献血ヴェノグロブリンIH 10%静注 0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリンIH 10%静注 2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリンIH 10%静注 5g/50mL
献血ヴェノグロブリンIH 10%静注 10g/100mL
献血ヴェノグロブリンIH 10%静注 20g/200mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は一般社団法人日本血液製剤機構に帰属するものであり、当該情報を本製品の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

一般社団法人日本血液製剤機構

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 臨床試験、文献調査及び実態調査 6
1.5.2.2 特徴及び有用性 6

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

GB-0998〔献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL 及び同 10 g/200 mL（以下、5%製剤）、並びに献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL、同 2.5 g/25 mL、同 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL 及び同 20 g/200 mL（以下、10%製剤（本剤））〕は、生物学的製剤基準「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」に相当する製剤である。これらの製剤は血漿分画製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60°C・10 時間の液状加熱処理、平均孔径 19 nm のウイルス除去膜によるろ過処理及び pH 3.9～4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施している。

(1)　本剤の変遷

「ヴェノグロブリン-I」（一般名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）は、日本で最初の intact 型静注用人免疫グロブリン 5%製剤として 1980 年 6 月 10 日に承認を取得した。その後、より使いやすい液状製剤の開発に着手し、その結果、Cohn の低温エタノール分画及びポリエチレングリコール 4000 処理を組み合わせ、更に 60°C、10 時間液状加熱処理、陰イオン交換体によるクロマトグラフィーを施し、安定剤などの添加により重合や不溶化を防いだ安定な液状の静注用人免疫グロブリン製剤「ヴェノグロブリン-IH」（輸入血原料由来）を開発し、1991 年 6 月 28 日に承認を取得した。

また、国内自給への貢献を目的として「献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ」（献血原料由来）の承認も同時に取得した。吉富製薬株式会社との合併により 1998 年 4 月 1 日付けで同社に承継し、販売名を「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」（屋号の読替え）に変更した。その後、社名変更及び三菱東京製薬株式会社との合併（三菱ウェルファーマ株式会社）を経て、株式会社ベネシスへの分社化に伴い、2002 年 10 月 1 日付けで同社に承継された。また、同社において「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」について「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づく代替新規申請を行い、容れ目毎に「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5 g/10 mL」、「同 1 g/20 mL」、「同 2.5 g/50 mL」及び「同 5 g/100 mL」として 2009 年 6 月 23 日付けで承認を取得した。

更に、これらの製剤は一般社団法人日本血液製剤機構の発足により、2012 年 10 月 1 日付けで同機構に承継され、現在に至っている。更なる容れ目追加として、2013 年 2 月 15 日付けで「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10 g/200 mL」の承認を取得した。

近年、静注用人免疫グロブリン製剤による大量療法が広く普及し、更なる利便性が求められるようになった。そのため、投与時間が短縮されて患者の負担軽減につながり、投与に伴う循環負荷が軽減できる高濃度の静注用人免疫グロブリン製剤として本剤の開発に着手し、5%製剤の剤形追加として 2017 年 2 月 1 日に「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL」、「同 2.5 g/25 mL」、「同 5 g/50 mL」、「同 10 g/100 mL」及び「同 20 g/200 mL」の承認を取得した。

なお、献血の有効活用の観点からより需要の高い 10%製剤への集約を計画しており、5%製剤のうち 5 g/100 mL 規格を除く 4 規格について今後、承認整理する予定である。

(2)　【効能又は効果】及び【用法及び用量】の承認取得状況

5%製剤及び 10%製剤の【効能又は効果】及び【用法及び用量】の承認取得状況は表 1.5-1 のとおりである。

表 1.5-1　5%製剤及び 10%製剤の【効能又は効果】及び【用法及び用量】

No.	効能又は効果	用法及び用量*1	承認年月日	
			5%製剤	10%製剤
1	低並びに無ガンマグロブリン血症	通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600 mg（4～12 mL/2～6 mL）/kg 体重を3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。	・1991 年 6 月 28 日 承認 ・2010 年 5 月 13 日 用法・用量変更	・2017 年 2 月 1 日 承認
2	重症感染症における抗生物質との併用	通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL/25～50 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリンGとして 100～150 mg（2～3 mL/1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。	・1991 年 6 月 28 日 承認	・2017 年 2 月 1 日 承認
3	特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）	通常 1 日に、人免疫グロブリンGとして200～400 mg（4～8 mL/2～4 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は，以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。	・1991 年 6 月 28 日 承認	・2017 年 2 月 1 日 承認
4	川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）	通常、人免疫グロブリンGとして1日に400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg（40 mL/20 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。	・1996 年 1 月 31 日 効能・効果追加 ・2003 年 7 月 1 日 用法・用量追加：2,000 mg/kg/ 単回投与	・2017 年 2 月 1 日 承認
5	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）	通常、成人には 1 日に人免疫グロブリンGとして 400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。	・2010 年 10 月 27 日 効能・効果追加	・2017 年 2 月 1 日 承認
6	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善	通常、1 日に人免疫グロブリンGとして400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。	・2011 年 2 月 7 日 効能・効果追加	・2017 年 2 月 1 日 承認
7	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	通常、成人には 1 日に人免疫グロブリンGとして 400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。	・2011 年 9 月 26 日 効能・効果追加	・2017 年 2 月 1 日 承認
8	天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）	通常、1 日に人免疫グロブリンGとして400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。	・2013 年 8 月 5 日 効能・効果追加	・2017 年 2 月 1 日 承認
9	血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）	人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（6 mL/3 mL）/kg 体重、2 回目以降は 200 mg（4 mL/2 mL）/kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。	・2015 年 2 月 2 日 効能・効果追加*2	・2017 年 2 月 1 日 承認
10	水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）	通常、1 日に人免疫グロブリンGとして400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。	・2016 年 7 月 27 日 効能・効果追加	・2017 年 9 月 20 日 効能・効果追加

表 1.5-1　5%製剤及び 10%製剤の【効能又は効果】及び【用法及び用量】（続き）

No.	効能又は効果	用法及び用量*1	承認年月日	
			5%製剤	10%製剤
11	ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）	通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL/4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。	・2017 年 2 月 8 日 効能・効果追加	・2017 年 9 月 20 日 効能・効果追加
12	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）	通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（20 mL/10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（10 mL/5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。	・2018 年 2 月 14 日 効能・効果追加	・2018 年 2 月 14 日 効能・効果追加
13	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（20 mL/10 mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg（80 mL/40 mL）/kg 体重を超えないこと。	・2019 年 12 月 20 日 効能・効果追加	・2019 年 12 月 20 日 効能・効果追加

＊1：（　　）内は投与液量；(5%製剤の場合/10%製剤の場合)
＊2：「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10 g/200 mL」においては、No.9 の効能又は効果に係る承認は取得していない。

(3)　申請効能・効果、申請用法・用量及び希少疾病医薬品の指定

臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されている一方、拒絶反応による移植臓器の廃絶が少なからず発生する。拒絶反応は発症機序の違いにより、T 細胞関連拒絶反応及び抗体関連型拒絶反応に分けられる。種々の免疫抑制剤の開発により T 細胞関連拒絶反応はほぼ克服できたといえるが、抗体関連型拒絶反応に対する治療は十分とは言えないのが現状である。

抗体関連型拒絶反応に対する免疫グロブリン療法は、海外では有効性が報告されており、各国のガイドラインなどでも推奨されている。本疾患に対する医療ニーズを鑑み、臓器移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤を治療の選択肢の一つとして取り入れることは意義があると考え、開発に着手した。

申請者が実施した腎臓を対象とした臨床試験（B210-10 試験）及び文献調査、並びに一般社団法人　日本移植学会主導で実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査の結果から、表 1.5-2 の【効能又は効果】及び【用法及び用量】の追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行う方針の妥当性について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA と[redacted]相 [redacted]受付番号:[redacted]）で相談し、[redacted]との PMDA の意見を確認した。また、本申請の時点で 5%製剤の承認整理前であるものの、将来的に 10%製剤へ集約することを踏まえ、申請者は申請品目を 10%製剤のみとして本申請を行うこととした。

なお、本剤は予定される効能又は効果「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療」について、2023 年 8 月 23 日付けで厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号（R5 薬）第 577 号〕。

表 1.5-2　医薬品申請前相談時の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療
用法・用量	通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 日点滴静注する。なお、必要に応じて追加投与する。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。詳細は「2.5.1 製品開発の根拠」のとおりである。なお、本申請において新たな品質に関する試験及び非臨床試験は実施していない。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験区分	試験の種類	標題	実施時期				資料区分	資料番号
			2020年度	2021年度	2022年度	2023年度		
臨床	国内第III相試験	腎移植後のAMRを対象とした治験（B210-10）	9月		12月		評価	5.3.5.2
－	文献調査	各臓器（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）移植後のAMR治療に対するIVIg使用に関する文献調査					参考	－
－	実態調査（観察研究）	各臓器〔腎臓（小児）、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸〕移植後のAMR治療に対するIVIg使用に関する調査	1月	（調査・集計・解析）		3月	参考	－

AMR：抗体関連型拒絶反応
IVIg：:静注用ヒト免疫グロブリン

1.5.2.1　臨床試験、文献調査及び実態調査

有効性評価のため、申請者が実施した腎臓を対象とした B210-10 試験の結果を「2.5.4.1 第 III 相試験の概要」に、文献調査の結果を「2.5.4.3 公表文献による検討」に、並びに一般社団法人　日本移植学会主導で実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査の結果を「2.5.4.2 実態調査の概要」に示す。これらの結果に基づき考察した有効性評価の結論を「2.5.4.4 有効性評価の考察と結論」に示す。

また同様に、安全性評価に係る B210-10 試験の結果を「2.5.5.1 第 III 相試験による評価」に、文献調査の結果を「2.5.5.3 公表文献による評価」に、並びに一般社団法人　日本移植学会主導で実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査の結果を「2.5.5.2 実態調査による評価」に示す。これらの結果に基づき考察した安全性評価の結論を「2.5.5.4 安全性評価の考察と結論」に示す。

1.5.2.2　特徴及び有用性

臨床試験、文献調査及び実態調査の結果をもとに、臓器移植後の抗体関連型拒絶反応の治療における本剤の特徴及び有用性について考察した結論を「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」に示す。

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般社団法人日本血液製剤機構

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2023 年 12 月現在、外国のいずれの国においても販売されていない。また、外国において、臓器移植後の抗体関連型拒絶反応の適応症が承認された静注用人免疫グロブリン製剤はない。

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

一般社団法人日本血液製剤機構

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
一般名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ミコフェノール酸　モフェチル製剤	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤
会社名	一般社団法人日本血液製剤機構	全薬工業株式会社	中外製薬株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	○低並びに無ガンマグロブリン血症 ○重症感染症における抗生物質との併用 ○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパ	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病	○腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合） ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植 ○ループス腎炎 ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制 ○全身性強皮症に伴う間質性肺疾患	○中等症以上の再生不良性貧血 ○造血幹細胞移植の前治療 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

	チーを含む）の筋力低下の改善 ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る） ○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 ○腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療	○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与		

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

	腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植			
添付文書改訂日	20XX 年 X 月改訂（第 X 版）	2023 年 12 月改訂（第 10 版）	2024 年 6 月改訂（第 4 版）	2023 年 4 月改訂（第 2 版）

＿＿＿＿＿：本申請において予定される効能又は効果

**2023年12月改訂（第10版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023年８月改訂（第９版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

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

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

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

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

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

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

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

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

＊5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.6 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.7 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

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

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.10 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

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

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

＊＊5.13「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

＊＊6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

〈慢性リンパ性白血病〉

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

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

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

〈効能共通〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

＊＊7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

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

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

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

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

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

＊7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

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

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

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

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

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

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

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

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

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

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

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

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

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

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

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

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

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

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

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

臨床試験では除外されている。[5.8、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

**9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

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

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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

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

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

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**(頻度不明)

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

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

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

****11.1.6 血球減少**

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.6%)、好中球減少(39.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

****11.1.7 感染症**(43.1%)

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

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

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

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

****11.1.10 心障害**(10.2%)

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

****11.1.11 腎障害**(頻度不明)

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

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

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

****11.1.13 血圧下降**(6.2%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

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

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

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

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

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

(4) 難治性ネフローゼ症候群患者における成績

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

(5) 全身性強皮症患者における成績

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

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

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

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

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

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

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

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

表16-1

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

Mean±SD(n=8)

表16-2

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

Mean±SD(n=15)

表16-3

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

Mean±SD(n=12)

表16-4

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

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

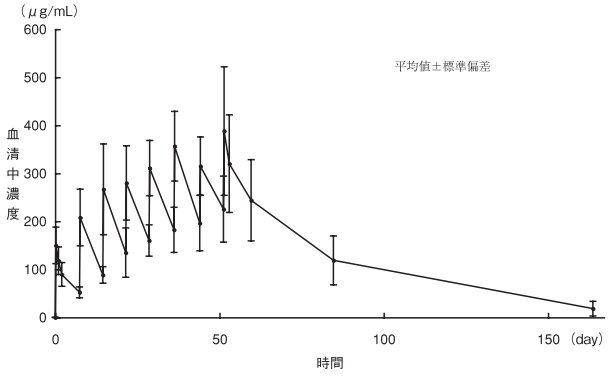


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

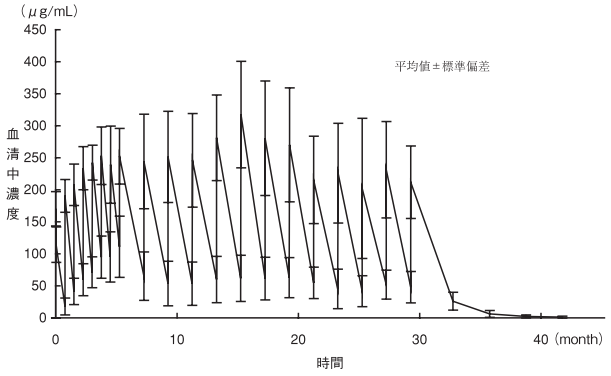


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

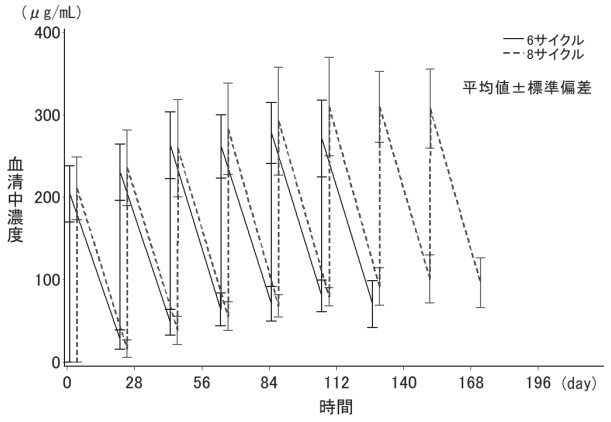


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-5

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD（n=5）

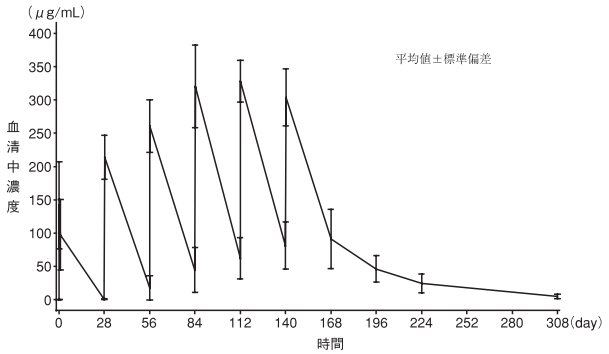


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-6

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

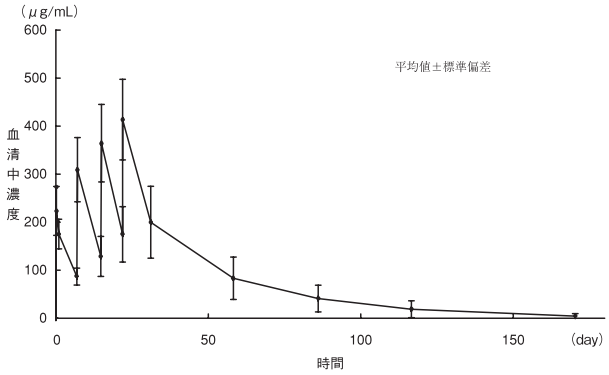


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-7

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

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

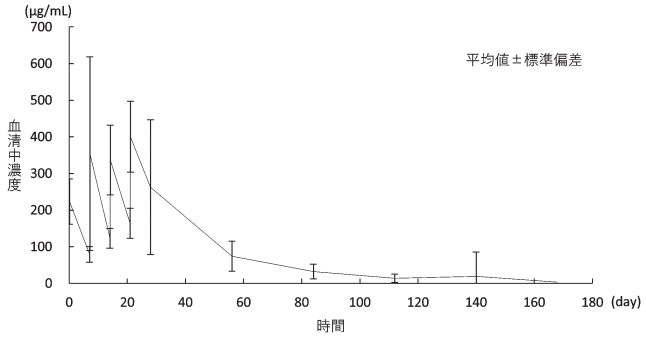


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

表16-8

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

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

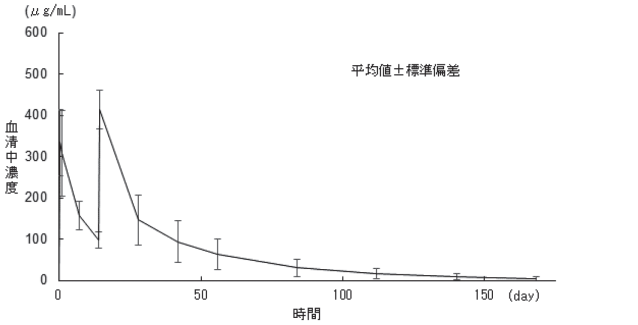


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

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

表16-9

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

Mean±SD（n=15）

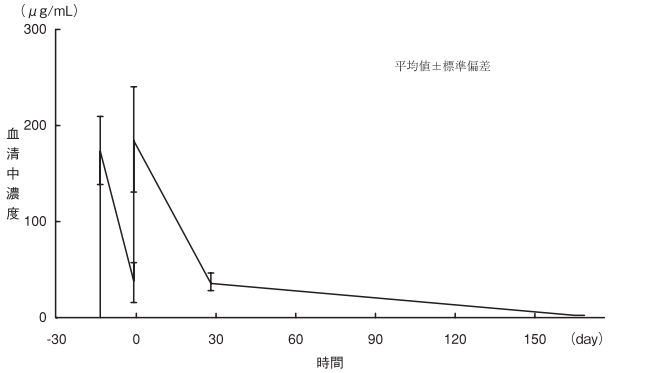


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

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

表16-10

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

注3)n=12　　Mean±SD(2回：n=14、1回：n=6)

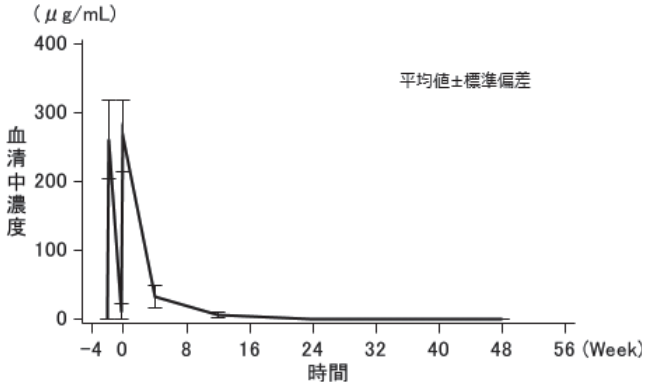


図16-9　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)

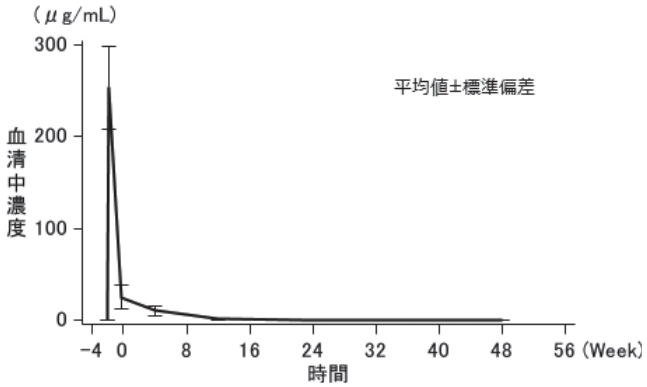


図16-10　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

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

注4)承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験)

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

表17-1

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

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

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

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

表17-2　主な血液障害

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

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)　　n=90

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

表17-3

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

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

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

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6)]。

表17-4

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

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

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

表17-5　主な血液障害

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

n=67

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

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

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6)]。[7.5、7.7 参照]

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

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常

(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

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

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

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

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

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

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

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

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

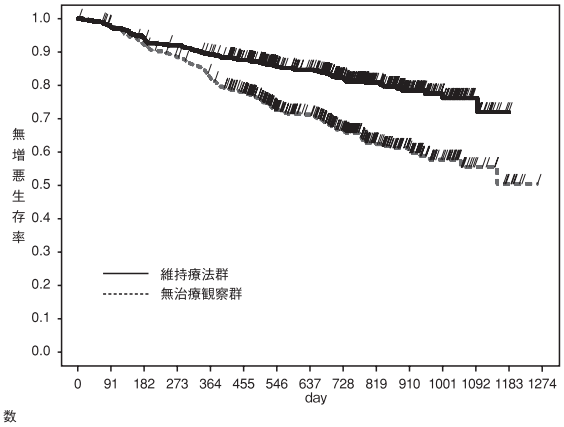


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

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

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

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

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

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

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

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

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

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

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

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

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

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

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

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

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

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

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

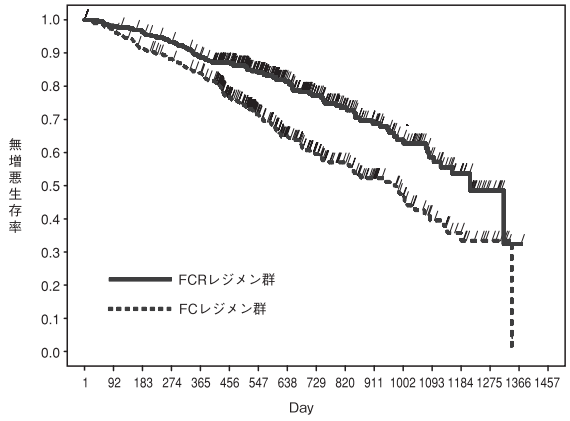


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

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

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

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

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

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

intent to treat解析

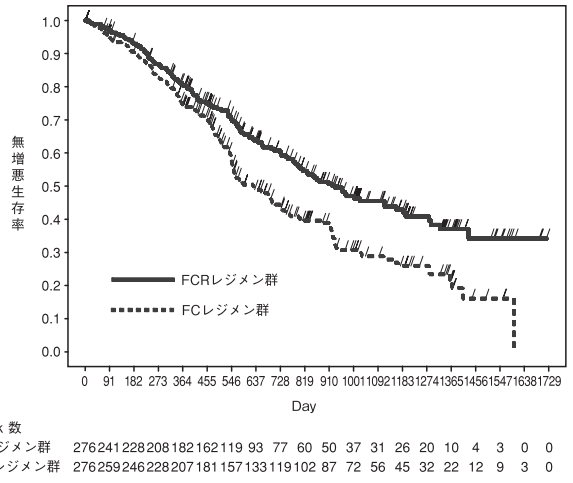


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

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

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

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

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

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

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

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった[33、34]。

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

表17-10

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

intent to treat解析

注8)登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

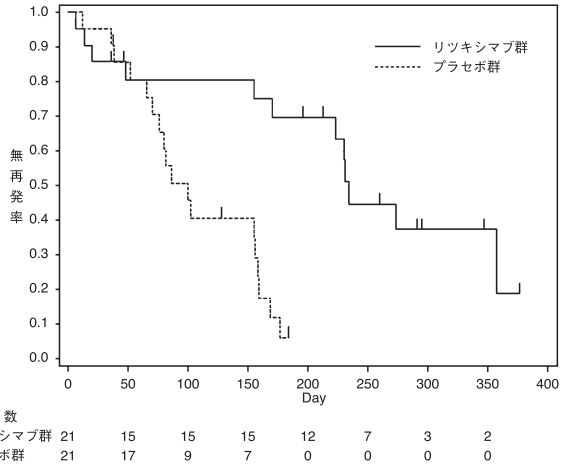


図17-4　無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

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

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与(第1クール)し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与(第2クール)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10)、注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[36]。

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

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

注11)罹病期間の中央値：52ヵ月(範囲：0～268ヵ月)。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

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

full analysis set解析
mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)
平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差
注12)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析)
注13)有意水準両側5%

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

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

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

注14)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。
注15)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。
注16)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。
注17)完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注18]又は新たな紅斑[注19]を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。
注18)水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。
注19)紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-12

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

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出
注20)投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

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

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

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

注21)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。
注22)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。
注23)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。
注24)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

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

modified intent to treat解析[注28]
注25)例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。
注26)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注27)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注28)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[42]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注29]で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[43、44]。

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

表17-14

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

full analysis set解析
NE(not estimable：評価不能)

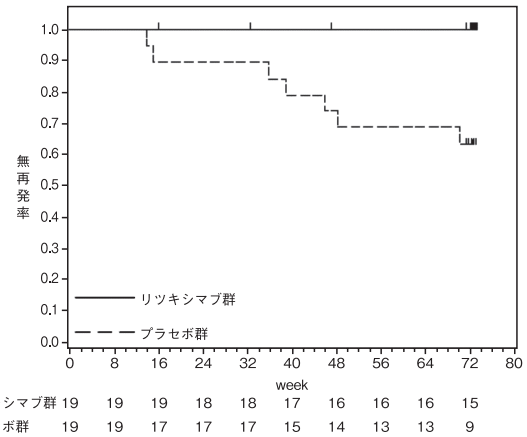


図17-5　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

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

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注30]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[45]。

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

表17-15

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

per protocol set解析

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

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

17.1.11 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注32)]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[48)]。

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

表17-16

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

full analysis set解析

注33）既報[49)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38.5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注34）Banff分類2017により診断した[50)]。

注35）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注36）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注37）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

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

17.1.12 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²[注38)]、500mg/回を1回[注38)]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注38)]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[52)]。

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

注38）承認用量は375mg/m²である。

17.1.13 国内使用実態調査

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

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

注39）承認用量は375mg/m²である。

注40）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.14 国内使用実態調査

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

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

注41）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.15 国内臨床第Ⅲ相試験

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

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

表17-17

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

full analysis set解析

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

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

17.1.16 国内特定臨床研究

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

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

注44）承認用量は375mg/m²である。

17.1.17 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²[注45)]を1回又は132mg/m²[注45)]を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²[注45)]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[57)]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²[注45)]を1回、368mg/m²又は383mg/m²[注45)]を2回投与し、小児1例に375mg/m²[注45)]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[58)]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²[注45)]を1回又は2回、小児1例に375mg/m²[注45)]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[59)]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回[注45)]を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[60)]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[57-60)]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

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

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

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

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

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

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

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

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

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

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ(遺伝子組換え)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量：144,510 Da(daltons)

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来($IgG1\kappa$)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉

50mL×1バイアル

**23. 主要文献

1) 日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
4) Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7(1)：e637
5) Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
6)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
7) Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
8) Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
9) 米国添付文書 2001
10)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
11)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
12)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
13)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
14)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3)
15)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
16)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.2)
17) Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
18)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
19)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
20)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
21)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
22)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
23)「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
24)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」(CTD 2.7.2.2.1)
25)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄)
26)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
27)「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
28)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
29)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
30)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
31)「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
32) Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
33)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
34)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験：中間解析)の概要」(社内資料)
35)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
36)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
37)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)
38)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
39)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
40)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
41)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
42)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
43)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2)
44)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
45)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
46)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
47)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
48)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
49) Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
50) Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
51)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
52) 江川ら.：移植. 2023；58：43-57
53) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
54) Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
55)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
56)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
57) Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
58) 縄田ら.：移植. 2021；56：43-52

59）芳川ら．：移植．2021；56：53-68
60）伊藤ら．：移植．2021；56：35-42
61）Reff ME，et al．：Blood．1994；83：435-445
62）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
63）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
64）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ．毒性）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

CHUGAI
Roche ロシュ グループ
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

＊＊2024年6月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2024年1月改訂（第3版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年（カプセル）
　　2年（懸濁用散）

日本標準商品分類番号
87399

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

免疫抑制剤
ミコフェノール酸　モフェチル製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

〈効能共通〉

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

〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉

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

〈ループス腎炎〉

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

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

＊＊ 1.4 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

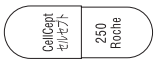
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤投与中は生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	セルセプトカプセル250
剤　形	硬カプセル
色　調	キャップ：淡青色 ボディ：淡赤褐色
外　形	
長　径	約19.6mm
号　数	1号
質　量	約379mg

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

＊＊4．効能又は効果

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

＊＊5．効能又は効果に関連する注意

〈ループス腎炎、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

＊＊6．用法及び用量

〈腎移植〉

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
○腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

〈心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉

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

〈ループス腎炎〉

成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回150～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

製剤共通

7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が25mL/分/1.73 m^{2}未満）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。[9.2.1、16.6.2参照]

懸濁用散

＊＊**7.2** 本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。[14.1.1参照]

〈ループス腎炎〉

製剤共通

7.3 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

[参考：懸濁液の投与量（mL）]

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるので、十分注意すること。[11.1.1-11.1.3、11.1.5参照]

8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。

8.2.1 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。[11.1.1-11.1.4、11.1.7参照]

8.2.2 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。[11.1.5参照]

8.3 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）欠損症（Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるので十分注意すること。

8.5 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.6 心障害が起こることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

8.7 急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

9.1.1 重篤な消化器系疾患のある患者

症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.1参照]

〈懸濁用散〉

9.1.4 フェニルケトン尿症の患者

症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。

9.1.5 遺伝性フルクトース不耐症の患者

症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2参照]

9.2.2 重度の腎障害のある患者

重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

＊＊＊**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5、14.1.1参照]

・本剤は催奇形性が報告されていること。
・本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
・本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法により避妊すること。
・本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

＊＊**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある[1),2)]。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。[1.1、2.2、9.4、14.1.1参照]

9.6 授乳婦

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

＊＊9.7 小児等

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

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

〈上記以外の効能共通〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

＊＊＊10．相互作用

本薬の活性代謝物であるミコフェノール酸（MPA）は、主としてUGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合反応により代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊＊	イサブコナゾニウム硫酸塩	本剤の作用が増強するおそれがある。	グルクロン酸抱合を阻害する薬剤との併用により、本薬の曝露量が増加すると考えられる。イサブコナゾニウム硫酸塩の活性代謝物であるイサブコナゾールがUGTを阻害することにより、本薬のAUCが35%増加したとの報告がある。
	アザチオプリン ミゾリビン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
＊＊	シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本薬の腸肝循環が阻害され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる。
＊＊	腸肝循環に影響を与える薬剤 コレスチラミン コレスチミド		コレスチラミンとの併用により、本薬のAUCが40％低下したとの報告がある。
＊＊	マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤		併用により、本薬の吸収が減少したとの報告がある。
＊＊	ランソプラゾール		併用により、本薬の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
＊＊	セベラマー	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本薬のC_{max}が30％、AUCが25％低下したとの報告がある。
＊＊	シプロフロキサシン アモキシシリン・クラブラン酸（合剤）		併用により、本薬のトラフ値が約50％低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本薬の腸肝循環が阻害され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる。
＊＊	リファンピシン		リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本薬の代謝が促進され、本薬の血中濃度が低下すると考えられる。
＊＊	アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	副作用があらわれるおそれがある。	腎尿細管での分泌が競合し、本薬の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。
	不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）

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

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）

［8.1、8.2.1参照］

11.1.4 血液障害

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

11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、**リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**（以上0.7%）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。［8.1、8.2.2参照］

11.1.6 消化管障害

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11.1.15 アレルギー反応（頻度不明）、**難聴**（0.1%）

11.2 その他の副作用[注1)]

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

注1）発現頻度は使用成績調査を含む。
注2）遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。
注3）腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。
注4）本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。

13. 過量投与

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

＊＊14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意
〈懸濁用散〉

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

14.1.2 他剤と混ぜないこと。

14.1.3 調製は次の手順で行うこと。

(1) 施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

(2) メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

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

(4) 残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

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

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

14.2 薬剤交付時の注意

〈カプセル〉

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

〈懸濁用散〉

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

14.2.3 激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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

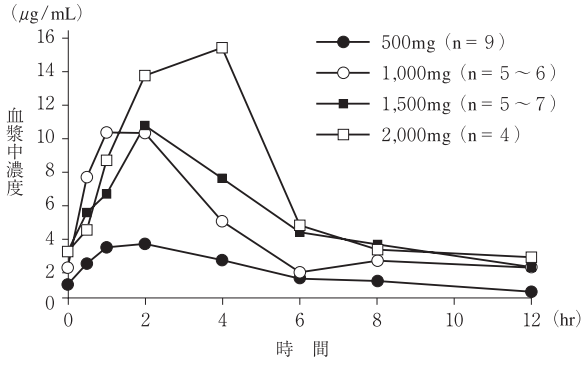
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＊16.1.1 腎移植患者

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

反復経口投与3週目における平均血漿中MPA濃度



反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

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

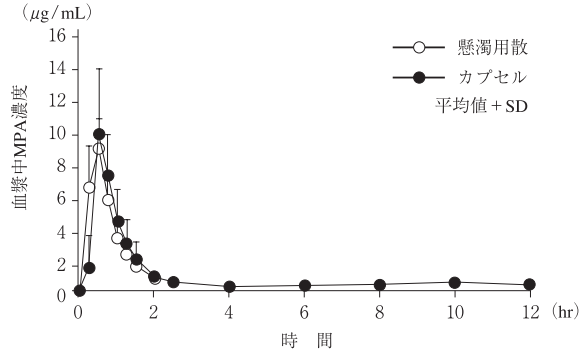
平均値±SD、n：症例数

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

16.1.2 剤形間の生物学的同等性試験

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

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

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

平均値±SD、n：症例数

16.1.3 健康成人

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

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

平均値±SD

16.2 吸収

16.2.1 腸肝循環

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

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

16.5.1 健康成人

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

16.5.2 乳汁移行

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児腎移植患者での薬物動態

(1) 小児腎移植患者（2～17歳）

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

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

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

(2) 小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）

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

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

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

16.6.2 腎機能低下患者での薬物動態

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

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

平均値±SD、n；症例数

16.6.3 心移植患者での薬物動態

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

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

平均値±SD、n；症例数

16.6.4 肝移植患者での薬物動態

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

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

平均値±SD、n；症例数

注7）本剤の肝移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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

難治性拒絶反応に対する治療効果　症例数（%）

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

拒絶反応再発率　症例数（%）

再発なし	再発あり
22（84.6）	4（15.4）

移植腎生着率　症例数（%）

生　着	機能廃絶
23（88.5）	3（11.5）

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/

dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった（外国人データ）。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果　症例数（%）

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

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

急性拒絶反応の発現率　症例数（%）

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

生存率　症例数（%）

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

移植腎生着率　症例数（%）

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

17.1.4 国内臨床試験（小児）

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

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

〈心移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

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

有効性に関する成績

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

〈肝移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

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

有効性に関する成績

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

〈肺移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.7 海外成績

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

〈膵移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.8 海外成績

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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 免疫薬理作用

18.2.1 *in vitro* 試験

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

18.2.2 *in vivo* 試験

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

18.3 移植免疫抑制作用

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

19．有効成分に関する理化学的知見

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

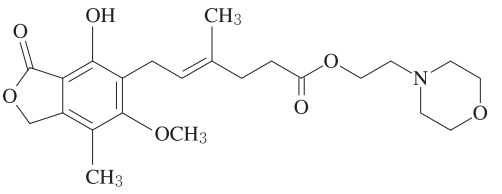
化学名：2-morpholinyl（*E*）-6-（1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl）-4-methyl-4-hexenoate

分子式：$C_{23}H_{31}NO_7$

分子量：433.49

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

構造式：



融解範囲：94～98℃（融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内）

20．取扱い上の注意

カプセルは、湿気を避けて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈セルセプトカプセル250〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）

100カプセル（バラ）

〈セルセプト懸濁用散31.8%〉

110g（ボトル）

23．主要文献

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

202406A

＊2023年４月改訂（第２版）
2022年６月改訂（第１版、再審査結果）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22000AMY00004000
販売開始	2008年11月

THYIeL01

免疫抑制剤
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

サイモグロブリン® 点滴静注用 25mg
Thymoglobuline® I.V. Infusion

sanofi

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者［7.1 参照］
2.2 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］
2.3 妊婦［9.5 参照］
2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		1バイアル中の分量	備　考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	25mg	ウサギ血液由来
添加剤	グリシン	50mg	－
	D-マンニトール	50mg	－
	ポリソルベート80	2.5mg	－
	塩化ナトリウム	10mg	－
	pH調節剤２成分		

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

3.2 製剤の性状

性　　状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH[注)]	6.5～7.2
浸透圧比[注)]	約0.9（生理食塩液に対する比）

注）日局注射用水５mLで溶解後

4. 効能又は効果

○中等症以上の再生不良性貧血
○造血幹細胞移植の前治療
○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

5.1 本剤は下記の重症度基準による中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準
（厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準（平成16年度修正））[1)]

最重症	好中球200/μL未満に加えて、以下の１項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 血小板　20,000/μL未満
重症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 好中球　500/μL未満 血小板　20,000/μL未満
やや重症	以下の２項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
中等症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
軽症	それ以外のもの

注）定期的な赤血球輸血とは毎月２単位以上の輸血が必要なときを指す。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

5.2 ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

5.3 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
5.4 原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は５日間とする。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植５日前より４日間とする。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は５日間とする。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

腎移植の場合
通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、１バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐

に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。
肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。
心移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5～2.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。
試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。[2.1 参照]

＊**7.2** 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無の確認や救急処置対策等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[8.6 参照]

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000～75,000/mm^{3}又は白血球数が2,000～3,000/mm^{3}の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm^3）又は白血球減少症（<2,000/mm^3）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合がある。[11.1.3-11.1.6 参照]

8.3 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[11.1.7 参照]

8.4 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[11.1.2 参照]

8.5 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8、11.1.9 参照]

8.6 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。[7.2 参照]

8.7 AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝障害、血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。[9.3、11.1.8、11.1.10 参照]

8.8 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.12 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
ショックを起こすおそれがある。

9.1.2 ウイルス感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 細菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 真菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.6 アレルギー素因のある患者

9.1.7 心疾患のある患者
心機能を悪化させるおそれがある。

9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者
免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.3 参照]

9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者
投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。[11.1.12 参照]

9.2 腎機能障害患者
腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者
肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等
慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等 ［2.4 参照］	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.4%）

呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1 参照］

11.1.2 重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）（頻度不明）

重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11.1.3 感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）

ウイルス（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等）、細菌、真菌（アスペルギルス等）等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。［8.2、9.1.8 参照］

11.1.4 発熱性好中球減少症（頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.7 間質性肺炎（2.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3 参照］

11.1.8 血小板減少（31.0%）、**白血球減少**（頻度不明）

［8.5、8.7、13.1 参照］

11.1.9 出血傾向

脳出血（1.7%）、下血、胃腸出血（いずれも1.2%）、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血（いずれも0.4%）等の出血があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.10 重篤な肝障害（6.2%）

［8.7、9.3 参照］

11.1.11 リンパ増殖性疾患（1.2%）

発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.12 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.8、9.1.9、9.2 参照］

11.2 その他の副作用

	40%以上	10～40%未満	10%未満
過敏症[注1]		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病[注3]
発熱及びインフルエンザ様症状[注2]	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST増加、ALT増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）

注1）副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。
注2）副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。
注3）発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。［11.1.8 参照］

13.2 処置

本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤に日局注射用水５mLを加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないよう静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。

(2) 本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

(3) 本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

14.1.2 希釈

〈効能共通〉

(1) 生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。

〈中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

(2) 生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

(3) １バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 １回の投与は６時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。

14.2.2 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ0.2ミクロン）を使用すること。

14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が１例報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

２週間反復静脈内投与試験（サル）において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サイモグロブリン2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日を、５日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるCmaxは、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた[2]。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投与群		Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（day）
2.5mg/kg/日群（n=6）	平均	119.0	8.1[注)]
	最小−最大	46.7−234.0	3.9−14.3[注)]
3.75mg/kg/日群（n=9）	平均	173.5	7.8
	最小−最大	52.0−500.0	2.0−16.0

注）n=4

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：41例）における有効性解析対象は28例であり、６ヵ月目の有効率（「著効」+「有効」/症例数）は、2.5mg/kg/日群が13.3%（２/15例）、3.75mg/kg/日群が23.1%（３/13例）であり、全体では17.9%（５/28例）であった。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：再登録２例を含む107例）における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で18.3%（13/71例）であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で9.9%（７/71例）であった。生着率は2.5mg/kg/日投与で81.4%（57/70例）であった。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：40例）における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率（「著効」+「有効」/症例数）は2.5mg/kg/日群が61.5%（８/13例）、3.75mg/kg/日群が72.7%（８/11例）であり、全体では66.7%（16/24例）であった。

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例（99.4%）に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

17.1.2 海外臨床試験

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを１日１回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%（72/82例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は10日［３日、14日］であった[3]。

安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。

17.1.3 国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを１日１回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%（６/７例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は７日［５日、10日］であった。

17.1.4 肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR$\alpha\beta$）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し親和性を示した[4, 5]。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた[6]。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

18.2 免疫抑制作用

18.2.1 ヒトリンパ球細胞傷害性試験（*in vitro*）

ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20μg/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた[6]。

18.2.2 E-ロゼット形成阻止作用（*in vitro*）

ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15μg/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した[6]。

18.2.3 サルにおける皮膚移植片生着延長試験（*in vivo*）

本剤（25mg/匹）は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した[6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit）

分　子　量：約160,000

本　　質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）中尾眞二　他：臨床血液.2006；47（1）：27-46

2）社内資料：再生不良性貧血患者での薬物動態（2008年7月16日承認、申請資料概要へ.（2）1））

3）Gaber A O, et al.：Transplantation. 1998;66:29-37

4）社内資料：ヒトT細胞表面抗原親和性（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.（1）2））

5）Tsuge I, et al.：Current Therapeutic Research. 1995;56（7）:671-7

6）社内資料：効力薬理試験（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.（1）1））

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター　くすり相談室

〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

一般社団法人日本血液製剤機構

略号一覧表

略語・用語	内容
AMR	抗体関連型拒絶反応
HLA	ヒト白血球抗原
IVIg	静注用ヒト免疫グロブリン

目次

頁
略号一覧表 2
1.8 添付文書（案） 4
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1 効能又は効果（案） 4
1.8.1.2 設定根拠 4
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 6
1.8.2.1 用法及び用量（案） 6
1.8.2.2 設定根拠 6
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 8
1.8.3.1 警告に係る事項 8
1.8.3.1.1 警告（案） 8
1.8.3.1.2 設定根拠 8
1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意に係る事項 8
1.8.3.2.1 用法及び用量に関連する注意（案） 8
1.8.3.2.2 設定根拠 8
1.8.3.3 特定の背景を有する患者に関する注意に係る事項 9
1.8.3.3.1 小児等（案） 9
1.8.3.3.2 設定根拠 9
1.8.3.4 相互作用に係る事項 10
1.8.3.4.1 併用注意（案） 10
1.8.3.4.2 設定根拠 10
1.8.3.5 副作用に係る事項 11
1.8.3.5.1 重大な副作用（案） 11
1.8.3.5.2 設定根拠 11
1.8.3.5.3 その他の副作用（案） 12
1.8.3.5.4 設定根拠 12
1.8.4 臨床成績に関する記載 13
1.8.5 参考文献 14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

（略）

〇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

（ ＿＿＿＿ ：今回追加）

1.8.1.2 設定根拠

臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されてはいるものの、拒絶反応などにより移植された臓器を失ってしまうことを少なからず認めている。移植された臓器を長期間に亘り生着させるには、この拒絶反応をいかに抑えるかが、極めて重要であると考えられている。

拒絶反応の発症率は、移植数の最も多い腎移植における最新の国内集計[1)]によると、原因が判明している移植腎廃絶原因の中で最も多いものは、AMR を含む慢性拒絶反応 24.3%（180/741 例）、続いて急性拒絶反応 6.6%（49/741 例）であり、患者の長期予後を考えるうえで、これらの AMR をいかに抑えるかが重要な課題である。また、腎移植のみならず、肝臓、心臓、肺、膵（膵臓・膵島）及び小腸においても急性 AMR、慢性 AMR は同様に大きな課題であり、代替療法が存在しない心臓、肺移植などでは、廃絶に至ることは死に直結するため、腎移植同様、移植臓器の生着及び生命維持のための拒絶反応の予防又は治療が極めて重要であると考えられている。しかしながら、本邦では AMR に対する治療薬として保険適用となっている薬剤はなく、早急な治療薬の開発が望まれてきた。

こうした背景を踏まえ、術後の AMR に対して IVIg を治療の選択肢の一つとして取り入れることは意義があると考え、企業治験として腎臓を対象とした臨床試験、また、一般社団法人日本移植学会（以下、日本移植学会と略す）主導の下で腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査を実施することとした。

臨床試験では、本剤投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率を主要評価項目とし、目標有効率は 85%と設定した。その結果、1 名が死亡により本剤投与 6 ヵ月後の生着の評価は判定不能であったが、その他の症例では廃絶を認めなかった。移植腎生着率は 95.7%（信頼区間：78.1～99.9%）で、目標有効率の 85%を上回った（表 2.5-7）。

一方、実態調査における全臓器の生着率は、81.3%（117/144 例）であった。また、臓器別では膵臓及び小腸では症例数が少なかったことから生着率の評価は厳しいものの、腎臓（小児）、肝臓、心臓及び肺ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）、75.4%（46/61 例）、81.8%（9/11 例）及び 85.4%（41/48 例）とおおむね同様な生着率であった（表 2.5-16）。

なお、公表文献における生着率は 83.1%であった。臓器別では、腎臓 83.6%（16 報）、心臓 75.7%（3 報）、肺 80.6%（3 報）、膵臓 100.0%（1 報）、小腸 86.4%（1 報）であり、諸外国を含めた臨床実態での生着率と同程度であった（表 2.5-25）。

また、副次評価項目として本剤の効果を客観的に評価するために、抗体価についても検討した。ベースライン時に最も高い抗体価を示したものをターゲットとした場合の本剤投与開始 6 ヵ月の抗体価（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）低下率はそれぞれ、69.6%（16/23 例）、65.2%（15/23 例）であった（表 2.5-9、表 2.5-10）。一方、実態調査では、2020 年以前は HLA 抗体検査が保険適用外であったことから測定された症例は少なかったものの、48 例で投与終了後も測定されており、全

臓器での抗 HLA 抗体価の平均低下率は 89.6%（43/48 例）と臨床試験で得られた低下率 69.6%（16/23 例）を上回った（表 2.5-19）。なお、公表文献では抗 HLA 抗体価の低下率について言及している文献は限られており、腎臓では 9 報のみではあったが、低下率は臨床試験と同程度の約 70%であった（表 2.5-26）。

以上より、臓器移植後の AMR に対して IVIg 療法の有効性が確認できたことから、本剤の効能又は効果を「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」と設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

（略）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。

（ ＿＿＿＿ ：今回追加）

1.8.2.2 設定根拠

臨床試験では用法及び用量を設定するにあたり、先に実施した「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作（以下、脱感作治験と略す）」の用法及び用量を参考にした。脱感作治験[2)]では「1 回 1 g/kg 体重を 7 日間で 4 回投与する」ことで、原因抗体の除去を行った。その結果、「2 g/kg 体重」で目標とした有効率を上回り、用量依存的に効果を示した。

臨床試験においては、対象が移植後の被験者であることから、腎性貧血を合併している割合が低く、脱感作治験時の患者集団に比べ、ヘマトクリット値は改善している可能性が考えられた。これにより本剤を短期間に大量に投与した場合、血液粘度の急激な上昇により血栓塞栓症の発生リスクがより高まる可能性が推察された。したがって、脱感作治験のように短期間（1 週間）に「4 g/kg 体重」の投与ではなく、「10 日間で 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与し、症状に応じて治験責任医師などの判断に基づき最大 2 g/kg 体重（1 g/kg 体重/回×2 回）を追加投与する」計画とした。

有効性解析対象症例 23 例のうち、追加投与を行った症例は 5 例〔総投与量：1 g/kg 体重×3 回（1 例）、1 g/kg 体重×4 回（4 例）〕のみで、その他の 18 例は初期治療の「2 g/kg 体重」で AMR 治療のコントロールが可能であった（表 2.7.3-14）。1 回平均投与量（FAS）は「1.00 g/kg 体重（0.98～1.01 g/kg 体重）」、平均総投与量（FAS）は「2.39 g/kg 体重（1.98～4.00 g/kg 体重）」において、主要評価項目である本剤投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率は 95.7%（22/23 例、95%信頼区間：78.1~99.9）であった。あらかじめ規定していた目標生着率 85%を上回った（表 2.5-7）。

本臨床試験結果より、AMR 治療には少なくとも「2 g/kg 体重（1 g/kg 体重×2 回）」は必要であり、症状に応じて本剤を追加投与することにより病態をコントロールできることが示唆された。

本結果は、先に実施した脱感作治験で用いられている用量の範囲内であることから、脱感作治験と同様な抗体価の除去効果が期待でき、それにより長期生着に繋がる可能性が示唆された。

また、日本移植学会が主体となって実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査では、全臓器を合算した 1 回平均投与量は「0.44 g/kg 体重（0.06～2.06 g/kg 体重）」、平均総投与量は「2.04 g/kg 体重（0.06～9.69 g/kg 体重）」であった（表 2.5-20）。臓器別では、腎臓（小児）では、1 回平均投与量「0.94 g/kg 体重（0.10～2.06 g/kg 体重）」、平均総投与量「1.40 g/kg 体重（0.30～3.71 g/kg 体重）」であり、本治験の平均総投与量「2.39 g/kg 体重」より少なめであった。

一方、他の臓器ではいずれも、1 回平均投与量は臨床試験の用量よりも低い傾向であった。この結果は、多くの施設では適応外使用による保険査定の観点及び公表文献を参考にしていたことから、臨床試験に比して少ない投与量になったものと推察した。

これら実態調査及び公表文献の結果、1 回あたり 1 g/kg 体重未満の投与で臓器の生着が認められた例も一定数確認されたことから、患者の年齢や状態に応じて適宜減量可能な設定とすることが適当と考えた。（表 2.5-20、表 2.5-27）

平均総投与量においては、肝臓、心臓及び肺では、腎臓に比して高い傾向であり、特に肺では最大「8.82 g/kg 体重」、心臓では最大「9.69 g/kg 体重」であった。これは、廃絶により死亡に至る臓器であることや感染症を契機に AMR が悪化し廃絶するリスクが高まることを考慮して繰り返し投与せざるを得ない状況により、結果的に投与量が増大したと考えられた（表 2.5-20）。

心臓移植後の AMR に対して IVIg を使用した施設からは「病理学的な AMR が即移植臓器の廃絶につながることも懸念され、特に心臓移植の場合は、移植臓器の廃絶は生命の危険に関わる。そのため、保険適用外であったものの、治療効果を有する可能性のある免疫グロブリンの大量投与を繰り返し実施した」との見解を入手した。また、肝臓及び肺移植後の AMR に対しても同様な見解であった。これらの見解や実態調査の結果を踏まえると、症例によって臨床試験で用いた総投与量「4 g/kg 体重」以上の用量の必要性が窺えた。

なお、公表文献でも、腎臓では本治験、実態調査（二次調査）とほぼ同程度の用量が用いられていることが確認できたが、一部の論文では他の臓器と同様に総投与量「8 g/kg 体重」と高用量を使用した報告も確認できた。また、廃絶が死に直結するような臓器、例えば、肝臓、心臓及び肺では実態調査（二次調査）の結果と同様に、「4 g/kg 体重」を超える用量が使用されていたことも確認できた（図 2.7.3-53）。

以上のことから本臨床試験及び実態調査（二次調査）及び文献調査の結果を踏まえて、初期治療としては「2 g/kg（1 g/kg 体重×2 回）体重」、患者の年齢や状態に応じて適宜減量し、総投与量は、症例によって症状や所見を考慮したうえで、本剤の更なる追加投与も必要であると考えた。

これらの結果を踏まえて、本剤の用法及び用量は、「通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 警告に係る事項

1.8.3.1.1 警告（案）

1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療に用いる場合は、各臓器移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤を投与すること。

（ ＿＿＿＿ ：今回追加及び修正）

1.8.3.1.2 設定根拠

一般的に、移植領域においては専門知識及び技術が不可欠であり、本剤を使用する場合には、個々の患者の年齢及び状態に応じて投与量及び投与間隔を調整し、患者を管理する必要がある。各臓器移植に精通している医師でないと患者の管理が難しいと考えることから設定した。

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意に係る事項

1.8.3.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

（略）

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

7.8 本剤は投与開始から 7 日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.9 本剤は投与開始から 10 日間以内を目安に 2 回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

7.10 本剤の投与は 6 回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。[5.10 参照]

（ ＿＿＿＿ ：今回追加及び修正）

1.8.3.2.2 設定根拠

臨床試験では、初期治療（1 g/kg 体重/回×2 回）を 10 日以内に完了する用法において、本剤の有効性を評価した。その結果、主要評価項目として設定した移植腎生着率は 95.7%（信頼区間：78.1～99.9%）と、目標有効率の 85%を上回った（表 2.5-7）。

この結果を踏まえて、用法及び用量に関連する注意を「本剤は投与開始から 10 日間以内を目安に 2 回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。」と設定した。

1.8.3.3　特定の背景を有する患者に関する注意に係る事項

1.8.3.3.1　小児等（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 （略） **〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉** 9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 **〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療以外の効能又は効果〉** 9.7.4 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（ ＿＿＿＿ ：今回修正）

1.8.3.3.2　設定根拠

「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」に対して用いる場合、小児等に対する安全性は確立していないため、小児等に関する注意を追加記載した。

1.8.3.4　相互作用に係る事項

1.8.3.4.1　併用注意（案）

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療における大量療法（200 mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

（ ＿＿＿＿ ：今回追加）

1.8.3.4.2　設定根拠

「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」においては大量療法（200 mg/kg 以上）として使用することから、相互作用に係る事項に臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療を追加記載した。

1.8.3.5　副作用に係る事項

1.8.3.5.1　重大な副作用（案）

11. 副作用
11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（2.0%）
（略）
11.1.2 肝機能障害（1.1%）、黄疸（頻度不明）
（略）
11.1.3 無菌性髄膜炎（0.2%）
（略）
11.1.4 急性腎障害（0.9%）
（略）
11.1.5 血小板減少（0.2%）
11.1.6 肺水腫（0.2%）
（略）
11.1.7 血栓塞栓症（0.6%）
（略）
11.1.8 心不全（頻度不明）
（略）

（ ＿＿＿＿ ：今回修正）

1.8.3.5.2　設定根拠

臨床試験で発現した事象を含め、発現頻度を算出し直し変更した。

1.8.3.5.3　その他の副作用（案）

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、瘙痒感	全身発赤、水疱
精神神経系		頭痛、振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ、不機嫌
循環器		顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常(AST、ALT、γ-GTP、Al-P の上昇等)			
呼吸器			咳嗽、喘息様症状、口腔咽頭不快感	低酸素血症
消化器		悪心、嘔吐	下痢、腹痛	
血液		白血球減少、好中球減少	好酸球増多、フィブリン D ダイマー増加	溶血性貧血
投与部位			静脈炎、血管痛、注射部位反応（腫脹、紅斑等）	
その他		発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK 上昇	体温低下、背部痛、頚部痛、ほてり	四肢痛、関節痛

（ ＿＿＿＿ ：今回追記 、 …… ：頻度あるいは種類の区分の修正）

1.8.3.5.4　設定根拠

臨床試験で発現した事象を含め、発現頻度を算出し直し変更した。また、副作用の種類の区分に投与部位を新設した。

1.8.4　臨床成績に関する記載

本治験に関する情報として、以下のとおり追加記載及び記載整備した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（略）

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

17.1.8 国内第 III 相試験

（略）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.9 国内第 III 相試験

腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発症した患者に対して、10 日以内に本剤を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与した。また、必要に応じて、1 日 1 回 1 g/kg 体重を最大 2 回追加投与した。その結果、本剤投与 6 ヵ月後の移植腎生着率は 95.7%（22 例/23 例）であった。

安全性評価対象 25 例中 16 例(64.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件(28.0%)、発熱 5 件（20.0%）、頚部痛 4 件（16.0%）であった [10)]。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

17.1.10 国内第 III 相試験

（略）

23. 主要文献

1）～8）（略）

9）Kakuta Y, et al.：Transplant. Direct 2017；4：e336

10）社内資料：国内第 III 相試験（腎移植後抗体関連型拒絶反応における臨床試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6）

11）﨑山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；21（2）：70-79

12）～20）（略）（文献番号繰り下げ）

（ ＿＿＿＿ ：今回追加及び修正）

1.8.5 参考文献

1) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告（2022）. 2021 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2022;57(3):199-219.

2) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, Aikawa A, Tanabe K, Harada H, et al. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. Transplant Direct. 2017 Nov 28;4(1):e336.

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

＊＊20XX年X月改訂（第２版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2023年７月改訂（第１版）

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：２年

	0.5g/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
販売開始	2018年６月				

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）
生物学的製剤基準　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

献血ヴェノグロブリン®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

Venoglobulin® IH 10% I.V. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

＊＊1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療に用いる場合は、各臓器移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤を投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		献血ヴェノグロブリンIH10%静注				
		0.5g/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	５g	10g	20g
添加剤〔１瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）					

3.2 製剤の性状

販売名	献血ヴェノグロブリンIH10%静注				
	0.5g/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
性状	本剤は１mL中に人免疫グロブリンG100mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9～4.4				
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）				

＊＊4. 効能又は効果

○低並びに無ガンマグロブリン血症
○重症感染症における抗生物質との併用
○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後７日以内に投与を開始することが望ましい。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.3 原則として、下記ステロイド剤が効果不十分の判断基準において、いずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

5.3.1 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。

5.3.2 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

5.4 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない。本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない。

〈全身型重症筋無力症〉

5.5 ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。献血ヴェノグロブリンIH5%（以下、5%製剤）を用いた臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。［17.1.6 参照］

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

5.6「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

〈天疱瘡〉

5.7 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

5.8 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.9 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

5.10 投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。［7.10 参照］

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。

**6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（2～6 mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（25～50mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（1～1.5mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg（2～4 mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

〈川崎病の急性期〉

通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg（4 mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg（20mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4 mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg（10mL）/kg体重を1日」又は「500mg（5 mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4 mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4 mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）〉
人免疫グロブリンGとして初回は300mg（3mL）/kg体重、2回目以降は200mg（2mL）/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。

〈水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉
通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg（10mL）/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg（40mL）/kg体重を超えないこと。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉
通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1回1,000mg（10mL）/kg体重を2回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低並びに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。［7.2、9.7.1 参照］

7.2 投与速度
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。［7.1、9.7.1 参照］

7.2.1 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。

〈川崎病の急性期〉

7.3 2,000mg（20mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には7.2.1の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、6時間以上かけて点滴静注すること。

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

7.4 用法及び用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.5 少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉

7.6 本剤投与終了1ヵ月後に筋力低下の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.7 本剤投与終了4週後までに症状の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

7.8 本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

＊＊**7.9** 本剤は投与開始から10日間以内を目安に2回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

7.10 本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。［5.10 参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.5、9.1.6、9.5 参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［11.1.4 参照］

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.6 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

〈川崎病の急性期〉

8.8 追加投与は、本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。本剤追加投与に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.9 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性、安全性は確立していない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）〉

8.10 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.11「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

8.12「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.13「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.14 筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

8.15 大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.7 参照］

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［11.1.7 参照］

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。［11.1.8 参照］

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。［11.1.4 参照］

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。［11.1.4 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。［8.2.1 参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。［7.1、7.2 参照］

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 投与後の観察を十分に行うこと。特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST、ALT上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められている。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

＊＊9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療以外の効能又は効果〉

9.7.4 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.1.3、11.1.7 参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊	非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後３ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後３ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療における大量療法(200mg/kg以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を６ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**（2.0%）

呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊＊**11.1.2 肝機能障害**（1.1%）、**黄疸**（頻度不明）

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

11.1.3 無菌性髄膜炎（0.2%）

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。

＊＊**11.1.4 急性腎障害**（0.9%）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2 参照]

11.1.5 血小板減少（0.2%）

＊＊**11.1.6 肺水腫**（0.2%）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊＊**11.1.7 血栓塞栓症**（0.6%）

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがある。呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
	過敏症		発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、瘙痒感	全身発赤、水疱
＊＊	精神神経系		頭痛、振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ、不機嫌
	循環器		顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈
	肝臓	肝機能検査値の異常（AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等）			
＊＊	呼吸器			咳嗽、喘息様症状、口腔咽頭不快感	低酸素血症
＊＊	消化器		悪心、嘔吐	下痢、腹痛	
＊＊	血液		白血球減少、好中球減少	好酸球増多、フィブリンDダイマー増加	溶血性貧血
＊＊＊	投与部位			静脈炎、血管痛、注射部位反応（腫脹、紅斑等）	
＊＊	その他		発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK上昇	体温低下、背部痛、頚部痛、ほてり	四肢痛、関節痛

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混合注射を避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 室温程度に戻した後投与すること。

14.2.2 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

14.2.3 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2.4 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。

14.2.5 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

低並びに無ガンマグロブリン血症患者における５%製剤の半減期は、約27±３日だった[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）

（３週間ごとに350～600mg/kg）の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリン若しくは低用量IVIG（３週間ごとに200mg/kg未満）で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。

高用量のIVIG投与294回中１件（0.4%）、低用量のIVIG投与279回中７件（2.5%）に副作用が認められた[2)]。

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.2 国内臨床試験

５%製剤を用いた臨床試験において、特発性血小板減少性紫斑病患者15例を対象に、400mg/kg体重/日（１例のみ300mg/kg体重/日）を５日間連日点滴静注にて投与した。有効性評価対象14例において、５万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%（４例/５例）、成人で66.7%（６例/９例）、合計71.4%（10例/14例）であった。

安全性評価対象15例全例において、副作用は認められなかった[3)]。

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験（400mg/kg体重/日を５日間）

川崎病患児に対して、５%製剤を200mg又は400mg/kg体重/日連続５日間投与する多施設群間比較試験を行った。30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日、５日間連日投与群の有効率は、95.4%（145例/152例）であり、200mg/kg体重/日、５日間連日投与群の87.1%（128例/147例）に比し、有意に優れていた（差の95%信頼区間4.0～10.8%）。なお、本試験ではアスピリンを併用していた。

400mg/kg体重/日、５日間連続投与群156例中７例（4.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱３件（1.9%）、チアノーゼ３件（1.9%）、悪寒２件（1.3%）、振戦２件（1.3%）であった[4)]。

17.1.4 海外臨床試験（2,000mg/kg体重を１回）

海外のIVIG製剤による400mg/kg体重/日、４日間連日投与群と2,000mg/kg体重単回投与群との比較試験で、登録２週間後及び７週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日、４日間連日投与群/2,000mg/kg体重単回投与群）は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94（p=0.045）、1.84（p=0.099）、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33（p=0.067）、1.67（p=0.307）であったと報告されている。なお、本試験ではアスピリンを併用していた。

2,000mg/kg体重単回投与群273例中９例（3.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、うっ血性心不全６例（2.2%）であった[5)]。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした５%製剤を用いた国内第Ⅲ相試験（G群：第１期５%製剤、第２期プラセボ、P群：第１期プラセボ、第２期５%製剤）において、400mg/kg体重を５日間投与した。その結果、第１期（８週間）における徒手筋力（MMT）合計スコアは下表のとおりであり、G群の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、p=0.0004）。なお、第１期でのMMT合計スコア変化量は、G群でP群の変化量を上回った（本試験では、５%製剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）[6)]。

表　第１期のG群（５%製剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第１期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 （５%製剤、12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 （プラセボ、14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

国内第Ⅲ相試験に、国内前期第Ⅱ相試験を加えた全52例を対象に安全性評価を実施した。52例中27例（51.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、γ-GTP増加７件（13.5%）、AST増加５件（9.6%）、ALT増加５件（9.6%）であった。

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を５%製剤を用いて実施した。５%製剤400mg/kg体重を５日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で３～５回実施した結果、最終評価時（４週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、５%製剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、p<0.0001）。

なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、５%製剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では、５%製剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）。

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
５%製剤群 （23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 （22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

23例中14例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT増加７件（30.4%）、AST増加６件（26.1%）、発疹３件（13.0%）、γ-GTP増加３件（13.0%）であった[7)]。[5.5参照]

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して５%製剤400mg/kg体重を５日間連日投与した結果、投与後４週目にHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が１段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4%（15例/21例）であった。

21例中18例（85.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛７件（33.3%）、異汗性湿疹４件（19.0%）、肝酵素上昇４件（19.0%）であった[8)]。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

17.1.8 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T陰性かつFCXM-T陽性）のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、５%製剤を１日１回１g/kg体重を７日以内に計４回投与した。その結果、主要評価である５%製剤４回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1%（８例/17例）であった。また、５%製剤投与開始４週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8%（10例/17例）であった。

17例中11例（64.7%）に副作用が認められた。主な副作用

は、頭痛７件（41.2%）、発疹５件（29.4%）、胸部不快感４件（23.5%）であった[9]。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

＊＊17.1.9 国内第Ⅲ相試験

腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発症した患者に対して、10日以内に本剤を１日１回１g/kg体重を２回投与した。また、必要に応じて、１日１回１g/kg体重を最大２回追加投与した。その結果、本剤投与６ヵ月後の移植腎生着率は95.7%（22例/23例）であった。

安全性評価対象25例中16例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛７件（28.0%）、発熱５件（20.0%）、頚部痛４件（16.0%）であった[10]。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

５%製剤を用いた臨床試験において、血清IgG2値が80mg/dL未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（有効性評価対象33例）に対して、５%製剤を初回300mg/kg体重、２回目以降200mg/kg体重を点滴静注した。投与間隔は原則４週間毎とし、投与回数は初回を含め合計６回とした。５%製剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8%（26例/33例）であった。また、５%製剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は５%製剤投与開始前と比較して有意に減少した。

安全性評価対象39例中11例（28.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱９件（23.1%）、悪寒・蒼白５件（12.8%）、振戦３件（7.7%）であった[11]。

17.2 製造販売後調査等

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

17.2.1 製造販売後臨床試験

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を３日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質とIVIG ５g/日、３日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%（163例/265例）、対照群47.3%（113例/239例）であった。

安全性評価対象321例中14例（4.4%）に副作用21件が認められた。主な副作用は、悪寒４件（1.2%）、嘔気（嘔吐）３件（0.9%）、皮疹（発疹）、瘙痒感、発熱、総ビリルビン上昇各２件（0.6%）であった[12]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0%（224例/2,044例）で、そのうちショック0.8%（16例18件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）2.7%（56例67件）であり、重篤な副作用の発現率は2.9%（59例84件）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 抗体活性

本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。５%製剤の抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[13]。

18.3 オプソニン効果

５%製剤のオプソニン効果（食菌促進効果、殺菌促進効果）は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[14]。

18.4 補体共存下の殺菌効果

本剤はFc部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。５%製剤の補体共存下における大腸菌に対する殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[14]。

18.5 血小板減少抑制効果

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて、５%製剤の用量依存的に血小板数の減少が抑制された[15]。

18.6 マウス川崎病様心動脈炎に対する効果

LCWE（*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract）誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種IgGは抑制効果を示した[16]。

18.7 筋炎に対する効果

C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、５%製剤とプレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された[17]。

18.8 実験的重症筋無力症に対する効果

５%製剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した[18]。

18.9 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果

HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、５%製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した[19]。

18.10 IgG2による細菌数の減少促進効果

５%製剤では、肺炎球菌臨床分離株に対して、４種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた[20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（Polyethylene Glycol-treated Normal Human Immunoglobulin）

本　　質：本剤は国内献血に由来する血漿を原料とし、Cohnの低温エタノール分画法により得られた画分から、ポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により濃縮・精製した人免疫グロブリンGを有効成分とする。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈川崎病の急性期〉

21.2 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重１回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

21.3 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注0.5g/ 5 mL〉
5 mL　［1 瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g/25mL〉
25mL　［1 瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注 5 g/50mL〉
50mL　［1 瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL〉
100mL　［1 瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL〉
200mL　［1 瓶］

**23. 主要文献

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；24（3）：1273-1282
2)Liese J. G, et al.：Am. J. Dis. Child.　1992；146（3）：335-339
3)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；24（3）：1295-1301
4)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；36：347-354
5)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；324（23）：1633-1639
6)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；22：382-393
7)社内資料：国内第Ⅲ相試験（全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験）（2011年 9 月26日承認、CTD2.7.6）
8)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；29（1）：56-67
9)Kakuta Y, et al.：Transplant. Direct 2017；4：e336
10)社内資料：国内第Ⅲ相試験（腎移植後抗体関連型拒絶反応における臨床試験）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6）
11)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；21（2）：70-79
12)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；48（3）：199-217
13)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；25（13）：3999-4004
14)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；25（13）：4005-4009
15)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；57（10）：1632-1640
16)沖津祥子　他：炎症　1996；16（6）：395-402
17)社内資料：薬効薬理試験（筋炎に対する効果）（2010年10月27日承認、CTD2.6.2.2）
18)社内資料：薬効薬理試験（実験的重症筋無力症に対する効果）（2011年 9 月26日承認、CTD2.6.2.2）
19)社内資料：薬効薬理試験（抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果）（2019年12月20日承認、CTD2.6.2.2）
20)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；46（6）：223-229

24. 文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

一般社団法人日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

一般社団法人日本血液製剤機構

1.9　一般的名称に係る文書

本剤は血漿分画製剤であり、生物学的製剤基準「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」に該当する製剤である。当該生物学的製剤基準は厚生労働省告示第 146 号（平成 3 年 6 月 28 日）により追加された。

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

一般社団法人日本血液製剤機構

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

化学名・別名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
構造式	人免疫グロブリン G
効能・効果	○低並びに無ガンマグロブリン血症 ○重症感染症における抗生物質との併用 ○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る） ○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
用法・用量	〈効能共通〉 本剤は効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。 〈重症感染症における抗生物質との併用〉 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（25～50 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。 〈特発性血小板減少性紫斑病〉 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400 mg（2～4 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 〈川崎病の急性期〉 通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）〉 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉 通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。 〈全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）〉 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 〈天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

用法・用量（前頁の続き）

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）〉
人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（3 mL）/kg 体重、2 回目以降は 200 mg（2 mL）/kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。
〈水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
〈ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉
通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg（40 mL）/kg 体重を超えないこと。

劇薬等の指定

処方箋医薬品

市販名及び有効成分・分量

原体：人免疫グロブリン G
製剤：献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20 g/200 mL
（1 mL 中に人免疫グロブリン G 100 mg を含有）

毒性

単回投与試験

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	所見
マウス♂、♀	静注	2,500	死亡例無し。急性中毒症状無し。
ラット♂、♀	静注	2,500	死亡例無し。急性中毒症状無し。

反復投与試験
該当資料なし

副作用

○ 低並びに無ガンマグロブリン血症
副作用発現率：4 例/15 例 ＝26.7%

副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
悪心	2	潮紅	1
嘔吐	2	悪寒	1
頭痛	1	熱感	1

等

○ 重症感染症における抗生物質との併用
副作用発現率：0 例/26 例 ＝0.0%
○ 特発性血小板減少性紫斑病
副作用発現率：0 例/15 例 ＝0.0%
○ 川崎病の急性期
副作用発現率：16 例/311 例 ＝5.1%

副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
発熱	7	ﾁｱﾉｰｾﾞ	2
悪寒	5	高血圧	1
振戦	3	末梢循環不全	1

等

○ 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善
副作用発現率（臨床検査異常含む）：27 例/52 例 ＝51.9%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
気管支炎	1	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	7
口腔ﾍﾙﾍﾟｽ	1	ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	5
耐糖能障害	1	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	5
高ｶﾘｳﾑ血症	1	C-反応性蛋白増加	4
頭痛	1	血中ｸﾚｱﾁﾝ増加	3
眼瞼浮腫	1	血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	3

等

副作用
（前頁の続き）

○ 全身型重症筋無力症
副作用発現率（臨床検査異常含む）：14 例/23 例 ＝60.9%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
発疹	3	ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	7
頭痛	2	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	6
悪心	2	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	3
倦怠感	2	血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加	2
発熱	2	血中尿素増加	2
浮動性めまい	1	白血球数減少	2

等

○ 血清 IgG2 値の低下を伴う、反復する急性中耳炎等
副作用発現率（臨床検査異常含む）：11 例/39 例 ＝28.2%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
発熱	9	補体成分 C3 減少	2
蒼白	4	補体因子減少	2
振戦	3	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1
ﾁｱﾉｰｾﾞ	2	血圧低下	1
悪心	2	補体成分 C4 減少	1
悪寒	2		

等

○ ギラン・バレー症候群
副作用発現率（臨床検査異常含む）：18 例/21 例 ＝85.7%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
頭痛	7	肝酵素上昇	4
異汗性湿疹	4	ﾌｨﾌﾞﾘﾝ D ﾀﾞｲﾏｰ増加	2
貧血	2		
便秘	2		
可逆性後白質脳症症候群	1		

等

○ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
副作用発現率（臨床検査異常含む）：11 例/17 例 ＝64.7%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
頭痛	7	肝機能異常	3
発疹	5	白血球減少症	1
胸部不快感	4	好中球減少症	1
肝機能異常	3	血小板減少症	1
悪心	2		

等

会社	一般社団法人日本血液製剤機構製剤（製剤：製造）

1.10.2　追加

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○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
用法・用量	〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉 通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1回1,000 mg（10 mL）/kg体重を2回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	○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 副作用発現率（臨床検査異常含む）：16例/25例 ＝64.0%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
頭痛	7	血圧上昇	2
発熱	5	ﾌｨﾌﾞﾘﾝDﾀﾞｲﾏｰ増加	1
頚部痛	4	好中球数減少	1
悪心	2	肝酵素上昇	1
気管支肺ｱｽﾍﾟﾙｷﾞﾙｽ症	1	肝機能検査値上昇	1

等

会社	

1.12 添付資料一覧

1.12.1 提出する添付資料一覧

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	表題	著者	実施場所(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
5.2 臨床試験一覧表					
5.2	臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－
5.3 試験報告書及び関連情報					
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	総括報告書 腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する GB-0998 の有効性、安全性を検討する多施設共同オープン試験	日本血液製剤機構	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（献血ヴェノグロブリン IH5%・10%静注）（2023 年 09 月 01 日）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-2	再審査申請資料概要（全身型重症筋無力症）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-3	再審査申請資料概要（多発性筋炎・皮膚筋炎）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-4	使用成績調査最終報告書（CIDP／MMN）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-5	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ）（2008 年 10 月）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-6	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（ヴェノグロブリン-IH）（2006 年 10 月 30 日）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-7	再審査申請資料概要（川崎病の急性期）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4　参考文献			
5.4-1	Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011.	Department of Health.	-
5.4-2	Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation.	Nahirniak S, Hume HA.	Transfus Med Rev. 2010;24:Suppl 1:S1-6.
5.4-3	Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018.	Ontario Regional Blood Coordinating Network.	-
5.4-4	Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018.	Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia.	-
5.4-5	KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.	Am J Transplant. 2009;9:Suppl 3:S1-157. Chapter 6.
5.4-6	Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin.	Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J.	Trends Immunol. 2008;29:608-15.
5.4-7	Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization.	Wu GD, He Y, Chai NN, Toyoda M, Dunn R, Kehry MR, et al.	Transpl Immunol. 2008;19:178-86.
5.4-8	腎移植のすべて. 拒絶反応の分類-臨床分類, 病型分類.	高橋 公太 編.	株式会社メジカルビュー社. 東京;2011;254-5.
5.4-9	腎移植における抗体関連型拒絶反応の病理.	本田 一穂.	信州医誌. 2015;63(5):273-80.
5.4-10	腎移植臨床登録集計報告（2022）. 2021 年実施症例の集計報告と追跡調査結果.	日本臨床腎移植学会・日本移植学会.	移植. 2022;57(3):199-219.
5.4-11	Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review.	Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL.	Clin Transplant. 2021 Jul;35(7):e14320.
5.4-12	腎移植における液性拒絶反応.	寺岡 慧, 甲斐 耕太郎.	日本腎臓学会誌. 2005;47(5):497-507.
5.4-13	Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation.	Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al.	Transplantation. 2010 May 15;89(9):1095-102.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-14	Risk stratification by the virtual crossmatch: a prospective study in 233 renal transplantations.	Amico P, Hirt-Minkowski P, Hönger G, Gürke L, Mihatsch MJ, Steiger J, et al.	Transpl Int. 2011 Jun;24(6):560-9.
5.4-15	移植腎病理診断で臨床側から病理に望むこと.	田﨑 正行, 今井 直史, 高橋 公太.	腎と透析. 2013;75(5):635-8.
5.4-16	Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment.	Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K.	Transpl Int. 2014 Apr;27(4):371-82.
5.4-17	Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization.	Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, et al.	Transplantation. 2015 Jul;99(7):1423-30.
5.4-18	Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts.	Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, et al.	J Am Soc Nephrol. 2015 Jul;26(7):1721-31.
5.4-19	Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety.	van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, Steenbergen EJ, Florquin S, M Koenen HJ, et al.	Am J Transplant. 2015 Feb;15(2):407-16.
5.4-20	Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: Single-Center Experience in Uruguay.	Nin M, Coitiño R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al.	Transplant Proc. 2016 Mar;48(2):612-5.
5.4-21	Late Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Outcomes after Intravenous Immunoglobulin Therapy.	Agarwal G, Diskin CD, Williams TA, Kumar V.	Clin Transpl. 2016;32:111-8.
5.4-22	神奈川県移植施設の共通 EVR+TAC-ER de novo 免疫抑制療法レジメン - 臨床研究成績 第 2 報 -.	服部 裕介, 石井 大輔, 今井 直彦, 河原崎 宏雄, 佐々木 秀郎, 柴垣 有吾, 他.	腎移植・血管外科. 2014;26(1):45-50.
5.4-23	Donor Specificity but Not Broadness of Sensitization Is Associated With Antibody-Mediated Rejection and Graft Loss in Renal Allograft Recipients.	Wehmeier C, Hönger G, Cun H, Amico P, Hirt-Minkowski P, Georgalis A, et al.	Am J Transplant. 2017 Aug;17(8):2092-102.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-24	脱感作療法を行った既存抗体陽性例における腎移植予後.	新里 高広, 久保 太郎, 清水 俊洋, 南木 浩二, 八木澤 隆.	日本臨床腎移植学会雑誌. 2018;6(2):185-91.
5.4-25	Living-donor kidney transplantation with existing anti-donor specific antibodies at a Japanese single center.	Ushigome H, Harada S, Nakao M, Nakamura T, Koshino K, Suzuki T, Ito T, Nobori S, Yoshimura N.	Transplant Proc. 2015 Apr;47(3):612-6.
5.4-26	抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告.	中川 健, 江川 裕人, 高原 史郎.	移植. 2019;54(2/3):169-84.
5.4-27	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:121-9.
5.4-28	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:140-5.
5.4-29	Beyond Criteria and Definitions: Outcome of a Standardized Antibody-Mediated Rejection Protocol with a Diagnostic Schema Different from the Banff 2009 Criteria.	Rendulic T, Ramon DS, Killen PD, Samaniego-Picota M, Park JM.	Clin Transpl. 2014:179-87.
5.4-30	Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases.	Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al.	J Clin Invest. 2005;115:3440-50.
5.4-31	Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells.	Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL.	Immunol Cell Biol. 2009;87:529-33.
5.4-32	Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin.	Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, Aikawa A, Tanabe K, Harada H, et al.	Transplant Direct. 2017 Nov 28;4(1):e336.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-33	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection.	Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2012;27(3):1246-51.
5.4-34	Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study.	Bachelet T, Nodimar C, Taupin JL, Lepreux S, Moreau K, Morel D, et al.	Clin Transplant. 2015 May;29(5):439-46.
5.4-35	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:161-6.
5.4-36	抗体関連型拒絶反応治療に IVIg を使用した症例の調査_一次調査報告書.	一般社団法人日本移植学会.	-
5.4-37	臓器移植後の抗体関連型拒絶反応治療に対する免疫グロブリン製剤の実態調査.	江川 裕人, 中川 健.	移植. 2023;58(4):381-8.
5.4-38	Kidney allograft rejection: Diagnosis and treatment practices in USA- A UNOS survey.	Sood P, Cherikh WS, Toll AE, Mehta RB, Hariharan S.	Clin Transplant. 2021;35:e14225.
5.4-39	Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study.	Perrottet N, Fernández-Ruiz M, Binet I, Dickenmann M, Dahdal S, Hadaya K, et al.; the Swiss Transplant Cohort Study (STCS).	PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0250829.
5.4-40	抗体関連型拒絶反応治療に IVIg を使用した症例の調査_二次調査報告書.	一般社団法人日本移植学会.	-
5.4-41	小児腎移植患者に発症した抗体関連型拒絶反応治療における IVIg を投与した症例の全国調査.	篠田 和伸, 山田 昌由, 藤田 直也, 堀田 記世彦, 三浦 健一郎, 寺西 淳一, 他.	移植. 2024;59(1):27-35.
5.4-42	肝移植後の抗体関連拒絶反応に対する免疫グロブリン静注（intravenous immunoglobulin；IVIg）療法の有効性と安全性.	伊藤 孝司, 清水 誠一, 澤田 雄, 眞田 幸弘, 安井 和也, 大平 真裕, 他.	移植. 2024;59(1):15-26.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-43	心臓移植後の抗体関連拒絶治療における免疫グロブリン製剤使用に関する全国使用実態調査の結果.	網谷 英介, 武城 千恵, 渡邉 琢也, 木下 修, 渡邉 倫子, 齋木 佳克, 他.	移植. 2023;58(4):389-98.
5.4-44	肺移植後の抗体関連型拒絶反応に対する免疫グロブリン製剤使用の実態調査.	中島 大輔, 伊達 洋至, 松原 慧, 杉本 誠一郎, 白石 武史, 平間 崇, 他.	移植. 2023;58(4): 371-80.
5.4-45	膵移植後の抗体関連型拒絶反応治療に免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin；IVIG）を使用した症例の調査研究−本邦膵移植後 IVIG4 症例の報告−.	伊藤 泰平, 剣持 敬, 後藤 了一, 渡辺 正明, 武冨 紹信, 嶋村 剛, 他.	移植. 2023;58(3):273-80.
5.4-46	静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）使用の実態調査 二次調査 小腸.	上野 豪久, 高瀬 洪生, 工藤 博典, 和田 基, 奥山 宏臣, 中川 健, 他.	移植. 2024;59(1):1-5.
5.4-47	腎移植のすべて. 腎移植の免疫反応.	高橋 公太 編.	株式会社メジカルビュー社. 東京;2011: 242-53.
5.4-48	The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients Task. Force 2: Immunosuppression and Rejection. 2010.	Taylor D.	-
5.4-49	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:174-9.
5.4-50	拒絶反応 急性・慢性抗体関連型拒絶反応の治療と予後.	田﨑 正行.	腎と透析. 2021;91(6): 1073-9.
5.4-51	IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up.	Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, et al.	Transpl Int. 2012 Nov;25(11):1165-73.
5.4-52	日本における心臓移植報告(2022 年度).	日本心臓移植研究会.	移植. 2022;57(3):239-47.
5.4-53	肝移植症例登録報告.	日本肝移植学会.	移植. 2022;57(3):221-37.
5.4-54	Kidney Transplantation, Principles and Practice 6th edition. Acute rejection in pediatric transplantation,chapter 35.	Sarwal MM.	Kidney transplantation in children. 599-629.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-55	Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation.	Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T.	Pediatr Nephrol. 2015 Mar;30(3):417-24.
5.4-56	献血ヴェノグロブリン IH10%静注 添付文書. 2023 年 7 月改訂(第 1 版).	一般社団法人日本血液製剤機構.	-
5.4-57	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:146-60.
5.4-58	臓器移植における抗体関連型拒絶反応治療の実態と rituximab 使用に関する全国使用実態調査の結果.	中川 健, 赤松 延久, 伊藤 泰平, 上野 豪久, 奥見 雅由, 阪本 靖介, 他.	移植 2020;55(1):51-9.
5.4-59	献血ヴェノグロブリン IH10%静注 添付文書. 2019 年 12 月改訂(第 5 版)D8.	一般社団法人日本血液製剤機構.	-
5.4-60	Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected.	Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, et al.	Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1957-60.
5.4-61	Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection.	Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, Malheiro J, Viscayno JR, Santos J, et al.	Transplant Proc. 2009 Apr;41(3):855-8.
5.4-62	The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection.	Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al.	Am J Transplant. 2009 Jan;9(1):231-5.
5.4-63	Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection.	Fehr T, Rüsi B, Fischer A, Hopfer H, Wüthrich RP, Gaspert A.	Transplantation. 2009 Jun 27;87(12):1837-41.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-64	Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection.	Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al.	Am J Transplant. 2009 May;9(5):1099-107.
5.4-65	Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience.	Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O.	Ther Apher Dial. 2009 Apr;13(2):108-12.
5.4-66	Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience.	Rodríguez Ferrero M, Rincón A, Bucalo L, Rementería A, Anaya F.	Transplant Proc. 2010 Oct;42(8):2848-50.
5.4-67	Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection.	Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai CH, Cao K, Villicana R, et al.	Pediatr Nephrol. 2010 Oct;25(10):2035-45; quiz 2045-8.
5.4-68	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation.	Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al.	Transplantation. 2010 Dec 27;90(12):1486-92.
5.4-69	Treatment of simultaneous acute antibody-mediated rejection and acute cellular rejection with alemtuzumab in kidney transplantation: a case report.	Jirasiritham S, Khunprakant R, Techawathanawanna N, Jirasiritham S, Mavichak V.	Transplant Proc. 2010 Apr;42(3):987-9.
5.4-70	Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption.	Just SA, Marcussen N, Sprogøe U, Koefoed-Nielsen P, Bistrup C.	Nephrol Dial Transplant. 2010 Jan;25(1):310-3.
5.4-71	Bortezomib as rescue therapy for antibody mediated rejection: a single-center experience.	Hardinger KL, Alford K, Murillo D.	Clin Transpl. 2010:429-36.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-72	Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients.	Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, Bröcker V, Wolters HH, Konrad M.	Pediatr Nephrol. 2011 Jul;26(7):1149-56.
5.4-73	Histopathology and outcome of acute humoral rejection in renal allografts.	Satoskar AA, Pelletier R, Nadasdy GM, Henry M, Ferguson R, Nadasdy T.	Front Biosci (Schol Ed). 2011 Jun 1;3(3):919-28.
5.4-74	The influence of bortezomib on donor specific antibody reduction in patients with antibody mediated rejection.	Hardinger KL, Murillo D.	Clin Transpl. 2011:401-8.
5.4-75	Reversible ileitis secondary to high dose intravenous immunoglobulin in adult kidney transplant patient treated for acute humoral rejection.	Ignace-Girerd S, Bouffard J, Du Besset AC, Giannoli C, Cahen R, Dijoud F, et al.	Transpl Int. 2011 Dec;24(12):e111-4.
5.4-76	Multimodal therapy with combined plasmapheresis, photoapheresis, and intravenous immunoglobulin for acute antibody-mediated renal transplant rejection: a 2-year follow-up.	Lai Q, Pretagostini R, Gozzer M, Cinti P, Meo D, Vita F, et al.	Transplant Proc. 2011 May;43(4):1039-41.
5.4-77	Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports.	González-Roncero F, Suñer M, Bernal G, Cabello V, Toro M, Pereira P, et al.	Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2690-4.
5.4-78	Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation.	Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, Ko TY, Khan AS, Tom K, et al.	Clin Nephrol. 2012 Mar;77(3):246-53.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-79	透析歴 35 年で献腎移植を施行しドナー特異的抗 HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応を合併した 1 例.	今福 礼, 田中 希穂, 加瀬田 幸司, 丸井 祐二, 冨川 伸二.	今日の移植. 2013;26(6): 543-5.
5.4-80	Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a single-center historic cohort study.	Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Kovac J, Marn-Pernat A, et al.	Transplant Proc. 2013 May;45(4):1524-7.
5.4-81	Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience.	Twombley K, Thach L, Ribeiro A, Joseph C, Seikaly M.	Pediatr Transplant. 2013 Nov;17(7):E149-55.
5.4-82	Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies.	Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, et al.	Transplantation. 2014 Jun 27;97(12):1240-6.
5.4-83	Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options.	Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S.	Pharmacotherapy. 2014 Jul;34(7):733-44.
5.4-84	Beyond Criteria and Definitions: Outcome of a Standardized Antibody-Mediated Rejection Protocol with a Diagnostic Schema Different from the Banff 2009 Criteria.	Rendulic T, Ramon DS, Killen PD, Samaniego-Picota M, Park JM.	Clin Transpl. 2014:179-87.
5.4-85	Acute antibody-mediated rejection possibly due to anti-human leukocyte antigen DQB1 antibodies after renal transplantation - case report.	Yamanaga S, Watarai Y, Takeda A, Yamamoto T, Hiramitsu T, Tsujita M, et al.	Transplant Proc. 2014;46(2):640-3.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-86	Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant.	Ruangkanchanasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S, Namkhanisorn K, Suaywan K, Nimkietkajorn V, et al.	Exp Clin Transplant. 2014 Aug;12(4):328-33.
5.4-87	慢性移植腎機能低下に対するリツキシマブ、DFPP、IVIG 療法の検討.	石本 達郎、札場 保宏、山下 正博、大石 幸一、漆原 貴、板本 敏行、他.	日本臨床腎移植学会雑誌. 2015:3(1):92-5.
5.4-88	Eculizumab for Treatment of Refractory Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Experience.	Yelken B, Arpalı E, Görcin S, Kocak B, Karatas C, Demiralp E, et al.	Transplant Proc. 2015 Jul-Aug;47(6):1754-9.
5.4-89	Plasma Cell-Rich Rejection After Kidney Transplantation and the Role of Donor-Specific Antibodies: A Case Report and Review of the Literature.	Hasegawa J, Honda K, Wakai S, Shirakawa H, Omoto K, Okumi M, et al.	Transplant Proc. 2015 Oct;47(8):2533-6.
5.4-90	Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization.	Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, et al.	Transplantation. 2015 Jul;99(7):1423-30.
5.4-91	Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient.	Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M.	Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e551-5.
5.4-92	Plasmapheresis, Photopheresis, and Endovenous Immunoglobulin in Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation.	Pretagostini R, Poli L, Gozzer M, Pettorini L, Garofalo M, Novelli S, et al.	Transplant Proc. 2015 Sep;47(7):2142-4.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-93	C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study.	Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeevi A, et al.	Am J Transplant. 2016 May;16(5):1596-603.
5.4-94	One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial.	Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al.	Transplantation. 2016 Feb;100(2):391-9.
5.4-95	Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study.	Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al.	Am J Transplant. 2016 Dec;16(12):3468-78.
5.4-96	Therapy Modalities for Antibody Mediated Rejection in Renal Transplant Patients.	Yilmaz VT, Suleymanlar G, Koksoy S, Ulger BV, Ozdem S, Akbas H, et al.	J Invest Surg. 2016 Oct;29(5):282-8.
5.4-97	Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: Single-Center Experience in Uruguay.	Nin M, Coitiño R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al.	Transplant Proc. 2016 Mar;48(2):612-5.
5.4-98	Rituximab in Combination With Bortezomib, Plasmapheresis, and High-Dose IVIG to Treat Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection.	Waiser J, Duerr M, Schönemann C, Rudolph B, Wu K, Halleck F, et al.	Transplant Direct. 2016 Jul 1;2(8):e91.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-99	Human Pooled Immunoglobulin as Treatment of Active Antibody-Mediated Rejection of Transplanted Kidney.	Furmańczyk-Zawiska A, Urbanowicz A, Perkowska-Ptasińska A, Bączkowska T, Sadowska A, Nazarewski S, et al.	Transplant Proc. 2016 Jun;48(5):1446-50.
5.4-100	Efficacy of Combined Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kidney Transplant Patients With Chronic Antibody-mediated Rejection.	Gok Oguz E, Ulusal Okyay G, Akoglu H, Merhametsiz O, Yildirim T, Canbakan B, et al.	Iran J Kidney Dis. 2016 May;10(3):151-5.
5.4-101	Late Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Outcomes after Intravenous Immunoglobulin Therapy.	Agarwal G, Diskin CD, Williams TA, Kumar V.	Clin Transpl. 2016;32:111-8.
5.4-102	Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria.	Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot D, et al.	Hum Immunol. 2016 Apr;77(4):346-52.
5.4-103	Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation.	Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al.	Hum Immunol. 2017 Feb;78(2):57-63.
5.4-104	Treatment of antibody-mediated rejection of kidney grafts with bortezomib and/or rituximab compared to standard regimen: experience of Slovene National Center.	Oblak T, Lindič J, Gubenšek J, Kveder R, Aleš Rigler A, Škoberne A, et al.	Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):91-6.
5.4-105	Clinical Outcome of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Combination Therapy in Kidney Transplant Recipients with Chronic Active Antibody-Mediated Rejection.	Ban TH, Yu JH, Chung BH, Choi BS, Park CW, Kim YS, et al.	Ann Transplant. 2017 Aug 4;22:468-74.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-106	Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation.	Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, Mohamed M, Garg N, Aziz F, et al.	Transplant Direct. 2017 Oct 27;3(12):e227.
5.4-107	Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide.	Waiser J, Duerr M, Budde K, Rudolph B, Wu K, Bachmann F, et al.	Transplantation. 2017 Oct;101(10):2545-52.
5.4-108	Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step.	Lachmann N, Duerr M, Schönemann C, Pruß A, Budde K, Waiser J.	J Immunol Res. 2017;2017:6872046.
5.4-109	小児腎移植における慢性抗体関連型拒絶反応治療後の長期成績の検討.	堀田 記世彦, 岡田 宏美, 岩見 大基, 樋口 はるか, 高田 祐輔, 篠原 信雄.	日本小児腎不全学会雑誌. 2018;38:118-22.
5.4-110	Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial.	Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al.	Am J Transplant. 2018 Apr;18(4):927-35.
5.4-111	Prognostic Value of the Persistence of C1q-Binding Anti-HLA Antibodies in Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation.	Bailly E, Anglicheau D, Blancho G, Gatault P, Vuiblet V, Chatelet V, et al.	Transplantation. 2018 Apr;102(4):688-98.
5.4-112	Outcomes of Prolonged Treatment With Intravenous Immunoglobulin Infusions for Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients.	Bujnowska A, Michon M, Konopelski P, Hryniewiecka E, Jalbrzykowska A, Perkowska-Ptasinska A, et al.	Transplant Proc. 2018 Jul-Aug;50(6):1720-5.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-113	Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes.	Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, et al.	Transplantation. 2019 Aug;103(8):1722-9.
5.4-114	Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection.	Sablik KA, Clahsen-van Groningen MC, Looman CWN, Damman J, van Agteren M, Betjes MGH.	BMC Nephrol. 2019 Jun 14;20(1):218.
5.4-115	Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study.	Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, et al.	Transpl Int. 2019 Jan;32(1):38-48.
5.4-116	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection.	Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Ito Y, et al.	Transplant Proc. 2019 Jul-Aug;51(6):1732-8.
5.4-117	Comparing Plasmapheresis plus IVIg with Plasmapheresis plus IVIg plus Rituximab on the Management of Suspicious Antibody-Mediated Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients.	Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Gatmiri M, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, et al.	Int J Organ Transplant Med. 2019;10(3):127-36.
5.4-118	Management of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients: Single-Center Experience.	Nair P, Gheith O, Al-Otaibi T, Mostafa M, Rida S, Sobhy I, et al.	Exp Clin Transplant. 2019 Jan;17(Suppl 1):113-9.
5.4-119	Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation: Immunological Effects, Clinical Response, and Histological Findings.	de Sousa MV, Gonçalez AC, de Lima Zollner R, Mazzali M.	Ann Transplant. 2020 Nov 17;25:e925488.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-120	Kidney Rejection Following Simultaneous Liver-kidney Transplantation.	Shah S, Suddle A, Callaghan C, Karydis N, Shaw O, Horsfield C, et al.	Transplant Direct. 2020 Jun 11;6(7):e569.
5.4-121	Short-term Immunopathological Changes Associated with Pulse Steroids/IVIG/Rituximab Therapy in Late Kidney Allograft Antibody Mediated Rejection.	Degner KR, Wilson NA, Reese SR, Parajuli S, Aziz F, Garg N, et al.	Kidney360. 2020 May;1(5):389-98.
5.4-122	Successful Treatment of Antibody-Mediated Rejection by De Novo Donor Specific Antibody After Primary Renal Transplantation in a Recipient From a Cadaveric Donor: A Case Report.	Matsunaga T, Hirano H, Maenosono R, Tsutsumi T, Tsujino T, Yoshikawa Y, et al.	Transplant Proc. 2020 Jul-Aug;52(6):1928-30.
5.4-123	Early Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection Associated With Anti-Vimentin Antibodies: A Case Report.	Rampersad C, Shaw J, Gibson IW, Wiebe C, Rush DN, Nickerson PW, et al.	Am J Kidney Dis. 2020 Jan;75(1):138-43.
5.4-124	Humoral Acute Rejection in a Kidney Transplant Recipient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.	Rico-Portillo AP, Cerrillos-Gutierrez JI, Andrade-Sierra J, Gutiérrez-Govea A, Rojas-Campos E, Mendoza-Cerpa CA, et al.	Case Rep Transplant. 2021 Apr 22;2021:9933354.
5.4-125	De Novo Membranous Nephropathy Associated With Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients.	de Sousa MV, Fernandes LGR, de Freitas LLL, Zollner RL, Mazzali M.	Transplant Proc. 2022 Jun;54(5):1270-7.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-126	Interleukin 6 Receptor Blockade to Treat Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant: A Case Report With Review of Relevant Literature.	Sharma R, Mattis AJ, Adekile A.	Exp Clin Transplant. 2022 Jan;20(1):91-3.
5.4-127	Lack of Efficacy and Safety of Eculizumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection Following Renal Transplantation.	Heo S, Park Y, Lee N, Kim Y, Kim YN, Shin HS, et al.	Transplant Proc. 2022 Oct;54(8):2117-24.
5.4-128	Direct Correlation of Soluble HLA and HLA-Containing Exosomes and Inverse Correlation of Tolerance Marker-Containing Exosomes With Antibody-Mediated Rejection After Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: A Case Study.	Me HM, Ravichandran R, Khamash HA, Nair SS, Hacke K, Ramon DS, et al.	Transplant Proc. 2022 Dec;54(10):2765-8.
5.4-129	Prognosis and Treatment for Active and Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients; Single Center Experience.	Yilmaz VT, Dandin O, Kisaoglu A, Avanaz A, Kamaci D, Toru HS, et al.	Transplant Proc. 2022 Sep;54(7):1809-15.
5.4-130	Chronic Active Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Treatment Response Rates and Value of Early Surveillance Biopsies.	Aziz F, Parajuli S, Jorgenson M, Garg N, Manchala V, Yousif E, et al.	Transplant Direct. 2022 Aug 4;8(9):e1360.
5.4-131	The diagnostic and therapeutic dilemma of the co-existence of BK virus nephropathy with acute rejection - an experience from a single Centre and review of the literature.	Shanmugham S, Bhadauria D, Agrawal V, Jain M, Yaccha M, Kaul A, et al.	Transpl Immunol. 2022 Jun;72:101581.
5.4-132	Early Estimated Glomerular Filtration Rate Trajectories After Kidney Transplant Biopsy as a Surrogate Endpoint for Graft Survival in Late Antibody-Mediated Rejection.	Borski A, Kainz A, Kozakowski N, Regele H, Kläger J, Strassl R, et al.	Front Med (Lausanne). 2022 Apr 21;9:817127.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-133	Differential Treatment Effects for Renal Transplant Recipients With DSA-Positive or DSA-Negative Antibody-Mediated Rejection.	Koslik MA, Friebus-Kardash J, Heinemann FM, Kribben A, Bräsen JH, Eisenberger U.	Front Med (Lausanne). 2022 Jan 31;9:816555.
5.4-134	Antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible liver transplantation remedied by gamma-globulin bolus infusion combined with plasmapheresis.	Morioka D, Sekido H, Kubota K, Sugita M, Tanaka K, Togo S, et al.	Transplantation. 2004 Oct 27;78(8):1225-8.
5.4-135	Isolated donor specific alloantibody-mediated rejection after ABO compatible liver transplantation.	Watson R, Kozlowski T, Nickeleit V, Woosley JT, Schmitz JL, Zacks SL, et al.	Am J Transplant. 2006 Dec;6(12):3022-9.
5.4-136	液性拒絶に対し,血漿交換とγ-globulin 大量療法で寛解した ABO 不適合肝移植の 2 例.	武田 和永, 森岡 大介, 松尾 憲一, 関戸 仁, 嶋田 紘.	神奈川医学会雑誌. 2006;33(1):79
5.4-137	Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible liver transplant recipient.	Urbani L, Mazzoni A, De Simone P, Catalano G, Coletti L, Montin U, et al.	Transpl Int. 2007 May;20(5):467-70.
5.4-138	Six consecutive cases of successful adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: a proposal for grading the severity of antibody-mediated rejection.	Morioka D, Togo S, Kumamoto T, Takeda K, Matsuo K, Inayama Y, et al.	Transplantation. 2008 Jan 27;85(2):171-8.
5.4-139	Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected.	Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, et al.	Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1957-60.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-140	Plasmapheresis treatment of antibody-mediated rejection in an A2 donor to O pediatric liver transplant recipient.	Martin T, Schwartz J, Demetris A, Comstock J, Lowichik A, Book L.	Pediatr Transplant. 2011 Feb;15(1):E15-8.
5.4-141	Pathogenesis in ABO incompatible liver transplantation: a clinicohistological evaluation of four patients.	Takeda K, Tanaka K, Morioka D, Kumamoto T, Endo I, Togo S, et al.	Clin Transplant. 2010 Nov-Dec;24(6):747-51.
5.4-142	Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome associated with potential antibody-mediated rejection after pediatric living donor liver transplantation: a case report.	Yamada N, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Okada N, et al.	Transplant Proc. 2012 Apr;44(3):810-3.
5.4-143	Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature.	Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, Testa G, Hart J, Renz J, et al.	Hum Immunol. 2014 Jun;75(6):578-83.
5.4-144	De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients.	Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, et al.	Transpl Int. 2015 Dec;28(12):1371-82.
5.4-145	Antibody-mediated rejection after ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation for propionic acidemia: A case report.	Honda M, Sakamoto S, Sakamoto R, Matsumoto S, Irie T, Uchida K, et al.	Pediatr Transplant. 2016 Sep;20(6):840-5.
5.4-146	Diagnostics and treatment of a severe humoral rejection after liver transplantation: donor-specific antibodies as a still underestimated cause of graft failure.	Rashidi-Alavijeh J, Heinold A, Willuweit K, Baba HA, Horn PA, Paul A, et al.	Z Gastroenterol. 2016 Jul;54(7):647-52.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-147	Histological long-term outcomes from acute antibody-mediated rejection following ABO-compatible liver transplantation.	Del Bello A, Danjoux M, Congy-Jolivet N, Lavayssière L, Esposito L, Muscari F, et al.	J Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;32(4):887-93.
5.4-148	ABO-incompatible liver transplantation for children under 2 years of age: A case report and a single-center review.	Narumoto S, Sakamoto S, Sasaki K, Hirata Y, Fukuda A, Uchiyama T, et al.	Pediatr Transplant. 2019 Feb;23(1):e13308 .
5.4-149	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection.	Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, et al.	Hepatol Res. 2018 Feb;48(3):E360-6.
5.4-150	Obliterative portal venopathy: A histopathologic finding associated with chronic antibody-mediated rejection in pediatric liver allografts.	Guerra MR, Naini BV, Scapa JV, Reed EF, Busuttil RW, Cheng EY, et al.	Pediatr Transplant. 2018 Mar;22(2).
5.4-151	ABO-nonidentical liver transplantation from a deceased donor and clinical outcomes following antibody rebound: A case report.	Peruhova M, Georgieva V, Yurukova N, Sekulovska M, Panayotova G, Mihova A, et al.	World J Transplant. 2020 May 29;10(5):138-46.
5.4-152	Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome after liver retransplantation: A case report and literature review.	Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, et al.	Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e1390 7.
5.4-153	Donor-Specific Antibodies in Liver Transplantation.	Nilles KM, Levitsky J.	Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Feb 25;15(1):13-6.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-154	The New Challenge in Pediatric Liver Transplantation: Chronic Antibody-Mediated Rejection.	Uebayashi EY, Okajima H, Yamamoto M, Ogawa E, Okamoto T, Haga H, et al.	J Clin Med. 2022 Aug 18;11(16):4834.
5.4-155	Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation.	Yanagi Y, Sakamoto S, Yamada M, Mimori K, Nakao T, Kodama T, et al.	Transplant Direct. 2022 Aug 4;8(9):e1359.
5.4-156	Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review.	Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, Talebian M, Nasiri-Toosi M, Jafarian A.	J Clin Pharmacol. 2022 Feb;62(2):254-71.
5.4-157	Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action.	Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al.	Transplantation. 1998 Sep 27;66(6):800-5.
5.4-158	An antibody-mediated rejection in heart transplantation.	Nikaein A, Hunt J.	Clin Transpl. 2006:511-2.
5.4-159	心臓移植抗体関連拒絶反応の診断と治療.	簗瀬 正伸, 中谷 武嗣.	心臓.2010. 42(1):20-5.
5.4-160	Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.	Stendahl G, Berger S, Ellis T, Gandy K, Mitchell M, Tweddell J, et al.	Prog Transplant. 2010 Sep;20(3):288-91.
5.4-161	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody.	Hodges AM, Lyster H, McDermott A, Rice AJ, Smith JD, Rose ML, et al.	Transplantation. 2012 Mar 27;93(6):650-6.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-162	Antibody-mediated rejection of the heart in the setting of autoimmune demyelinating polyneuropathy: a case report and review of the literature.	Lindley KJ, Ravichandran AK, Schilling J, Joseph SM.	Case Rep Cardiol. 2012;2012:639284.
5.4-163	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy.	Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchot N, et al.	J Heart Lung Transplant. 2015 Aug;34(8):1050-7.
5.4-164	Bortezomib-containing regimen for primary treatment of early antibody-mediated cardiac allograft rejection: a case report.	Gazdic T, Svobodova E, Kubanek M, Kment M, Pagacova L, Viklicky O, et al.	Prog Transplant. 2015 Jun;25(2):147-52.
5.4-165	心移植における抗ドナー抗体と抗体関連型拒絶反応について.	布田 伸一.	移植. 2016;51(6):416-22.
5.4-166	Alemtuzumab (Campath-1H) therapy for refractory rejections in pediatric heart transplant recipients.	Das B, Dimas V, Guleserian K, Lacelle C, Anton K, Moore L, et al.	Pediatr Transplant. 2017 Feb;21(1).
5.4-167	Chronic intermittent intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with elevated donor-specific antibody levels.	Yopes M, Fanek T, Fuselier B, Gaine M, Jackson R, Mabasa A, et al.	Clin Transplant. 2022 Feb;36(2):e14524.
5.4-168	The use of eculizumab as a bridge to retransplantation for chronic antibody-mediated rejection in a heart transplant recipient: a case report.	Kearney K, Macdonald P, Hayward C, Muthiah K.	Eur Heart J Case Rep. 2021 May 11;5(5):ytab180.
5.4-169	Complement blockade with eculizumab to treat acute symptomatic humoral rejection after heart transplantation.	Yerly P, Rotman S, Regamey J, Aubert V, Aur S, Kirsch M, et al.	Xenotransplantation. 2022 Jan;29(1):e12726.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-170	Clinical relevance of the de novo production of anti-HLA antibodies following intestinal and multivisceral transplantation.	Gerlach UA, Lachmann N, Sawitzki B, Arsenic R, Neuhaus P, Schoenemann C, et al.	Transpl Int. 2014 Mar;27(3):280-9.
5.4-171	Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children.	Petit LM, Rabant M, Canioni D, Suberbielle-Boissel C, Goulet O, Chardot C, et al.	Pediatr Transplant. 2017 Mar;21(2).
5.4-172	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report.	Wu GS, Zhao QC, Li ZS, Wu Y, Wang WZ, Li MB, et al.	Transplant Proc. 2017 Jan-Feb;49(1):232-6.
5.4-173	Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft.	Melcher ML, Olson JL, Baxter-Lowe LA, Stock PG, Posselt AM.	Am J Transplant. 2006 Feb;6(2):423-8.
5.4-174	Preserved endocrine function in a pancreas transplant recipient with pancreatic panniculitis and antibody-mediated rejection.	Prikis M, Norman D, Rayhill S, Olyaei A, Troxell M, Mittalhenkle A.	Am J Transplant. 2010 Dec;10(12):2717-22.
5.4-175	Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report.	Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A.	Transplant Proc. 2011 Jun;43(5):2097-101.
5.4-176	Disseminated mycobacteria chelonae infection in a kidney-pancreas transplant recipient: A case report and review of the literature.	Malik S, Ghosh A, Husain S.	Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016 Nov-Dec;27(6):1246-51.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-177	Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with rituximab and IV immunoglobulin therapy.	Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, Moreau F, Pinget M, Froelich N, et al.	Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1961-6.
5.4-178	Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation.	Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR.	J Heart Lung Transplant. 2009 Jan;28(1):96-100.
5.4-179	Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction.	Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM.	Ann Pharmacother. 2012 Jan;46(1):e2.
5.4-180	Antibody-mediated rejection of a unilateral donor lung in bilateral living-donor lobar lung transplantation: report of a case.	Chen F, Chibana N, Kanematsu A, Takakura S, Yurugi K, Hishida R, et al.	Surg Today. 2012 Aug;42(8):808-11.
5.4-181	Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series.	Daoud AH, Betensley AD.	Transpl Immunol. 2013 Jan;28(1):1-5.
5.4-182	Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation : A Retrospective, Single Center, Case Series.	Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, Byers DE, Iuppa JA, Bennett Bain K, et al.	J Heart Lung Transplant. 2013 Oct;32(10):1034-40.
5.4-183	Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation.	Otani S, Davis AK, Cantwell L, Ivulich S, Pham A, Paraskeva MA, et al.	Transpl Immunol. 2014 Aug;31(2):75-80.
5.4-184	肺移植における抗体関連型拒絶反応.	陳 豊史, 伊達 洋至.	今日の移植. 2015;28(1):113-21.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-185	Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics.	Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, Thomas KA, Hamid AM, Picard C, et al.	Am J Transplant. 2016 Apr;16(4):1216-28.
5.4-186	Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work?	Vacha M, Chery G, Hulbert A, Byrns J, Benedetti C, Finlen Copeland CA, et al.	Clin Transplant. 2017 Mar;31(3).
5.4-187	Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab.	Muller YD, Aubert JD, Vionnet J, Rotman S, Sadallah S, Aubert V, et al.	Transplantation. 2018 Jun;102(6):e301-3.
5.4-188	Current challenges and opportunities in the management of antibody-mediated rejection in lung transplantation.	Hulbert AL, Pavlisko EN, Palmer SM.	Curr Opin Organ Transplant. 2018 Jun;23(3):308-15.
5.4-189	Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol.	Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, et al.	Pediatr Pulmonol. 2020 Mar;55(3):754-64.
5.4-190	Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation.	Yamanashi K, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, Yurugi K, Tanaka S, Yutaka Y, et al.	Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Feb;68(2):142-9.
5.4-191	Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation.	Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M 3rd, Torbic H.	Ann Pharmacother. 2022 Jan;56(1):60-4.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-192	KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary.	Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al.	Kidney Int. 2010 Feb;77(4):299-311.
5.4-193	Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation.	Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al.	J Heart Lung Transplant. 2016 Apr;35(4):397-406.
5.4-194	Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association.	Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al.	Circulation. 2015 May 5;131(18):1608-39.
5.4-195	The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation.	Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Berchtold-Herz M, Boeken U, Garbade J, et al.	Transplant Rev (Orlando). 2018 Oct;32(4):207-17.
5.4-196	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023.	一般社団法人日本移植学会, 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編.	株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:228-30.
5.4-197	Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers.	Dörner T, Kinnman N, Tak PP.	Pharmacol Ther. 2010 Mar;125(3):464-75.
5.4-198	The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.	Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ.	Transplantation. 2018 Apr;102(4):557-68.
5.4-199	既存抗体陽性腎移植症例に対する免疫グロブリン静注療法.	小林 孝彰.	MHC. 2007;15(1):61-74.

CTD No.- 資料番号	表題	著者	掲載誌
5.4-200	Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients.	Billing H, Rieger S, Ovens J, Süsal C, Melk A, Waldherr R, et al.	Transplantation. 2008 Nov 15;86(9):1214-21.
5.4-201	Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience.	Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, Turan M, Ozdemir BH, Moray G, et al.	Exp Clin Transplant. 2013 Oct;11(5):404-7.
5.4-202	Risk factors for the development of antibody-mediated rejection in highly sensitized pediatric kidney transplant recipients.	Kim IK, Choi J, Vo A, Kang A, Steggerda J, Louie S, et al.	Pediatr Transplant. 2017 Dec;21(8).
5.4-203	Impact of active antibody-mediated rejection treatment on donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients.	Kincaide E, Hitchman K, Hall R, Yamaguchi I, Ding Y, Crowther B.	Pediatr Transplant. 2019 Dec;23(8):e13590 .
5.4-204	Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group.	Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al.	Transplantation. 2020 May;104(5):911-22.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書	
第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書	
第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録