与量、その他の薬剤は 1 日投与量を示した。投与期間は、BXM は投与された日数、その他の薬剤は、移植 1 日前－投与開始日＋1 で算出した。移植前治験中止被験者は最終投与日までの日数とした。
参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.2-1

表 2.7.4.1.3-6　血漿交換の実施状況（SAS　N=24）

Parameter	Category	SAS(N=24)*1
登録後から移植前	未実施	1 (4.2%)
	1 回	3 (12.5%)
	2 回	1 (4.2%)
	3 回	12 (50.0%)
	4 回	7 (29.2%)
	その他	0
移植後*2	未実施	20 (90.9%)
	1 回	0
	2 回	1 (4.5%)
	その他	1 (4.5%)*3

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

*1 例数（割合）。
*2 移植未実施症例は集計から除外した。
*3 拒絶反応の治療として、移植後に血漿交換を 6 回実施。なお、移植前に血漿交換を 4 回実施（合計 10 回実施）。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.3.2-2

2.　IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験における SAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示す。

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 2.7.4.1.3-7、原疾患を表 2.7.4.1.3-8、ABMR に関する背景情報を表 2.7.4.1.3-9 に示す。また、ABMR 治療におけるステロイドパルス療法の実施状況を表 2.7.4.1.3-10 に、血漿交換の実施状況を表 2.7.4.1.3-11 に示す。

表 2.7.4.1.3-7　レシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性（SAS N=28）

項目	分類/統計量	被験者数（割合）（N=28）
登録時身長(cm)	Mean (SD)	165.6 (9.7)
	Median (Min, Max)	166.0 (143, 180)
登録時体重(kg)	Mean (SD)	62.9 (10.7)
	Median (Min, Max)	62.5 (45, 87)
本薬規定投与量	Mean (SD)	635.0 (65.5)
	Median (Min, Max)	652.5 (506, 745)
同意取得時年齢(歳)	Mean (SD)	44.4 (13.2)
	Median (Min, Max)	47.5 (19, 71)
性別	男	16 (57.1%)
	女	12 (42.9%)
ABO血液型	A	8 (28.6%)
	B	9 (32.1%)
	O	9 (32.1%)
	AB	2 (7.1%)
Rh血液型	-	27 (96.4%)
	+	1 (3.6%)
	不明	0 (0.0%)
既存疾患	有	10 (35.7%)
	無	18 (64.3%)
併存疾患	有	28 (100.0%)
	無	0 (0.0%)
肝炎ウイルス検査（HBs抗原）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HBs抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HBc抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)
肝炎ウイルス検査（HCV抗体）	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)
HIV抗体検査	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)
HTLV-1抗体検査	陽性	0 (0.0%)
	陰性	28 (100.0%)

略語：HBc, B 型肝炎ウイルスコア（抗原）; HBs, B 型肝炎ウイルス表面（抗原/抗体）; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-1

表 2.7.4.1.3-8　原疾患（SAS N=28）

PT (MedDRA/J Ver24.0)	被験者数（割合）（N=28）
IgA腎症	11 (39.3%)
腎硬化症	2 (7.1%)
巣状分節性糸球体硬化症	2 (7.1%)
慢性糸球体腎炎	2 (7.1%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1 (3.6%)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (3.6%)
腎形成不全	1 (3.6%)
先天性嚢胞性腎疾患	1 (3.6%)
糖尿病性腎症	1 (3.6%)
尿路閉塞	1 (3.6%)
不明	5 (17.9%)

略語：IgA, 免疫グロブリン A; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-2

表 2.7.4.1.3-9　ABMR に関する背景情報（SAS N=28）

項目	分類/要約統計量	被験者数（割合）（N=28）
輸血歴	有	22 (78.6%)
	無	5 (17.9%)
	不明	1 (3.6%)
妊娠歴（男性は無として集計）	有	7 (25.0%)
	無	21 (75.0%)
移植回数	1 回	23 (82.1%)
	2 回以上	5 (17.9%)
拒絶反応の既往	有（再発）	11 (39.3%)
	無（初発）	17 (60.7%)
	不明	0 (0.0%)
過去に発現した拒絶反応の病理分類（拒絶反応の既往ありにおける割合）	Active ABMR	7 (63.6%)
	Chronic active ABMR	4 (36.4%)
	C4d staining without evidence of rejection	0 (0.0%)
	Borderline changes	2 (18.2%)
	TCMR	4 (36.4%)
	Interstitial fibrosis and tubular atrophy（IF/TA）	1 (9.1%)
	Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection	1 (9.1%)
	不明	0 (0.0%)
移植腎の ABO 血液型	A	7 (25.0%)
	B	9 (32.1%)
	O	7 (25.0%)
	AB	4 (14.3%)
	不明	1 (3.6%)
移植腎の Rh 血液型	+	22 (78.6%)
	-	0 (0.0%)
	不明	6 (21.4%)
血液型の組み合わせ	適合（一致、不一致）	21 (75.0%)
	不適合	6 (21.4%)
	不明	1 (3.6%)
移植腎の提供者との関係性	血縁者	14 (50.0%)
	非血縁者	8 (28.6%)
	夫婦	6 (21.4%)
移植の方法	生体腎移植	23 (82.1%)
	脳死下腎移植	4 (14.3%)
	心停止下腎移植	1 (3.6%)
移植日から登録日までの日数	Mean (SD)	2578.7（1822.6）
	Median (Min, Max)	2074.0 (181, 6660)
ABMR 発現日又は ABMR が疑われた日から登録日までの日数	Mean (SD)	123.6（121.9）
	Median (Min, Max)	91.5 (18, 622)
血清クレアチニン値（最良値）	Mean (SD)	1.057（0.347）
	Median (Min, Max)	0.995 (0.32, 2.08)

表 2.7.4.1.3-9　ABMR に関する背景情報（SAS N=28）（続き）

項目	分類/要約統計量	被験者数（割合） （N=28）
ABMR の病理組織診断結果[*1]	Active ABMR	4 (14.3%)[*2]
	Chronic active ABMR	21 (75.0%)
	その他	3 (10.7%)[*3]

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

*1 Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T-cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts[84]に従い診断。病理中央診断の結果。
*2 1 例で、Active ABMR に chronic active TCMR が併存。
*3 Active ABMR 又は Chronic active ABMR に該当・分類されない被験者。
参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-3

表 2.7.4.1.3-10　ステロイドパルス療法の実施状況（SAS N=28）

項目	分類/統計量	被験者数（割合） （N=28）
実施・未実施	実施	28 (100.0%)
	未実施	0 (0.0%)
薬剤の種類[*1]	メチルプレドニゾロン	28 (100.0%)
	その他	0 (0.0%)
実施日数	2 日間	8 (28.6%)
	3 日間	20 (71.4%)
	その他	0 (0.0%)
メチルプレドニゾロン総投与量(mg)	Mean (SD)	1357.1 (230.0)
	Median (Min, Max)	1500 (1000, 1500)
テーパリングの有無[*1]	有	5 (17.9%)
	無	23 (82.1%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.

*1 ステロイドパルス療法実施被験者から算出。
参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-6

表 2.7.4.1.3-11　血漿交換の実施状況（SAS N=28）

実施時期	統計量	被験者数（割合） （N=28）
本薬投与前	未実施	12 (42.9%)
	1回	0 (0.0%)
	2回	16 (57.1%)
	3回以上	0 (0.0%)
本薬投与後	未実施	27 (96.4%)
	1回	0 (0.0%)
	2回	0 (0.0%)
	3回	0 (0.0%)
	4回	0 (0.0%)
	5回以上	1 (3.6%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団.

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.1-7

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の概要及び比較的よくみられた有害事象は以下のとおりである。

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

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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（表 2.7.4.2.1.1-1）。

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　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の概要　（SAS　N=24）

項目	例数（割合）
有害事象	24 (100.0%)
薬物有害反応	18 (75.0%)
重篤な有害事象	12 (50.0%)
重篤な薬物有害反応	3 (12.5%)
Grade3 以上の有害事象	17 (70.8%)
Grade3 以上の薬物有害反応	9 (37.5%)
死亡に至った有害事象	0
死亡に至った薬物有害反応	0
治験中止に至った有害事象	1 (4.2%)
治験中止に至った薬物有害反応	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (4.2%)
治験薬の投与中止に至った薬物有害反応	1 (4.2%)
Infusion reaction	5 (20.8%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団.
参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.1-1

IDEC-C2B8-T2 試験の SAS の 24 例において認められた全ての有害事象の器官別大分類別・症状別発現割合を付録 2.7.4.7-1、薬物有害反応の器官別大分類別・症状別発現割合を付録 2.7.4.7-3 に示した。また、有害事象の発現件数を付録 2.7.4.7-2、薬物有害反応の発現件数を付録 2.7.4.7-4 に示した。

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。

有害事象の重症度は、Grade 1 の有害事象が 195 件、Grade 2 が 83 件、Grade 3 が 41 件、Grade 4 が 1 件であり、Grade 5 は認めなかった。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）で認められた。

器官別大分類（System Organ Class、以下、SOC）ごとの有害事象の発現割合は、胃腸障害が 87.5%（21 例/24 例）、傷害、中毒および処置合併症が 70.8%（17 例/24 例）、一般・全身障害および投与部位の状態、代謝および栄養障害並びに皮膚および皮下組織障害が 54.2%（13 例/24 例）、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害並びに臨床検査が 50.0%（12 例/24 例）、血液およびリンパ系障害並びに腎および尿路障害が 45.8%（11 例/24 例）、血管障害並びに神経系障害が 29.2%（7 例/24 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害並びに精神障害が 20.8%（5 例/24 例）、肝胆道系障害、眼障害、心臓障害、生殖系および乳房障害並びに免疫系障害が 8.3%（2 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、発現率が 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、貧血及びサイトメガロウイルス（cytomegalovirus、以下、CMV）検査陽性がそれぞれ 12.5%（3 例/24 例）であった。

薬物有害反応の重症度は、Grade 1 が 38 件、Grade 2 が 27 件、Grade 3 が 18 件であり、Grade 4 以上の薬物有害反応は認めなかった。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）で認められた。

SOC ごとの薬物有害反応の発現割合は、感染症および寄生虫症が 50.0%（12 例/24 例）、臨床検査が 37.5%（9 例/24 例）、胃腸障害が 16.7%（4 例/24 例）、一般・全身障害および投与部位の状態、血液およびリンパ系障害、血管障害並びに代謝および栄養障害が 12.5%（3 例/24 例）、神経系障害が 8.3%（2 例/24 例）、肝胆道系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、腎および尿路障害並びに皮膚および皮下組織障害が 4.2%（1 例/24 例）であった。

本治験で発現した有害事象の発現時期別の発現傾向について、移植前（本薬投与日から移植当日の移植前検査前まで）に比べて、移植後（移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで）の全 Grade と Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び件数は多い傾向を認め（付録 2.7.4.7-5、付録 2.7.4.7-6、付録 2.7.4.7-7、付録 2.7.4.7-8、付録 2.7.4.7-9、付録 2.7.4.7-10）、移植前に発現した Grade 3 以上の SOC は、肝胆道系障害、血液およびリンパ系障害、血管障害、傷害、中毒および処置合併症、代謝および栄養障害並びに免疫系障害であり、移植後は胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、血液およびリンパ系障害、血管障害、傷害、中毒および処置合併症、腎および尿路障害、代謝および栄養障害並びに臨床検査であった。なお、移植前後で発現する有害事象の種類が異なり、移植前検査後から移植 12 週後 Visit の前日までに発現する有害事象が最も多く、移植 12 週後 Visit 以降は減少する傾向にあった。10%以上の被験者に発現した時期ごとの有害事象について、悪心、下痢、嘔吐、背部痛は移植前後で認められた。不眠症、低カルシウム血症、そう痒症及び蕁麻疹は移植前のみに認め、口内炎、腹痛、便秘、発熱、尿路感染、貧血、高血圧、咳嗽、処置による疼痛、血尿、頭痛、高血糖、高脂血症、CMV 検査陽性及び白血球数減少は移植後の

みに認められた。このうち、口内炎、発熱、貧血、高血圧、処置による疼痛、高血糖、高脂血症、及び白血球数減少は移植後に Grade 3 以上の事象が増加したが、主に移植 12 週後 Visit までの発現であった。

2.　IDEC-C2B8-T3 試験

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（表 2.7.4.2.1.1-2）。

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　IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の概要（SAS　N=28）

項目	被験者数(割合)
有害事象	22 (78.6%)
薬物有害反応	16 (57.1%)
重篤な有害事象	1 (3.6%)
重篤な薬物有害反応	0 (0.0%)
Grade3以上の有害事象	4 (14.3%)
Grade3以上の薬物有害反応	2 (7.1%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)
死亡に至った薬物有害反応	0 (0.0%)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0%)
治験中止に至った薬物有害反応	0 (0.0%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0%)
治験薬の投与中止に至った薬物有害反応	0 (0.0%)
Infusion reaction	9 (32.1%)

略語：SAS, 安全性解析対象集団.
参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.2.1-1

IDEC-C2B8-T3 試験の SAS の 28 例において認められた全ての有害事象の器官別大分類別・症状別発現割合を付録 2.7.4.7-11、薬物有害反応を器官別大分類別・症状別発現割合を付録 2.7.4.7-13 に示し、有害事象の発現件数を付録 2.7.4.7-12、薬物有害反応の発現件数を付録 2.7.4.7-14 に示した。

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）に認められた。

有害事象の重症度は、Grade 1 が 37 件、Grade 2 が 23 件、Grade 3 が 5 件であり、Grade 4 以上の有害事象は認めず、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。

SOC 別ごとの薬物有害反応発現割合は、呼吸器、胸郭および縦隔障害 35.7%（10 例/28 例）、胃腸障害 32.1%（9 例/28 例）、感染症および寄生虫症 32.1%（9 例/28 例）、皮膚および皮下組織障害 21.4%（6 例/28 例）、傷害、中毒および処置合併症 10.7%（3 例/28 例）、臨床検査

10.7%（3 例/28 例）、一般・全身障害および投与部位の状態、眼障害、筋骨格系および結合組織障害、血液およびリンパ系障害及び心臓障害が 7.1%（2 例/28 例）、血管障害、耳および迷路障害、神経系障害、代謝および栄養障害及び内分泌障害が 3.6%（1 例/28 例）であった。

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）であった。

薬物有害反応の重症度は、Grade 1 が 17 件、Grade 2 が 12 件、Grade 3 が 3 件であり、Grade 4 以上の薬物有害反応は認めず、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。

SOC 別ごとの薬物有害反応発現割合は、感染症および寄生虫症 9 例（32.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 7 例（25.0%）、臨床検査 3 例（10.7%）、皮膚および皮下組織障害 2 例（7.1%）、胃腸障害 1 例（3.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態 1 例（3.6%）、眼障害 1 例（3.6%）、血液およびリンパ系障害 1 例（3.6%）、耳および迷路障害 1 例（3.6%）、神経系障害 1 例（3.6%）であった。

3.　肝移植の ABMR の抑制における有害事象の報告

肝移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

2001 年から 2016 年までに、国内で 7435 例の肝移植が行われ、DSA 陽性症例に対する肝臓移植が 135 例（1.8%）であり、2 例の小児症例を含む 48 例（0.6%）に対して、本薬を含む脱感作が実施された。データが得られなかった 1 例を除き、47 例（小児 2 例を含む）を対象とした [1)]。

成人例において、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。感染症及び CMV 感染症（CMV 抗原血症を含む）の発現率は、それぞれ、47%（22 例/47 例）と 36%（17 例/47 例）であった。成人の 45 例中 27 例（60%）に 99 件の有害事象を認めたが、本薬に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。小児 2 例では有害事象は認めず、死亡も認めなかった。本薬の注入に伴う反応に関連する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。

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（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。

(2)　特定臨床研究の結果

脱感作コホートでは、9 例中 7 例（77.8%）で 35 件の有害事象が認められた[20]。肝移植の 4 例に 16 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。死亡例及び重篤な有害事象は認めず、Grade 4 の好中球数減少と血小板数減少、Grade 3 の白血球数減少と総ビリルビン上昇をそれぞれ 1 件認めたが、いずれも本薬との関連性はないと判断された。全ての有害事象は回復を認めた（表 2.7.4.2.1.1-3）。

表 2.7.4.2.1.1-3　肝移植の ABMR の抑制における有害事象

症例	事象	重篤度	Grade	本薬との関連性*1	転帰	処置
P-LI-01	好中球数減少	非重篤	4		回復/軽快	無治療・観察
	血小板数減少	非重篤	4		回復/軽快	無治療・観察
	白血球数減少	非重篤	3		回復/軽快	無治療・観察
	貧血	非重篤	2		回復/軽快	無治療・観察
P-LI-02	CMV 血症	非重篤	1	有	回復/軽快	薬物療法
P-LI-03	白血球数減少	非重篤	2	有	回復/軽快	無治療・観察
	ALT 上昇	非重篤	1	有	回復/軽快	無治療・観察
	AST 上昇	非重篤	1	有	回復/軽快	無治療・観察
	CRP 上昇	非重篤	-	有	回復/軽快	無治療・観察
P-LI-04	総ビリルビン上昇	非重篤	3		回復/軽快	薬物療法
	CMV 血症	非重篤	2	有	回復/軽快	薬物療法
	好中球数減少	非重篤	2		回復/軽快	薬物療法
	ALT 上昇	非重篤	1		回復/軽快	薬物療法
	AST 上昇	非重篤	1		回復/軽快	薬物療法
	LDH 上昇	非重篤	-		回復/軽快	薬物療法
	免疫グロブリン減少	非重篤	-		回復/軽快	薬物療法

略語：ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; CRP, C-反応性蛋白; LDH, 乳酸脱水素酵素.

*1　関連性を否定できない事象を含む。

(3)　文献報告

肝移植における ABMR の抑制に関する文献報告 3 報[21)22)54)]の安全性に関する報告内容を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-4　肝移植における ABMR の抑制に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （韓国）[21]	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 比較対照：CDCXM 陰性 219 例	CDCXM 陽性例 ・脱感作による重大な副作用（Grade 3 以上で、治療介入を要する副作用）や感染症は認めなかった。 ・2 例で軽度の副作用（蕁麻疹、血漿交換中の一過性の低血圧）が発現した。 ・死亡例はいなかった。 CDCXM 陰性例 ・15 例（6.8%）が死亡。
症例報告 （日本）[54]	DSA 陽性の心停止肝臓移植の男性（53 歳）1 例	・移植前に遺伝子型 2a の HCV 感染症と診断されたが、IFN 治療に奏効しなかった。
症例報告 （台湾）[22]	DSA 陽性、CDCXM 及び FCXM 陽性（T リンパ球：陽性、B リンパ球：強陽性）の生体肝腎同時移植の男性（56 歳）1 例	・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。

略語：CDCXM, （T-CDCXM/B-CDCXM）, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ（T 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ/B 細胞補体依存性細胞傷害クロスマッチ）; 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; HCV, C 型肝炎ウイルス; IFN, インターフェロン; MELD, model for end stage liver disease.

4.　心移植の ABMR の抑制における有害事象の報告

心移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、心移植時の ABMR 抑制に対して本薬を使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

脱感作コホートでは、9 例中 7 例（77.8%）で 35 件の有害事象が認められたが、心移植の 2 例で有害事象は確認されなかった[20]。

(3)　文献報告

心移植における ABMR の抑制に関する文献報告 4 報[23][24][25][50]の安全性に関する報告内容を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-5　心移植における ABMR の抑制に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （アメリカ）[23]	移植前のピーク PRA 値が 10%を確認し､脳死心移植を実施した 95 例中 21 例に脱感作を実施。 比較対照: ピーク PRA 値＜10%の 428 例（コントロール群）	・治療が必要な感染症の無発現率（未治療群 73.8%、コントロール群 71.6%、脱感作群 71.4%、p = 0.75）3 群で同等であった。
後方視的試験 （アメリカ）[24]	cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例	・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た。 ・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。 ・脱感作中に 10 例中 3 例で感染症を認めた。移植後は移植例 7 例全例で感染症が発現し、感染症発現までの期間中央値は移植後 16 日であった。
後方視的試験 （アメリカ）[25]	脳死心移植患者 117 例のうち、仮想 XM 陽性 19 例で脱感作を実施	・脱感作で DSA が陰性化した 4 例のうち 1 例は CDCXM 陽性で、移植 1 年後に複数の PTCA/ステント埋め込み術を必要とする重度の血管障害を発現した。 ・脱感作において重度の有害反応（アナフィラキシー反応等）は認めなかった。
症例報告 （スウェーデン）[50]	クラス I 及びクラス II の DSA が陽性で ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児（5 歳）1 例	・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。

略語：CDCXM, , 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CMV, サイトメガロウイルス; cPRA, calculated PRA; DSA, 抗ドナー特異的抗体; MFI, 平均蛍光強度; PRA, パネル反応性抗体; PTCA, 経皮的冠動脈形成術; XM, クロスマッチ.

5.　肺移植の ABMR の抑制における有害事象の報告

肺移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、肺移植時の ABMR 抑制に対して本薬を使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において肺移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

肺移植における ABMR の抑制に関する文献報告 1 報 [27]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-6　肺移植における ABMR の抑制に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （アメリカ）[27]	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明）	・脱感作を実施した症例のうち 3 例が死亡した。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。 ・脱感作に関連した感染症は認めなかった。 ・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。

略語：cPRA, calculated PRA; HLA, ヒト白血球抗原; XM, クロスマッチ.

6.　膵移植の ABMR の抑制における有害事象の報告

膵移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

国内使用実態調査において、膵移植時の ABMR 抑制に対して本薬を使用された症例は確認されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

脱感作コホートでは、9 例中 7 例（77.8%）で 35 件の有害事象が認められた[20)]。膵移植の 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）。

表 2.7.4.2.1.1-7　膵移植の ABMR の抑制における有害事象

症例	事象	重篤度	Grade	本薬との関連性*1	転帰	処置
P-PA-01	貧血	非重篤	3		回復/軽快	薬物療法
	左脛骨骨折	重篤	3		回復/軽快	手術
	尿路感染	非重篤	2	有	回復/軽快	薬物療法
	白血球数減少	非重篤	2	有	回復/軽快	薬物療法
	高血圧（血圧上昇）	非重篤	2		回復/軽快	薬物療法
	CMV 血症	重篤	2	有	回復/軽快	薬物療法
	発熱	非重篤	1		回復/軽快	薬物療法
	四肢浮腫	非重篤	1		回復/軽快	薬物療法
	CRP 上昇	非重篤	-		回復/軽快	薬物療法
P-PA-02	移植膵グラフト血栓症	重篤	4		未回復	手術
	貧血	非重篤	3		回復/軽快	薬物療法
	尿路感染	非重篤	2	有	回復/軽快	薬物療法
	高血圧（血圧上昇）	非重篤	2		回復/軽快	薬物療法
	CMV 血症	非重篤	1	有	回復/軽快	無治療・観察
	四肢浮腫	非重篤	1		回復/軽快	無治療・観察
P-PA-03	好中球数減少	非重篤	3		回復/軽快	無治療・観察
	貧血	非重篤	3	有	回復/軽快	薬物療法
	CMV 血症	非重篤	1		回復/軽快	無治療・観察
	発熱	非重篤	1		回復/軽快	無治療・観察

略語：CMV, サイトメガロウイルス; CRP, C-反応性蛋白.
*1　関連性を否定できない事象を含む。

(3)　文献報告

膵移植における ABMR の抑制に関する文献報告 4 報[7) 28) 51) 56)]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-8 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-8　膵移植における ABMR の抑制に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験（アメリカ）[56)]	脳死膵臓単独移植患者 166 例	・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）に差は無かった。 ・CMV 感染症について、陽性ドナーから陰性レシピエントへの高リスクとなる移植は、本薬投与群で高い傾向にあった（本薬投与例群 33%、本薬未投与群 26%）。 ・本薬投与群のうち、17 例が死亡し、3 例は術後合併症（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、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 例であった。これらの症例のうち 14 例は、移植した膵臓が機能した状態での死亡であった。
症例報告（ドイツ）[28)]	PRA が 85%を超える脳死膵腎同時移植の女性（45 歳）1 例	・入院治療を必要とする尿路感染が発現した。
症例報告（日本）[51)]	ABO 血液型不適合の生体膵腎同時移植の 6 例中 3 例に本薬投与女性（25 歳）、男性（29 歳）、女性（40 歳）	・1 例で、CMV 感染症を認めたが、ガンシクロビル治療により軽快。
症例報告（スウェーデン）[7)]	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し、再手術を実施したが、手術合併症は否定されている（ABMR と診断）。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CMV, サイトメガロウイルス; CRP, C-反応性蛋白; DSA, 抗ドナー特異的抗体; PRA, パネル反応性抗体.

7.　小腸移植の ABMR の抑制における有害事象の報告

小腸移植における ABMR の抑制に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び報告の安全性に関する報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

DSA 陽性移植に対し脱感作療法として本薬を使用した 1 例において[8)]、再移植後早期のグラフト病理所見で、急性 ABMR 及び急性 T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）を疑う所見を認めず、その後、DSA を認めず、約 2 年間は拒絶反応を認めなかったが、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（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、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（生存期間：3313 日）。本薬に関連した有害事象は報告されなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において小腸移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

小腸移植における ABMR の抑制に関する文献報告 2 報[9) 30) 52)]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-9 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-9　小腸移植における ABMR の抑制に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
前方視的試験（アメリカ）[30]	FCXM 陽性の脳死小腸移植患者 4 例	・CMV 感染は認めなかった。 ・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。 ・FCXM 陰性で標準プロトコルを使用した症例では、中等度の感染症を 2 件認め、1 例は結腸粘膜への浸潤を伴う CMV 血症を認め、ガンシクロビルの継続投与が必要となった。2 例で軽度の感染症を認めたが、重度の感染症は認めなかった。
症例報告（中国）[9]	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（16 歳）1 例	・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たが、治療によりコントロール可能であった。 ・移植 3 ヵ月後に腹腔内膿腫を認めたが、開腹ドレナージにより回復した。
症例報告（中国）[52]	ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（17 歳）1 例	・合併症は発現していない。

略語：CMV, サイトメガロウイルス; 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.

8.　肝移植の ABMR 治療における有害事象の報告

肝移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

20 施設の 81 例で ABMR 治療の経験があり、8 施設において、本薬を使用した治療を 18 例に実施していた。18 例中 5 例について、ABMR（3 例）又は ABO 血液型不適合移植（2 例）の診断に不確実性があったことから、解析から除外した。ABMR に対して本薬を含む治療を実施した小児 5 例と成人 8 例の合計 13 例について検討された [10]。

小児 5 例の ABMR は、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例であった。このうち、chronic AMR の 2 例で効果を認めた。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 と診断された。本薬（200mg/m^2）、静注免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin、以下、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。

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。

(2)　特定臨床研究の結果

ABMR 治療コホートでは、5 例中 3 例（60%）で 8 件の有害事象が認められ、肝移植の 2 例に 6 件の有害事象を認めた [20]。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 1）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。

(3)　文献報告

肝移植における ABMR 治療に関する文献報告 3 報 [75) 76) 77)]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-10 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-10　肝移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （台湾）[75)]	急性 ABMR を認めた肝移植患者 9 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間：5～14 日	重大な副作用は確認されなかった。
後方視的試験 （日本）[77)]	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 移植後生検までの期間中央値:6.5 日（範囲：5.25-10 日） ABMR のみ： 2 例（O 群 2 例） ABMR＋TCMR： 10 例（Y 群 6 例、O 群 4 例） Y 群：若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満） O 群：年長者グループ（2 歳以上又は 18 ヵ月以上）	・Y 群の 1 例が、イレウスによる肝不全で死亡した。
症例報告 （イラン）[76)]	ABMR を認めた肝移植患者 8 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間中央値：24.5 ヵ月（範囲 1～62 ヵ月）	・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。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CMV, サイトメガロウイルス; COVID-19, 新型コロナウイルス感染症; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

9.　心移植の ABMR 治療における有害事象の報告

心移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

心移植後の ABMR 治療において、本薬が使用された 4 例について情報が収集された。

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、血中尿素増加及び C-反応性蛋白（C-reactive protein、以下、CRP）増加であった [11)]。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、いずれも回復又は軽快した。Infusion reaction は認めなかった。

(2)　特定臨床研究の結果

ABMR 治療コホートでは、5 例中 3 例（60%）で、8 件の有害事象が認められたが、心移植の 2 例において、有害事象は確認されなかった[20]。

(3)　文献報告

心移植における ABMR 治療に関する文献報告 11 報[12) 13) 14) 15) 16) 34) 35) 38) 39) 80) 81)]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-11 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-11　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （イギリス） [35]	*De novo* DSA により臨床症状を有する ABMR を認めた心移植患者 15 例 移植から ABMR 発現までの期間 平均値：7.0 年、中央値 4.5 年（範囲 1.4～21 年）	・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。 ・感染による二次的な死亡は認めなかった。
後方視的試験 （アメリカ） [80]	ABMR を認めた心移植患者 33 例 本薬投与群：13 例（39.4%） 非投与群：20 例（60.6%）	・感染症は、非投与群で 2 例、本薬投与群で 4 例に発現した。 ・再入院の頻度は、非投与群と投与群で差を認めなかった。 ・死亡率は、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）。
後方視的試験 （トルコ） [81]	ABMR を認めた小児心移植患者 7 例 平均追跡期間：26.7 ヵ月（範囲 4～72 ヵ月）	症例 1 及び症例 2 ・拒絶反応発現から 6 ヵ月以内に 2 例とも死亡した。 症例 3 ・最後の拒絶反応から 2 ヵ月後に突然死した。 症例 5 ・再移植後に ABMR 及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）により死亡した。 症例 4 及び症例 6 ・報告なし 症例 7 ・本薬治療による血行動態及び生化学的な副作用を認めなかった。 ・血漿交換により掻痒や蕁麻疹に対して抗ヒスタミン剤を投与した。
症例報告 （アメリカ） [12]	ABMR を認めた心移植患者の女性（50 歳）1 例 移植 4 日後より ABMR を発現	・シクロホスファミド投与後に白血球数 1500 個/mm^3 に減少し、シクロホスファミドの投与を中止した。 ・本薬投与による有害事象は認めなかった。 ・細菌感染やウイルス感染を認めなかった。
症例報告 （アメリカ） [13]	ABMR を認めた心移植患者の女性（55 歳） 移植 2 ヵ月後に TCMR を発現し、移植 115 日後より ABMR 発現	・本薬投与による副作用は認めなかった。 ・本薬治療の 1 年後にトキソプラズマ症に感染したが、抗菌薬治療で回復した。
症例報告 （アメリカ） [14]	血管拒絶反応（Vascular rejection）を認めた心移植患者 8 例	・本薬投与による副作用は認めなかった。 ・追跡期間平均 15 ヵ月（範囲 4～42 ヵ月）で、拒絶反応に対する治療を実施した他の症例と比較し、血管拒絶反応に対する治療を実施した症例で、感染症の発現率は異なる傾向を認めなかった。 ・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 30 ヵ月間に再発を認めなかった。同じ症例で、治療から 13 ヵ月後に尿路感染を認め、抗生物質の静注による治療を実施した。 ・他の 1 例では、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。 ・別の 1 例では、治療 18 ヵ月後に Sternal wire の感染を認めた。 ・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は 0.35 件/人/年であり、本薬投与例では 0.25 件/人/年であった。 ・過去に喫煙歴のある 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たが、その他症例では、悪性腫瘍を認めなかった。 ・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。

表 2.7.4.2.1.1-11　心移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
症例報告 （ドイツ） [15]	ABMR を認めた心移植患者の男性（37 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・副作用は認めなかった。
症例報告 （アメリカ） [34]	ABMR を認めた心移植患者の女児（10 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・入院 2 週後に、単純ヘルペスウイルス陽性であった。脳脊髄液中の単純ヘルペスウイルス PCR 検査は陰性であった。 ・CMV PCR 検査は、入院時陰性だったが入院 2 週後に陽性化し（ドナー血清陽性、レシピエント血清陰性）、活動性の CMV 感染の徴候を認めずガンシクロビルにより治療した。 ・入院 4 週間後、アスペルギルス感染を発現し、ボリコナゾールで治療した。
症例報告 （アメリカ） [16]	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）が進行。 ・移植 5 ヵ月後（最後の生検から 2 週間後）、非収縮期心停止を発現し、死亡した。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していた。
症例報告 （オーストラリア） [38]	ABMR を認めた心移植患者の男性（29 歳） 移植約 2.5 年後から複数回にわたり ABMR を発現	・感染症は認めなかった。
症例報告 （スイス） [39]	ABMR を認めた心移植患者の男性（43 歳） 移植 1 年後に ABMR を発現	・重大な感染性又は悪性腫瘍は発現しなかった。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CMV, サイトメガロウイルス; DSA, 抗ドナー特異的抗体; PCR, ポリメラーゼ連鎖反応; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

10. 肺移植の ABMR 治療における有害事象の報告

肺移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

肺移植後の ABMR 治療において、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た [74]。

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 例は感染を伴った）、敗血症（ABMR 治療後の尿路感染からの敗血症）が 1 例であった。なお、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。

(2)　特定臨床研究の結果

ABMR 治療コホートでは、5 例中 3 例（60%）で、8 件の有害事象が認められ、肺移植の 1 例では、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[20)]。

(3)　文献報告

肺移植における ABMR 治療に関する報告 10 報[40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47) 48) 82)]の安全性に関する報告内容を表 2.7.4.2.1.1-12 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-12　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
前方視的試験 （アメリカ）[40)]	DSA 陽性で急性拒絶反応を認めた肺移植患者 65 例 移植から急性拒絶反応治療までの平均期間：96±131 日 比較対照：DSA 陰性 51 例	・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 陽性又は陰性で有意差はなかった。 ・浸潤性肺アスペルギルス症は、DSA 陰性の 1 例で認められたが、侵襲性真菌性症は認めなかった。 ・DSA 陽性の 17 例（26%）、DSA 陰性の 9 例（18%）が死亡し（p=0.28）、DSA 陽性で死亡した 17 例中 4 例は未治療例、6 例は IVIG と本薬で治療され、7 例は IVIG のみで治療された。 ・最も多かった死因は閉塞性細気管支炎症候群（BOS）で、DSA 陽性の 17 例中 7 例、DSA 陰性の 9 例中 6 例が BOS で死亡した。次いで DSA 陽性の 17 例中 6 例、DSA 陰性の 9 例中 3 例が肺炎で死亡した。
後方視的試験 （アメリカ）[41)]	ABMR の所見を認める肺移植患者 14 例 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症例（latent AMR）：4 例 DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた症例（possible AMR）：3 例 DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた症例（probable AMR）：7 例	・気管支肺胞洗浄（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 ABMR では、1 例が閉塞性細気管支炎、1 例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症で、probable AMR では、1 例が心筋梗塞、2 例が医療ケア関連肺炎で死亡した。AMR 発現から死亡までの期間は、1 日～704 日であった。
後方視的試験 （ドイツ）[43)]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 86 例を対象 早期に DSA が発現し治療介入（A 群）：56 例 無治療（B 群）：30 例	・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なかった。 ・入院期間中に A 群の 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 例であった。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。B 群では 3 例で死亡を認め、敗血症が 2 例、悪性腫瘍が 1 例であった。 ・追跡期間中に A 群の 8 例（16%）と B 群の 9 例（33%）が死亡し、A 群の 3 例と B 群の 2 例が BOS（p=0.43）、A 群の 1 例と B 群の 2 例が感染症（p=0.54）、悪性腫瘍が A 群の 2 例のみで認め（p=0.20）、A 群の 2 例と B 群の 5 例はその他の原因で死亡した（自宅での突然死又は急性心筋梗塞、p=0.33）。 ・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。

表 2.7.4.2.1.1-12　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （ドイツ）[44]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 A 群：*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例 B 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 C 群：DSA 陰性 180 例 追跡期間中央値 A 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月） B 群：37 ヵ月（範囲 25～43 ヵ月） C 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月）	・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。 ・追跡期間中、A 群の 1 例で悪性腫瘍を認めた。 ・追跡期間中、16 例が院内で死亡した。 ・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 群間で有意な差はなかった。
後方視的試験 （フランス）[82]	肺移植後に ABMR を認めた患者 DSA 陽性で ABMR 陽性：22 例（A 群） DSA 陽性で ABMR 陰性：83 例（B 群） DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性：13 例（C 群） DSA 陰性で ABMR 陰性：88 例（D 群） 移植日から ABMR 診断までの期間中央値（A 群）：120 日（IQR 24; 349）	・A 群の 5 例が死亡した。死因は、突然の心停止が 1 例（ABMR との関連性：不明）、ABMR 及び／又は重篤な胃不全麻痺に伴う吸入肺炎による二次的な急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、活動性 ABMR 及び同時に発現した感染症による二次的な ARDS が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、多臓器不全及び ABMR 治療後の ARDS が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、活動性の ABMR による ARDS が 1 例（ABMR との関連性：あり）であった。
後方視的試験 （アメリカ）[45]	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・5 例が進行性の移植肺の機能不全により死亡した。なお、全例が治療に関連する死因ではなかった。 ・8 例に血小板数減少（100×10^9/L 未満）が発現した。 ・3 例に腹痛又は胃部不快感、1 例に末梢神経障害が発現した。
後方視的試験 （日本）[47]	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・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た。 ・移植 3 年後時点で 5 例が死亡した。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。
後方視的試験 （アメリカ）[48]	肺移植後に ABMR を認めた 55 例 移植日から ABMR 治療開始日までの期間中央値：53（IQR 31; 311）日 ABMR 治療期間中央値：8（IQR 6; 16.5）日	・入院期間中央値 29（IQR 12; 70）日において、10 例が ABMR 治療のための入院期間中に死亡した。死亡原因の 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かった。 ・最初の入院から 1 年以内に、さらに 11 例が死亡し、死亡原因は、7 例（64%）が移植した肺の廃絶と CLAD で 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、敗血症等が原因で死亡した。

表 2.7.4.2.1.1-12　肺移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性（続き）

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （ドイツ）[46]	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（65 例） DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）：27 例 DSA 陰性群（未実施群）：38 例 治療期間中央値：2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）	・DSA 陽性群の 1 例で、normal immunoglobulin 治療中にアレルギー反応を認めた。 ・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（p=0.41）、DSA 陰性群の 4 例（12%）で移植後 LPD を認めた（p=0.089、DSA 陽性群での発現はなし）。 ・追跡期間中に、DSA 陽性群の 4 例が死亡した。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。 ・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なかった（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。
症例報告 （オーストラリア）[42]	肺移植後に ABMR を認めた 9 例 移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断 ABMR 診断までの期間中央値：52（IQR 14; 114）日	・6 例が移植 79 日後～610 日後に CLAD で死亡した。

略語：ABMR（AMR），抗体関連型拒絶反応; ARDS, 急性呼吸窮迫症候群; BAL, 気管支肺胞洗浄; BOS, 閉塞性細気管支炎症候群; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CMV, サイトメガロウイルス; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; LPD, リンパ増殖性疾患; MFI, 平均蛍光強度.

11. 膵移植の ABMR 治療における有害事象の報告

膵移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

膵移植後の ABMR 治療において、本薬が使用された 4 例について情報が収集された[18]。

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。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において膵移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

膵移植における ABMR 治療に関する文献報告で、安全性に関する内容は確認されなかった。

12. 小腸移植の ABMR 治療における有害事象の報告

小腸移植における ABMR の治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告の安全性について、報告内容を以下に示す。

(1)　国内使用実態調査の結果

ABMR 発現後に本薬よる治療を行った 1 例について、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 [8)]。

(2)　特定臨床研究の結果

特定臨床研究において小腸移植患者は登録されなかった。

(3)　文献報告

小腸移植における ABMR 治療に関する文献報告 1 報 [83)]の安全性について、報告内容を表 2.7.4.2.1.1-13 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-13　小腸移植における ABMR 治療に関する文献報告の安全性

報告種類 資料番号 （国）	対象患者	安全性
後方視的試験 （フランス） [83)]	小腸移植後に ABMR が疑われた小児 22 例 小腸移植：11 例 小腸＋肝臓同時移植：10 例 多臓器移植：1 例 DSA 陰性：3 例 DSA 陽性及び臨床症状なし：10 例 DSA 陽性及び臨床症状あり：9 例	・DSA 陽性及び臨床症状なしの 2 例が、アデノウイルス感染症と敗血症により死亡した。 ・DSA 陽性及び臨床症状ありの 5 例が死亡した。死因は、敗血症が 3 例、敗血症と肝不全が 1 例、膵炎による感染及び腹部出血が 1 例であった。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体.

2.7.4.2.1.2 死亡

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において死亡例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 の抑制及び 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死亡例について、以下に示した。

1. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における死亡例の報告

国内の使用実態調査において、肝移植の 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 [1)]。また、小腸移植の 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（生存期間：3313 日）。

国内で実施された特定臨床研究 [20)]では、死亡例を認めなかった。

文献において報告された死亡例を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-1　ABMR の抑制に関する文献報告における死亡例

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	死亡例の報告内容
肝	-	-	死亡例の報告なし、又は本薬治療群での死亡例の報告なし。
心	-	-	死亡例の報告なし。
肺	後方視的試験 （アメリカ） [27]	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明）	・脱感作を実施した症例のうち 3 例が死亡した。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。
膵	後方視的試験 （アメリカ） [56]	脳死膵臓単独移植患者 166 例	・本薬投与群のうち、17 例が死亡し、3 例は術後合併症（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、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 例であった。これらの症例のうち 14 例は、移植した膵臓が機能した状態での死亡であった。
小腸	-	-	死亡例の報告なし。

略語：CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; cPRA, calculated PRA; HLA, ヒト白血球抗原; PRA, パネル反応性抗体; XM, クロスマッチ.

2.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における死亡例の報告

国内の使用実態調査[10]において、肝移植の小児例で、indeterminate acute AMR の 1 例は、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。また、成人の 2 例で本薬投与（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。

心移植では、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、血中尿素増加及び CRP 増加）を発現した 1 例、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[11]。

肺移植では、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 治療後の尿路感染からの敗血症）が 1 例であった[74]。なお、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[87]がある。

国内で実施された特定臨床研究では、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[20]。

文献において報告された死亡例を表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-2　ABMR 治療に関する文献報告における死亡例

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	死亡例の報告内容
肝	後方視的試験 （日本）[77]	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 移植後生検までの期間中央値：6.5 日（範囲：5.25-10 日） ABMR のみ： 2 例（O 群 2 例） ABMR＋TCMR： 10 例（Y 群 6 例、O 群 4 例） Y 群：若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満） O 群：年長者グループ（2 歳以上又は 18 ヵ月以上）	・Y 群の 1 例が、イレウスによる肝不全で死亡した。
肝	症例報告 （イラン） [76]	ABMR を認めた肝移植患者 8 例 肝移植後から ABMR 発現までの期間中央値：24.5 ヵ月（範囲 1～62 ヵ月）	・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。
心	後方視的試験 （イギリス） [35]	*De novo* DSA により臨床症状を有する ABMR を認めた心移植患者 15 例 移植から ABMR 発現までの期間平均値：7.0 年、中央値 4.5 年（範囲 1.4～21 年）	・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。 ・感染による二次的な死亡は認めなかった。
心	後方視的試験 （アメリカ） [80]	ABMR を認めた心移植患者 33 例 本薬投与群：13 例（39.4%） 非投与群：20 例（60.6%）	・死亡は、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）。
心	後方視的試験 （トルコ） [81]	ABMR を認めた小児心移植患者 7 例 平均追跡期間：26.7 ヵ月（範囲 4～72 ヵ月）	症例 1 及び症例 2 ・拒絶反応発現から 6 ヵ月以内に 2 例とも死亡した。 症例 3 ・最後の拒絶反応から 2 ヵ月後に突然死した。 症例 5 ・再移植後に ABMR 及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）により死亡した。
心	症例報告 （アメリカ） [14]	血管拒絶反応（Vascular rejection）を認めた心移植患者 8 例	・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。
心	症例報告 （アメリカ） [16]	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・移植 5 ヵ月後（最後の生検から 2 週間後）、非収縮期心停止を発現し、死亡した。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していた。
肺	前方視的試験 （アメリカ） [40]	DSA 陽性で急性拒絶反応を認めた肺移植患者 65 例 移植から急性拒絶反応治療までの平均期間：96±131 日 比較対照：DSA 陰性 51 例	・DSA 陽性の 17 例（26%）、DSA 陰性の 9 例（18%）が死亡し（p=0.28）、DSA 陽性で死亡した 17 例中 4 例は未治療例、6 例は IVIG と本薬で治療され、7 例は IVIG のみで治療された。 ・最も多かった死因は BOS で、DSA 陽性の 17 例中 7 例、DSA 陰性の 9 例中 6 例が BOS で死亡した。次いで DSA 陽性の 17 例中 6 例、DSA 陰性の 9 例中 3 例が肺炎で死亡した。
肺	後方視的試験 （アメリカ） [41]	ABMR の所見を認める肺移植患者 14 例 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症例（latent AMR）：4 例 DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた症例（possible AMR）：3 例 DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた症例（probable AMR）：7 例	・Possible AMR では、1 例が閉塞性細気管支炎、1 例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症で、probable AMR では、1 例が心筋梗塞、2 例が医療関連肺炎で死亡した。ABMR 発現から死亡までの期間は、1 日～704 日であった。

表 2.7.4.2.1.2-2　ABMR 治療に関する文献報告における死亡例（続き）

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	死亡例の報告内容
肺	後方視的試験 （ドイツ）[43]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 86 例を対象 早期に DSA が発現し治療介入（A 群）：56 例 無治療（B 群）：30 例	・入院期間中に A 群の 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 例であった。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。B 群では 3 例で死亡を認め、敗血症が 2 例、悪性腫瘍が 1 例であった。 ・追跡期間中に A 群の 8 例（16%）と B 群の 9 例（33%）が死亡し、A 群の 3 例と B 群の 2 例が BOS（p=0.43）、A 群の 1 例と B 群の 2 例が感染症で死亡した（p=0.54）。悪性腫瘍は A 群の 2 例のみで認め（p=0.20）、A 群の 2 例と B 群の 5 例はその他の原因で死亡した（自宅での突然死又は急性心筋梗塞、p=0.33）。
肺	後方視的試験 （ドイツ）[44]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 A 群：*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例 B 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 C 群：DSA 陰性 180 例 追跡期間中央値 A 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月） B 群：37 ヵ月（範囲 25～43 ヵ月） C 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月）	・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。 ・追跡期間中、16 例が院内で死亡した。
肺	後方視的試験 （フランス）[82]	肺移植後に ABMR を認めた患者 DSA 陽性で ABMR 陽性：22 例（A 群） DSA 陽性で ABMR 陰性：83 例（B 群） DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性：13 例（C 群） DSA 陰性で ABMR 陰性：88 例（D 群） 移植日から ABMR 診断までの期間中央値（A 群）：120 日（IQR 24; 349）	・A 群の 5 例が死亡した。死因は、突然の心停止が 1 例（ABMR との関連性：不明）、ABMR 及び／又は重篤な胃不全麻痺に伴う吸入肺炎による二次的な ARDS が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、活動性 ABMR 及び同時に発現した感染症による二次的な ARDS が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、多臓器不全及び ABMR 治療後の ARDS が 1 例（ABMR との関連性：おそらくあり）、活動性の ABMR による ARDS が 1 例（ABMR との関連性：あり）であった。
肺	後方視的試験 （アメリカ）[45]	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・5 例が進行性の移植肺の機能不全により死亡した。なお、全例が治療に関連する死因ではなかった。
肺	後方視的試験 （日本）[47]	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・移植 3 年後時点で 5 例が死亡した。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。

表 2.7.4.2.1.2-2　ABMR 治療に関する文献報告における死亡例（続き）

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	死亡例の報告内容
肺	後方視的試験 （アメリカ）[48]	肺移植後に ABMR を認めた 55 例 移植日から ABMR 治療開始日までの期間中央値：53（IQR 31; 311）日 ABMR 治療期間中央値：8（IQR 6; 16.5）日	・入院期間中央値 29（IQR 12; 70）日において、10 例が ABMR 治療のための入院期間中に死亡した。死亡原因の 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かった。 ・最初の入院から 1 年以内に、さらに 11 例が死亡し、死亡原因は、7 例（64%）が移植した肺の廃絶と CLAD で 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。
肺	後方視的試験 （ドイツ）[46]	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（65 例） DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）：27 例 DSA 陰性群（未実施群）：38 例 治療期間中央値：2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）	・追跡期間中に、DSA 陽性群の 4 例が死亡した。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。
肺	症例報告 （オーストラリア）[42]	肺移植後に ABMR を認めた 9 例 移植後 12 ヵ月以内に ABMR と診断 ABMR 診断までの期間中央値：52（IQR 14; 114）日	・6 例が移植 79 日後～610 日後に CLAD で死亡した。
膵	-	-	死亡例の報告なし。
小腸	後方視的試験 （フランス）[83]	小腸移植後に ABMR が疑われた小児 22 例 小腸移植：11 例 小腸＋肝臓同時移植：10 例 多臓器移植：1 例 DSA 陰性：3 例 DSA 陽性及び臨床症状なし：10 例 DSA 陽性及び臨床症状あり：9 例	・DSA 陽性及び臨床症状なしの 2 例が、アデノウイルス感染症と敗血症により死亡した。 ・DSA 陽性及び臨床症状ありの 5 例が死亡した。死因は、敗血症が 3 例、敗血症と肝不全が 1 例、膵炎による感染及び腹部出血が 1 例であった。

略語：ABMR（AMR），抗体関連型拒絶反応; ARDS, 急性呼吸窮迫症候群; BOS, 閉塞性細気管支炎症候群; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CMV, サイトメガロウイルス; COVID-19, 新型コロナウイルス感染症; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で認められたその他の重篤な有害事象を以下に示す。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の抗体関連型拒絶反応 ABMR の抑制及び ABMR 治療における文献報告で報告された重篤な有害事象についても以下に示した。

1.　IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験では、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が報告されたが（表 2.7.4.2.1.3-1）、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、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。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。

表 2.7.4.2.1.3-1　IDEC-C2B8-T2 試験において登録日から治験終了までの重篤な有害事象の発現例数と発現割合（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade*1					合計*1	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		1 (4.2%)	1 (4.2%)	9 (37.5%)	1 (4.2%)	0	10 (41.7%)	12 (50.0%)
胃腸障害		0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	後腹膜出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	口内炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	発熱	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	アデノウイルス感染	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	急性腎盂腎炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腎盂腎炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
血管障害		0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	リンパ嚢腫	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	動脈瘤破裂	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0%)	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	3 (12.5%)
	処置後出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	尿管損傷	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腹膜透析合併症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
腎および尿路障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腎機能障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腎血管障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	月経中間期出血	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	卵巣嚢胞	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
免疫系障害		0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	アナフィラキシーショック	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)

略語：MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.3.1.2-1

2. IDEC-C2B8-T3 試験

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。

3. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における重篤な有害事象の報告

国内の使用実態調査[1) 8)]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[20)]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。重篤な有害事象と本薬との関連性は、CMV 血症（Grade 2）のみがありとされている。

文献において報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.3-2　ABMR の抑制に関する文献報告における重篤な有害事象

移植臓器	報告種類 資料番号（国）	対象患者	重篤な有害事象の報告内容
心	後方視的試験（アメリカ）[25)]	脳死心移植患者 117 例のうち、仮想 XM 陽性 19 例で脱感作を実施	・脱感作で DSA が陰性化した 4 例のうち 1 例は CDCXM 陽性で、移植 1 年後に複数の PTCA/ステント埋め込み術を必要とする重度の血管障害を発現した。
膵	症例報告（ドイツ）[28)]	PRA が 85%を超える脳死膵腎同時移植の女性（45 歳）1 例	・入院治療を必要とする尿路感染が発現した。
膵	症例報告（スウェーデン）[7)]	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し、再手術を実施したが、手術合併症は否定されている（ABMR と診断）。
小腸	前方視的試験（アメリカ）[30)]	FCXM 陽性の脳死小腸移植患者 4 例	・12 ヵ月間の追跡において、FCXM4 例中 1 例に重度の細菌感染が発現した。
小腸	症例報告（中国）[9)]	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の生体小腸移植の女性（16 歳）1 例	・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たが、治療によりコントロール可能であった。 ・移植 3 ヵ月後に腹腔内膿腫を認めたが、開腹ドレナージにより回復した。

略語：CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CRP, C-反応性蛋白; 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; PRA, パネル反応性抗体; PTCA, 経皮的冠動脈形成術; XM, クロスマッチ.

4. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における重篤な有害事象の報告

国内の使用実態調査において、心移植の 1 例で発現した肺真菌症、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[11)]。肺移植において、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[74]。

国内で実施された特定臨床研究[20]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。

文献において報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-3 に示す。

表 2.7.4.2.1.3-3　ABMR 治療に関する文献報告における重篤な有害事象

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	重篤な有害事象の報告内容
心	症例報告 （アメリカ） [16]	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）が進行。
肺	後方視的試験 （ドイツ） [43]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 86 例を対象 早期に DSA が発現し治療介入（A 群）：56 例 無治療（B 群）：30 例	・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。
肺	後方視的試験 （ドイツ） [44]	肺移植後に DSA を認めた肺移植患者に対して先行的に ABMR 治療を実施 A 群：*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例 B 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 C 群：DSA 陰性 180 例 追跡期間中央値 A 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月） B 群：37 ヵ月（範囲 25～43 ヵ月） C 群：12 ヵ月（範囲 7～18 ヵ月）	・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 群間で有意な差はなかった。
肺	後方視的試験 （ドイツ） [46]	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（65 例） DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）：27 例 DSA 陰性群（未実施群）：38 例 治療期間中央値：2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）	・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なかった（2 回と 2 回、p=0.63）。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン.

2.7.4.2.1.4　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。

2.7.4.2.1.4.1　治験中止の原因となった有害事象

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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. IDEC-C2B8-T3 試験

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。

2.7.4.2.1.4.2　治療中止の原因となった有害事象

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

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。

3. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における重篤な有害事象の報告

心移植の calculated PRA（以下、cPRA）が 80%超又は平均蛍光強度（mean fluorescence intensity、以下、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いる [24)]。

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た。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 [27)]。

4. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における重篤な有害事象の報告

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。

2.7.4.2.1.4.3　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 治療における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告で報告された infusion reaction についても以下に示した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

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。

3. 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 infusion reaction の報告

国内使用実態調査において、肝移植[1)]での本薬の注入に伴う反応に関連する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。

4. 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 infusion reaction の報告

国内使用実態調査において、肝移植[10)]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。

2.7.4.2.1.4.4　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 治療における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告で報告された感染症についても以下に示した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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（付録 2.7.4.7-1）。有害事象の内訳は、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%）で発現した。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（付録 2.7.4.7-3、付録 2.7.4.7-4）。

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（付録 2.7.4.7-7、付録 2.7.4.7-8、付録 2.7.4.7-9 及び付録 2.7.4.7-10）。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

感染症及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（付録 2.7.4.7-11、付録 2.7.4.7-12）。

有害事象の内訳は、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（付録 2.7.4.7-13、付録 2.7.4.7-14）。

3.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における感染症の報告

(1)　肝移植

国内使用実態調査[1)]において、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 2）3 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感染症は、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。

特定臨床研究[20)]において、4 例のうち、本薬との関連性があると判断された CMV 血症が 2 例（Grade 1 と Grade 2 がそれぞれ 1 例）に認められた。

国内外の文献報告では、日本の症例報告[54)]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[22)]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（表 2.7.4.2.1.1-4）。

(2)　心移植

海外の文献報告で、アメリカからの後方視的試験[23)]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[24)]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[50)]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（表 2.7.4.2.1.1-5）。

(3)　肺移植

海外の文献報告で、アメリカの後方視的試験[27)]において、脱感作に関連した感染症は認めなかったことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-6）。

(4)　膵移植

国内で実施された特定臨床研究[20)]で、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（P-PA-01 と P-PA-02）で尿路感染（いずれも Grade2）を認め、本薬との関連ありと判定された。また、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（表 2.7.4.2.1.1-7）。

国内外の文献報告では、アメリカの後方視的試験[56)]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[28)]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）[51)]では、1 例に CMV 感染症を認めたことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-8）。

(5)　小腸移植

国内使用実態調査[8)]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。

海外の文献報告で、アメリカの前方視的試験（4 例）[30)]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（表 2.7.4.2.1.1-9）。

4.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における感染症の報告

(1)　肝移植

国内使用実態調査[10)]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（1.3mg/m^2、4 回）、もう 1 例は、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[20)]において、1 例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。

海外の文献報告で、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（表 2.7.4.2.1.1-10）。

(2)　心移植

国内使用実態調査（4 例）[11)]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。

海外の文献報告で、アメリカの後方視的試験[80)]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[13)]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）[14)]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[34)]において、入院時陰性であった CMV PCR（ポリメラーゼ連鎖反応、polymerase chain reaction）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（表 2.7.4.2.1.1-11）。

(3)　肺移植

国内使用実態調査（14 例）[74]において、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 [20]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。

国内外の文献報告で、アメリカの前方視的試験 [40]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（14 例）[41]において、気管支肺胞洗浄（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 [43]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 [44]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 [82]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 ABMR 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急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome、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（55 例）[48]において、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 [46]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（表 2.7.4.2.1.1-12）。

(4)　膵移植

感染症に関する報告は確認されなかった。

(5)　小腸移植

国内使用実態調査（14 例）[8)]において、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。

海外の文献報告で、フランスの後方視的試験（22 例）[83)]において、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（表 2.7.4.2.1.1-13）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

1.　IDEC-C2B8-T2 試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述を、治験総括報告書に示している（5.3.5.2-1-T2　14.3.3）。

2.　IDEC-C2B8-T3 試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.2-1-T3　14.3.3）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的、生化学的及び尿検査

1.　IDEC-C2B8-T2 試験

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。Grade 3 の事象は、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。

移植前（本薬投与日から移植当日の移植前検査前まで）に認められた臨床検査値異常は（付録 2.7.4.7-7、付録 2.7.4.7-9）、血圧低下、血小板数減少及び白血球数減少がそれぞれ 1 例（4.2%）認められ、いずれも Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。移植後（移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで）では、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。このうち、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。

その他、治験期間をとおして、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査において、臨床的に意義のあると考えられる変動は認めなかった。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

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 件であった（付録 2.7.4.7-11、付録 2.7.4.7-12）。

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）。

3. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における臨床検査値の評価

国内使用実態調査 [1)]において、肝移植では、DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）中、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 [20)]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）。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た。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（Grade 1）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）、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、白血球数減少は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。

文献において報告された臨床検査値異常を表 2.7.4.3.1-1 に示す。

表 2.7.4.3.1-1　ABMR の抑制に関する文献報告における臨床検査値異常

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	臨床検査値異常
心	後方視的試験（アメリカ）[24]	cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例	・2 例で重篤な副作用（貧血、血小板数減少、胃炎、イレウス）を認め、脱感作を中止した。
心	症例報告（スウェーデン）[50]	クラス I 及びクラス II の DSA が陽性で ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児（5 歳）1 例	・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。
肺	後方視的試験（アメリカ）[27]	cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA＋抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA 陽性が 16 例 ・抗 HLA 抗体のクラス I 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・抗 HLA 抗体のクラス II 抗体 PRA のみ陽性が 1 例 ・XM 陽性が 3 例（移植後に判明）	・出血の懸念がある血小板数減少が 4 例で発現し、脱感作を中止した。
膵	症例報告（スウェーデン）[7]	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植の男性（43 歳）1 例	・移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し、再手術を実施したが、手術合併症は否定されている（AMR と診断）。

略語：CMV, サイトメガロウイルス; cPRA, calculated PRA; CRP, C-反応性蛋白; DSA, 抗ドナー特異的抗体; FCXM, フローサイトクロスマッチ; HLA, ヒト白血球抗原; MFI, 平均蛍光強度; PRA, パネル反応性抗体; ; XM, クロスマッチ.

4.　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における臨床検査値の評価

国内使用実態調査において、肝移植[10]の 13 例（成人 8 例、小児 5 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た。心移植[11]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[74]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。本薬との関連性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[18]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[8]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[20]において、臨床検査値異常は認めなかった。

文献において報告された臨床検査値異常を表 2.7.4.3.1-2 に示す。

表 2.7.4.3.1-2　ABMR 治療に関する文献報告における臨床検査値異常

移植臓器	報告種類 資料番号 （国）	対象患者	臨床検査値異常
心	症例報告 （アメリカ） [34]	ABMR を認めた心移植患者の女児（10 歳） 移植 2 年後に ABMR を発現	・入院 2 週後に、単純ヘルペスウイルス陽性であった。脳脊髄液中の単純ヘルペスウイルス PCR 検査は陰性であった。 ・CMV PCR 検査は、入院時陰性だったが入院 2 週後に陽性化し（ドナー血清陽性、レシピエント血清陰性）、活動性の CMV 感染の徴候を認めずガンシクロビルにより治療した。
心	症例報告 （アメリカ） [16]	ABMR を認めた心移植患者の女性（52 歳） 移植 11 週後に ABMR を発現	・重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）が進行。
肺	後方視的試験 （アメリカ） [45]	肺移植後に ABMR が疑われた 16 例 definite AMR：1 例 probable AMR：5 例 possible AMR：10 例 10 例が CLAD と診断 移植から治療開始までの期間中央値：474（IQR 156; 941）日 最初の DSA 検出から治療開始までの期間中央値：50（IQR 17; 185）日	・8 例に血小板数減少（100×10^9/L 未満）が発現した。
肺	後方視的試験 （日本）[47]	肺移植後に ABMR を認めた 8 例 clinically definite AMR：2 例 possible AMR：6 例 移植から ABMR 診断までの期間中央値：8.2（範囲 0.2～24.3）ヵ月 ABMR 診断後の追跡期間中央値：22.1（範囲 0.6～34.2）ヵ月 移植後の観察期間中央値は 30.3（範囲 0.9～49.9）ヵ月	・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た。
肺	後方視的試験 （ドイツ） [46]	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（65 例） DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）：27 例 DSA 陰性群（未実施群）：38 例 治療期間中央値：2.4 ヵ月（IQR 1.4～5.0 ヵ月）	・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）。

略語：ABMR（AMR），抗体関連型拒絶反応; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CMV, サイトメガロウイルス; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IQR, 四分位範囲; IVIG, 静注免疫グロブリン; PCR, ポリメラーゼ連鎖反応.

2.7.4.3.2 免疫グロブリン

1.　IDEC-C2B8-T2 試験

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 日前にかけて低下し、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）。

表 2.7.4.3.2-1　免疫グロブリンの推移（IgG、IgA、IgM）（SAS　N=24）

Statistic	Visit	N	検査値(mg/dL)		
			IgG	IgA	IgM
Mean (SD)	移植 14 日前	24	1303.4 (478.7)	239.9 (99.5)	99.9 (58.8)
	移植 7 日前	24	1237.6 (361.5)	232.6 (93.3)	91.8 (51.1)
	移植 1 日前	22	703.0 (338.0)	134.5 (80.9)	35.8 (24.4)
	移植 4 週後	22	853.7 (344.0)	206.6 (86.1)	58.8 (34.2)
	移植 12 週後	22	974.0 (364.0)	200.6 (75.2)	67.4 (35.6)
	移植 24 週後	22	1009.0 (369.3)	200.0 (71.3)	68.5 (37.2)
	移植 36 週後	22	1033.1 (359.0)	197.5 (68.9)	67.6 (36.0)
	移植 48 週後	22	1048.0 (315.7)	192.2 (64.5)	65.1 (35.3)
Median (Min, Max)	移植 14 日前	24	1257.0 (714, 3168)	212.0 (110, 466)	95.5 (27, 252)
	移植 7 日前	24	1258.5 (565, 2324)	209.5 (115, 433)	88.5 (27, 230)
	移植 1 日前	22	741.0 (185, 1365)	144.5 (32, 332)	31.0 (6, 81)
	移植 4 週後	22	784.0 (513, 2275)	187.0 (73, 418)	47.0 (16, 170)
	移植 12 週後	22	942.5 (527, 2437)	188.5 (64, 391)	65.0 (16, 170)
	移植 24 週後	22	951.5 (610, 2404)	187.0 (70, 389)	64.5 (16, 156)
	移植 36 週後	22	1010.5 (597, 2300)	187.5 (67, 356)	65.5 (14, 142)
	移植 48 週後	22	1025.0 (664, 2057)	187.5 (69, 337)	59.0 (12, 147)

略語：SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.3.1-1

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、エプスタイン・バールウイルス（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）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）。

表 2.7.4.3.2-2　免疫グロブリンの推移（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、EB ウイルス 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　（SAS　N=24）

Statistic	Visit	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	EB ウイルス IgG	単純ヘルペスウイルス IgG	水痘・帯状疱疹ウイルス IgG
Mean (SD)	移植 14 日前 (N=24)	37.63 (39.32)	36.79 (33.98)	41.20 (39.41)	9.14 (9.24)	5.86 (2.73)	33.65 (35.47)	26.22 (18.54)
	移植 24 週後 (N=22)	29.75 (27.44)	40.70 (40.21)	40.35 (36.87)	7.35 (6.90)	6.06 (2.62)	41.00 (39.62)	39.28 (40.00)
	移植 48 週後 (N=22)	38.82 (34.28)	38.70 (35.35)	46.04 (43.91)	7.53 (7.98)	6.06 (2.90)	32.75 (30.39)	44.47 (42.70)
Median (Min, Max)	移植 14 日前 (N=24)	23.35 (0.0, 128.0)	20.85 (8.6, 128.0)	26.35 (0.0, 128.0)	5.10 (2.3, 38.5)	4.90 (2.0, 10.8)	22.95 (0.0, 128.0)	21.90 (4.3, 76.4)
	移植 24 週後 (N=22)	22.20 (0.0, 99.2)	25.50 (8.0, 128.0)	27.00 (0.0, 128.0)	4.20 (2.4, 27.5)	5.45 (2.5, 10.5)	29.60 (0.0, 104.0)	25.35 (5.5, 128.0)
	移植 48 週後 (N=22)	31.90 (0.0, 128.0)	22.15 (5.4, 114.0)	27.80 (0.0, 128.0)	4.75 (2.2, 37.0)	5.25 (2.2, 10.5)	33.40 (0.0, 110.0)	26.80 (3.7, 128.0)

略語：CMV, サイトメガロウイルス; SAS, 安全性解析対象集団; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1-T2　表 11.1.4.1.3.1-2

2. IDEC-C2B8-T3 試験
IDEC-C2B8-T3 試験において、免疫グロブリンは測定しなかった。

3. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における免疫グロブリンの異常について
国内で実施された特定臨床研究 [20]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た。

4. 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における免疫グロブリンの異常について
国内使用実態調査において、肝移植の 13 例（成人 8 例、小児 5 例）中 1 例で免疫グロブリン減少（1 例）を認めた。また、肺移植の 14 例（成人 13 例、小児 1 例）において、免疫グロブリン減少を 3 例（21%）で認めた [10]。
文献報告では、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 [46]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。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1. IDEC-C2B8-T2 試験
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。

2. IDEC-C2B8-T3 試験
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。

3. 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について
国内使用実態調査において、肝移植の 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）を認めたことが報告されている [1]。
国内で実施された特定臨床研究 [20]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）。
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 [21]。

4. 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について
国内使用実態調査において、肝移植の 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 [10]。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

1. IDEC-C2B8-T2 試験

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。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

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。

2.7.4.5.2 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が想定されないため、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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

新たな情報は得られていない。

本薬の主要な代謝経路は、蛋白代謝経路であると推定されるため、副腎皮質ホルモン剤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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

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。

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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

新たな情報は得られていない。

抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくく、薬物乱用は検討しなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

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。

2.7.4.6 市販後データ

本邦では、2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後、2001 年 8 月 31 日に薬価収載され 2001 年 9 月に発売を開始した。

2003 年 9 月 19 日に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する効能又は効果追加について医薬品輸入承認事項一部変更承認がなされた。また、2008 年 1 月 25 日には「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」としての効能又は効果追加に関して承認された。

本薬は、1998 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され、再審査期間は 2001 年 6 月 20 日から 10 年間とされ、その後の効能又は効果追加に伴う再審査期間の延長は行われなかったことから、2011 年 6 月 19 日に再審査期間が終了し、2011 年 9 月 15 日に再審査申請を行い、2021 年 6 月 9 日に薬機法第 14 条第 2 項 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとする再審査結果が公示された。

一方、2012 年 12 月 26 日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、一変申請を行い 2013 年 6 月 14 日に承認された。

また、2013 年 12 月 26 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に関する効能又は効果追加の一変申請を行い、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

さらに、2014 年 9 月 26 日に「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法及び用量追加の一変申請を行い、2015 年 5 月 26 日に承認を得た。

「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010 年 12 月 13 日に「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」について開発要請を受けた。2011 年 12 月から 2014 年 5 月まで「ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験」を実施し、本臨床試験データ、ABO 血液型不適合肝移植に関する使用実態調査に関する文献及び関連資料をもとに、2015 年 6 月 26 日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2016 年 2 月 29 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

2016 年 2 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が妥当と判断され、公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから一変申請を行い、2017 年 6 月 26 日に承認された。

「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2012 年 4 月 6 日に開発要請を受けた。2013 年 11 月から 2017 年 5 月まで「未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験」を実施し、本臨床試験データ、及び海外臨床第 III 相試験の結果をもとに、2018 年 8 月 3 日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2019 年 3 月 26 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

2019 年 5 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が妥当と判断され、公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから一変申請を行い、2020 年 2 月 21 日に承認された。

「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本薬の 90 分間投与」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て、2015 年 8 月 31 日に開発要請を受けた。2017 年 8 月から 2018 年 11 月まで「未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験」を実施し、本臨床試験データ、及び海外臨床第 III 相試験の結果をもとに、2020 年 3 月 27 日に用法及び用量変更のための一変申請を行い、2020 年 12 月 25 日に承認された。

「全身性強皮症」については、国内において、医師主導治験として、2017 年 12 月から 2019 年 11 月まで「全身性強皮症に対する IDEC-C2B8（リツキシマブ）の医師主導による第 II 相二重盲検並行群間比較試験」が実施され、本臨床試験データをもとに、2020 年 12 月 25 日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2021 年 9 月 27 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」については、国内において、医師主導治験として、2016 年 10 月から 2019 年 3 月まで「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象とした IDEC-C2B8 の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第 II 相臨床試験」が実施され、本臨床試験データ、及び海外臨床第 III 相試験の結果をもとに、2021 年 3 月 29 日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2021 年 12 月 24 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」については、国内において、医師主導治験として、2014 年 6 月から 2019 年 1 月まで「視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第 II/III 相多施設共同プラセボ対照無作為化試験」が実施され、本臨床試験データをもとに、2021 年 10 月 29 日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2022 年 6 月 20 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

2023 年 2 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「既存治療で効果不十分なループス腎炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから一変申請を行い、2023 年 8 月 23 日に承認された。

2001 年 9 月の販売以降、添付文書を適宜改訂し安全性に関する注意喚起を継続的に行ってきた。なお、2011 年 9 月の再審査申請後は、上述の一変申請による承認取得に対する添付文書改訂に合わせて、使用上の注意の B 型肝炎ウイルスキャリア患者又は既往感染者に対する記載、及び重大な副作用における B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪について、最新のガイドラインに合わせて記載整備を行った。

2.7.4.6.1 再審査期間中の安全性情報

2.7.4.6.1.1 再審査期間中の安全性情報概要

本薬は、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与され、医薬品リスク管理計画書（risk management plan、以下、RMP）を作成している。

本薬の再審査期間の付与の状況は表 2.7.4.6.1.1-1 のとおりである。

表 2.7.4.6.1.1-1　本薬の再審査期間の付与の状況

効能又は効果	承認日	再審査期間
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）	2014 年 8 月 29 日	10 年
ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制	2016 年 2 月 29 日	10 年
CD20 陽性の慢性リンパ性白血病	2019 年 3 月 26 日	10 年
全身性強皮症	2021 年 9 月 27 日	10 年
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡	2021 年 12 月 24 日	10 年
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	2022 年 6 月 20 日	10 年

表 2.7.4.6.1.1-2 に、現在、医薬品安全性監視活動を行っている効能又は効果とその実施状況を示した。

RMP に基づき収拾された情報ならびに、RMP 作成以降に入手した定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、以下、PBRER）（5.3.6-1 参照）で評価した結果、国内 RMP の改訂等の新たな安全対策活動は不要と判断し、現行の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することとしている。

表 2.7.4.6.1.1-2　医薬品安全性監視活動の実施状況（「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）」承認以降）

通常の医薬品安全性監視活動					
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び安全対策の検討					
追加の医薬品安全性監視活動					
追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
NS における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2015 年 4 月提出）
NS における使用成績調査（全例調査）	安全性評価対象として 981 例（小児 445 例）	小児：300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 1 年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	作成済み（2019 年 2 月提出）
ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2016 年 10 月提出）
ABOi 腎移植における使用成績調査	403 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	・作成済み（2022 年 2 月提出） ・作成済み（2022 年 8 月提出）
ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	183 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 100 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票として 100 例以上の収集完了時 ・調査終了時	・承認取得時より実施中 ・183 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・作成済み（2021 年 2 月提出） ・調査終了 3 ヵ月後
CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査	11 例	40 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	・2019 年 6 月より実施中 ・11 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	調査終了 3 ヵ月後
全身性強皮症における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	・作成済み（2021 年 5 月提出）
全身性強皮症における一般使用成績調査	0 例	400 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	2022 年 3 月より実施中	調査終了 3 ヵ月後

表 2.7.4.6.1.1-2　医薬品安全性監視活動の実施状況（「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）」承認以降）（続き）

追加の医薬品安全性監視活動					
追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査	0 例	125 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	2022 年 6 月より実施中	調査終了 3 ヵ月後
NMOSD における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2023 年 1 月提出）
NMOSD における特定使用成績調査	該当せず	200 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	2022 年 12 月より実施中	調査終了 3 ヵ月後

略語：ABOi, ABO 血液型不適合; CLL, 慢性リンパ性白血病; NS, ネフローゼ症候群; RMP, 医薬品リスク管理計画書; NMOSD, 視神経脊髄炎スペクトラム障害。

また、ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する使用成績調査の総括報告書（5.3.6-2 参照）が 2022 年 5 月に作成されており、その概要は以下のとおりであった。

＜患者背景／投与状況＞

- 年齢は 15 歳未満が 2.3%（9/400 例）、65 歳以上が 15.5%（62/400 例）。
- 移植前本薬投与回数は 1 回が 58.8%（230/391 例）、2 回が 41.2%（161/391 例）。
- CMV 感染症ハイリスク（ドナーCMV 抗体陽性／レシピエント CMV 抗体陰性）該当は 10.5%（42/400 例）。
- 主な合併症（症例割合 15%以上）は、高血圧 64.3%（257/400 例）、高尿酸血症 25.3%（101/400 例）、糖尿病 17.3%（69/400 例）。

＜副作用発現状況＞

- 副作用発現割合は 46.5%（186/400 例、404 件）。
- 主な副作用（発現割合 5%以上）は、CMV 感染 11.3%（45/400 例）、CMV 血症 8.0%（32/400 例）、好中球数減少 5.8%（23/400 例）。
- MedDRA/J SOC（器官別大分類）毎の副作用発現割合は、「感染症及び寄生虫症」が 31.3%（125/400 例）と最も多く、次いで「血液およびリンパ系障害」が 11.8%（47/400 例）。
- 重篤な副作用発現割合は 16.0%（64/400 例、91 件）。
- 主な重篤な副作用（発現例数 5 例以上）は、CMV 感染 2.3%（9/400 例）、好中球数減少 2.0%（8/400 例）、CMV 血症 1.3%（5/400 例、入院加療例のため、重篤判定）、好中球数減少 1.3%（5/400 例）。
- 3 例の死亡例が認められ、うち 1 例は本薬投与および移植から約 3 ヵ月後に急性冠動脈症候群で死亡した。心筋梗塞、冠動脈バイパス手術の既往歴や脱水の影響が指摘されており、本薬との関連を積極的に疑うものではなかった。他の 2 例（脳出血、溺死）については、本薬との関連が否定された。

＜infusion reaction 発現状況＞

- infusion reaction の発現割合は 3.8%（15/400 例、23 件）で、非重篤 23 件であった。

＜感染症発現状況＞

- 本薬との関連が否定できない感染症の発現割合は 33.5%（134/400 例、203 件）、重篤な感染症の発現割合は 11.5%（46/400 例、60 件）、Grade3/4 の感染症発現割合は 7.8%（31/400 例、42 件）。
- 起因病原体別では CMV が 22.0%（88/400 例）と最も多く認められ、次いで BK ウイルス 3.3%（13/400 例）、水痘帯状疱疹ウイルス 2.8%（11/400 例）の順であった。
- 転帰は回復／軽快が 130 例、未回復が 3 例（BK ウイルス）、不明が 1 例（BK ウイルス）。

＜B 型肝炎ウイルス検査状況と再活性化状況＞

- HBV キャリアへの投与が 1.0%（4/400 例）、HBV 既往感染例への投与が 14.5%（58/400 例）。
- HBV 既往感染（HBc 抗体単独陽性例）からの HBV 陽転化を 1 例で認めた。本症例は陽転化確認後に核酸アナログが投与され、回復した。
- HBV マーカー（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）いずれかの未測定による HBV 感染状態不明例が 12.8%（51/400 例）。

＜血球減少発現状況＞

- 本薬との関連が否定できない重篤な血球減少の発現割合は 4.0% （16/400 例、19 件）であった。転帰は回復／軽快が 15 例、転帰不明が 1 例（好中球数減少）。
- 好中球数減少の遷延を 3.5%（14/400 例）で認め、この内 2 例で重篤な感染症の発現を認めた。
- 遅発性好中球数減少を 8.8% （35/400 例）で認め、この内 7 例で重篤な感染症の発現を認めた。

＜有効性＞

ABMR が認められなかった症例の割合（以下、ABMR 無発現割合）、移植臓器生着割合、生存割合、拒絶反応（ABMR を除く）が認められなかった症例の割合（以下、拒絶反応無発現割合）について、カプランマイヤー法により算出した。

- ABMR 無発現割合は、移植 4 週時点で 94.4%（95%信頼区間（confidence interval、以下、CI）：91.6～96.3）、移植 24 週時点で 93.6%（95%CI：90.7～95.6）であった。
- 移植臓器生着割合は、移植 24 週時点及び移植 48 週時点のいずれも 98.5%（95%CI：96.6～99.3）であった。
- 生存割合は、移植 24 週時点及び移植 48 週時点のいずれも 99.2%（95%CI：97.6～99.8）であった。
- 拒絶反応（ABMR を除く）無発現割合は、移植 24 週時点で 91.0%（95%CI：87.7～93.4）、移植 48 週時点で 89.1%（95% CI ： 85.6～91.9）であった。

2.7.4.6.2 再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置

2011 年 9 月 15 日付けの再審査申請以降に入手した副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告をもって、安全性確保措置が必要な事象等は認めなかった。

2.7.4.6.3 定期的安全性最新報告書

2.7.4.6.3.1 定期的安全性最新報告書の概要

本薬の定期的ベネフィット・リスク評価報告（[redacted] 版、Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、以下、PBRER）/定期的安全性最新報告書（[redacted] 版、Periodic Safety Update Report、PSUR）について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの期間を対象とした報告（No. 1117927、

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データロック、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）の概要を示す（5.3.6-1 参照）。本薬の開発国際誕生日（Development International Birth Date、DIBD）は 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、国際誕生日（International Birth Date、以下、IBD）は 1997 年 11 月 26 日である。

本 PBRER には、[redacted]社及び[redacted]社、並びにビジネスパートナーである、[redacted]社（米国）、[redacted]社（米国）、全薬工業株式会社（日本）、[redacted]（米国）、[redacted]社（米国）、[redacted]社（ウクライナ）、[redacted]社（インドネシア）からの本薬に関するベネフィット・リスクに関する臨床、非臨床、科学及び他の情報による解析が含まれる。

本 PBRER の報告期間において、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]

本 PBRER のデータロック時点の企業中核データシート（Core Data Sheet、以下、CDS）は[redacted]版であり、以下の効能又は効果に対して承認されている。

- 成人患者の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin's lymphoma、以下、B-NHL）（初回承認：1997 年 11 月 26 日、米国）
- 成人患者の関節リウマチ（rheumatoid arthritis、以下、RA）（初回承認：2006 年 2 月 28 日、米国）
- 成人患者の慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）（初回承認：2009 年 2 月 23 日、欧州）
- 成人患者の多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis、以下、GPA）又は顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis、以下、MPA）（初回承認：2011 年 4 月 19 日、米国）
- 成人患者の天疱瘡（pemphigus vulgaris、以下、PV）（初回承認：2018 年 6 月 7 日、米国）
- 小児患者の GPA、MPA（初回承認：2019 年 9 月 27 日、米国）
- 小児患者の B-NHL（初回承認：2020 年 3 月 3 日、欧州）

データロック時点において 137 ヵ国で承認されており、IBD（1997 年 11 月 26 日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに約 766 万回投与されている。

1. 市販後の製品使用に関連する安全性上の措置

[redacted]

2. 知見及びリスクの評価

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.　結論

[redacted]

2.7.4.6.4 市販後データの結論

リツキサン点滴静注 100mg、500mg の再審査期間中、また再審査終了後から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの市販後安全性情報を検討した結果、本薬に関して安全性確保措置が必要な事象はないと考えられた。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現例数・発現割合（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-4　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現件数（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-5　IDEC-C2B8-T2 試験の発現時期別の有害事象の発現　SOC 別の有害事象の　発現状況（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-6　IDEC-C2B8-T2 試験の発現時期別の有害事象の発現　10%以上の被験者に発現した有害事象（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-7　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合　〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-8　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕
付録 2.7.4.7-9　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合　〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-10 IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）
付録 2.7.4.7-11 IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=28）
付録 2.7.4.7-12 IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=28）
付録 2.7.4.7-13 IDEC-C2B8-T3 試験の薬物有害反応の発現例数・発現割合（SAS　N=28）
付録 2.7.4.7-14 IDEC-C2B8-T3 試験の薬物有害反応の発現件数（SAS　N=28）

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1] 1	2	3	4	5	合計[*1] Grade3-5	全 Grade
全有害事象		3 (12.5%)	4 (16.7%)	16 (66.7%)	1 (4.2%)	0	17 (70.8%)	24 (100.0%)
胃腸障害		12 (50.0%)	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	21 (87.5%)
	下痢	9 (37.5%)	3 (12.5%)	0	0	0	0	12 (50.0%)
	嘔吐	10 (41.7%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	12 (50.0%)
	悪心	8 (33.3%)	0	0	0	0	0	8 (33.3%)
	口内炎	4 (16.7%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	7 (29.2%)
	腹痛	5 (20.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	便秘	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	齲歯	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	痔核	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	上腹部痛	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	腹部不快感	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	後腹膜出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	胃腸障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	下腹部痛	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	歯周病	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	直腸炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	軟便	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腹部膨満	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	肛門紅斑	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		7 (29.2%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	13 (54.2%)
	発熱	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	5 (20.8%)
	疼痛	0	3 (12.5%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	倦怠感	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	浮腫	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	末梢性浮腫	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	異常感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	胸痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
感染症および寄生虫症		5 (20.8%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	12 (50.0%)
	尿路感染	1 (4.2%)	5 (20.8%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	腎盂腎炎	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	口腔ヘルペス	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	歯周炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	爪の皮膚糸状菌症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	アデノウイルス感染	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	急性腎盂腎炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	インフルエンザ	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	CMV 感染	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	医療機器関連感染	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	上咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	帯状疱疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	中耳炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	麦粒腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	蜂巣炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	膀胱炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
肝胆道系障害		0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	肝障害	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	肝機能異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	胆嚢ポリープ	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
眼障害		2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	アレルギー性結膜炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	糖尿病網膜症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害		8 (33.3%)	4 (16.7%)	0	0	0	0	12 (50.0%)
	背部痛	6 (25.0%)	4 (16.7%)	0	0	0	0	10 (41.7%)
	関節周囲炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	関節痛	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害		1 (4.2%)	4 (16.7%)	6 (25.0%)	0	0	6 (25.0%)	11 (45.8%)
	貧血	1 (4.2%)	3 (12.5%)	6 (25.0%)	0	0	6 (25.0%)	10 (41.7%)
	腎性貧血	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
血管障害		1 (4.2%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	4 (16.7%)	7 (29.2%)
	高血圧	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	4 (16.7%)
	リンパ嚢腫	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	動脈瘤破裂	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	低血圧	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	末梢血管塞栓症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	咳嗽	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	口腔咽頭不快感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	湿性咳嗽	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
傷害、中毒および処置合併症		7 (29.2%)	3 (12.5%)	7 (29.2%)	0	0	7 (29.2%)	17 (70.8%)
	処置による疼痛	7 (29.2%)	0	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	11 (45.8%)
	創合併症	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	処置後出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	尿管損傷	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腹膜透析合併症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腱断裂	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	手骨折	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	術後貧血	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	処置後ドレーン排液持続	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腎被膜下血腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	節足動物刺傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	創傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮下血腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚擦過傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
心臓障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	心不全	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頻脈	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
神経系障害		5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	7 (29.2%)
	頭痛	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	振戦	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	起立不耐性	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	脳血管収縮	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
腎および尿路障害		8 (33.3%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	11 (45.8%)
	血尿	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	3 (12.5%)
	蛋白尿	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	尿閉	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腎機能障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腎血管障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	水腎症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頻尿	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害		0 (0.0%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	月経中間期出血	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	会陰痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	不規則月経	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	卵巣嚢胞	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
精神障害		5 (20.8%)	0	0	0	0	0	5 (20.8%)
	不眠症	5 (20.8%)	0	0	0	0	0	5 (20.8%)

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
代謝および栄養障害		5 (20.8%)	2 (8.3%)	6 (25.0%)	0	0	6 (25.0%)	13 (54.2%)
	低カルシウム血症	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	5 (20.8%)
	高血糖	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	4 (16.7%)
	高脂血症	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	高カリウム血症	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	糖尿病	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	高尿酸血症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	脱水	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	低アルブミン血症	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	低カリウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	高コレステロール血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	脂質異常症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	食欲減退	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	低マグネシウム血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	低血糖	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害		8 (33.3%)	5 (20.8%)	0	0	0	0	13 (54.2%)
	そう痒症	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	7 (29.2%)
	蕁麻疹	4 (16.7%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	ざ瘡	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	湿疹	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頭部粃糠疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	発疹	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚乾燥	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚腫瘤	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚剥脱	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
免疫系障害		0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	アナフィラキシーショック	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	過敏症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
臨床検査		2 (8.3%)	7 (29.2%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	12 (50.0%)
	白血球数減少	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	CMV 検査陽性	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	好中球数減少	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	ALT 増加	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	AST 増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血圧低下	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血小板数減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血中尿酸増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	脂質異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	前立腺特異性抗原増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	体重増加	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	尿量減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.2-1

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		195	83	41	1	0	42	320
胃腸障害		67	11	3	0	0	3	81
	悪心	8	0	0	0	0	0	8
	胃腸障害	1	0	0	0	0	0	1
	下腹部痛	1	0	0	0	0	0	1
	下痢	12	3	0	0	0	0	15
	後腹膜出血	0	0	1	0	0	1	1
	口内炎	7	2	1	0	0	1	10
	歯周病	1	0	0	0	0	0	1
	痔核	1	1	0	0	0	0	2
	上腹部痛	2	0	0	0	0	0	2
	直腸炎	2	0	0	0	0	0	2
	軟便	0	1	0	0	0	0	1
	腹痛	5	1	0	0	0	0	6
	腹部不快感	3	0	0	0	0	0	3
	腹部膨満	0	1	0	0	0	0	1
	便秘	5	0	0	0	0	0	5
	嘔吐	17	2	0	0	0	0	19
	肛門紅斑	1	0	0	0	0	0	1
	齲歯	1	0	1	0	0	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態		10	6	1	0	0	1	17
	異常感	1	0	0	0	0	0	1
	胸痛	0	1	0	0	0	0	1
	倦怠感	1	1	0	0	0	0	2
	発熱	4	1	1	0	0	1	6
	浮腫	2	0	0	0	0	0	2
	末梢性浮腫	2	0	0	0	0	0	2
	疼痛	0	3	0	0	0	0	3

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
感染症および寄生虫症		13	9	6	0	0	6	28
	アデノウイルス感染	0	0	1	0	0	1	1
	インフルエンザ	0	1	0	0	0	0	1
	サイトメガロウイルス感染	1	0	0	0	0	0	1
	医療機器関連感染	0	1	0	0	0	0	1
	急性腎盂腎炎	0	0	3	0	0	3	3
	口腔ヘルペス	2	0	0	0	0	0	2
	歯周炎	1	1	0	0	0	0	2
	上咽頭炎	1	0	0	0	0	0	1
	腎盂腎炎	0	1	2	0	0	2	3
	帯状疱疹	1	0	0	0	0	0	1
	中耳炎	1	0	0	0	0	0	1
	爪の皮膚糸状菌症	2	0	0	0	0	0	2
	尿路感染	1	5	0	0	0	0	6
	麦粒腫	1	0	0	0	0	0	1
	蜂巣炎	1	0	0	0	0	0	1
	膀胱炎	1	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害		1	2	1	0	0	1	4
	肝機能異常	0	1	0	0	0	0	1
	肝障害	0	1	1	0	0	1	2
	胆嚢ポリープ	1	0	0	0	0	0	1
眼障害		2	0	0	0	0	0	2
	アレルギー性結膜炎	1	0	0	0	0	0	1
	糖尿病網膜症	1	0	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害		8	4	0	0	0	0	12
	関節周囲炎	1	0	0	0	0	0	1
	関節痛	1	0	0	0	0	0	1
	背部痛	6	4	0	0	0	0	10
血液およびリンパ系障害		2	4	6	0	0	6	12
	腎性貧血	0	1	0	0	0	0	1
	貧血	2	3	6	0	0	6	11
血管障害		1	3	3	1	0	4	8
	リンパ嚢腫	0	0	1	0	0	1	1
	高血圧	0	2	2	0	0	2	4
	低血圧	1	0	0	0	0	0	1
	動脈瘤破裂	0	0	0	1	0	1	1
	末梢血管塞栓症	0	1	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	2	0	0	0	0	5
	咳嗽	1	2	0	0	0	0	3
	口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	1
	湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0	1

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
傷害、中毒および処置合併症		14	5	8	0	0	8	27
	手骨折	0	1	0	0	0	0	1
	術後貧血	0	1	0	0	0	0	1
	処置による疼痛	8	0	4	0	0	4	12
	処置後ドレーン排液持続	0	1	0	0	0	0	1
	処置後出血	0	0	1	0	0	1	1
	腎被膜下血腫	1	0	0	0	0	0	1
	節足動物刺傷	2	0	0	0	0	0	2
	創合併症	0	2	0	0	0	0	2
	創傷	1	0	0	0	0	0	1
	尿管損傷	0	0	1	0	0	1	1
	皮下血腫	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚擦過傷	1	0	0	0	0	0	1
	腹膜透析合併症	0	0	1	0	0	1	1
	腱断裂	0	0	1	0	0	1	1
心臓障害		1	1	0	0	0	0	2
	心不全	0	1	0	0	0	0	1
	頻脈	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害		11	3	0	0	0	0	14
	起立不耐性	2	0	0	0	0	0	2
	振戦	2	0	0	0	0	0	2
	頭痛	7	2	0	0	0	0	9
	脳血管収縮	0	1	0	0	0	0	1
腎および尿路障害		9	2	1	0	0	1	12
	血尿	3	0	0	0	0	0	3
	腎機能障害	0	1	0	0	0	0	1
	腎血管障害	1	0	0	0	0	0	1
	水腎症	1	0	0	0	0	0	1
	巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1	0	0	1	1
	蛋白尿	2	0	0	0	0	0	2
	尿閉	1	1	0	0	0	0	2
	頻尿	1	0	0	0	0	0	1
生殖系および乳房障害		3	2	0	0	0	0	5
	会陰痛	0	1	0	0	0	0	1
	月経中間期出血	1	1	0	0	0	0	2
	不規則月経	1	0	0	0	0	0	1
	卵巣嚢胞	1	0	0	0	0	0	1
精神障害		5	0	0	0	0	0	5
	不眠症	5	0	0	0	0	0	5

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-T2 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
代謝および栄養障害		19	9	7	0	0	7	35
	高カリウム血症	2	1	0	0	0	0	3
	高コレステロール血症	1	0	0	0	0	0	1
	高血糖	0	1	3	0	0	3	4
	高脂血症	3	0	1	0	0	1	4
	高尿酸血症	2	0	0	0	0	0	2
	脂質異常症	0	1	0	0	0	0	1
	食欲減退	1	0	0	0	0	0	1
	脱水	2	1	0	0	0	0	3
	低アルブミン血症	0	3	0	0	0	0	3
	低カリウム血症	0	0	1	0	0	1	1
	低カルシウム血症	4	0	1	0	0	1	5
	低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	1	1
	低マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	1
	低血糖	2	0	0	0	0	0	2
	糖尿病	1	2	0	0	0	0	3
皮膚および皮下組織障害		19	5	0	0	0	0	24
	ざ瘡	1	0	0	0	0	0	1
	そう痒症	7	1	0	0	0	0	8
	湿疹	0	1	0	0	0	0	1
	頭部粃糠疹	1	0	0	0	0	0	1
	発疹	0	1	0	0	0	0	1
	皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚腫瘤	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚剥脱	0	1	0	0	0	0	1
	蕁麻疹	8	1	0	0	0	0	9
免疫系障害		0	1	1	0	0	1	2
	アナフィラキシーショック	0	0	1	0	0	1	1
	過敏症	0	1	0	0	0	0	1
臨床検査		7	14	4	0	0	4	25
	AST 増加	1	0	0	0	0	0	1
	ALT 増加	1	1	0	0	0	0	2
	CMV 検査陽性	2	4	0	0	0	0	6
	血圧低下	1	0	0	0	0	0	1
	血小板数減少	0	1	0	0	0	0	1
	血中尿酸増加	1	0	0	0	0	0	1
	好中球数減少	0	1	2	0	0	2	3
	脂質異常	0	1	0	0	0	0	1
	前立腺特異性抗原増加	1	0	0	0	0	0	1
	体重増加	0	1	0	0	0	0	1
	尿量減少	0	1	0	0	0	0	1
	白血球数減少	0	4	2	0	0	2	6

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 件数
参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.2-2

付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現例数・発現割合（SAS　N=24）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		4 (16.7%)	5 (20.8%)	9 (37.5%)	0	0	9 (37.5%)	18 (75.0%)
胃腸障害		2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	下痢	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	4 (16.7%)
	嘔吐	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	3 (12.5%)
	悪心	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	齲歯	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	歯周病	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	軟便	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (8.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	発熱	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	倦怠感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症		5 (20.8%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	12 (50.0%)
	尿路感染	1 (4.2%)	5 (20.8%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	腎盂腎炎	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	口腔ヘルペス	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	歯周炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	爪の皮膚糸状菌症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	アデノウイルス感染	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	急性腎盂腎炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	インフルエンザ	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	CMV 感染	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	医療機器関連感染	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	上咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	帯状疱疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	中耳炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	麦粒腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	蜂巣炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	膀胱炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
肝胆道系障害		0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	肝障害	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0%)	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	3 (12.5%)
	貧血	0	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	3 (12.5%)
血管障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	高血圧	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	低血圧	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	末梢血管塞栓症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	咳嗽	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
神経系障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	頭痛	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
腎および尿路障害		0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	蛋白尿	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	尿閉	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現例数・発現割合（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade*1					合計*1	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
代謝および栄養障害		2 (8.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	低カリウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	高カリウム血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	高コレステロール血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	食欲減退	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害		1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	そう痒症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
臨床検査		2 (8.3%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	9 (37.5%)
	白血球数減少	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	CMV 検査陽性	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	好中球数減少	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	AST 増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	ALT 増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血小板数減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.2-3

付録 2.7.4.7-4　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現件数（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		38	27	18	0	0	18	83
胃腸障害		11	2	1	0	0	1	14
	悪心	2	0	0	0	0	0	2
	下痢	4	1	0	0	0	0	5
	歯周病	1	0	0	0	0	0	1
	軟便	0	1	0	0	0	0	1
	嘔吐	4	0	0	0	0	0	4
	齲歯	0	0	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2	1	1	0	0	1	4
	倦怠感	1	0	0	0	0	0	1
	発熱	1	1	1	0	0	1	3
感染症および寄生虫症		13	9	6	0	0	6	28
	アデノウイルス感染	0	0	1	0	0	1	1
	インフルエンザ	0	1	0	0	0	0	1
	サイトメガロウイルス感染	1	0	0	0	0	0	1
	医療機器関連感染	0	1	0	0	0	0	1
	急性腎盂腎炎	0	0	3	0	0	3	3
	口腔ヘルペス	2	0	0	0	0	0	2
	歯周炎	1	1	0	0	0	0	2
	上咽頭炎	1	0	0	0	0	0	1
	腎盂腎炎	0	1	2	0	0	2	3
	帯状疱疹	1	0	0	0	0	0	1
	中耳炎	1	0	0	0	0	0	1
	爪の皮膚糸状菌症	2	0	0	0	0	0	2
	尿路感染	1	5	0	0	0	0	6
	麦粒腫	1	0	0	0	0	0	1
	蜂巣炎	1	0	0	0	0	0	1
	膀胱炎	1	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害		0	0	1	0	0	1	1
	肝障害	0	0	1	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害		1	0	3	0	0	3	4
	貧血	1	0	3	0	0	3	4
血管障害		1	2	1	0	0	1	4
	高血圧	0	1	1	0	0	1	2
	低血圧	1	0	0	0	0	0	1
	末梢血管塞栓症	0	1	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	1	0	0	0	0	1
	咳嗽	0	1	0	0	0	0	1
神経系障害		1	1	0	0	0	0	2
	頭痛	1	1	0	0	0	0	2
腎および尿路障害		1	1	0	0	0	0	2
	蛋白尿	1	0	0	0	0	0	1
	尿閉	0	1	0	0	0	0	1

付録 2.7.4.7-4　IDEC-C2B8-T2 試験の薬物有害反応の発現件数（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
代謝および栄養障害		3	0	1	0	0	1	4
	高カリウム血症	1	0	0	0	0	0	1
	高コレステロール血症	1	0	0	0	0	0	1
	食欲減退	1	0	0	0	0	0	1
	低カリウム血症	0	0	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害		1	0	0	0	0	0	1
	そう痒症	1	0	0	0	0	0	1
臨床検査		4	10	4	0	0	4	18
	AST 増加	1	0	0	0	0	0	1
	ALT 増加	1	0	0	0	0	0	1
	CMV 検査陽性	2	4	0	0	0	0	6
	血小板数減少	0	1	0	0	0	0	1
	好中球数減少	0	1	2	0	0	2	3
	白血球数減少	0	4	2	0	0	2	6

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 件数

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.2-4

付録 2.7.4.7-5　IDEC-C2B8-T2 試験の発現時期別の有害事象の発現　SOC 別の有害事象の発現状況（SAS　N=24）

時期	本薬投与日から移植当日の移植前検査前まで		移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで		移植前検査後から移植 12 週後 Visit の前日まで		移植 12 週後 Visit から移植 24 週後 Visit の前日まで		移植 24 週後 Visit から移植 36 週後 Visit の前日まで		移植 36 週後 Visit から移植 48 週後 Visit まで	
SOC (MedDRA/J Ver24.0)	例数（割合）	件数	例数（割合）	件数	例数（割合）	件数	例数（割合）	件数	例数（割合）	件数	例数（割合）	件数
全 Grade												
全有害事象	22 (91.7%)	80	22 (91.7%)	240	22 (91.7%)	147	15 (62.5%)	37	13 (54.2%)	29	13 (54.2%)	27
胃腸障害	-	-	17 (70.8%)	51	14 (58.3%)	30	7 (29.2%)	11	4 (16.7%)	6	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	11 (45.8%)	13	-	-	-	-	2 (8.3%)	2	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	12 (50.0%)	27	8 (33.3%)	11	3 (12.5%)	4	3 (12.5%)	6	-	-
肝胆道系障害	1 (4.2%)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	2 (8.3%)	2	10 (41.7%)	10	10 (41.7%)	10	-	-	4 (16.7%)	4	-	-
血管障害	3 (12.5%)	3	4 (16.7%)	5	4 (16.7%)	5	-	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	2 (8.3%)	2	16 (66.7%)	25	15 (62.5%)	19	-	-	-	-	2 (8.3%)	3
腎および尿路障害	-	-	11 (45.8%)	12	9 (37.5%)	9	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	8 (33.3%)	10	12 (50.0%)	25	8 (33.3%)	15	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	2(8.3%)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	11 (45.8%)	22	8 (33.3%)	11	4 (16.7%)	5	-	-	-	-
Grade3-5												
全有害事象	7 (29.2%)	8	14 (58.3%)	34	11 (45.8%)	22	4 (16.7%)	6	4 (16.7%)	5	1 (4.2%)	1
胃腸障害	-	-	3 (12.5%)	3	1 (4.2%)	1	1 (4.2%)	1	1 (4.2%)	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (4.2%)	1	-	-	-	-	1 (4.2%)	1	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	2 (8.3%)	6	2 (8.3%)	2	1 (4.2%)	2	1 (4.2%)	2	-	-
肝胆道系障害	1 (4.2%)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	2 (8.3%)	2	4 (16.7%)	4	4 (16.7%)	4	-	-	1 (4.2%)	1	-	-
血管障害	1 (4.2%)	1	3 (12.5%)	3	3 (12.5%)	3	-	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1	6 (25.0%)	7	5 (20.8%)	6	-	-	-	-	1 (4.2%)	1
腎および尿路障害	-	-	1 (4.2%)	1	1 (4.2%)	1	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	2 (8.3%)	2	4 (16.7%)	5	3 (12.5%)	4	-	-	-	-	-	-
免疫系障害	1 (4.2%)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	3 (12.5%)	4	1 (4.2%)	1	3 (12.5%)	3	-	-	-	-

略語：MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-1

付録 2.7.4.7-6　IDEC-C2B8-T2 試験の発現時期別の有害事象の発現　10%以上の被験者に発現した有害事象（SAS　N=24）

時期		本薬投与日から移植当日の移植前検査前まで	移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで	移植前検査後から移植 12 週後 Visit の前日まで	移植 12 週後 Visit から移植 24 週後 Visit の前日まで[*1]	移植 24 週後 Visit から移植 36 週後 Visit の前日まで[*1]	移植 24 週後 Visit から移植 36 週後 Visit の前日まで[*1]
SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	例数（割合）	例数（割合）	例数（割合）	例数（割合）	例数（割合）	例数（割合）
全 Grade							
胃腸障害	悪心	4 (16.7%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	-	-	-
	下痢	5 (20.8%)	8 (33.3%)	7 (29.2%)	-	-	-
	口内炎	-	7 (29.2%)	4 (16.7%)	-	-	-
	腹痛	-	4 (16.7%)		-	-	-
	便秘	-	4 (16.7%)	4 (16.7%)	-	-	-
	嘔吐	9 (37.5%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	-	-	-
一般・全身障害および投与 部位の状態	発熱	-	4 (16.7%)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	尿路感染	-	6 (25.0%)	3 (12.5%)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4 (16.7%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	-	-	-
血液およびリンパ系障害	貧血	-	9 (37.5%)	9 (37.5%)	-	-	-
血管障害	高血圧	-	3 (12.5%)		-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	-	3 (12.5%)	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	-	11 (45.8%)	11 (45.8%)	-	-	-
腎および尿路障害	血尿	-	3 (12.5%)	3 (12.5%)	-	-	-
神経系障害	頭痛	-	3 (12.5%)		-	-	-
精神障害	不眠症	3 (12.5%)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	低カルシウム血症	4 (16.7%)	-	-	-	-	-
	高血糖	-	3 (12.5%)	3 (12.5%)	-	-	-
	高脂血症	-	4 (16.7%)		-	-	-
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	6 (25.0%)	-	-	-	-	-
	蕁麻疹	5 (20.8%)	-	-	-	-	-
臨床検査	CMV 検査陽性	-	3 (12.5%)	3 (12.5%)	-	-	-
	白血球数減少	-	4 (16.7%)	-	-	-	-
Grade3-5							
胃腸障害	口内炎	-	1 (4.2%)	-	-	-	-
	発熱	-	1 (4.2%)	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	貧血	-	4 (16.7%)	4 (16.7%)	-	-	-
血管障害	高血圧	-	2 (8.3%)		-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	-	4 (16.7%)	4 (16.7%)	-	-	-
代謝および栄養障害	高血糖	-	2 (8.3%)	2 (8.3%)	-	-	-
	高脂血症	-	1 (4.2%)	-	-	-	-
臨床検査	白血球数減少	-	1 (4.2%)	-	-	-	-

略語: CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 発現割合が 10%を超える事象は認めなかった。

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-2

付録 2.7.4.7-7　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1] 1	2	3	4	5	合計[*1] Grade3-5	全 Grade
全有害事象		8 (33.3%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0	7 (29.2%)	22 (91.7%)
胃腸障害		14 (58.3%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	16 (66.7%)
	嘔吐	8 (33.3%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	9 (37.5%)
	下痢	4 (16.7%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	悪心	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	腹痛	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	腹部不快感	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	胃腸障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	直腸炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	軟便	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	肛門紅斑	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	齲歯	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	倦怠感	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	発熱	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	疼痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症		1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	中耳炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
肝胆道系障害		0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	肝障害	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害		4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	背部痛	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
血液およびリンパ系障害		0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	貧血	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
血管障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	動脈瘤破裂	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	高血圧	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	低血圧	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症		1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	腹膜透析合併症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	創傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
神経系障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	頭痛	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	脳血管収縮	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
精神障害		3 (12.5%)	0	0	0	0	0	3 (12.5%)
	不眠症	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	3 (12.5%)

付録 2.7.4.7-7　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1] 1	2	3	4	5	合計[*1] Grade3-5	全 Grade
全有害事象		8 (33.3%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0	7 (29.2%)	22 (91.7%)
代謝および栄養障害		5 (20.8%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	8 (33.3%)
	低カルシウム血症	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	高カリウム血症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	高血糖	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	低カリウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	低血糖	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	糖尿病	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害		8 (33.3%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	10 (41.7%)
	そう痒症	5 (20.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	蕁麻疹	4 (16.7%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
免疫系障害		0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	アナフィラキシーショック	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	過敏症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
臨床検査		1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	血圧低下	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血小板数減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	白血球数減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

略語: MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-3

付録 2.7.4.7-8　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		58	14	7	1	0	8	80
胃腸障害		27	3	0	0	0	0	30
	嘔吐	11	1	0	0	0	0	12
	下痢	4	1	0	0	0	0	5
	悪心	4	0	0	0	0	0	4
	腹痛	2	0	0	0	0	0	2
	腹部不快感	2	0	0	0	0	0	2
	胃腸障害	1	0	0	0	0	0	1
	直腸炎	1	0	0	0	0	0	1
	軟便	0	1	0	0	0	0	1
	肛門紅斑	1	0	0	0	0	0	1
	齲歯	1	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2	2	0	0	0	0	4
	倦怠感	1	1	0	0	0	0	2
	発熱	1	0	0	0	0	0	1
	疼痛	0	1	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症		1	0	0	0	0	0	1
	中耳炎	1	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害		0	0	1	0	0	1	1
	肝障害	0	0	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害		4	0	0	0	0	0	4
	背部痛	4	0	0	0	0	0	4
血液およびリンパ系障害		0	0	2	0	0	2	2
	貧血	0	0	2	0	0	2	2
血管障害		1	1	0	1	0	1	3
	動脈瘤破裂	0	0	0	1	0	1	1
	高血圧	0	1	0	0	0	0	1
	低血圧	1	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症		1	0	1	0	0	1	2
	腹膜透析合併症	0	0	1	0	0	1	1
	創傷	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害		1	2	0	0	0	0	3
	頭痛	1	1	0	0	0	0	2
	脳血管収縮	0	1	0	0	0	0	1
精神障害		3	0	0	0	0	0	3
	不眠症	3	0	0	0	0	0	3

付録 2.7.4.7-8　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔IDEC-C2B8 投与日から移植当日の移植前検査前まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
代謝および栄養障害		7	1	2	0	0	2	10
	低カルシウム血症	4	0	0	0	0	0	4
	高カリウム血症	2	0	0	0	0	0	2
	高血糖	0	0	1	0	0	1	1
	低カリウム血症	0	0	1	0	0	1	1
	低血糖	1	0	0	0	0	0	1
	糖尿病	0	1	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害		10	2	0	0	0	0	12
	そう痒症	6	1	0	0	0	0	7
	蕁麻疹	4	1	0	0	0	0	5
免疫系障害		0	1	1	0	0	1	2
	アナフィラキシーショック	0	0	1	0	0	1	1
	過敏症	0	1	0	0	0	0	1
臨床検査		1	2	0	0	0	0	3
	血圧低下	1	0	0	0	0	0	1
	血小板数減少	0	1	0	0	0	0	1
	白血球数減少	0	1	0	0	0	0	1

略語: MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 件数

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-4

付録 2.7.4.7-9　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		2 (8.3%)	6 (25.0%)	14 (58.3%)	0	0	14 (58.3%)	22 (91.7%)
胃腸障害		9 (37.5%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	17 (70.8%)
	下痢	6 (25.0%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	8 (33.3%)
	口内炎	4 (16.7%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	7 (29.2%)
	嘔吐	5 (20.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	悪心	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	腹痛	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	4 (16.7%)
	便秘	4 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (16.7%)
	痔核	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	上腹部痛	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	後腹膜出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	齲歯	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	下腹部痛	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	歯周病	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	直腸炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腹部不快感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腹部膨満	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		7 (29.2%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	11 (45.8%)
	発熱	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	浮腫	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	末梢性浮腫	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	疼痛	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	異常感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	疼痛	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
感染症および寄生虫症		5 (20.8%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	12 (50.0%)
	尿路感染	1 (4.2%)	5 (20.8%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	腎盂腎炎	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	口腔ヘルペス	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	歯周炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	爪の皮膚糸状菌症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	アデノウイルス感染	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	急性腎盂腎炎	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	インフルエンザ	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	CMV 感染	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	医療機器関連感染	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	上咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	帯状疱疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	麦粒腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	蜂巣炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	膀胱炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-9　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		2 (8.3%)	6 (25.0%)	14 (58.3%)	0	0	14 (58.3%)	22 (91.7%)
肝胆道系障害		0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	肝機能異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	肝障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	胆嚢ポリープ	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
眼障害		2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	アレルギー性結膜炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	糖尿病網膜症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害		4 (16.7%)	4 (16.7%)	0	0	0	0	8 (33.3%)
	背部痛	2 (8.3%)	4 (16.7%)	0	0	0	0	6 (25.0%)
	関節周囲炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	関節痛	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害		2 (8.3%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	10 (41.7%)
	貧血	2 (8.3%)	3 (12.5%)	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	9 (37.5%)
	腎性貧血	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
血管障害		0	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	4 (16.7%)
	高血圧	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	3 (12.5%)
	リンパ嚢腫	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	末梢血管塞栓症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	咳嗽	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	口腔咽頭不快感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	湿性咳嗽	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症		7 (29.2%)	3 (12.5%)	6 (25.0%)	0	0	6 (25.0%)	16 (66.7%)
	処置による疼痛	7 (29.2%)	0	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	11 (45.8%)
	創合併症	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	処置後出血	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	尿管損傷	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腱断裂	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	手骨折	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	術後貧血	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	処置後ドレーン排液持続	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腎被膜下血腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	節足動物刺傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮下血腫	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚擦過傷	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
心臓障害		1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	心不全	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頻脈	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-9　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		2 (8.3%)	6 (25.0%)	14 (58.3%)	0	0	14 (58.3%)	22 (91.7%)
神経系障害		4 (16.7%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	5 (20.8%)
	頭痛	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	振戦	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	起立不耐性	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
腎および尿路障害		8 (33.3%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	11 (45.8%)
	血尿	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	3 (12.5%)
	蛋白尿	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	尿閉	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	腎機能障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	腎血管障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	水腎症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頻尿	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害		0 (0.0%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	月経中間期出血	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	会陰痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	不規則月経	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	卵巣嚢胞	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
精神障害		2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	不眠症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
代謝および栄養障害		7 (29.2%)	1 (4.2%)	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	12 (50.0%)
	高脂血症	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	高血糖	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	3 (12.5%)
	高尿酸血症	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
	脱水	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	低アルブミン血症	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	糖尿病	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	低カルシウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	高カリウム血症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	高コレステロール血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	脂質異常症	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	食欲減退	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	低マグネシウム血症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	低血糖	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)

付録 2.7.4.7-9　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現例数・発現割合〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade*1					合計*1	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
皮膚および皮下組織障害		4 (16.7%)	3 (12.5%)	0	0	0	0	7 (29.2%)
	ざ瘡	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	そう痒症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	湿疹	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	頭部粃糠疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	発疹	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚乾燥	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚腫瘤	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	皮膚剥脱	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	蕁麻疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
臨床検査		2 (8.3%)	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	11 (45.8%)
	白血球数減少	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	4 (16.7%)
	CMV 検査陽性	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	0	3 (12.5%)
	好中球数減少	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	ALT 増加	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
	AST 増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	血中尿酸増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	脂質異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	前立腺特異性抗原増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
	体重増加	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
	尿量減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (4.2%)

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-5

付録 2.7.4.7-10　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		137	69	34	0	0	34	240
胃腸障害		40	8	3	0	0	3	51
	口内炎	7	2	1	0	0	1	10
	下痢	8	2	0	0	0	0	10
	嘔吐	6	1	0	0	0	0	7
	便秘	5	0	0	0	0	0	5
	悪心	4	0	0	0	0	0	4
	腹痛	3	1	0	0	0	0	4
	痔核	1	1	0	0	0	0	2
	上腹部痛	2	0	0	0	0	0	2
	後腹膜出血	0	0	1	0	0	1	1
	齲歯	0	0	1	0	0	1	1
	下腹部痛	1	0	0	0	0	0	1
	歯周病	1	0	0	0	0	0	1
	直腸炎	1	0	0	0	0	0	1
	腹部不快感	1	0	0	0	0	0	1
	腹部膨満	0	1	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		8	4	1	0	0	1	13
	発熱	3	1	1	0	0	1	5
	浮腫	2	0	0	0	0	0	2
	末梢性浮腫	2	0	0	0	0	0	2
	疼痛	0	2	0	0	0	0	2
	異常感	1	0	0	0	0	0	1
	胸痛	0	1	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症		12	9	6	0	0	6	27
	尿路感染	1	5	0	0	0	0	6
	急性腎盂腎炎	0	0	3	0	0	3	3
	腎盂腎炎	0	1	2	0	0	2	3
	口腔ヘルペス	2	0	0	0	0	0	2
	歯周炎	1	1	0	0	0	0	2
	爪の皮膚糸状菌症	2	0	0	0	0	0	2
	アデノウイルス感染	0	0	1	0	0	1	1
	インフルエンザ	0	1	0	0	0	0	1
	CMV 感染	1	0	0	0	0	0	1
	医療機器関連感染	0	1	0	0	0	0	1
	上咽頭炎	1	0	0	0	0	0	1
	帯状疱疹	1	0	0	0	0	0	1
	麦粒腫	1	0	0	0	0	0	1
	蜂巣炎	1	0	0	0	0	0	1
	膀胱炎	1	0	0	0	0	0	1

付録 2.7.4.7-10　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
肝胆道系障害		1	2	0	0	0	0	3
	肝機能異常	0	1	0	0	0	0	1
	肝障害	0	1	0	0	0	0	1
	胆嚢ポリープ	1	0	0	0	0	0	1
眼障害		2	0	0	0	0	0	2
	アレルギー性結膜炎	1	0	0	0	0	0	1
	糖尿病網膜症	1	0	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害		4	4	0	0	0	0	8
	背部痛	2	4	0	0	0	0	6
	関節周囲炎	1	0	0	0	0	0	1
	関節痛	1	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害		2	4	4	0	0	4	10
	貧血	2	3	4	0	0	4	9
	腎性貧血	0	1	0	0	0	0	1
血管障害		0	2	3	0	0	3	5
	高血圧	0	1	2	0	0	2	3
	リンパ嚢腫	0	0	1	0	0	1	1
	末梢血管塞栓症	0	1	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	2	0	0	0	0	5
	咳嗽	1	2	0	0	0	0	3
	口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	1
	湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症		13	5	7	0	0	7	25
	処置による疼痛	8	0	4	0	0	4	12
	節足動物刺傷	2	0	0	0	0	0	2
	創合併症	0	2	0	0	0	0	2
	処置後出血	0	0	1	0	0	1	1
	尿管損傷	0	0	1	0	0	1	1
	腱断裂	0	0	1	0	0	1	1
	手骨折	0	1	0	0	0	0	1
	術後貧血	0	1	0	0	0	0	1
	処置後ドレーン排液持続	0	1	0	0	0	0	1
	腎被膜下血腫	1	0	0	0	0	0	1
	皮下血腫	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚擦過傷	1	0	0	0	0	0	1
心臓障害		1	1	0	0	0	0	2
	心不全	0	1	0	0	0	0	1
	頻脈	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害		10	1	0	0	0	0	11
	頭痛	6	1	0	0	0	0	7
	起立不耐性	2	0	0	0	0	0	2
	振戦	2	0	0	0	0	0	2

付録 2.7.4.7-10　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
腎および尿路障害		9	2	1	0	0	1	12
	血尿	3	0	0	0	0	0	3
	蛋白尿	2	0	0	0	0	0	2
	尿閉	1	1	0	0	0	0	2
	巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1	0	0	1	1
	腎機能障害	0	1	0	0	0	0	1
	腎血管障害	1	0	0	0	0	0	1
	水腎症	1	0	0	0	0	0	1
	頻尿	1	0	0	0	0	0	1
生殖系および乳房障害		3	2	0	0	0	0	5
	月経中間期出血	1	1	0	0	0	0	2
	会陰痛	0	1	0	0	0	0	1
	不規則月経	1	0	0	0	0	0	1
	卵巣嚢胞	1	0	0	0	0	0	1
精神障害		2	0	0	0	0	0	2
	不眠症	2	0	0	0	0	0	2
代謝および栄養障害		12	8	5	0	0	5	25
	高脂血症	3	0	1	0	0	1	4
	高血糖	0	1	2	0	0	2	3
	脱水	2	1	0	0	0	0	3
	低アルブミン血症	0	3	0	0	0	0	3
	高尿酸血症	2	0	0	0	0	0	2
	糖尿病	1	1	0	0	0	0	2
	低カルシウム血症	0	0	1	0	0	1	1
	低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	1	1
	高カリウム血症	0	1	0	0	0	0	1
	高コレステロール血症	1	0	0	0	0	0	1
	脂質異常症	0	1	0	0	0	0	1
	食欲減退	1	0	0	0	0	0	1
	低マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	1
	低血糖	1	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害		9	3	0	0	0	0	12
	蕁麻疹	4	0	0	0	0	0	4
	ざ瘡	1	0	0	0	0	0	1
	そう痒症	1	0	0	0	0	0	1
	湿疹	0	1	0	0	0	0	1
	頭部粃糠疹	1	0	0	0	0	0	1
	発疹	0	1	0	0	0	0	1
	皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚腫瘤	1	0	0	0	0	0	1
	皮膚剥脱	0	1	0	0	0	0	1

付録 2.7.4.7-10　IDEC-C2B8-T2 試験の移植前と移植後の有害事象の発現件数〔移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで〕（SAS　N=24）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
臨床検査		6	12	4	0	0	4	22
	CMV 検査陽性	2	4	0	0	0	0	6
	白血球数減少	0	3	2	0	0	2	5
	好中球数減少	0	1	2	0	0	2	3
	ALT 増加	1	1	0	0	0	0	2
	AST 増加	1	0	0	0	0	0	1
	血中尿酸増加	1	0	0	0	0	0	1
	脂質異常	0	1	0	0	0	0	1
	前立腺特異性抗原増加	1	0	0	0	0	0	1
	体重増加	0	1	0	0	0	0	1
	尿量減少	0	1	0	0	0	0	1

略語: ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェナーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1　件数

参照：5.3.5.2-1-T2　表 12.1.2.3-6

付録 2.7.4.7-11　IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=28）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		6 (21.4%)	12 (42.9%)	4 (14.3%)	0	0	4 (14.3%)	22 (78.6%)
胃腸障害		7 (25.0%)	2 (7.1%)	0	0	0	0	9 (32.1%)
	下痢	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	3 (10.7%)
	口内炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	消化不良	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	腹痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	腹部不快感	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	便秘	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	嘔吐	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	齲歯	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (7.1%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
	倦怠感	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	疼痛	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症		3 (10.7%)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	9 (32.1%)
	上咽頭炎	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0	0	0	0	3 (10.7%)
	結膜炎	0	2 (7.1%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	膀胱炎	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
	インフルエンザ	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	CMV 感染再燃	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	感染性腸炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	毛包炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
眼障害		2 (7.1%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
	眼そう痒症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	結膜出血	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害		1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	背部痛	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	腱炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害		0	0	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
	腎性貧血	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	ほてり	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4 (14.3%)	6 (21.4%)	0	0	0	0	10 (35.7%)
	口腔咽頭不快感	4 (14.3%)	3 (10.7%)	0	0	0	0	7 (25.0%)
	アレルギー性鼻炎	0	3 (10.7%)	0	0	0	0	3 (10.7%)
	喘息	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
耳および迷路障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	耳鳴	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症		1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
	創傷	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	足骨折	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	透析関連合併症	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)

付録 2.7.4.7-11　IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現例数・発現割合（SAS　N=28）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
心臓障害		1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	プリンツメタル狭心症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	浮動性めまい	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
代謝および栄養障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	糖尿病	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
内分泌障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害		4 (14.3%)	2 (7.1%)	0	0	0	0	6 (21.4%)
	発疹	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	皮下出血	2 (7.1%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
	ざ瘡	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	そう痒症	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	毛細血管拡張症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
臨床検査		2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
	ALT 増加	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	血圧低下	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	血中 ALP 増加	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	好中球数減少	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	白血球数減少	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

略語: ALP, アルカリホスファターゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.2.2-1

付録 2.7.4.7-12　IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=28）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		37	23	5	0	0	5	65
胃腸障害		9	2	0	0	0	0	11
	下痢	2	1	0	0	0	0	3
	口内炎	1	1	0	0	0	0	2
	消化不良	1	0	0	0	0	0	1
	腹痛	1	0	0	0	0	0	1
	腹部不快感	1	0	0	0	0	0	1
	便秘	1	0	0	0	0	0	1
	嘔吐	1	0	0	0	0	0	1
	齲歯	1	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2	0	0	0	0	0	2
	倦怠感	1	0	0	0	0	0	1
	疼痛	1	0	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症		4	8	1	0	0	1	13
	上咽頭炎	1	3	0	0	0	0	4
	膀胱炎	1	1	1	0	0	1	3
	結膜炎	0	2	0	0	0	0	2
	インフルエンザ	1	0	0	0	0	0	1
	CMV 感染再燃	1	0	0	0	0	0	1
	感染性腸炎	0	1	0	0	0	0	1
	毛包炎	0	1	0	0	0	0	1
眼障害		2	0	0	0	0	0	2
	眼そう痒症	1	0	0	0	0	0	1
	結膜出血	1	0	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害		1	1	0	0	0	0	2
	背部痛	0	1	0	0	0	0	1
	腱炎	1	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害		0	0	2	0	0	2	2
	腎性貧血	0	0	1	0	0	1	1
	発熱性好中球減少症	0	0	1	0	0	1	1
血管障害		1	0	0	0	0	0	1
	ほてり	1	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	7	0	0	0	0	11
	口腔咽頭不快感	4	3	0	0	0	0	7
	アレルギー性鼻炎	0	3	0	0	0	0	3
	喘息	0	1	0	0	0	0	1
耳および迷路障害		1	0	0	0	0	0	1
	耳鳴	1	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症		1	1	1	0	0	1	3
	創傷	1	0	0	0	0	0	1
	足骨折	0	1	0	0	0	0	1
	透析関連合併症	0	0	1	0	0	1	1

付録 2.7.4.7-12　IDEC-C2B8-T3 試験の有害事象の発現件数（SAS　N=28）（続き）

SOC	PT	Grade[*1]					合計[*1]	
(MedDRA/J Ver24.0)	(MedDRA/J Ver24.0)	1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
心臓障害		1	1	0	0	0	0	2
	プリンツメタル狭心症	1	0	0	0	0	0	1
	大動脈弁閉鎖不全症	0	1	0	0	0	0	1
神経系障害		1	0	0	0	0	0	1
	浮動性めまい	1	0	0	0	0	0	1
代謝および栄養障害		1	0	0	0	0	0	1
	糖尿病	1	0	0	0	0	0	1
内分泌障害		1	0	0	0	0	0	1
	続発性副甲状腺機能亢進症	1	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害		4	3	0	0	0	0	7
	発疹	1	1	0	0	0	0	2
	皮下出血	2	0	0	0	0	0	2
	ざ瘡	0	1	0	0	0	0	1
	そう痒症	0	1	0	0	0	0	1
	毛細血管拡張症	1	0	0	0	0	0	1
臨床検査		4	0	1	0	0	1	5
	ALT 増加	1	0	0	0	0	0	1
	血圧低下	1	0	0	0	0	0	1
	血中 ALP 増加	1	0	0	0	0	0	1
	好中球数減少	0	0	1	0	0	1	1
	白血球数減少	1	0	0	0	0	0	1

略語: ALP, アルカリホスファターゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; CMV, サイトメガロウイルス; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1　件数

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.2.2-2

付録 2.7.4.7-13　IDEC-C2B8-T3 試験の薬物有害反応の発現例数・発現割合（SAS　N=28）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1] 1	2	3	4	5	合計[*1] Grade3-5	全 Grade
全有害事象		5 (17.9%)	9 (32.1%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)	16 (57.1%)
胃腸障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	腹部不快感	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	倦怠感	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症		3 (10.7%)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	9 (32.1%)
	上咽頭炎	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0	0	0	0	3 (10.7%)
	結膜炎	0	2 (7.1%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	膀胱炎	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
	インフルエンザ	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	CMV 感染再燃	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	感染性腸炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
	毛包炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
眼障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	眼そう痒症	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害		0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4 (14.3%)	3 (10.7%)	0	0	0	0	7 (25.0%)
	口腔咽頭不快感	4 (14.3%)	3 (10.7%)	0	0	0	0	7 (25.0%)
耳および迷路障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	耳鳴	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害		1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	浮動性めまい	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害		1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	発疹	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	2 (7.1%)
	そう痒症	0	1 (3.6%)	0	0	0	0	1 (3.6%)
臨床検査		2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
	血圧低下	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	血中 ALP 増加	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
	好中球数減少	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	白血球数減少	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

略語: CMV, サイトメガロウイルス; ALP, アルカリホスファターゼ; MedDRA/J; 国際医薬用語集日本語版; PT, 基本語; SAS, 安全性解析対象集団; SOC, 器官別大分類.

*1 例数（割合）

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.2.2-3

付録 2.7.4.7-14　IDEC-C2B8-T3 試験の薬物有害反応の発現件数（SAS　N=28）

SOC (MedDRA/J Ver24.0)	PT (MedDRA/J Ver24.0)	Grade[*1]					合計[*1]	
		1	2	3	4	5	Grade3-5	全 Grade
全有害事象		17	12	3	0	0	3	32
胃腸障害		1	0	0	0	0	0	1
	腹部不快感	1	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		1	0	0	0	0	0	1
	倦怠感	1	0	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症		4	7	1	0	0	1	12
	上咽頭炎	1	3	0	0	0	0	4
	結膜炎	0	2	0	0	0	0	2
	膀胱炎	1	0	1	0	0	1	2
	インフルエンザ	1	0	0	0	0	0	1
	CMV 感染再燃	1	0	0	0	0	0	1
	感染性腸炎	0	1	0	0	0	0	1
	毛包炎	0	1	0	0	0	0	1
眼障害		1	0	0	0	0	0	1
	眼そう痒症	1	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害		0	0	1	0	0	1	1
	発熱性好中球減少症	0	0	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	3	0	0	0	0	7
	口腔咽頭不快感	4	3	0	0	0	0	7
耳および迷路障害		1	0	0	0	0	0	1
	耳鳴	1	0	0	0	0	0	1
神経系障害		1	0	0	0	0	0	1
	浮動性めまい	1	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害		1	2	0	0	0	0	3
	発疹	1	1	0	0	0	0	2
	そう痒症	0	1	0	0	0	0	1
臨床検査		3	0	1	0	0	1	4
	血圧低下	1	0	0	0	0	0	1
	血中 ALP 増加	1	0	0	0	0	0	1
	好中球数減少	0	0	1	0	0	1	1
	白血球数減少	1	0	0	0	0	0	1

略語: CMV, サイトメガロウイルス; ALP, アルカリホスファターゼ; PT, 基本語; SOC, 器官別大分類.

*1　件数

参照：5.3.5.2-1-T3　表 12.2.2-4

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）

2.7.5　参考文献

全薬工業株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5　参考文献

1) 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.
2) Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al. Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction. Transplantation. 2014; 97(1): 56-63.
3) 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; 48(3): E360-E366.
4) Balfour IC, Fiore A, Graff RJ and Knutsen AP. Use of rixtuximab to decrease panel reactive antibodies. J Heart Lung Transplant 2005; 24(5): 628-630.
5) Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(11): 2476-2478.
6) R Banner NR, Rose ML, Cummins D, et al. Management of an ABO-incompatible lung transplant. Am J Transplant. 2004; 4(7): 1192-1196.
7) 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.
8) 上野豪久、奥山宏臣、工藤博典、他. リツキサン使用の実態調査　二次調査　小腸. 移植. 2021; 56(2): 159-164.
9) Fan DM, Zhao QC, Wang WZ, et al. Successful ABO-incompatible living-related intestinal transplantation: a 2-year follow-up. Am J Transplant. 2015; 15(5): 1432-1435.
10) 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.
11) 縄田寛、吉岡大輔、小野稔、他. 心臓臓器移植における AMR 治療の実態と rituximab（遺伝子組換え）使用に関する全国使用実態調査の結果. 移植. 2021; 56(1): 43-52.
12) 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.
13) Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D and Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74(4): 1240-1242.
14) Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B and Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(9): 1337-1342.
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(5): 511-515.
16) Aggarwal A, Pyle J, Hamilton J and 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.
17) 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.
18) 伊藤泰平、剣持敬、栗原啓、他. 本邦膵臓移植症例における rituximab（遺伝子組換え）に関する使用実態調査の結果　-膵移植後 rituximab 使用 4 症例の報告-. 移植. 2021; 56(1): 35-42.

19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) 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.
27) 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.
28) 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) 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.
34) Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report. Prog Transplant. 2010; 20(3): 288-291.
35) 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.

36) 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.
37) Ludwig B, Schneider J, Föll D, and Zhou Q. Antibody-mediated rejection with detection of de novo donor-specific anti-human leucocyte antigen Class II antibodies 3 years after heart transplantation: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020; 4(1): 1-4.
38) 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.
39) 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.
40) 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.
41) Daoud AHS and Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series. Transpl Immunol. 2013; 28(1): 1-5.
42) 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.
43) 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.
44) 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.
45) 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.
46) 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.
47) 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.
48) 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.
49) 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.
50) Bucin D, Johansson S, Malm T, et al. Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO. Transpl Int. 2006; 19(3): 239-244.
51) 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.
52) 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.
53) 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.
54) 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.

55) 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.

56) 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.

57) 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.

58) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999; 341(23): 1725-1730.

59) Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S and Weng FL. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. Am J Transplant. 2007; 7(10): 2371-2377.

60) 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.

61) Li L, Sigdel T, Vitalone M, Lee SH and Sarwa M. Differential immunogenicity and clinical relevance of kidney compartment specific antigens after renal transplantation. J Proteome Res. 2010; 9(12): 6715-6721.

62) 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.

63) 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.

64) Dinavahi R, George A, Tretin A, et al. Antibodies reactive to non-HLA antigens in transplant glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(6): 1168-1178.

65) Zhang X, Reinsmoen NL. Impact of Non-Human Leukocyte Antigen-Specific Antibodies in Kidney and Heart Transplantation. Front Immunol. 2017; 8: 434.

66) 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.

67) Carter V, Howell WM. Vimentin antibody production in transplant patients and immunomodulatory effects of vimentin in-vitro. Hum Immunol. 2013; 74(11): 1463-1469.

68) 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.

69) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2021; 56(3): 217-233.

70) 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.

71) 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.

72) 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.

73) 京都大学医学部附属病院「京都大学医学部附属病院における ABO 血液型不適合生体肺移植手術の実施報告」，2022 年 4 月 12 日．Available from URL: https://www.kyoto-u.ac.jp/sites/default/files/inline-files/2200412-press-8ef185deac28c9e9a88376a52bba8665.pdf [cited March 7, 2023]
74) 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.
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, Talebian M, Nasiri-Toosi M and Jafarian A. 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) 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.
79) Keren A, Hayes HM and O'Driscoll G, et al. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38(5): 1520–1522.
80) 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.
81) 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.
82) 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.
83) 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.
84) Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018; 18(2): 293-307.
85) 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.
86) Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. Am J Transplant 2017; 17(1): 28-41.
87) 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.

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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
CD3	cluster of differentiation 3	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD4	cluster of differentiation 4	
CD8	cluster of differentiation 8	
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CXCL9	C-X-C motif chemokine 9	LABScreen Autoantibody の C-X-C motif chemokine 9 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
DSA	donor specific antibodies	抗ドナー特異的抗体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バー・ウイルス
ENO1	Alpha-enolase	LABScreen Autoantibody の Alpha-enolase に対する Antigen ID
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	LABScreen Autoantibody の Glutathione S-transferase theta-1 に対する Antigen ID
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
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

略語	英名	和名及び定義
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
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
nMFI	normalized Mean Fluorescence Intensity	標準化平均蛍光強度
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原
PECR	Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase	LABScreen Autoantibody の Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase 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
REG3A	Regenerating islet-derived protein 3-alpha	LABScreen Autoantibody の Regenerating islet-derived protein 3-alpha 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
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
TCMR	T cell-mediated rejection	T 細胞関連型性拒絶反応
VIM	Vimentin	LABScreen Autoantibody の Vimentin に対する Antigen ID

目次

2.7.6個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　IDEC-C2B8-T2 試験の概要 6
2.7.6.2　IDEC-C2B8-T3 試験の概要 10

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号（国内・海外）	相	試験デザイン	試験の目的	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	CTD 番号
IDEC-C2B8-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に対し、腎移植前の脱感作で IDEC-C2B8 を投与し、抗ドナー特異的抗体・抗ヒト白血球抗原抗体が消失又は低下することで移植が実施可能となることを確認する。また、移植後の移植腎が生着し機能が維持されることを確認し、併せて抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する。*1	抗ドナー特異抗体陽性・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発現した抗体関連型拒絶反応に対する IDEC-C2B8 の有用性を確認する。	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）

*1 [redacted]

2.7.6.1　IDEC-C2B8-T2 試験の概要

IDEC-C2B8-T2 試験では、抗ドナー抗体陽性（donor specific antibodies、以下、DSA）・抗ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、HLA）抗体陽性の生体腎移植患者を対象として、抗体関連型拒絶反応（antibody mediated rejection、以下、ABMR）の抑制を目的とした腎臓移植前の脱感作において IDEC-C2B8（一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）、以下、本薬）を投与する治験とし、本薬の腎移植時における有効性及び安全性を評価・検証した。[redacted]

治験課題名（国）	抗ドナー抗体陽性・抗ヒト白血球抗原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（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-T2）（日本）
治験実施施設	秋田大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院、自治医科大学附属病院、市立札幌病院、東京歯科大学市川総合病院、東京女子医科大学病院、東邦大学医療センター大森病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、新潟大学医歯学総合病院
治験期間	2019 年 4 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 9 月 2 日（最後の被験者の最終観察日）
目的	DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対し、腎移植前の脱感作で本薬を投与し、DSA・抗 HLA 抗体が消失又は低下することで移植が実施可能となることを確認する。また、移植後の移植腎が生着し機能が維持されることを確認し、併せて ABMR の抑制が可能であることを確認する。
治験デザイン	オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同
被験者数	計画時：23 例 解析時：25 例（全登録例数）
対象患者	DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者
治療法	本薬は、移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2/回を原則合計 2 回投与した。

解析対象集団：

本治験に 25 例が登録され、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）とした。また、本薬が 1 回以上投与された 24 例のうち、治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）に該当する被験者は 19 例であった。

有効性の結果：

(1) 本治験の主要評価項目は、FAS における「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」とし、本治験の移植 24 週時点の腎生着率（22 例/24 例、91.7%、95% 信頼区間（以下、CI）：73.0%; 99.0%）を用いて既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 90.8%（95%信用区間：81.3%; 95.6%）で、移植 24 週後時点の腎生着率の真値が 74.9%を下回る確率は 0.1%であったことから、本薬の有用性が確認された。PPS の 19 例では、移植腎が廃絶した被験者は認めず、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率が 100.0%（95% CI：82.4%; 100.0%）、既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値は 93.3%（95%信用区間：84.1%; 97.3%）であった。

(2) 副次的評価項目について、FAS の結果は、腎移植実施率が 91.7%、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の ABMR の無発現率が 86.4%（95% CI：65.1%; 97.1%）及び 81.8%（95% CI：59.7%; 94.8%）、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の拒絶反応の無発現率が 86.4%（95% CI：65.1%; 97.1%）及び 81.8%（95% CI：59.7%; 94.8%）、腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点の生存率が 100.0%（95% CI：85.8%; 100.0%）、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後（day 336）時点の腎生着率は、FAS の 24 例では、腎移植日から移植 48 週後時点で廃絶を認めなかったが、2 例が治験を中止したため、腎生着率が 91.7%（95% CI：73.0%; 99.0%）であった。

(3) 移植前後の腎機能評価として血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate、以下、eGFR）値及び尿蛋白の推移を確認し、いずれについても腎移植後に改善した。

(4) 抗 HLA 抗体の推移について、被験者ごと又は抗体の種類（クラス、抗原型）によりばらつきを認めたが、登録時から脱感作を経て移植 1 日前又は移植当日までに、抗 HLA 抗体の陽性例数の割合に顕著な変化は認めなかった。被験者 1 例あたりの抗 HLA 抗体陽性数は減少し、移植 12 週後までは抗 HLA 抗体の陽性例数の割合が低下したが、移植 12 週後以降は、増加傾向にあった。しかし、一旦、陰性化した後に再度抗 HLA 抗体が出現する場合や、*de novo* の抗 HLA 抗体の出現も認められた。DSA において、登録時から脱感作を経て移植 1 日前又は移植当日までに、クラス I 及びクラス II の DSA で陽性例の割合が低下し、同様に被験者 1 例あたりの DSA 陽性数も減少した。移植後も DSA 陽性例の割合の低下及び被験者 1 例あたりの DSA 陽性数も減少維持される傾向にあった。HLA-DR に対する DSA の再出現を 3 例で認め、HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DR に対する *de novo* DSA がそれぞれ 1 例に確認された。抗 HLA 抗体又は DSA と ABMR 発現との関連性について評価された 2 例では、DSA との関連性があると評価された被験者と、DSA との関連性はなく non-DSA 及び抗非ヒト白血球抗原（non-human leukocyte antigen、以下、non-HLA）抗体の関連性も低いと評価された被験者に、見解が分かれた。

(5) 免疫グロブリン（IgG、IgA 及び IgM）の推移について、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を認めた。

(6) 免疫グロブリン（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、エプスタイン-バーウイルス（Epstein-Barr virus、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）の推移については、顕著な増加や減少、あるいは特定の傾向は認めなかった。

(7) 抗 MICA 抗体の推移について、移植後に陰性化する被験者が増加した。抗 non-HLA 抗体の推移について、腎移植時の ABMR 発現との関連性は議論の余地があり、被験者ごと又は抗体の種類によりばらつきがあったが、腎移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている AGRN、AGT、GSTT1、PECR 及び VIM に対する抗 non-HLA 抗体は、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。しかし、同様に腎移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている CXCL9 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傾向にあった。抗 non-HLA 抗体と ABMR 発現との関連性について評価された被験者では、関連性は不明又は関連する可能性は低いとの見解であった。

(8) 末梢血液中本薬濃度の推移について、本薬投与後に末梢血液中の本薬濃度は上昇し、本薬を 1 回投与した被験者では移植 12 週後まで、本薬を 2 回投与された被験者では移植 24 週後まで血中に残存した。

(9) 末梢血液中 B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）数について、1 回投与例及び 2 回投与例のいずれにおいても、本薬の 1 回目投与後から移植 7 日前までに低下を認め、移植 24 週後まで低下した状態が持続し、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。末梢血液中 T 細胞（CD3 陽性細胞、CD4 陽性細胞及び CD8 陽性細胞）数について、CD3 陽性細胞数及び CD4 陽性細胞数は、各被験者によりばらつきを認めたが、平均値の推移において、CD3 陽性細胞数及び CD4 陽性細胞数は、移植 1 日前にかけて上昇する傾向にあり、移植 4 週後から低下し本薬投与前の値に戻る傾向を認め、CD8 陽性細胞数は、移植 1 日前にかけて上昇する傾向にあり、移植後は低下したものの、その後一定の傾向は認められなかった。

(10) 末梢血液中ヒト ADA は、本薬投与前に 2 例で陽性となったが、本薬投与開始後に陽性となる被験者は認めなかった。この 2 例の末梢血液中本薬濃度の推移は、特段低い傾向にはなく B 細胞の低下を認め、1 例では治験参加施設のプロトコル生検で拒絶反応と診断されたが、病理中央診断では正常又は非特異的変化と診断された。2 例とも移植 48 週後まで治験を継続しており、末梢血液中ヒト ADA の影響は認められなかった。

(11) 拒絶反応を認めた 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）において、ABMR 発現と各抗体との関連性評価が行われた 2 例（被験者番号 15 及び被験者番号 24）のうち、1 例（被験者番号 15）では DSA の関与が明確であったが、もう 1 例（被験者番号 24）では、DSA がいずれも移植前に消失しており、抗 HLA 抗体との関連については低いと評価された。また、この 2 例における抗 non-HLA 抗体の関与については不明又は低いとされた。ABMR 発現との関連性の評価が行われなかった 2 例（被験者番号 07 及び被験者番号 17）については、ABMR 発現時に DSA が存在していたこと、また、中央病理診断において Active ABMR（被験者番号 07）及び Chronic Active ABMR（被験者番号 17）と診断されたことから、ABMR の発現に DSA が関連したと考えられた。MICA 及び抗 non-HLA 抗体と ABMR との関連について、4 例において特定の傾向は認められなかった。被験者番号 24 は ABO 血液型適合移植で、移植 24 週後に Active ABMR を認めたが、DSA は認めず、抗 HLA 抗体の関連性は低いと評価された。移植 24 週後時点の MICA は陰性、ABMR 発現との関連性が示唆されている抗 non-HLA 抗体である AGRN、AGT、GSTT1、PECR 及び VIM についても陰性であり、他の抗 non-HLA 抗体で ABMR 発現時に陽性であった、CXCL9、CXCL11、ENO1、HNRNPK、PRKCZ 又は REG3A が関与した可能性は考えられるものの、確定的な評価はできなかった。

以上より、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 日前に本薬 375 mg/m^2/回を投与する脱感作を実施した場合、本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）数が低下し、腎移植時から移植 24 週後まで B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）数の低下状態が持続し、あわせて抗 HLA 抗体及び DSA の標準化平均蛍光強度（normalized Mean Fluorescence Intensity、nMFI）値の低下傾向を認めた。このため、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の患者に対して生体腎移植が実施でき、移植腎の生着及び患者の生存、ABMR の抑制及び移植腎機能の維持に対する有効性が示された。

安全性の結果：

(1) SAS の 24 例のうち、22 例で腎移植が実施され、22 例全例で治験を中止することなく、移植 48 週後までの観察期間を終了した。

(2) 本薬投与開始日から治験終了までに、SAS の 24 例全例（100.0%）に合計 320 件の有害事象が認められ、Grade 1 で 195 件、Grade 2 で 83 件、Grade 3 で 41 件、Grade 4 で 1 件であった。なお、Grade 5 の有害事象は認めなかった。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 12 例（50.0%）、処置による疼痛が 11 例（45.8%）、背部痛及び貧血がそれぞれ 10 例（41.7%）、悪心が 8 例（33.3%）、口内炎及びそう痒症がそれぞれ 7 例（29.2%）、腹痛及び尿路感染がそれぞれ 6 例（25.0%）、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 5 例（20.8%）であった。

(3) 薬物有害反応は、SAS の 24 例中 18 例（75.0%）に 83 件が認められ、Grade 1 で 38 件、Grade 2 で 27 件、Grade 3 で 18 件であった。発現割合が多かった薬物有害反応は、尿路感染が 6 例（25.0%）、下痢及び白血球数減少がそれぞれ 4 例（16.7%）、嘔吐、貧血及び CMV 検査陽性がそれぞれ 3 例（12.5%）であった。

(4) 死亡に至った有害事象は認められなかった。

(5) 治験中止に至った有害事象として、動脈瘤破裂が 1 例で発現したが、本薬との関連性は否定されており、出血の原因の 1 つとして、前日に実施された血漿交換の可能性が示唆された。また、本薬の投与中止に至った有害事象として、肝障害が 1 例で発現し、本薬との関連性が否定されず、移植 1 日前の投与中止となった。

(6) 重篤な有害事象は、SAS の 24 例中 12 例（50.0%）で 20 件認められた。なお、重篤な有害事象として、12 例（50.0%）に 22 件の報告があったが、2 件は抗体関連型急性拒絶反応及び ABMR であり、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。重篤な薬物有害反応

は 3 例（12.5%）に 7 件認められ、発熱（1 例 1 件）、アデノウイルス感染（1 例 1 件）、急性腎盂腎炎（1 例 3 件）及び腎盂腎炎（1 例 2 件）であった。

(7) Infusion reaction は、SAS の 24 例中 5 例（20.8%）に 5 件（高血圧 2 件、倦怠感、低血圧及びそう痒症がそれぞれ 1 件）に認められた。このうち、高血圧の 1 件が Grade 3 であったが、その他はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。また、これまでに確認されている infusion reaction の発現傾向と異なるものではなかった。

(8) 移植前（本薬投与日から移植当日の移植前検査前まで）と、移植後（移植前検査後から移植 48 週後 Visit まで）に発現した有害事象を比較した場合、移植前と比べて移植後に有害事象の発現が多くなる傾向を認め、特に移植後から移植 12 週後の前日までの有害事象の発現が多く、移植 12 週後以降は有害事象の発現が減少する傾向にあった。

(9) 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や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、出血の原因の 1 つが血漿交換であると考えられた。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、本被験者では 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。

以上より、本治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。また、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 日前に本薬を 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たことから、本薬を含む本治験の処置の忍容性が認められた。

結論：

本薬を含む脱感作により、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性生体腎移植が可能となり、移植腎の生着及び患者の生存、ABMR の抑制及び移植腎機能の維持に対する有効性が示された。また、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性生体腎移植患者に対して本薬を含む脱感作を実施した場合の忍容性が認められた。

2.7.6.2　IDEC-C2B8-T3 試験の概要

治験課題名（国）	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（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-T3）（日本）
治験実施施設	秋田大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院、自治医科大学附属病院、市立札幌病院、東京歯科大学市川総合病院、東京女子医科大学病院、東邦大学医療センター大森病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、新潟大学医歯学総合病院
治験期間	2019 年 1 月 24 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 1 月 30 日（最後の被験者の最終観察日）
目的	生体腎移植後又は献腎移植後に発現した ABMR に対する本薬の有用性を確認する。
治験デザイン	オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同
被験者数	計画時：20 例 解析時：31 例（全登録例数）
対象患者	生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者
治療法	本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与した（day 1）。なお、B 細胞数や抗体価の推移により、必要に応じて 1 回目投与から 1 週間後（day 8）に追加で 1 回投与することを可能とし、最大投与回数は 2 回とした。

解析対象集団：

本治験に 31 例が登録され、本剤が 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 T 細胞性拒絶反応（T cell-mediated rejection、TCMR）の混合を含む）と診断された 25 例を FAS とし、PPS は FAS と同一患者集団であった。また、本薬が 1 回以上投与された 28 例を SAS とした。

有効性の結果：

(1) 本治験の主要評価項目は、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とし、有効性の達成基準を、血清クレアチニン値が ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合が 50%以上と設定した。FAS における主要評価項目の結果は、76.0%（19/25 例）であり、有効性の達成基準を上回った。また、本治験において PPS は FAS と同集団となり同一の結果が得られた。

(2) ABMR に対する治験責任（分担）医師の評価について、FAS の 25 例におけ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、本薬投与 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。

(3) 腎機能の推移について、血清クレアチニン値は最悪値（1.557±0.454 mg/dL）又は登録時（1.484±0.357 mg/dL）から本薬投与 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）。eGFR 値は登録時（41.48±13.19 mL/min/1.73 m^2）又は ABMR 治療開始日（41.75±12.96 mL/min/1.73 m^2）と比較し、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）。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。尿蛋白においては、特定の傾向は確認されなかった。

(4) また、FAS の 25 例において、治験実施中に移植腎が廃絶した被験者、及び死亡した被験者は認められず、腎生着率、生存率は 100%であった。

(5) ABMR に関連する抗体について、抗 HLA 抗体並びに DSA の nMFI 値の推移及び抗 A／抗 B 血液型抗体の抗体価の推移を確認した。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。1 人あたりの抗 HLA 抗体の陽性数、1 人あたりの HLA クラス別抗 HLA 抗体の陽性数、1 人あたりの 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。nMFI 値は被験者又は抗体ごとにばらつきはあるが、投与 1 ヵ月後以降に低下する傾向であった。

(6) 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、クラス I の DSA 抗体（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。1 人あたり DSA の陽性数、1 人あたりの HLA クラス別 DSA の陽性数、1 人あたりの 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。

(7) ABO 血液型不適合移植例又はレシピエントとドナーの ABO 血液型の組み合わせが不明な被験者の IgM 及び IgG の抗 A 抗体価及び抗 B 抗体価の推移について、いずれの抗体価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。

(8) 本薬投与後に末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数、CD20 陽性細胞数）は低下し、投与 1 週間後には 5 個/μL 未満の枯渇状態となり、その後も枯渇状態が持続し、投与 6 ヵ月後に回復する傾向を認めた。末梢血中 T 細胞数（CD3 陽性細胞数、CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数）は各測定時期の変動や被験者ごとのばらつきもあったが、平均推移は本薬投与 1 週間後までに上昇傾向を認め、本薬投与後 1 ヵ月時点ではベースラインより低下し、その後はほぼ一定に推移する傾向であった。

(9) 抗 MICA 抗体は、治療開始後に陽性例が減少したが、特定の傾向は認められなかった。腎臓移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている AGRN、AGT、GSTT1、IFNG 及び VIM 対する抗体 non-HLA 抗体については、治療開始後に陽性例が減少した。しかし、同じく腎臓移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている CXCL11 は、増加傾向にあった。なお、治験期間中に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認められ、抗 non-HLA 抗体の挙動について特定の傾向の有無は確認できなかった。

(10) 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。

以上より、腎移植後の ABMR に対する本薬の投与は、移植腎の生着及び機能維持に有効であった。また、ABMR に関連すると考えられる抗体を低下させる可能性が示唆された。

安全性の結果：

(1) 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、Grade 1 が 37 件、Grade 2 が 23 件、Grade 3 が 5 件であり、Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。発現割合が多かった有害事象は、口腔咽頭不快感が 7 例（25.0%）、下痢、上咽頭炎及びアレルギー性鼻炎がそれぞれ 3 例（10.7%）に認められた。

(2) 薬物有害反応は、SAS の 28 例中 16 例（57.1%）に 32 件が認められ、Grade 1 が 17 件、Grade 2 が 12 件、Grade 3 が 3 件であり、発現割合が多かった薬物有害反応は、口腔咽頭不快感が 7 例（25.0%）、上咽頭炎が 3 例（10.7%）であった。

(3) 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 1 例（3.6％）に発現した。Grade 3 の薬物有害反応は、膀胱炎、発熱性好中球減少症、好中球数減少がそれぞれ 1 例（3.6％）であった。

(4) 死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象は認めなかった。

(5) 重篤な有害事象は 3 例で 3 件報告された。1 件は、透析性脊椎症の悪化で、入院又は入院期間の延長措置

に該当し、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、当該事象は回復を認めている。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。

(6) Infusion reaction は 28 例中 9 例（32.1 %）に 12 件認め、その内容は、口腔咽頭不快感が 7 例（25.0 %）で最も多く、発疹が 2 例（7.1 %）、眼そう痒症、そう痒症、血圧低下がそれぞれ 1 例（3.6 %）であった。また、infusion reaction は、Grade 1 が 12 件中 7 件（58.3%）、Grade 2 が 12 件中 5 件（41.7 %）で、Grade 3 以上の infusion reaction は認めなかった。

(7) 本治験で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、上述のとおり、透析時の合併症であった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。本薬に特徴的な有害事象である感染症や infusion reaction も、これまでに認められている発現傾向と異なるものではなかった。

以上より、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た治療において、本薬を投与した場合の忍容性が認められた。

結論：

腎移植後の ABMR に対する本薬の投与は有用であり、ステロイドパルス療法及び血漿交換を併用した治療において本薬を投与した場合の忍容性が認められた。