

臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療 (腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)

適正使用ガイド

監修：独立行政法人 労働者健康安全機構 浜松ろうさい病院 院長 江川裕人

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

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

薬価基準収載

リツキサ[®] 点滴静注 100mg

リツキサ[®] 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

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/ μ L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]



CONTENTS

はじめに	2
リツキサン投与に関するフローチャート	3
効能又は効果	4
用法及び用量	4
リツキサンの投与にあたって	5
患者の選択について	5
特に注意を要する患者	6
患者ならびにご家族に対する説明	9
注射液調製時の注意	11
前投与(Premedication)について	12
リツキサンの投与について	14
①初回投与時～初回投与終了後の注意	14
②2回目の投与時の注意	15
相互作用(併用注意)	16
特に注意を要する副作用とその対策	17
①Infusion reaction	18
②感染症	20
③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	22
④進行性多巣性白質脳症(PML)	24
⑤汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少	25
⑥皮膚粘膜症状	27
⑦間質性肺炎	27
⑧その他	28
観察期間について	30
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	31
Infusion reactionの発現傾向について	38
臨床成績	40
Q&A	130
参考文献	132
リツキサン Drug Information	134

はじめに

このガイドは、臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療において、リツキサン点滴静注100mg及び500mgの調製、投与に関する注意や、モニタリング項目、副作用とその対策について解説したものです。

リツキサンのご使用にあたっては、電子化された添付文書ならびに本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

【リツキサン点滴静注100mg及び500mgについて】

リツキサン点滴静注100mg及び500mgは、米国のIDEC Pharmaceuticals Corporation (IDEC社：現 Biogen Inc.)で創薬されたマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）を含有する点滴静注用製剤で、ヒトBリンパ球表面に発現する分化抗原CD^{*1}20に結合し、補体依存性細胞傷害作用（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）などにより効果を発揮すると考えられています。

国内外の臨床試験において、本剤は下記疾患に対する有効性・安全性について審査され承認されました。

- 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
- 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）
- 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
- 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療
（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）

また公知申請により、本剤の下記疾患に対する有効性・安全性の妥当性が評価されました*2。

- 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
- 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

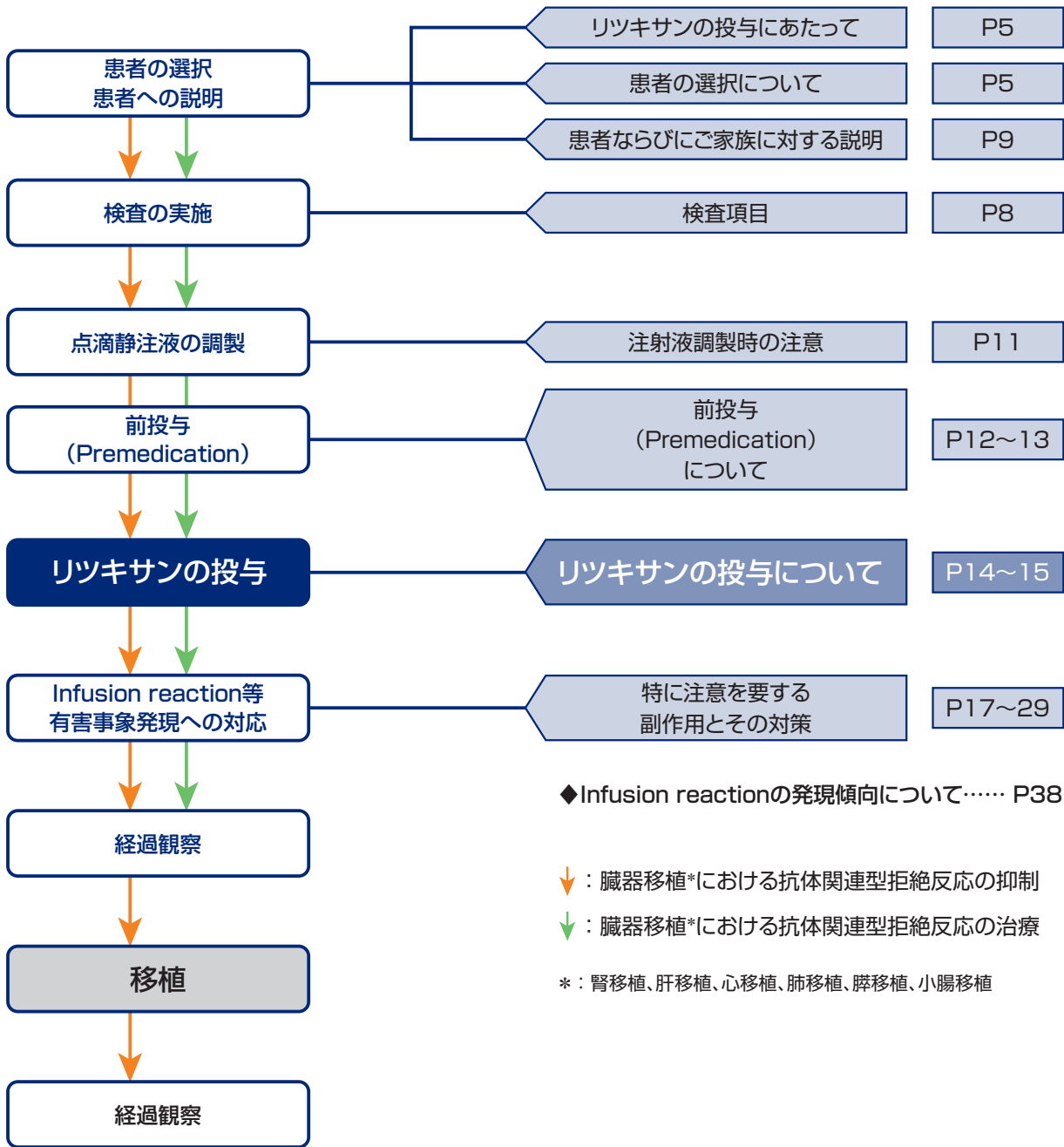
*1：cluster of differentiation

*2：公知申請にて妥当性が評価された適応症については、企業治験が実施されていないため、有効性、安全性に関する情報が限定されます。

リツキサン投与に関するフローチャート

臓器移植*における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療で投与する場合

リツキサンの投与に際して、治療の必要性を十分検討の上、本剤投与の可否を判断してください。



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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、脾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。

効能又は効果(臓器移植関連のみを抜粋)

2023年12月改訂(第10版)電子化された添付文書に基づく

- 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

用法及び用量(臓器移植関連のみを抜粋)

2023年12月改訂(第10版)電子化された添付文書に基づく

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈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(抜粋)

〈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]

7.3~7.11 省略

〈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。

リツキサンの投与にあたって

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる施設において、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ってください。

患者の選択について

2023年12月改訂(第10版)電子化された添付文書に基づく

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

〈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

【参 考】 各臓器移植ガイドライン

臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2023¹⁾の他、臓器移植(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)に関する、レシピエントならびにドナーの適応基準につきましては、日本移植学会より発出されております、下記ガイドライン等をご確認ください(2023年11月閲覧)。

【腎移植】

- ・ 腎臓移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-kidney.pdf>
- ・ 生体腎移植のドナーガイドライン
<https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/Donor-guidelines.pdf>
- ・ 生体腎移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku..pdf

【肝移植】

- ・ 肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-liver.pdf>
- ・ 生体肝移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf

【心移植】

- ・ 心臓移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-heart.pdf>

【肺移植】

- ・ 肺移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-lungs.pdf>
- ・ 生体部分肺移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku.pdf

【膵移植】

- ・ 膵臓移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-pancreas.pdf>
- ・ 生体膵臓移植ガイドライン
http://asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004.pdf

【小腸移植】

- ・ 小腸移植希望者(レシピエント)選択基準
<https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-intestine.pdf>
- ・ 生体小腸移植実施指針
http://asas.or.jp/jst/pdf/info_20180401.pdf?isbn=9784307470421

※各ガイドラインは随時更新されていますので、最新のガイドラインをご確認ください。

特に注意を要する患者

◆感染症を合併している患者

本剤の投与後より末梢血リンパ球、特にBリンパ球の減少があらわれ、移植後も持続します。このように、本剤を投与することにより免疫が抑制された状態になり、感染症を合併している患者では病態を悪化させるおそれがあります。

- 本剤投与後は患者の状態を十分に観察してください。
- 感染症が生じた場合は適切な治療を行ってください。

関連情報：末梢血リンパ球の減少について

ABO血液型不適合腎移植の国内一般臨床試験²⁾において、本剤を投与した20例のうち、本剤投与から1年後までBリンパ球数の枯渇が長期化した症例として、5例(25%)にIgG低値、2例(10%)にIgM低値、2例(10%)にIgA低値が確認されています。本剤の投与後は長期間にわたり末梢血リンパ球の減少に起因する感染症に注意が必要です。

- 感染症に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-②感染症」(P20)も熟読ください。

◆重篤な骨髄機能低下のある患者

重篤な骨髄機能低下のある患者に投与した場合、好中球減少、血小板減少があらわれ重篤化するおそれがあります。また肝不全や脾臓が腫れることにより、脾機能亢進が生じた結果、汎血球減少が生じることがあります。

- 移植前及び移植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し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

◆B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外での市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した7ヵ月後に、HBs抗体が陰性となりB型肝炎を発症した症例が報告されています³⁾。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪により死亡した症例、及び既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与して、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎で死亡した症例が報告されています。

- 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ってください。また、移植前及び移植後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカー(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体等)、HBV-DNA量のモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、抗ウイルス薬の投与等の適切な処置を行ってください(B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪については「特に注意を要する副作用とその対策」(P22)参照)。
- 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班 劇症肝炎分科会及び「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」に基づく「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)⁴⁾が日本肝臓学会より示されています。
- B型肝炎ウイルス再活性化に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」(P22)も熟読ください。

◆心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

他疾患に対する海外での市販後の使用において、不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、これらの症状が悪化又は再発した症例が報告されています⁵⁾。

- 本剤投与中又は投与終了後に心電図や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してください。
- 心障害に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑧その他」(P29)も熟読ください。

◆肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

他疾患に対する海外での臨床試験や市販後の使用において、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、重篤な肺うっ血及び間質性肺炎を生じ、呼吸困難におちいった症例や肺機能障害が悪化した症例が報告されています。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内の市販後の使用成績調査では、肺機能障害を合併している患者又はその既往歴のある患者では300例中182例(60.7%)、これらのない患者では2,275例中1,211例(53.2%)に非血液毒性が発現しました⁶⁾。

- 十分注意して経過を観察してください。
- 間質性肺炎に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑦間質性肺炎」(P27)も熟読ください。

◆降圧剤による治療中の患者

本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがあります。

- 本剤投与中より血圧の変動に注意し、患者の状態を十分に観察してください。また、投与後の起立性低血圧による転倒等にも注意してください。
- 血圧下降に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑧その他」(P29)も熟読ください。

◆重度の肝不全で全身状態が悪い患者

本剤の投与により重篤な副作用等があらわれることがあります。

- 本剤の投与時には自覚症状のモニタリング、バイタルサインのチェックなどを行い、慎重に投与してください。

本剤投与中はバイタルサインのモニタリングや自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に観察してください。

検査項目

- ・本剤投与前には臨床検査を実施し、全身状態と主要臓器の状態を観察の上、本剤投与の実施の是非について検討してください。
- ・本剤投与において、重大な副作用が報告されています。電子化された添付文書、本適正使用ガイド等を熟読し、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、自覚症状を慎重に観察するとともに必要に応じて追加の検査をご検討ください。
- ・本剤投与後の観察期間に、検査値の変動に留意し患者の状態を観察してください。

→ 肝炎ウイルス検査は必ず実施してください。投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)⁴⁾に準じてご対応ください。

【移植前^{注)}】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
血液生化学的検査	[総蛋白・アルブミン・総ビリルビン・血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)・Al-P・AST・ALT・LDH・BUN・クレアチニン・尿酸・電解質(Na、K、Cl、Ca、P)・CRP・β-D-グルカン]
尿検査	[蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血]
心機能検査	[心電図] ^{*1}
呼吸機能検査	[SpO ₂ ・PaO ₂] ^{*1}
肝炎ウイルス検査	[HBV(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)・HCVのマーカ-#、ウイルス量] ^{*2}
ウイルス検査	[サイトメガロウイルス(抗体検査、抗原検査)等]
結核検査	[曝露歴の問診、ツベルクリン検査、IFNγ分泌測定検査、胸部CT検査 ^{*3} 、喀痰検査等]
末梢血B/T細胞検査 ^{*4}	

【移植後^{注)}】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
血液生化学的検査	[血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)]
尿検査	[蛋白・糖・潜血]
心機能検査	[心電図] ^{*1}
肝炎ウイルス検査	[HBV(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)・HCVのマーカ-#、ウイルス量] ^{*2}
ウイルス検査	[サイトメガロウイルス(抗体検査、抗原検査、PCR検査)等]
末梢血B/T細胞検査 ^{*4}	

注) 移植前に本剤投与のない患者で抗体関連型拒絶反応の治療(ABMR治療)として初めて本剤治療を行う際は、本剤投与前に移植前検査項目に準じた検査をお願いします。

*1 : 心機能、呼吸機能障害が疑われる場合に検査を行ってください。

*2 : 検査実施済みの場合は結果を再確認してください。

*3 : 必要に応じて実施してください。

*4 : 必須の検査項目ではありません。また、原則保険適応外となります。

: HBV、HCVの各種抗原、抗体検査

患者ならびにご家族に対する説明

臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制又は治療にリツキサンを投与する患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

感染症について

本剤のリンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、他の免疫抑制剤との併用により過度の免疫抑制状態となるおそれがあり、このような場合に感染症を生じる可能性があります。また、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制又は治療について、サイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する注意が必要です。

本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。

本剤投与後に重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例が報告されていることから、リスクの高い患者ではST合剤を投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討してください(「感染症」(P20)参照)。

伝達性海綿状脳症(TSE)について

本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はありません。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(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用していますが、理論的なリスク評価を行って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ます。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に検討の上、本剤を投与してください。投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮してください。

副作用について

本剤の投与にあたり、次のような症状が高頻度に発現しやすいことを患者に説明してください。

これらの症状は投与開始後や注入速度上昇後に突然あらわれることもあります。

- | | | | |
|----------|------|-------|------|
| ・発熱 | ・寒気 | ・吐き気 | ・頭痛 |
| ・疼痛 | ・かゆみ | ・発疹 | ・虚脱感 |
| ・倦怠感 | ・感染症 | ・咽喉頭炎 | ・鼻炎 |
| ・口腔咽頭不快感 | ・頻脈 | ・嘔吐 | ・腹痛 |
| ・口内炎 | ・ほてり | ・多汗 | ・貧血 |

→ 副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策」(P17~29)も熟読ください。

ワクチン接種について

◆生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種について

本剤投与後の生ワクチン接種に関する安全性については検討されていません。本剤が投与された患者では、リンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがあります。その結果、接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が考えられます。

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ってください。

◆不活化ワクチンの接種について

本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱させるおそれがあります。

米国での臨床試験(IDEC-102-12 : ClinicalTrials.gov Identifier NCT00090038)において、無治療健康群と比較し、本剤単剤治療を受けた低悪性度非ホジキンリンパ腫患者群で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められました。

また、リツキサン等の抗CD20抗体薬を含む治療を受けているB細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、インフルエンザワクチン接種への反応が著しく劣るとの報告⁷⁾があります。

海外における本剤の自己免疫疾患^{*}に対する投与において、リツキシマブの初回投与の少なくとも4週間前までに不活化ワクチンの接種を行うことが推奨されています。

* : 自己免疫疾患には国内において効能又は効果未承認の疾患も含まれる。

妊婦、産婦、授乳婦への投与について

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を検討してください。

なお、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ます。

本剤のがん原性、変異原性に関するデータ、胎児に及ぼす影響に関するデータ、あるいは男女の生殖能に及ぼす影響に関するデータはありません。したがって、本剤投与中及び投与後12ヵ月の間は避妊していただくよう、患者に説明してください。

授乳婦への投与については、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してください。本剤は母乳中に移行することが報告されています⁸⁾。

【参 考】 Rituxan米国添付文書(2021年12月改訂)より

患者指導のための情報

投与終了後6ヵ月間は血清中に本剤が検出される。

生殖可能な患者では、本剤治療中及び投与後12ヵ月まで有効な避妊法を使用すること。

【参 考】

患者ならびにご家族への説明用としまして下記資料もご活用ください。

- 臓器移植時の抗体関連型拒絶反応BOOK
- 患者向医薬品ガイド

注射液調製時の注意

リツキサンの調製方法

1. 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でください。
体表面積からリツキサンの必要量(リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²)を無菌下に取り出し、希釈に必要な量の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴静注用バッグに注入します。
リツキシマブ最終濃度1~4mg/mL
2. 点滴静注用バッグを穏やかに反転して溶液を混和します。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ようにしてください。
3. 希釈後の液は速やかに使用するようになしてください。また、本剤には防腐剤が含まれていないため、バイアルに残った未使用のリツキサンは細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。
→ **他剤との混注はしないでください。**他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性があります。
4. 点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを投与前に目視にて点検してください。

【参 考】調製方法

1	体表面積からリツキサンと希釈液の量を算出します。	2	必要量の希釈液を用意します。
3	注射器でバイアルからリツキサンの必要量を抜き取ります。	4	希釈液にリツキサンを静かに注入します。
5	点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。	6	激しく振らないでください。
6	点滴静注用バッグをセットします。		

前投与 (Premedication) について

前投与の必要性

本剤の投与に関連して、初回投与中から投与開始24時間以内にinfusion reactionが頻発します。

抗体関連型拒絶反応の抑制(以下、ABMR抑制)に関するABO血液型不適合腎移植患者を対象とした国内一般臨床試験⁹⁾では13例(65.0%)に、DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾では5例(20.8%)に、ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾では9例(24.3%)に、既存DSA陽性肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹¹⁾では2例(4.3%)にinfusion reactionが認められました。

抗体関連型拒絶反応の治療(以下、ABMR治療)に関する腎移植患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾では9例(32.1%)に、肝移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹³⁾では3例(23.1%)にinfusion reactionの発現が確認されました。

なお、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾では、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。

本剤投与時に頻発するinfusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤の**各回**点滴静注開始30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤*等の前投与を行ってください。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してください。

- 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ります。患者の状態を十分に観察してください。
- Infusion reactionについては、以下のページもご参照ください。
 - ・「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P18)
 - ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P38)

【参考1】抗体関連型拒絶反応の抑制

DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾では、前投与薬剤(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等)の投与はリツキシマブ投与開始30分前(許容範囲：リツキシマブ投与開始60～30分前)に行われました。前投与薬剤の種類、投与量については治験責任(分担)医師の判断により選択されました。

また、脱感作(拒絶反応の抑制)で併用するプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンを前投与薬剤として投与することも可能としました。

【参考2】抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾では、前投与薬剤(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等)の投与はリツキシマブ投与開始30分前(許容範囲：リツキシマブ投与開始60～30分前)に行われました。前投与薬剤の種類、投与量については各実施医療機関の判断により選択されました。

また、登録前から拒絶反応の抑制を目的として継続投与している副腎皮質ホルモン剤がある場合は、当該副腎皮質ホルモン剤を前投与薬として投与することを可能としました。

※ 一部の解熱鎮痛剤では重篤な腎障害を有する患者に対して投与が禁忌とされている薬剤があります。投与にあたっては主治医の判断により慎重に投与してください。

【参考3】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第I相¹⁵⁾、第II相試験¹⁶⁾では次の薬剤が使用されました。

	第I相試験	第II相試験
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン塩酸塩 30mg	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg
解熱鎮痛剤	アセトアミノフェン 500mg	イブプロフェン 200mg

リツキサンの投与について

1 初回投与時～初回投与終了後の注意

- ・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度に認められることから、初回の投与はできるかぎり入院で実施してください。
- ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制の場合は、移植術2週間以上前を目安に投与してください。

投与経路：必ず**点滴静脈内投与**としてください。

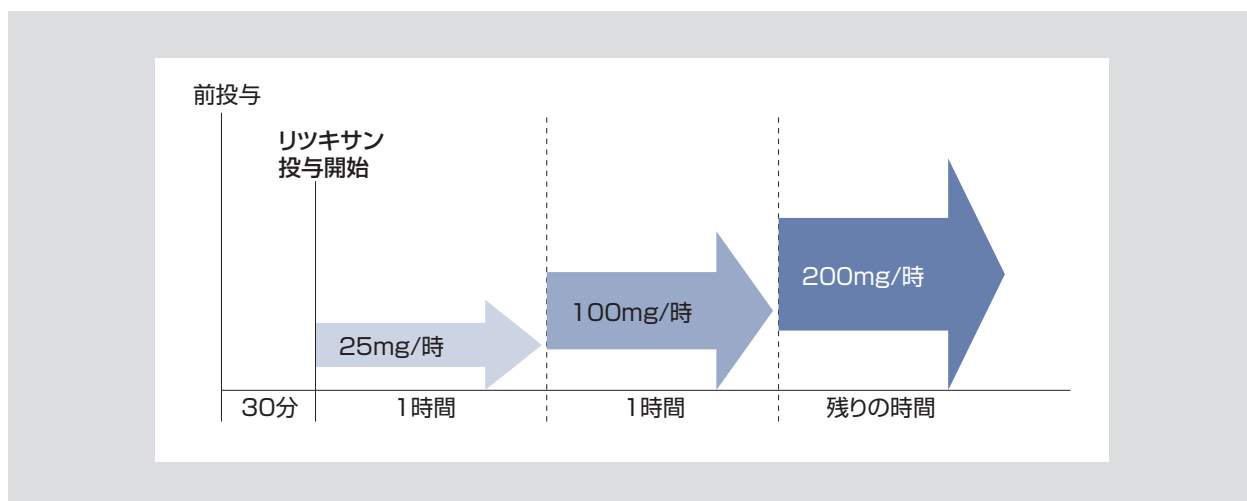
急速静注、静脈内大量投与、皮下投与及び筋肉内投与等、点滴静脈内投与以外の経路による投与はしないでください。

投与直前：点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを目視にて点検してください。

注入速度：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/時までを目安としてください。

注入速度を守るために必ず輸液ポンプを使用してください。

初回投与の注入速度



■本剤の注入速度を守り、投与中又は投与終了後はバイタルサインのモニタリング、自他覚症状の観察を十分に行ってください。

■本剤の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注入速度を守ってください。これらの症状は**注入速度を上げた直後に発現しやすい**ので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。

■**軽微から中等度の症状が認められた場合**、症状により**注入速度を緩めるか、投与の中止も考慮**してください。また、**重篤な症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置**を行ってください。

■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**で投与を開始してください。

→患者の状態によっては、**注入速度をさらに減じることも考慮**してください。

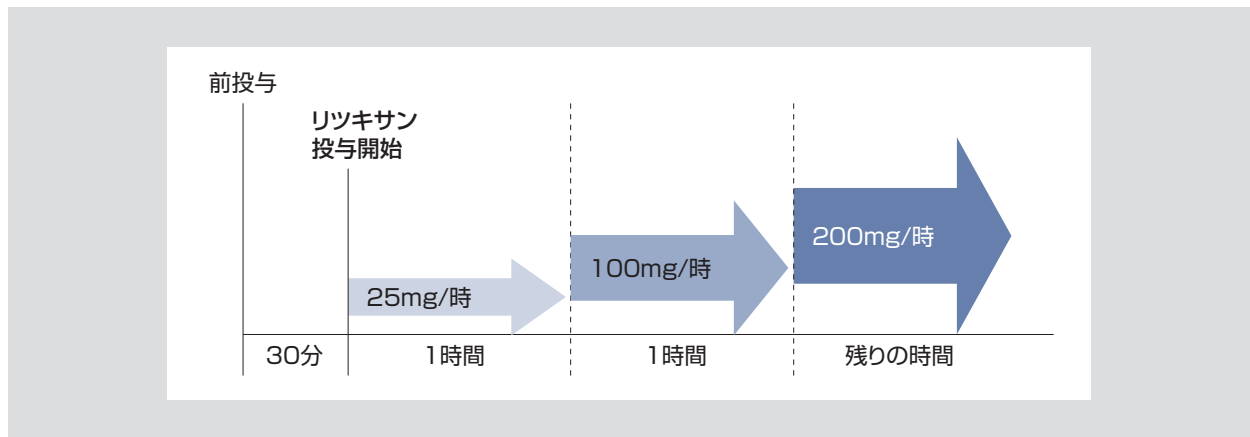
2 2回目の投与時の注意

- ・2回目の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。
- 〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉
- ・腎移植の場合は、移植術1日前を目安に点滴静注してください。
 - ・肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合は、初回投与(1回目投与)で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合に1回追加投与してください。
- 〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉
- ・初回投与(1回目投与)で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、1回追加投与してください。

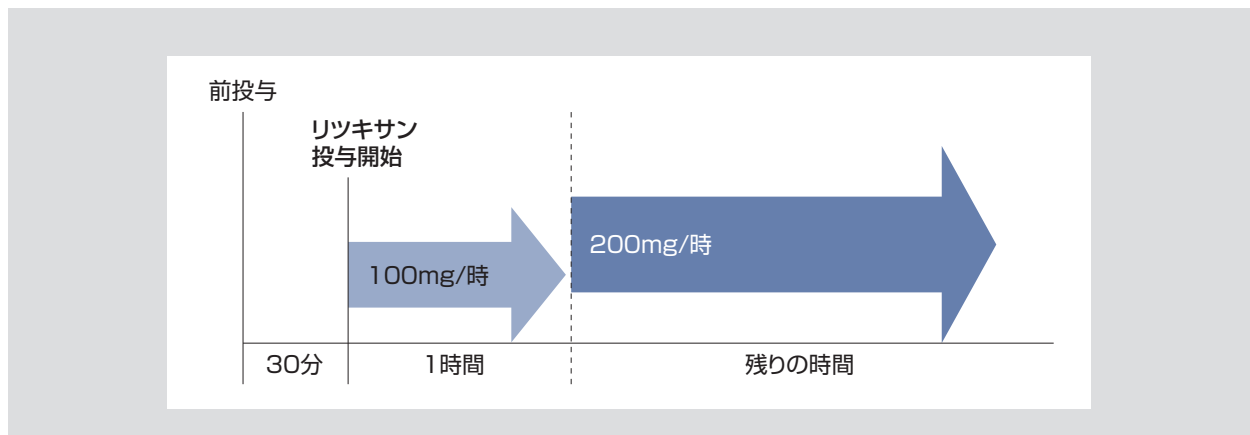
前投与：2回目の本剤投与時においても点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

注入速度：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することができます。

初回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



- 初回投与時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。
- 初回投与時に副作用が認められない症例においても、2回目の投与時に初めて副作用が発現することがありますので患者の観察を十分に行ってください。

相互作用(併用注意)

2023年12月改訂(第10版)電子化された添付文書に基づく

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。

※ワクチン接種につきましては、「患者ならびにご家族に対する説明」(P9)もあわせてご参照ください。

特に注意を要する副作用とその対策

※最新の副作用情報につきましては、担当MRまでお問い合わせください。

国内外でのリツキサン投与におきまして、下記の重大な副作用が報告されています。

本剤の投与にあたっては、これら副作用に対して特にご注意ください。

1	Infusion reaction	P18
2	感染症	P20
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 ..	P22
4	進行性多巣性白質脳症(PML)	P24
5	汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ..	P25
6	皮膚粘膜症状	P27
7	間質性肺炎	P27
8	その他	P28
	肝機能障害、黄疸	
	心障害	
	腎障害	
	消化管穿孔・閉塞	
	血圧下降	
	可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状	

上記副作用以外にも、重大な副作用が報告されています。投与の際は電子化された添付文書、本適正使用ガイド等を熟読し、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、自覚症状の観察を慎重に行ってください。

1 Infusion reaction

本剤の投与に関連して、投与中から投与開始24時間以内に多くあらわれる副作用のことをいいます。一般の点滴静注に伴う過敏症、ショック等と類似した発熱、悪寒、そう痒等の症状があらわれますが、一般的な過敏症状と区別するため日本語に訳さず英文表記を用いています。

→ Infusion reactionに関する副作用情報は、「Infusion reactionの発現傾向について」(P38)もあわせて熟読ください。

発現状況

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、infusion reactionの発現が65.0%(13例/20例)に確認されました。なお、Grade 3のinfusion reactionは1件(血圧上昇)でした。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、infusion reactionの発現が20.8%(5例/24例)に確認されました。なお、Grade 3のinfusion reactionは1件(高血圧)でした。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、infusion reactionの発現が24.3%(9例/37例)に確認されました。
- ・ 既存DSA陽性肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹¹⁾において、Grade 1のinfusion reactionの発現が4.3%(2例/47例)に確認されました。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、Grade 1又はGrade 2のinfusion reactionの発現が32.1%(9例/28例)に確認されました。
- ・ 肝移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹³⁾において、Grade 1のinfusion reactionの発現が23.1%(3例/13例)に確認されました。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾において、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。

なお、Grade 3以上の非血液毒性は5件(疼痛、血圧上昇、悪寒、虚脱感、多汗)でした。

発現時期

Infusion reactionの大半は初回点滴静注開始後30分～2時間より24時間以内にあらわれます。また、infusion reactionの発現には一定の傾向が認められ、初回投与時、特に注入速度を最初に上げた後30～60分の間に多く発現しています。

→ 詳細につきましては、「Infusion reactionの発現傾向について」(P38)もあわせて熟読ください。

症 状

●主な症状

発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫、口内乾燥、多汗、眩暈、倦怠感等

●重篤な症状

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、低血圧、血管浮腫、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎等)

発現機序

Infusion reactionの発現機序については、明らかにされていません。

→ 臨床上的症状は過敏症、アナフィラキシーに似ている場合がありますが、初回投与で発現した症例において、2回目以降の投与時には症状が認められないケースが報告されています。

(Q&A「Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか?」(P131)参照)

注意を要する患者

次の患者についてはinfusion reactionの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので患者の状態を十分に観察して投与してください。

- 心機能障害を有する患者及びその既往歴がある患者
- 肺機能障害を有する患者及びその既往歴がある患者

観察項目

本剤投与中は、血圧、脈拍、呼吸数等のバイタルサインのモニタリングや自覚症状の観察を行い、また投与後も患者の状態を十分に観察してください。

対処法

● 予防法

Infusion reactionの予防として、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行ってください。また、本剤の投与に際し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。(「前投与(Premedication)について」(P12)参照)

● 軽微～中等度の場合

投与中に異常が認められた場合は、患者の状態を十分に観察し、必要に応じた治療を行ってください。場合により本剤の注入速度を緩めるか投与を中止することも考慮してください。

本剤の中止後に投与を再開する場合は、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始してください。

本剤の投与終了後に症状が発現した場合も、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行ってください。

(主な対処法)抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の投与等

● 重篤な場合

投与中に異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。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患者の状態を十分に観察しながら投与を開始してください。

(主な対処法)酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等

なお、重篤なinfusion reactionが認められた患者に対する再投与(再治療)の可否を判断するための基準は確立していないため、本剤投与によるリスク・ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察してください。

2 感染症

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により細菌、真菌、ウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれ、死亡に至った症例が報告されています。

→ 感染症に関連する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P6)も熟読ください。

発現状況

● 抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、Grade 3の感染症が5例(25.0%)に発現しました。その内訳は、サイトメガロウイルス感染が2例、鼻咽頭炎、尿路感染、带状疱疹が各1例でした。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、Grade 3の腎盂腎炎、アデノウイルス感染、急性腎盂腎炎が各1例(4.2%)に確認されました。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、感染症による死亡は3例(8.1%)に認められました。その内訳は細菌感染症が1例、真菌感染症が1例、C型肝炎急性増悪(劇症肝炎)が1例でした。また、Grade 3/4の細菌感染症が6例(16.2%)に発現しました。
- ・ 既存DSA陽性肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹¹⁾において、Grade 5のカテーテル感染症、敗血症が各1件、Grade 3のニューモシスチス・ジロベチー肺炎、腹膜炎が各1件、Grade 3の尿路感染症が5件、細菌性肺炎が2件確認されました。

● 抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、Grade 3の膀胱炎が1例(3.6%)に認められました。
- ・ 肝移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹³⁾において、Grade 5の上気道感染症、緑膿菌による菌血症及びβ-グルカン陽性が1例(7.7%)、尿路感染症を伴う敗血症が1例(7.7%)、肺炎及び腹膜炎が1例(7.7%)に確認されました。
- ・ 心移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁷⁾において、Grade 5の带状疱疹及びGrade 3の肺真菌症が各1例(25.0%)に確認されました。
- ・ 肺移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁸⁾において、Grade 5の肺炎が1例(7.1%)に、Grade 3の肺炎、尿路感染、副鼻腔炎が各1例(7.1%)に確認されました。
- ・ 小腸移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁹⁾において、Grade 3のカテーテル敗血症(血液培養陽性)が1例(100.0%)に確認されました。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、重篤な感染症^{*1}が1,117例報告されています。病原体の内訳^{*2}は、ウイルス450例、細菌249例、真菌184例、原虫・藻類7例、不明334例でした。1,117例中991例が、癌化学療法剤や免疫抑制剤を併用した症例でした(2023年5月17日現在)。

※1：肝炎ウイルスの感染を除きます

※2：重複感染例があるため、各原因の和は1,117例と一致しません。

発現時期

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において発現したGrade 3以上の感染症は、移植後18～241日までの間に発現しているものの、発現時期に一定の傾向は認められませんでした。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において発現したGrade 3の腎盂腎炎、アデノウイルス感染、急性腎盂腎炎はすべて移植前検査後から移植48週後Visitまでの間に発現しました。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、発現時期別の解析は行われませんでした。

発現機序

本剤の投与によりBリンパ球の枯渇が生じ、また、本剤の副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。

注意を要する患者

次の患者については感染症が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察して投与してください。(「特に注意を要する患者」(P6)参照)

- 感染症を合併している患者
- 白血球、好中球、リンパ球が減少している患者
- 血清免疫グロブリン値が低下している患者

対処法

感染症の徴候が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

移植前より末梢血リンパ球の減少があらわれ、移植後も持続すること、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ります。

臓器移植(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)を行うにあたり、免疫抑制剤等の使用により本剤投与時に患者が免疫抑制状態である可能性があります。本剤を投与する際には患者の状態に応じて、感染症に対する適切な予防措置を考慮してください。

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

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外での使用において、B型肝炎ウイルス(HBV)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)に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡した症例が報告されています。

→HBVによる劇症肝炎、肝炎の増悪に関する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P6)も熟読ください。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾、DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾及び腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾においては、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の1つ以上が陽性である症例が除外されています(HBs抗体陽性で、B型肝炎ワクチン接種歴がありかつHBV-DNA定量が検出限界以下の場合を除く)。

【市販後の使用における報告(上記以外の疾患への使用時を含む)】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、296例に重篤なHBV再活性化、肝炎、肝不全、劇症肝炎が発現しました。このうち、併用の有無不明の25例を除く271例中198例が本剤とステロイドの併用症例でした(2023年5月17日現在)。

また、既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与して、HBV再活性化による劇症肝炎が発現し、死亡した症例も報告されています。

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での使用において、本剤の投与による劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全の発現時期に関する解析が可能であった174例のうち91.4%の症例が治療終了1年以内に発現し、77.0%が半年以内に発現していました。また、174例のうち8.6%の症例で1年以上経過後に発現したとの報告があります(2023年5月17日現在)。

予防法

本剤の投与に先立ってHBV感染の有無を確認し適切な措置を行ってください。またHBV-DNA量等の検査値の確認を行うとともに、移植前及び移植後にも継続してHBVマーカー、HBV-DNA量のモニタリングや肝機能検査などを行って十分患者の状態を観察するなど、ガイドライン^{*}に沿った対応を行ってください。

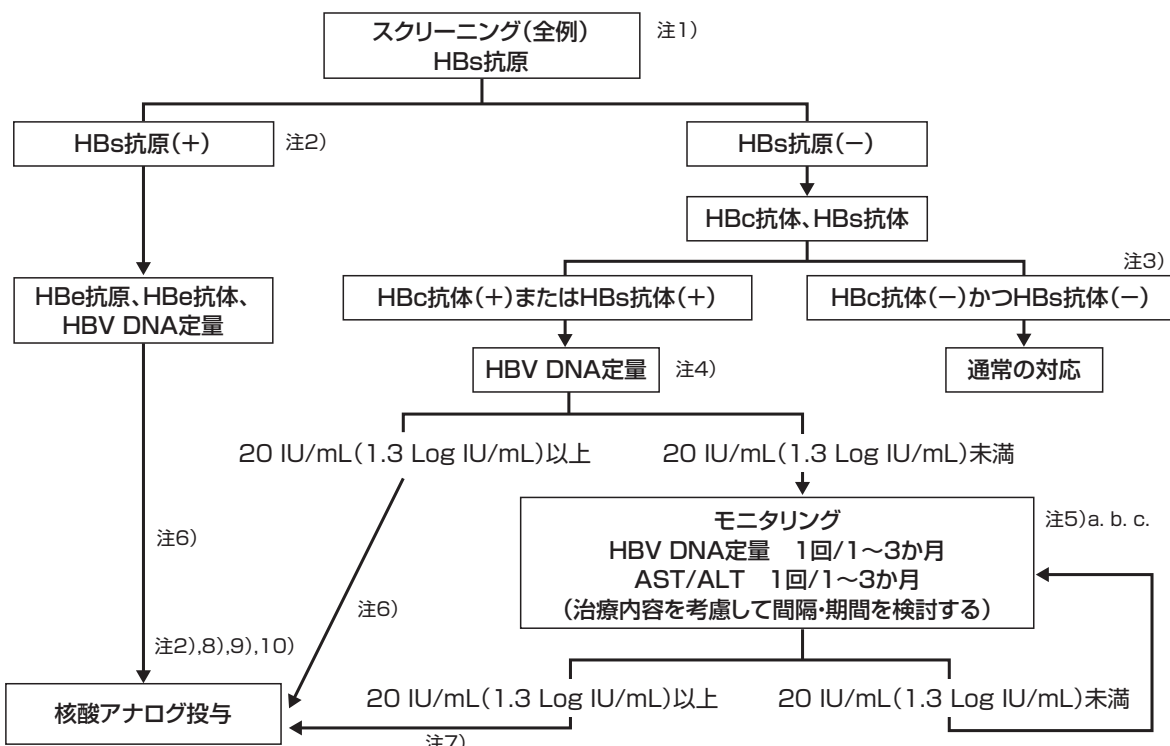
※厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班 劇症肝炎分科会及び「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」に基づく「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)⁴⁾が日本肝臓学会より示されています。投与にあたっては本ガイドラインを熟読ください。

対処法

B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は肝臓専門医に相談するなどの対応もご検討ください。

【参考】

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン⁴⁾



〈補足〉

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBe抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBe抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBe抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBe抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBe抗体、HBs抗体未測定の場合、または既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(オステロイド)、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBe抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

*ガイドラインは随時更新されますので、最新ガイドラインをご確認ください。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月、P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2023年11月参照)

4 進行性多巣性白質脳症 (PML)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

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PMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合は先ずMRI検査を施行し、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス(JCウイルス)のDNAを検査します。

脳脊髄液中のJCV-DNA検査については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」による支援の下、国立感染症研究所ウイルス第一部において無料(検体輸送費は除く)で超高感度PCR検査が実施されています。

発現状況

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾、DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾、既存DSA陽性肝移植¹¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査、肝、心、脾移植におけるABMR抑制に関する国内特定臨床研究²⁰⁾においては、これら事象の発現は認められていません。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、肝移植¹³⁾、心移植¹⁷⁾、肺移植¹⁸⁾、脾移植²¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR治療に関する国内使用実態調査、ならびに肝、心、肺移植におけるABMR治療に関する国内特定臨床研究²⁰⁾においては、これら事象の発現は認められていません。

【参 考】

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、PMLは50例報告されています。うち23例については、PMLによって死亡したと報告されています。PMLは現在のところ有効な治療法のない疾患であり、上記死亡例のほか、転帰不明例、未回復例の中にも、PML発症後の死亡例が含まれる可能性があります(2023年5月17日現在)。
- 自己免疫性リウマチ疾患治療^{*1)}においてPMLを発症した34例のうち、14例で本剤の投与が行われていたとの海外からの報告があります²²⁾。
- 2002年1月1日から2019年11月17日までの欧州販売承認取得者にて収集されたグローバル安全性データベースで、リツキシマブ関連のPMLが885件報告されました²³⁾。

領域	確定されたPML症例数	確定されていない(臨床的に疑われる)PML症例数	合計
自己免疫疾患領域			
関節リウマチ	19	38	57
多発血管炎性肉芽腫症/顕微鏡的多発血管炎	4	8	12
その他自己免疫疾患	51	37	88
がん領域			
慢性リンパ性白血病	126	38	164
非ホジキンリンパ腫	240	165	405
その他のがん領域	36	30	66
その他領域	13	8	21
未知の領域	4	68	72
合計	493	392	885

Reprinted from The Lancet, 8, Bennett CL, Focosi D, Socal MP, et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions, e593-e604, Copyright(2021), with permission from Elsevier.

*1：国内未承認

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、PMLの発現時期は、投与開始後約2ヵ月から6年以上であり、発現時期に一定の傾向は認められていません*1。

発現機序

免疫抑制剤など免疫に影響を及ぼす薬剤の投与などが要因となり、健康人の約80%が潜在的に保有しているJCウイルス(ポリオーマウイルス)の活性化により発現すると考えられます。

対処法

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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

5 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与による重篤な血球減少を発現した症例が報告されています。

発現状況**●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合**

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、Grade 3以上の好中球減少が7例(35.0%)、Grade 3の白血球減少が3例(15.0%)、Grade 4の血小板減少が1例(5.0%)に発現しました。これら副作用は全て移植後に認められています。また国内の報告において、本剤最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されております²⁴⁾。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、Grade 3の好中球数減少が2例(8.3%)、白血球数減少が1例(4.2%)に確認されました。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、Grade 3以上の血小板減少が5例(13.5%)、Grade 3以上の白血球減少、好中球減少が各2例(5.4%)に認められました。
- ・ 既存DSA陽性肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹¹⁾において、Grade 4の好中球数減少、白血球数減少が各1件、Grade 3の好中球数減少、白血球数減少が各1件、Grade 3の血小板数減少が3件確認されました。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、Grade 3の好中球数減少が1例(3.6%)に確認されました。
- ・ 心移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁷⁾において、Grade 3の血小板数減少が2例(50.0%)に確認されました。
- ・ 肺移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁸⁾において、Grade 3の白血球数減少が3例(21.4%)、好中球数減少が1例(7.1%)に確認されました。

*1：米国の添付文書(2021年12月改訂)には「PML発症症例の多くは、リツキサンの最終投与から12ヵ月以内に診断されている。」と記載されています。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験²⁵⁾の投与症例157例中、Grade 3以上の好中球減少が29例(18.5%)、白血球減少が19例(12.1%)、血小板減少が3例(1.9%)に認められました。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用成績調査の投与症例3,712例中、重篤な汎血球減少が50例(1.3%)報告されており、このうち47例が癌化学療法剤併用症例、また、残り3例中2例は本剤投与前1ヵ月以内に癌化学療法剤による治療を受けていました。

発現時期

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、Grade 3以上の白血球減少は、移植12週後までの間に2例、移植12週後以降に1例が報告されています。また、Grade 3以上の好中球減少は、移植12週後までの間に2例、移植12週後以降に3例が報告されています。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、Grade 3の好中球数減少、白血球数減少はいずれも移植前検査後から移植48週後Visitまでの間に発現しました。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、発現時期別の解析は行われませんでした。

【参 考】

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、血球減少が発現した時期に一定の傾向は認められていません。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤の最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されています。また、国内の臨床試験において、本剤の最終投与から8ヵ月後に好中球数が最低値に達した症例が報告されています。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤投与後の好中球減少が4週間以上持続する症例が報告されています。

注意を要する患者

次の患者につきましては、血液毒性が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察してください。

- 重篤な骨髄機能低下のある患者(「特に注意を要する患者」(P6)参照)
- 臓器移植(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植)では、免疫抑制剤等の使用により骨髄機能が低下している状態と考えられますので、血液毒性にはご注意ください。

対処法

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し、重篤な血球減少が認められた場合は、本剤の休薬や必要に応じた治療等の適切な処置を行ってください。特に、重篤な好中球減少が認められた場合においては、本剤を休薬するとともに必要に応じた治療を行ってください。

6 皮膚粘膜症状

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により皮膚粘膜症状が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

発現状況

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾、DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾、既存DSA陽性肝移植¹¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査、肝、心、脾移植におけるABMR抑制に関する国内特定臨床研究²⁰⁾において、発現は認められていません。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、肝移植¹³⁾、心移植¹⁷⁾、肺移植¹⁸⁾、脾移植²¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR治療に関する国内使用実態調査、ならびに肝、心、肺移植におけるABMR治療に関する国内特定臨床研究²⁰⁾において、発現は認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした本剤の投与により、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、小水疱性皮膚炎等の重篤な皮膚粘膜症状が報告されており、国内でも死亡に至った例が1例報告されています(2023年5月17日現在)。

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、皮膚粘膜症状の発現時期に一定の傾向は認められていません。

対処法

重篤な皮膚粘膜症状が発現した場合には、本剤の投与を中止し、速やかに皮膚科専門医に相談するなど、適切な対応を行ってください。

7 間質性肺炎

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により、間質性肺炎が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

発現状況

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾、DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾、既存DSA陽性肝移植¹¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査、肝、心、脾移植におけるABMR抑制に関する国内特定臨床研究²⁰⁾において、Grade 3以上の間質性肺炎の発現は認められていません。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、肝移植¹³⁾、心移植¹⁷⁾、肺移植¹⁸⁾、脾移植²¹⁾及び小腸移植¹⁹⁾におけるABMR治療に関する国内使用実態調査、ならびに肝、心、肺移植におけるABMR治療に関する国内特定臨床研究²⁰⁾において、Grade 3以上の間質性肺炎の発現は認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、189例に重篤な間質性肺炎が発現しました。このうち、併用の有無不明の7例を除く182例中164例が化学療法を併用しており、122例が65歳以上でした(2023年5月17日現在)。

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、多くは本剤の投与開始から12週後までに発現しているものの、発現時期に一定の傾向は認められません。また、投与開始後25週以上経過してから発現した症例も報告されています。

対処法

発熱、呼吸困難、低酸素血症、乾性咳嗽、胸部X線やCTでの異常陰影など間質性肺炎が疑われる症状や検査所見が認められた場合、直ちにステロイドパルス治療など適切な処置を行ってください。

8 その他

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外での市販後の使用において、以下の症状が発現したとの報告があります。

肝機能障害、黄疸

本剤の投与により、肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸を発現した症例が報告されています。AST、ALT、AI-P、総ビリルビン等の上昇や黄疸が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

なお、ABMRの抑制及び治療に関する国内臨床成績における発現状況は以下のとおりでした。

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、Grade 3の総ビリルビン上昇が1例(5%)に認められています。
- ・ DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、Grade 3の肝障害が1例(4.2%)に確認されています。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、Grade 4の総ビリルビン上昇が2例(5.4%)に発現しています。また、ABO血液型不適合肝移植を受ける患者において、拒絶反応^{26, 27)}ならびに原疾患に起因したこのような症状が認められることがあります。
- ・ 既存DSA陽性肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹¹⁾において、Grade 3の肝酵素の増加が2件、Grade 3の血中ビリルビン増加、C型肝炎の再発、急性胆管炎及び胆管吻合合併症が各1件に確認されています。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 心移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁷⁾において、Grade 4のALT増加が1例(25.0%)、Grade 3の血中ビリルビン増加が2例(50.0%)に確認されています。

- ・肺移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁸⁾において、Grade 4のALT増加が1例(7.1%)、Grade 3のAST増加及び血中ビリルビン増加が各1例(7.1%)に確認されています。

心障害

本剤の投与により、心障害を発現した症例が報告されています。

不整脈、狭心症、心筋梗塞等の心機能障害があらわれた場合は、直ちに投与を中止して適切な処置を行ってください。

腎障害

本剤の投与により、腎障害を発現した症例が報告されています。

尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇などが認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

なお、ABMRの抑制及び治療に関する国内臨床成績における発現状況は以下のとおりでした。

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、発現は認められていませんが、ABO血液型不適合腎移植を受ける患者において、拒絶反応²⁸⁾ならびに原疾患に起因し、このような症状が認められる場合があります。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、Grade 4の腎機能障害(急性腎不全)が1例(2.7%)に、重篤なBUN上昇が1例(2.7%)に発現しています。

●抗体関連型拒絶反応の治療の場合

- ・ 心移植におけるABMR治療に関する国内使用実態調査¹⁷⁾において、Grade 4の急性腎障害及び血中クレアチニン増加が各1例(25.0%)報告されています。

消化管穿孔・閉塞

本剤の投与により、消化管穿孔・閉塞を発現したとの報告があります。

初期症状である腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分行い、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、適切な処置を行ってください。

血圧下降

本剤の投与により、血圧下降を発現した症例が報告されています。

本剤投与時に一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止して適切な処置を行ってください。

なお、ABMRの抑制に関する国内臨床成績における発現状況は以下のとおりでした。

●抗体関連型拒絶反応の抑制の場合

- ・ ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、Grade 3の血圧下降が1例(5.0%)に発現しています。
- ・ ABO血液型不適合肝移植におけるABMR抑制に関する国内使用実態調査¹⁰⁾において、Grade 3/4の血圧下降が3例(8.1%)に発現しています。

可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状

本剤の投与により、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)が発現したとの報告があります。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ます。

患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

観察期間について

検査値の変動に留意し、異常が認められた場合には正常化するまで十分に観察を行ってください。
投与開始より6～12ヵ月間はできるかぎり患者の状態を観察してください。

● 不活化ワクチン接種

初回投与の少なくとも4週間前までに接種

「患者ならびにご家族に対する説明」(P9)参照

● Infusion reaction*(投与中～投与終了後翌日)

「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P18)参照

*多くは初回点滴静注開始後30分～2時間より24時間以内に発現していることから、投与中は15～30分毎にバイタルサインのチェックと自覚症状の観察を行うことが望ましい。

● 肝炎ウイルス検査(HBV、HCVのマーカ―、ウイルス量)#

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
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

皮膚粘膜症状
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

● 血液一般検査

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、
血小板減少(投与終了後～投与終了後8ヵ月)

間質性肺炎
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

感染症(投与開始後～投与終了後12ヵ月)
注)本剤によるBリンパ球や好中球の減少が認められる期間

進行性多巣性白質脳症(PML)
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

投与前 投与開始後 投与終了後 投与終了後 投与終了後 投与終了後
～投与終了後 1ヵ月 3ヵ月 6ヵ月 12ヵ月
翌日

※各事象の詳細ならびに対処法につきましては「特に注意を要する副作用とその対策」(P17～29)の各項もあわせてご参照ください。

※上記事象の多くは発現時期に一定の傾向は認められていません。この期間外であっても、発現に十分注意してください。

#投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)⁴⁾に準じてご対応ください(P23参照)。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

本剤は、腎移植におけるABMRの抑制及び治療については臨床試験、腎臓以外の臓器移植におけるABMRの抑制及び治療については使用実態調査、特定臨床研究、ガイドライン及び関連文献等により有効性・安全性の妥当性が評価されました。国内使用実態調査、国内特定臨床研究の安全性情報は本適正使用ガイドの臨床成績に記載しております。安全性情報の詳細は本適正使用ガイドならびに電子化された添付文書又はDrug Informationを熟読ください。

国内一般臨床試験(ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)

ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾の安全性評価症例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%)、サイトメガロウイルス血症(15.0%)、尿路感染(15.0%)、悪寒(15.0%)、血圧上昇(15.0%)等であった。重篤な副作用として、十二指腸潰瘍、上気道炎、サイトメガロウイルス感染、带状疱疹、尿路感染、手足口病と発熱の7件が認められた。治験中止はリツキシマブ初回投与後の2例(重篤な有害事象及びドナーの事情による中止)で、いずれも2回目のリツキシマブ投与及び移植は実施されなかった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。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/ μ L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/ μ L未満の好中球減少25.0%)等であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた。

国内臨床第Ⅲ相試験(DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)

DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾の安全性評価症例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%)等であった。重篤な薬物有害反応は3例(12.5%)に7件認められ、急性腎盂腎炎1例(3件)、腎盂腎炎1例(2件)、発熱1例(1件)、アデノウイルス感染1例(1件)であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として肝酵素の上昇を伴う肝障害が1例(4.2%)に認められ、リツキシマブとの関連性が否定されなかった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。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。

国内臨床第Ⅲ相試験(腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療)

腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾の安全性評価症例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%)等であった。重篤な有害事象は、1例1件に透析性脊椎症の悪化が認められ、未知の事象として報告されたがリツキシマブとの関連性が否定されており、腎移植後に腎臓機能が低下し透析が実施された移植患者に特徴的な有害事象であると考えられた。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。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。

なお、重大な副作用として、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、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、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、血球減少、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状が報告されている(電子化された添付文書2023年12月改訂時)。

ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関するリツキシマブの国内一般臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現例数(n=20)²⁹⁾

●副作用

例数(%)

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から 移植12週後まで (n=18)	移植後 12週後以降 (n=18)
感染症および寄生虫症				
サイトメガロウイルス感染	0	0	3(17)	2(11)
サイトメガロウイルス血症	0	0	3(17)	0
尿路感染	0	0	1(6)	2(11)
带状疱疹	0	0	2(11)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2(11)
毛包炎	0	0	0	1(6)
喉頭炎	0	0	1(6)	0
手足口病	0	0	0	1(6)
咽頭炎	0	0	0	1(6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	8(40)	1(6)	0
悪寒	0	3(15)	0	0
倦怠感	0	2(10)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	0	2(10)	0	0
十二指腸潰瘍	0	1(5)	0	0
小腸出血	0	1(5)	0	0
大腸潰瘍	0	0	0	1(6)
腹部不快感	0	0	1(6)	0
悪心	0	1(5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	0	0	1(6)	1(6)
口腔咽頭不快感	0	2(10)	0	0
呼吸困難	0	1(5)	0	0
神経系障害				
頭痛	0	1(5)	0	0
感覚鈍麻	0	1(5)	0	0
ジストニー	0	0	1(6)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1(6)	0
心臓障害				
頻脈	0	1(5)	0	0
徐脈	0	1(5)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	1(5)	0	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	1(5)	0	0	0
生殖系および乳房障害				
精巣上体炎	0	0	1(6)	0
免疫系障害				
過敏症	0	1(5)	0	0
血管障害				
ほてり	0	0	1(6)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	0	1(6)

●臨床検査値異常

例数(%)

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から 移植12週後まで (n=18)	移植後 12週後以降 (n=18)
血中免疫グロブリンG減少	0	14(70)	11(61)	3(17)
血中免疫グロブリンM減少	0	15(75)	9(50)	2(11)
血中免疫グロブリンA減少	0	11(55)	3(17)	1(6)
白血球数減少	0	2(10)	4(22)	9(50)
好中球数減少	0	0	3(17)	6(33)
血圧上昇	0	3(15)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1(6)	0
ヘマトクリット減少	0	1(5)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1(5)	0	0
赤血球数減少	0	1(5)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	1(6)
赤血球数増加	0	0	0	1(6)
血圧低下	0	1(5)	0	0

「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳JCOG版」を用いて判定。医師主導試験のデータのため、集計時期が不明。

IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関するリツキシマブの国内臨床第Ⅲ相試験において10%以上に発現した有害事象の発現例数(n=24)⁹⁾

● 10%以上に発現した有害事象(発現時期別)

例数(%)

事象名	リツキシマブ 投与日から 移植当日の 移植前検査前 まで (n=24)	移植前検査後 から 移植48週後 Visitまで (n=24)	移植前検査後 から 移植12週後 Visitの前日 まで (n=24)	移植12週後 Visitから移植 24週後Visitの 前日まで ^{*1} (n=24)	移植24週後 Visitから移植 36週後Visitの 前日まで ^{*1} (n=24)	移植36週後 Visitから移植 48週後Visit まで ^{*1} (n=24)
胃腸障害						
悪心	4(16.7)	4(16.7)	4(16.7)	-	-	-
下痢	5(20.8)	8(33.3)	7(29.2)	-	-	-
口内炎	-	7(29.2)	4(16.7)	-	-	-
腹痛	-	4(16.7)	-	-	-	-
便秘	-	4(16.7)	4(16.7)	-	-	-
嘔吐	9(37.5)	6(25.0)	5(20.8)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	-	4(16.7)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症						
尿路感染	-	6(25.0)	3(12.5)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4(16.7)	6(25.0)	5(20.8)	-	-	-
血液およびリンパ系障害						
貧血	-	9(37.5)	9(37.5)	-	-	-
血管障害						
高血圧	-	3(12.5)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	-	3(12.5)	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症						
処置による 疼痛	-	11(45.8)	11(45.8)	-	-	-
腎および尿路障害						
血尿	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
神経系障害						
頭痛	-	3(12.5)	-	-	-	-
精神障害						
不眠症	3(12.5)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害						
低カルシウム 血症	4(16.7)	-	-	-	-	-
高血糖	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
高脂血症	-	4(16.7)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6(25.0)	-	-	-	-	-
蕁麻疹	5(20.8)	-	-	-	-	-
臨床検査						
CMV検査 陽性	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
白血球数減少	-	4(16.7)	-	-	-	-

*1：発現割合が10%を超える事象は認めなかった。

MedDRA/J Ver24.0

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(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関するリツキシマブの国内臨床第Ⅲ相試験において発現した薬物有害反応の発現例数(n=28)¹²⁾

●薬物有害反応の発現例数・発現割合

安全性評価症例数	28例
薬物有害反応の発現症例数	16例
薬物有害反応の発現割合	57.1%

事象名	例数(%)
全有害事象	16(57.1)
胃腸障害	
腹部不快感	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	3(10.7)
結膜炎	2 (7.1)
膀胱炎	2 (7.1)
インフルエンザ	1 (3.6)
CMV感染再燃	1 (3.6)
感染性腸炎	1 (3.6)
毛包炎	1 (3.6)
眼障害	
眼そう痒症	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口腔咽頭不快感	7(25.0)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (3.6)
神経系障害	
浮動性めまい	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	2 (7.1)
そう痒症	1 (3.6)
臨床検査	
血圧低下	1 (3.6)
血中Alp増加	1 (3.6)
好中球数減少	1 (3.6)
白血球数減少	1 (3.6)

MedDRA/J Ver24.0

腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

【参 考】

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を対象にリツキシマブ単剤を1回量375mg/m²にて1週間間隔で4回点滴静注した国内臨床第II相試験における副作用³⁰⁾

臓器移植におけるABMR抑制及び治療に関する国内臨床試験、国内特定臨床研究ならびに国内使用実態調査は投与症例数が限られるため、低悪性度リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験における副作用及び臨床検査値異常を以下に示します。

副作用

調査症例数	90例
副作用の発現症例数	88例
副作用の発現件数	362件
副作用の発現率	97.8%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
皮膚・付属器障害	30(33.3)	呼吸器系障害	19(21.1)
そう痒	25(27.8)	咽頭炎	9(10.0)
発疹	19(21.1)	咳	5 (5.6)
蕁麻疹	3 (3.3)	鼻炎	4 (4.4)
筋・骨格系障害	2 (2.2)	呼吸障害	2 (2.2)
関節痛	2 (2.2)	喘鳴	1 (1.1)
筋肉痛	1 (1.1)	一般的全身障害	78(86.7)
心・血管障害(一般)	33(36.7)	発熱	60(66.7)
血圧上昇	26(28.9)	悪寒(※戦慄含む)	34(37.8)
血圧下降	11(12.2)	頭痛	21(23.3)
心拍数・心リズム障害	25(27.8)	ほてり	16(17.8)
頻脈	23(25.6)	多汗	15(16.7)
心悸亢進	2 (2.2)	虚脱感	15(16.7)
不整脈	1 (1.1)	疼痛	6 (6.7)
血管(心臓外)障害	7 (7.8)	浮腫	5 (5.6)
潮紅(フラッシング)	3 (3.3)	倦怠感	3 (3.3)
血管拡張	3 (3.3)	胸痛	3 (3.3)
末梢性虚血	1 (1.1)	無力症	1 (1.1)
中枢・末梢神経系障害	1 (1.1)	アナフィラキシー様反応	1 (1.1)
眩暈	1 (1.1)	インフルエンザ様症候群	1 (1.1)
異常感覚	1 (1.1)	体重増加	1 (1.1)
消化器系障害	24(26.7)	咽頭浮腫	1 (1.1)
嘔吐	10(11.1)	抵抗機構障害	3 (3.3)
悪心(嘔気)	9(10.0)	帯状疱疹	1 (1.1)
口内乾燥	7 (7.8)	単純疱疹	1 (1.1)
腹痛	4 (4.4)	細菌感染	1 (1.1)
しぶり腹	1 (1.1)		
便秘	1 (1.1)		
下痢	1 (1.1)		

臨床検査値異常

調査症例数	90例
臨床検査値異常の発現症例数	77例
臨床検査値異常の発現件数	172件
臨床検査値異常の発現率	85.6%

臨床検査値異常の種類	例数(%)
血液検査値異常	66(73.3)
白血球減少	50(55.6)
好中球減少	50(55.6)
ヘモグロビン減少	18(20.0)
血小板減少	14(15.6)
血液生化学的検査値異常	24(26.7)
AST(GOT)上昇	10(11.1)
ALT(GPT)上昇	6 (6.7)
Al-P上昇	3 (3.3)
総ビリルビン上昇	3 (3.3)
クレアチニン上昇	1 (1.1)
BUN上昇	4 (4.4)
低Ca血症	1 (1.1)
高血糖*(n=73)	3 (4.1)
低血糖*(n=73)	1 (1.4)
尿酸値上昇	3 (3.3)
尿検査値異常	4 (4.4)
尿糖	2 (2.2)
尿潜血	2 (2.2)
尿蛋白	1 (1.1)

*17例は測定値なし

国内臨床第II相試験で初回投与開始後から観察期間を終了するまでに発現した副作用及び臨床検査値異常について集計した。なお、同一症例に同一副作用が複数回発現した場合は1件とした。

各副作用は「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度³⁰⁾

副作用

調査症例数	157例
副作用の発現症例数	147例
副作用の発現件数	623件
副作用の発現率	93.6%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
感染症及び寄生虫症	17(10.8)	胃腸障害	41(26.1)
咽頭炎	9(5.7)	嘔気・悪心	17(10.8)
带状疱疹	3(1.9)	嘔吐	13(8.3)
感冒症状	3(1.9)	口内乾燥	7(4.5)
胃腸炎	1(0.6)	腹痛	5(3.2)
単純ヘルペス(単純疱疹 [§])	1(0.6)	下痢	3(1.9)
細菌感染	1(0.6)	腹部膨満	2(1.3)
感染	1(0.6)	アフタ性口内炎	1(0.6)
白癬	1(0.6)	口内炎	1(0.6)
免疫系障害	1(0.6)	歯肉炎	1(0.6)
アナフィラキシー様反応	1(0.6)	胃もたれ感	1(0.6)
代謝及び栄養障害	2(1.3)	胃不快感(胃部不快感 [§])	1(0.6)
食欲不振	2(1.3)	直腸しぶり(しぶり腹 [§])	1(0.6)
神経系障害	41(26.1)	便秘	1(0.6)
頭痛	33(21.0)	脱出痔核	1(0.6)
頭重感	4(2.5)	皮膚及び皮下組織障害	61(38.9)
めまい感(眩暈を含む)	4(2.5)	そう痒	34(21.7)
傾眠(眠気を含む)	4(2.5)	多汗(発汗を含む)	25(15.9)
しびれ感	3(1.9)	発疹	22(14.0)
味覚異常(味覚障害を含む)	2(1.3)	蕁麻疹	5(3.2)
異臭感	1(0.6)	紅斑(発赤を含む)	3(1.9)
異常感覚	1(0.6)	皮疹	3(1.9)
眼障害	1(0.6)	湿疹	1(0.6)
結膜充血	1(0.6)	筋骨格系及び結合組織障害	8(5.1)
耳及び迷路障害	1(0.6)	関節痛	4(2.5)
耳管狭窄	1(0.6)	背部痛	3(1.9)
耳鳴	1(0.6)	肩こり	1(0.6)
心臓障害	29(18.5)	筋痛(筋肉痛 [§])	1(0.6)
頻脈	27(17.2)	腎及び尿路障害	3(1.9)
動悸(心悸亢進 [§])	2(1.3)	血尿	1(0.6)
不整脈	1(0.6)	排尿痛	1(0.6)
血管障害	64(40.8)	尿路結石	1(0.6)
ほてり	32(20.4)	全身障害及び投与局所様態	121(77.1)
高血圧(血圧上昇を含む)	28(17.8)	発熱	101(64.3)
低血圧(血圧低下を含む)	18(11.5)	悪寒	54(34.4)
潮紅(顔面潮紅を含む)	6(3.8)	倦怠感	17(10.8)
血管拡張	3(1.9)	疼痛	17(10.8)
末梢性虚血	1(0.6)	虚脱感 [§]	15(9.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	30(19.1)	浮腫	7(4.5)
咳 [§] (咳嗽を含む)	9(5.7)	口渇	5(3.2)
咽頭異和感	6(3.8)	胸痛	3(1.9)
咽頭不快感	4(2.5)	不快感	2(1.3)
鼻炎	4(2.5)	胸部不快感	2(1.3)
鼻汁	3(1.9)	無力症(脱力感を含む)	2(1.3)
咽頭痛	2(1.3)	疲労	1(0.6)
鼻閉	2(1.3)	インフルエンザ様症候群	1(0.6)
呼吸障害	2(1.3)	熱感及び冷感	1(0.6)
咽頭浮腫	1(0.6)	臨床検査異常	2(1.3)
咽頭狭窄	1(0.6)	体重増加	1(0.6)
急性上気道炎	1(0.6)	胸部X線異常	1(0.6)
喘鳴	1(0.6)		
アレルギー性鼻炎	1(0.6)		

臨床検査値異常

調査症例数	157例
臨床検査値異常の発現症例数	124例
臨床検査値異常の発現件数	285件
臨床検査値異常の発現率	79.0%

臨床検査値異常	例数(%)
血液検査値異常	95(60.5)
白血球減少	75(47.8)
好中球減少	72(45.9)
ヘモグロビン減少	18(11.5)
血小板減少	16(10.2)
血液生化学的検査値異常	58(36.9)
AST(GOT)上昇	17(10.8)
ALT(GPT)上昇	12(7.6)
Al-P上昇	7(4.5)
総ビリルビン上昇	5(3.2)
クレアチニン上昇	2(1.3)
BUN上昇	7(4.5)
高Ca血症(n=155)*1	1(0.6)
低Ca血症(n=155)*1	2(1.3)
低Na血症	3(1.9)
高血糖(n=134)*2	5(3.7)
低血糖(n=134)*2	2(1.5)
尿酸値上昇	7(4.5)
LDH上昇(n=67)*3	7(10.4)
CRP上昇(n=67)*3	14(20.9)
尿検査値異常	10(6.4)
尿糖	3(1.9)
尿潜血	5(3.2)
尿蛋白	5(3.2)

*1：2例は測定値なし

*2：23例は測定値なし

*3：低悪性度又は高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

低悪性度又は高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)、ならびに中・高悪性度B細胞性リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.6.0)による読み替えを行い集計した。

§：「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名

【参 考】

未治療のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-L7試験)における第1サイクル(高濃度(4mg/mL)投与)の副作用³¹⁾

DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾及び腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾は、低濃度(1mg/mL)に調製したため、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験における高濃度(4mg/mL)投与時の安全性の結果を以下に示します。

調査症例数	32例	副作用の種類	例数(%)	
			全Grade*	Grade 3-5*
副作用の発現症例数	25例	胃腸障害	4(12.5)	0
副作用の発現件数	99件	悪心	2(6.3)	0
副作用の発現率	78.1%	胃炎	1(3.1)	0
		口唇そう痒症	1(3.1)	0
		口唇腫脹	1(3.1)	0
		一般・全身障害および投与部位の状態	5(15.6)	0
		発熱	2(6.3)	0
		浮腫	1(3.1)	0
		倦怠感	1(3.1)	0
		口渇	1(3.1)	0
		感染症および寄生虫症	2(6.3)	0
		上気道感染	1(3.1)	0
		蜂巣炎	1(3.1)	0
		血液およびリンパ系障害	3(9.4)	3(9.4)
		発熱性好中球減少症	3(9.4)	3(9.4)
		血管障害	8(25.0)	0
		高血圧	5(15.6)	0
		潮紅	2(6.3)	0
		ほてり	1(3.1)	0
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(21.9)	0
		口腔咽頭不快感	3(9.4)	0
		鼻閉	2(6.3)	0
		しゃっくり	1(3.1)	0
		喉頭痛	1(3.1)	0
		咳嗽	1(3.1)	0
		鼻漏	1(3.1)	0
		心臓障害	1(3.1)	0
		上室性不整脈	1(3.1)	0
		神経系障害	2(6.3)	0
		頭痛	2(6.3)	0
		代謝および栄養障害	3(9.4)	0
		食欲減退	2(6.3)	0
		脱水	1(3.1)	0
		皮膚および皮下組織障害	10(31.3)	0
		そう痒症	5(15.6)	0
		紅斑	2(6.3)	0
		発疹	2(6.3)	0
		斑状丘疹状皮疹	1(3.1)	0
		臨床検査	19(59.4)	19(59.4)
		好中球数減少	19(59.4)	19(59.4)
		白血球数減少	18(56.3)	18(56.3)
		リンパ球数減少	5(15.6)	4(12.5)
		CD4リンパ球減少	1(3.1)	1(3.1)
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.1)	0
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(3.1)	0
		血中ビリルビン増加	1(3.1)	0

MedDRA/J(ver20.1)による読み替えを行い集計した。

試験デザイン：未治療の非ホジキンリンパ腫患者(3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(リツキシマブ、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国内臨床第Ⅱ相試験。第1サイクルはリツキシマブの希釈濃度を4mg/mLとして投与した。

*効果・安全性評価委員会判定。

Infusion reactionの発現傾向について

1 ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

副作用

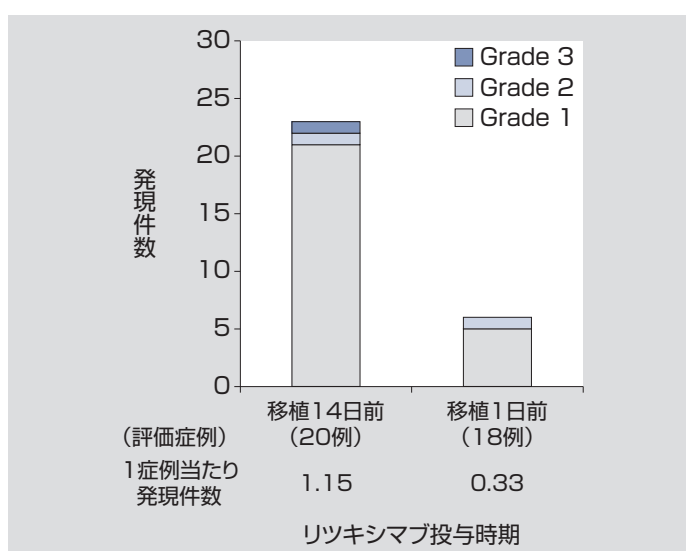
ABO血液型不適合生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において、1回以上本剤の投与を行った20例のうち、13例(65.0%)に29件のinfusion reactionが発現しました。主なinfusion reactionとしては、発熱8例(40.0%)、悪寒3例(15.0%)、血圧上昇3例(15.0%)、倦怠感2例(10.0%)、口腔咽頭不快感2例(10.0%)が認められました。Grade 3のinfusion reactionは血圧上昇が1例認められました。

●投与日別のinfusion reaction発現件数

投与日別のinfusion reaction発現件数は、1回目の投与(移植14日前)において20例中11例(55.0%)に23件発現しました。2回目の投与(移植1日前)では18例中6例(33.3%)に6件認められました。

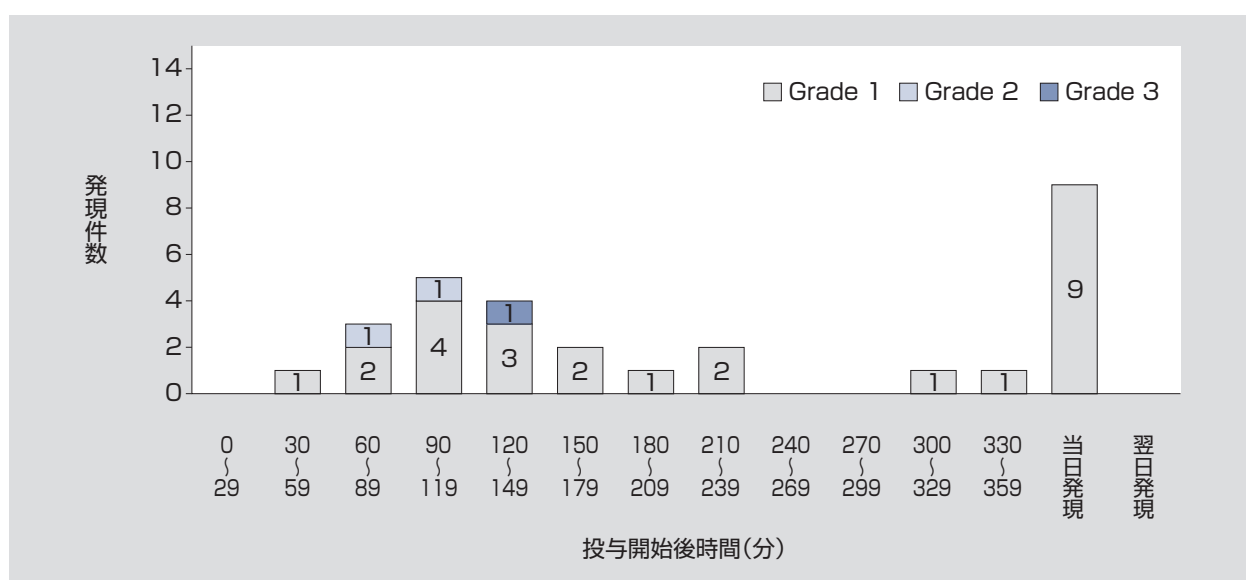
〈発現件数〉

Grade/時期	移植14日前	移植1日前
症例数	20	18
発現件数	23	6
Grade 1	21	5
Grade 2	1	1
Grade 3	1	0
合計	23	6



●投与開始後経過時間別のinfusion reaction発現件数

Infusion reactionは、本剤投与開始から2時間59分までの間に51.7%(15/29件)に発現が認められました。



② DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において、安全性解析対象集団である24例中5例(20.8%)に5件のinfusion reactionが発現しました。内訳は、高血圧2件、倦怠感、低血圧及びそう痒症が各1件でした。Grade 3以上のinfusion reactionは高血圧(Grade 3)が1件認められました。

③ 腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、安全性解析対象集団の28例中9例(32.1%)に12件のinfusion reactionが発現しました。内訳は、口腔咽頭不快感7例(25.0%)、発疹2例(7.1%)、眼そう痒症、そう痒症、血圧低下が各1例(3.6%)でした。本試験においてGrade 3以上のinfusion reactionは認められませんでした。

【まとめ】

本剤におけるinfusion reactionの多くは、注入速度を最初に上げた際に認められています。注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行ってください。なお、副作用により投与を中止しその後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速度で開始してください。

臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

- 1 国内一般臨床試験**
(ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) … P41
- 2 国内臨床第Ⅲ相試験**
(DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) P46
- 3 国内特定臨床研究**
(肝、心、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) …… P72
- 4 国内使用実態調査**
(ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) … P77
- 5 国内使用実態調査**
(既存DSA陽性の肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) …… P82
- 6 国内使用実態調査**
(DSA陽性小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) …… P87

臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

- 1 国内臨床第Ⅲ相試験**
(腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P88
- 2 国内特定臨床研究**
(肝、心、肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P104
- 3 国内使用実態調査**
(肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P109
- 4 国内使用実態調査**
(心移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P114
- 5 国内使用実態調査**
(肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P118
- 6 国内使用実態調査**
(膵移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P125
- 7 国内使用実態調査**
(小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療) …… P129



臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

1 国内一般臨床試験 (ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)²⁹⁾

29) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

ABO血液型不適合生体腎移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)に、B細胞を標的とするリツキシマブを用いることにより、脾臓を摘出することなく、抗血液型抗体(抗A抗B血液型抗体)による急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する。(多施設共同非ランダム化オープンラベル試験)

(2) 対象患者

ABO血液型不適合腎移植が計画されている末期腎不全(慢性腎臓病の病期が第4期、第5期)患者20例

● 患者背景

			登録症例	FAS解析集団	PPS解析集団
症例数			20	18	17
レシピエント 年齢(歳)	平均値		42.3	42.2	41.3
	標準偏差		11.7	12.3	12.1
	中央値		45.5	45.5	45
	最小値		23	23	23
	最大値		59	59	59
レシピエント 性別	男	症例数	12	10	10
		割合(%)	60.0	55.6	58.8
	女	症例数	8	8	7
		割合(%)	40.0	44.4	41.2
レシピエント 血液型	A	症例数	7	6	6
		割合(%)	35.0	33.3	35.3
	B	症例数	6	5	5
		割合(%)	30.0	27.8	29.4
	O	症例数	7	7	6
		割合(%)	35.0	38.9	35.3
レシピエント 身長(cm)	平均値		163.5	162.9	163.8
	標準偏差		9.8	10.2	9.8
	中央値		165	164.5	165
	最小値		147	147	147
	最大値		180	180	180
レシピエント 体重(kg)	平均値		64.6	62.7	63.6
	標準偏差		17.3	16.5	16.5
	中央値		66	64	65
	最小値		40	40	40
	最大値		95	95	95
レシピエント 腎不全ステージ (期)	IV	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
	V	症例数	19	17	16
		割合(%)	95.0	94.4	94.1



●患者背景

(つづき)

			登録症例	FAS解析集団	PPS解析集団
ドナー 同意取得時 の年齢(歳)	平均値		56.5	56.2	56.4
	標準偏差		8.4	8.4	8.6
	中央値		56	56	57
	最小値		43	43	43
	最大値		76	76	76
ドナー 性別	男	症例数	8	8	7
		割合(%)	40.0	44.4	41.2
	女	症例数	12	10	10
		割合(%)	60.0	55.6	58.8
ドナー 血液型	A	症例数	8	7	6
		割合(%)	40.0	38.9	35.3
	B	症例数	4	3	3
		割合(%)	20.0	16.7	17.6
	AB	症例数	8	8	8
		割合(%)	40.0	44.4	47.1
レシピエント 輸血歴	有	症例数	4	4	4
		割合(%)	20.0	22.2	23.5
	無	症例数	15	13	12
		割合(%)	75.0	72.2	70.6
	不明	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
レシピエント 透析歴	有	症例数	13	12	11
		割合(%)	65.0	66.7	64.7
	無	症例数	7	6	6
		割合(%)	35.0	33.3	35.3
レシピエント CMV抗体	陽性	症例数	17	16	15
		割合(%)	85.0	88.9	88.2
	陰性	症例数	3	2	2
		割合(%)	15.0	11.1	11.8
レシピエント 既往歴の有無	有	症例数	7	7	7
		割合(%)	35.0	38.9	41.2
	無	症例数	13	11	10
		割合(%)	65.0	61.1	58.8
レシピエント 合併症の有無	有	症例数	20	18	17
		割合(%)	100	100	100
	無	症例数	0	0	0
		割合(%)	0	0	0

臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制

(3)投与方法

1)脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)

腎移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与を開始し、シクロスポリンを腎移植1日前から、又はタクロリムスを腎移植2日前から投与した。

リツキシマブは腎移植14日前、及び1日前に375mg/m²/回を投与した。

抗血液型抗体価に応じ、腎移植前は原則4回まで血漿交換を施行することとした。

2)腎移植当日

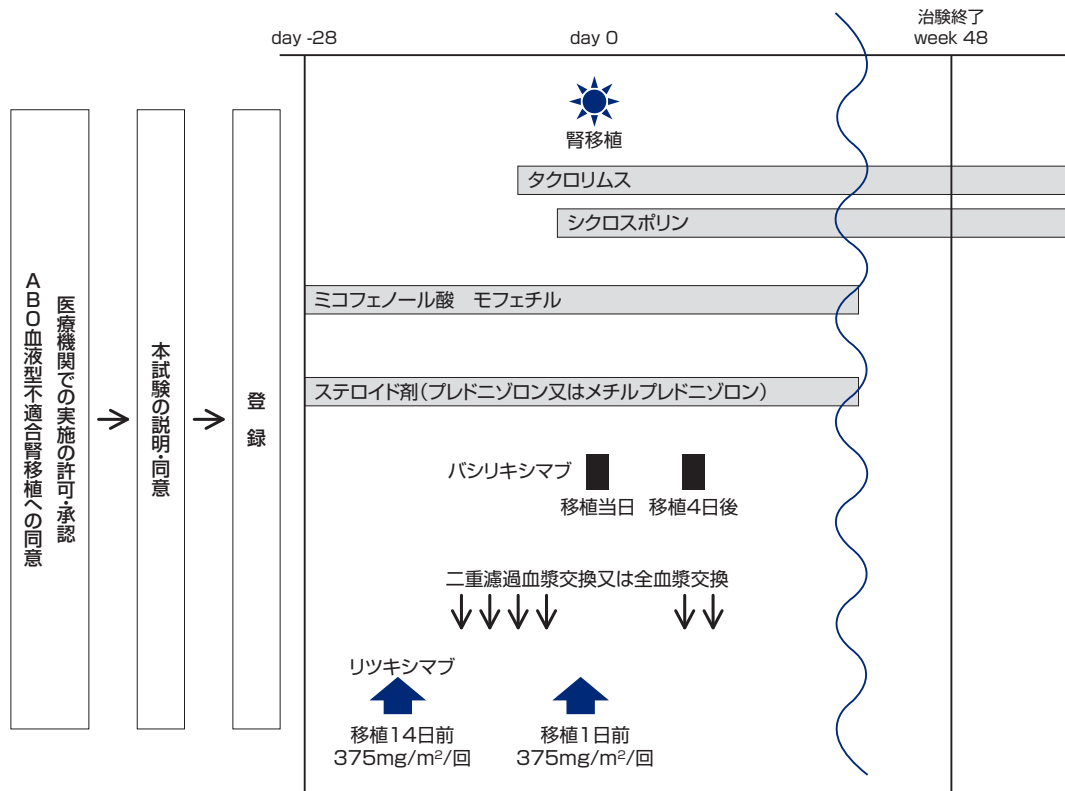
各医療機関の免疫抑制プロトコルに従い、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン、バシリキシマブ、ミコフェノール酸 モフェチル、タクロリムス又はシクロスポリン等を投与した。



3) 腎移植後の免疫抑制療法

各医療機関の免疫抑制プロトコルに従った。

抗血液型抗体価の上昇を認める場合には、腎移植後は原則2回まで血漿交換を施行することとした。



臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制

(4) 評価項目

主要評価項目：腎移植日(day 0)から起算して移植4週後(day 28)までの抗血液型抗体(抗A抗B血液型抗体)に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率

副次評価項目：(1)腎移植日(day 0)から起算して移植24週後(day 168)及び移植48週後(day 336)における腎生着率

(2)腎移植日(day 0)から起算して移植24週後(day 168)及び移植48週後(day 336)までの拒絶反応無発現率

(3)腎移植日(day 0)から起算して移植24週後(day 168)及び移植48週後(day 336)における症例の生存率

(5) 解析計画

主要評価項目はper protocol set(以下、PPS解析対象集団)について評価を行い、参考としてfull analysis set(以下、FAS解析対象集団)についても評価を行った。また、副次評価項目はPPS解析対象集団及びFAS解析対象集団について評価を行った。



(6) 臨床効果

本試験では、ABO血液型不適合腎移植患者20例が登録され、リツキシマブが1回以上投与され、腎移植を実施した18例をFAS解析対象集団とし、登録された20例のうち、選択基準・除外基準に適合し、移植直前の抗A抗B血液型抗体価(IgG)が32倍以下であり、リツキシマブを本治験実施計画書どおりに2回投与し、腎移植を行った17例をPPS解析対象集団とした。

主要評価項目である「腎移植日(day 0)から起算して移植4週間後(day 28)までの抗血液型抗体(抗A抗B血液型抗体)に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率」は、PPS解析対象集団17例で100%(95%信頼区間: 80.5、100%)、参考のFAS解析対象集団18例で100%(95%信頼区間: 81.5、100%)であった。

●有効性の結果

評価項目	評価時期	【参考】FAS解析対象集団 (n=18)		PPS解析対象集団 (n=17)	
		例数*1	割合*2 (95%信頼区間)	例数*1	割合*2 (95%信頼区間)
主要評価項目	抗血液型抗体による抗体関連型拒絶反応無発現率*3	移植 4週後	18例 100% (81.5; 100%)	17例	100% (80.5; 100%)
副次評価項目	腎生着率	移植 24週後	18例 100% (81.5; 100%)	17例	100% (80.5; 100%)
		移植 48週後	18例 100% (81.5; 100%)	17例	100% (80.5; 100%)
	拒絶反応 無発現率*4	移植 24週後	17例 94.4% (72.7; 99.9%)	16例	94.1% (71.3; 99.9%)
		移植 48週後	17例 94.4% (72.7; 99.9%)	16例	94.1% (71.3; 99.9%)
	生存率	移植 24週後	18例 100% (81.5; 100%)	17例	100% (80.5; 100%)
		移植 48週後	18例 100% (81.5; 100%)	17例	100% (80.5; 100%)

*1: 例数は、抗A抗B血液型抗体による抗体関連型拒絶反応を認めない症例数、移植腎が生着した症例数、拒絶反応を認めない症例数、及び生存を認めた症例数を示す。

*2: 95%信頼区間の算出はClopper-Pearson法による。

*3: 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。

*4: 抗HLA抗体に起因する抗体関連型拒絶反応が1例で発現した。



(7)有害事象

副作用は、安全性解析対象集団20例中18例(90.0%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(40.0%)、サイトメガロウイルス感染5例(25.0%)であり、Grade 3の副作用は、サイトメガロウイルス感染が2例(10.0%)、小腸出血、十二指腸潰瘍、尿路感染、带状疱疹、血圧上昇、上気道の炎症が各1例(5.0%)に発現した。

重篤な副作用として、十二指腸潰瘍、上気道炎、CMV感染、带状疱疹、尿路感染、手足口病と発熱の7件が認められた。

治験中止はリツキシマブ初回投与後の2例(重篤な有害事象及びドナーの事情による中止)で、いずれも2回目のリツキシマブ投与及び移植は実施されなかった。

本試験において死亡例は認められなかった。

●いずれかの期間で発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

事象名	リツキシマブ 投与前 (n=20)	リツキシマブ 初回投与 から移植前 (n=20)	移植後から移植 12週後まで (n=18)	移植 12週後以降 (n=18)
感染症および寄生虫症				
サイトメガロウイルス感染	0	0	3(17)	2(11)
サイトメガロウイルス血症	0	0	3(17)	0
尿路感染	0	0	1 (6)	2(11)
带状疱疹	0	0	2(11)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2(11)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	8(40)	1 (6)	0
悪寒	0	3(15)	0	0
倦怠感	0	2(10)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	0	2(10)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭不快感	0	2(10)	0	0

「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳JCOG版」を用いて判定。



本試験は、DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の有用性の確認及びタクロリムス水和物の用法・用量変更を目的に行われましたが、本適正使用ガイドでは本剤に関する内容のみご紹介します。

2 国内臨床第Ⅲ相試験 (DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)⁹⁾

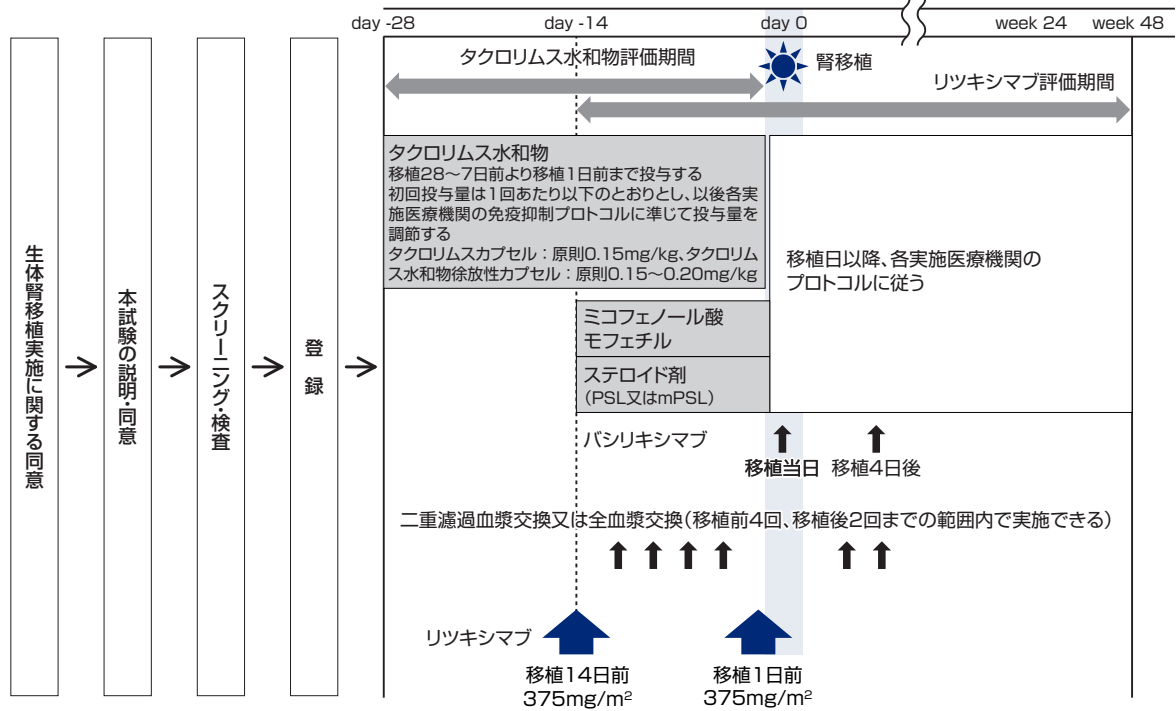
9) 抗ドナー抗体陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

抗ドナー特異的抗体(donor-specific antibody : DSA)陽性・ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen : HLA)に対する抗体(抗HLA抗体)陽性の生体腎移植患者に対し、腎移植前の脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)でリツキシマブを投与し、DSA・抗HLA抗体が消失又は低下することで移植が実施可能となることを確認する。

(2) 試験デザイン

本試験は、オープンラベル、非ランダム化、多施設共同、臨床第Ⅲ相試験として実施した。





スクリーニングを経て本治験に登録後、脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)として以下の治験薬及び併用薬剤・併用治療による処置を行った。各被験者については、腎移植日をday 0として最大48週(day 336)が経過した日まで追跡した。

I. 治験薬

リツキシマブ：移植14日前(day -14)及び1日前(day -1)に375mg/m²/回を原則合計2回投与した。

タクロリムス水和物：[タクロリムスカプセル]

移植28～7日前より移植1日前まで1日2回経口投与した。初回投与量は原則1回0.15mg/kgとし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。

[タクロリムス水和物徐放性カプセル]

移植28～7日前より移植1日前まで1日1回朝経口投与した。初回投与量は原則1回0.15～0.20mg/kgとし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。

II. 併用薬剤・併用治療

ミコフェノール酸 モフェチル

(mycophenolate mofetil、以下、MMF)：移植14日前より1,500mg/日を投与した。

プレドニゾン又はメチルプレドニゾン：移植14日前よりプレドニゾン換算10mg/日を投与した。

血漿交換：移植前は4回まで実施可能とした。

腎移植は、各実施医療機関の手技、手法及び術後管理により実施し、移植後の免疫抑制療法は、バシリキシマブ(遺伝子組換え)(basiliximab、以下、BXM)を移植当日(移植前)及び移植4日後に20mg/回を投与及び移植後の血漿交換の実施可能回数を2回までとしたほかは、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従い実施した。

タクロリムスカプセルの用法及び用量(抜粋)

〈腎移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

タクロリムス水和物徐放性カプセルの用法及び用量(抜粋)

〈腎移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして0.15～0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

ミコフェノール酸 モフェチルの用法及び用量(抜粋)

○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。



(3)対象患者

DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者(最大解析対象集団：24例、治験実施計画書に適合した解析対象集団：19例、安全性解析対象集団：24例)

レシピエントの主な選択基準

- 生体腎移植が計画された日本人のレシピエント
- 登録時までに補体依存性細胞傷害クロスマッチ(T細胞/B細胞、complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM)又はフローサイトメトリッククロスマッチ(T細胞/B細胞、flow cytometry crossmatch、以下、FCXM)のいずれかが陽性であることが判明したレシピエント、又はDSA陽性が確認されたレシピエント
- 本治験参加への同意取得時の年齢が満16歳以上、満75歳未満のレシピエント
- 以下の1)から3)に該当する、腎臓以外の主要臓器の機能が保持されていたレシピエント
 - 1)血液：以下の①から③に該当するレシピエント
 - ①好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - ②血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$
 - ③ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{g/dL}$
 - 2)肝臓：以下の①から③に該当するレシピエント
 - ①AST $\leq 3.0 \times$ 実施医療機関の施設基準値上限
 - ②ALT $\leq 3.0 \times$ 実施医療機関の施設基準値上限
 - ③総ビリルビン $\leq 2.0 \text{mg/dL}$ ($34 \mu\text{mol/L}$)
 - 3)心臓・肺の機能が保持されていると判断されたレシピエント
- 少なくとも12ヵ月以上生存・観察が可能と推定されたレシピエント

ドナーの主な選択基準

- The Consensus Statement of the Amsterdam Forum(2004年)、生体腎移植ガイドライン(日本移植学会)、生体腎移植のドナーガイドライン(日本移植学会及び日本臨床腎移植学会)及び日本移植学会倫理指針に則り、各実施医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により、選択されたドナー
- 本治験に必要な検査^{※1}のため採血することに文書で同意したドナー

レシピエントの主な除外基準

- 悪性腫瘍の病歴を有していたレシピエント
- 慢性及び/又は活動性の感染症を認めたレシピエント
- 中枢神経系に障害のあったレシピエント
- 凝固障害の既往を有する又は抗凝固療法を必要とし、腎生検の実施が困難と判断されたレシピエント
- 登録前6ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことがあるレシピエント又は末梢動脈病変のあったレシピエント
- 登録前28日以内に外科手術を受けたレシピエント

※1：移植前のHLAタイピング検査、CDCXM及びFCXM検査



(4) 評価項目

主要評価項目	既報 ³²⁾ の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率 ^{*2}
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の抗体関連型拒絶反応(antibody mediated rejection、以下、ABMR)の無発現率 ●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点における腎生着率 ●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の生存率 ●抗HLA抗体の有無と推移 抗HLA抗体の有無、1つ以上の抗HLA抗体が陽性の被験者割合／被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移／既存抗HLA抗体の消失及び再出現／抗HLA抗体の陽性数の変化／<i>de novo</i>抗HLA抗体の出現 ●DSAの有無と推移 1つ以上のDSAが陽性の被験者割合／被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移／既存DSAの消失及び再出現／DSAの陽性数の変化／<i>de novo</i> DSAの出現 等
安全性評価項目	有害事象

※2：生着の定義：廃絶を認めないことと定義し、以下のiからivを全て満たす場合
 i. 解析時点より前のVisitで本治験を中止していない、及び生存している。
 ii. 移植日以降から解析時点までの全てのクレアチニン値が5.0mg/dL未満である。
 iii. 移植日以降から解析時点までに透析を実施していない。
 iv. 解析時点のVisit内で1回以上クレアチニン値の測定を行い、生着と判定されている。ただし、移植24週後のクレアチニン値の測定が未実施の被験者は、(移植日+252日)以降(移植36週後Visit開始日)で生着が確認できていない場合、移植24週後も生着として扱った。

(5) 解析計画

Lefaucheur C5の報告³²⁾から事前分布としてベータ分布Beta(38, 5)を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着率についてベイズ推定を行った。Lefaucheur C5の報告³²⁾から推定された既存抗HLA抗体又はDSA陽性例の移植6ヵ月後時点の腎生着率88.4%(38例/43例、95%信頼区間：74.9、96.1%)に基づき、95%信頼区間下限の74.9%を下回る確率が5%未満で有効と定義した場合の必要症例数は21例で、被験者の脱落等を10%と見込み、目標被験者数を23例と算出した。

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を最大解析対象集団(Full analysis set：FAS)とし、有効性の解析が行われた。

各評価項目の検定方法は以下のとおりであった。

評価項目	検定方法
主要評価項目	Lefaucheur C5の報告 ³²⁾ により事前分布としてベータ分布Beta(38, 5)を設定し、本治験の移植24週後 ^{*3)} の腎生着率の分布を解析対象被験者数n例、生着被験者数k例の二項分布として、事前分布を更新し推定した事後分布の確率密度分布を描写した。さらに、移植24週後の腎生着率の事後分布の最頻値、95%信用区間及び移植24週後の腎生着率が既報 ³²⁾ の95%信頼区間下限の74.9%を下回る確率を算出し、5%未満で有効と定義した。
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●移植24週後時点^{*3)}及び移植48週後時点^{*3)}の腎生着率、ABMR無発現率、生存率をそれぞれ算出した。また、各項目は移植24週後時点^{*3)}及び移植48週後時点^{*3)}の累積比率、及び二重対数変換を利用したGreenwood公式を用いて両側95%信頼区間を算出した。なお、ABMR無発現率は、ABMR発現をイベントとして、日数と累積ABMR無発現率のKaplan-Meierプロットを作成した。 ●抗HLA抗体の有無と推移、DSAの有無と推移は、規定Visit^{*4)}ごとに要約統計量を算出した。

※3：移植24週後及び移植48週後の解析時点は、それぞれのVisitのクレアチニン値測定日とした(解析時点のVisit内で複数回クレアチニン値が測定されている場合は、移植日をday 1としてday 169又はday 337に最も近い検査日とした)。

※4：登録時、移植7日前、移植1日前又は移植当日、移植4週後、移植12週後、移植24週後、移植36週後、移植48週後

リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団(Safety analysis set：SAS)とし、安全性の解析が行われた。



●患者背景

1)レシピエントの患者背景と原疾患

項目	分類/統計量	FAS(n=24)
性別	男	8例(33.3%)
	女	16例(66.7%)
同意取得時年齢(歳)	平均値(標準偏差)	47.9(13.1)
	中央値(最小値, 最大値)	49.0(18, 70)
ABO血液型	A	9例(37.5%)
	B	9例(37.5%)
	O	4例(16.7%)
	AB	2例(8.3%)
Rh血液型	+	24例(100.0%)
	-	0例
同意取得時身長(cm)	平均値(標準偏差)	159.4(10.6)
	中央値(最小値, 最大値)	159.5(131, 176)
同意取得時体重(kg)	平均値(標準偏差)	60.9(18.6)
	中央値(最小値, 最大値)	60.0(30, 115)
リツキシマブ規定投与量(mg/回)	平均値(標準偏差)	606.4(101.0)
	中央値(最小値, 最大値)	606.5(392, 834)
既往疾患の有無	有	6例(25.0%)
	無	18例(75.0%)
併存疾患の有無	有	23例(95.8%)
	無	1例(4.2%)
透析歴	有	14例(58.3%)
	無	10例(41.7%)
	不明	0例
透析期間(ヵ月)*1	平均値(標準偏差)	69.0(67.8)
	中央値(最小値, 最大値)	36.5(3, 191)
原疾患*2	IgA腎症	3例(12.5%)
	糖尿病性腎症	3例(12.5%)
	ループス腎炎	2例(8.3%)
	抗糸球体基底膜抗体病	2例(8.3%)
	腎硬化症	2例(8.3%)
	先天性嚢胞性腎疾患	2例(8.3%)
	巣状分節性糸球体硬化症	2例(8.3%)
	慢性糸球体腎炎	2例(8.3%)
	アルポート症候群	1例(4.2%)
	自己免疫性腎炎	1例(4.2%)
	腎形成不全	1例(4.2%)
	妊娠高血圧	1例(4.2%)
	不明	2例(8.3%)

*1：透析歴有の被験者(14例)における透析期間

*2：Preferred term(MedDRA/J Ver24.0)

略語：IgA, 免疫グロブリンA



2)ドナーの背景

項目	分類/統計量	FAS(n=24)
性別	男	14例(58.3%)
	女	10例(41.7%)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	58.9(10.2)
	中央値(最小値, 最大値)	60.5(41, 79)
ABO血液型	A	6例(25.0%)
	B	5例(20.8%)
	O	10例(41.7%)
	AB	3例(12.5%)
Rh血液型	+	24例(100.0%)
	-	0例
	不明	0例

臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制



3) 抗体産生リスクに関する背景情報

項目	分類/統計量	FAS(n=24)
輸血歴	有	10例(41.7%)
	無	14例(58.3%)
	不明	0例
妊娠歴*1	有	13例(54.2%)
	無	11例(45.8%)
移植歴	有	4例(16.7%)
	無	20例(83.3%)
	不明	0例
移植回数(回)*2	平均値(標準偏差)	1.3(0.5)
	中央値(最小値, 最大値)	1.0(1, 2)
T細胞クロスマッチ	CDC+, FCXM+	0例
	CDC+, FCXM-	0例
	CDC-, FCXM+	9例(37.5%)
	CDC-, FCXM-	15例(62.5%)
B細胞クロスマッチ	CDC+, FCXM+	2例(8.3%)
	CDC+, FCXM-	0例
	CDC-, FCXM+	13例(54.2%)
	CDC-, FCXM-	9例(37.5%)
LABScreen PRA	陽性	16例(66.7%)
	陰性	8例(33.3%)
DSAの有無	有	21例(87.5%)
	無	3例(12.5%)
抗MICA抗体	陽性	9例(37.5%)
	陰性	15例(62.5%)
抗non-HLA抗体検査	有	24例(100.0%)
	無	0例
レシピエントとドナーの関係性	血縁者	11例(45.8%)
	夫婦以外の非血縁者	0例
	夫婦	13例(54.2%)
血液型の組み合わせ	適合(一致、不一致)	19例(79.2%)
	不適合	5例(20.8%)

*1：男性は「無」に含めた。

*2：移植歴有りの被験者(4例)における回数。

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; LABScreen PRA, 抗HLA抗体検査; MICA, 主要組織適合遺伝子複合体クラスI関連鎖A; non-HLA, 非ヒト白血球抗原; PRA, パネル反応性抗体



●投与状況

1) リツキシマブの投与状況

リツキシマブは、24例に投与され、2回(移植14日前及び1日前)投与した被験者は14例(58.3%)、1回(移植14日前)のみ投与した症例は10例(41.7%)であった。各回とも実施計画書で規定された量(375mg/m²/回)が投与された。

項目	分類	FAS(n=24) ^{*1}	
		移植14日前	移植1日前
各回の投与完了状況	規定投与量の投与完了例	24(100.0%)	14(100.0%)
	規定投与量の投与未完了例	0	0
各回の投与状況	規定どおり ^{*2}	23 (95.8%)	12 (85.7%)
	規定外	1 (4.2%) ^{*3}	2 (14.3%) ^{*4}

*1：例数(割合)

*2：当該Visitの間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者

*3：リツキシマブ投与中にそう痒が発現したため、減速で投与された。

*4：リツキシマブ投与中に1例で低血圧、別の1例で高血圧が発現したため、いずれも投与速度を上げることなく維持された。

2) タクロリムス水和物の投与状況

項目	分類/統計量	合計 ^{*1} (n=24)
タクロリムス水和物投与期間(日) ^{*2}	平均値(標準偏差)	10.2(5.2)
	中央値(最小値, 最大値)	7.0(4, 28)
タクロリムス水和物1日平均投与量(mg/日) ^{*3}	平均値(標準偏差)	8.30(3.13)
	中央値(最小値, 最大値)	8.73(4.1, 14.8)
タクロリムス水和物総投与量(mg)	平均値(標準偏差)	83.4(54.0)
	中央値(最小値, 最大値)	65.5(34, 262)

*1：例数(割合)

*2：タクロリムス水和物最終投与日 - タクロリムス水和物初回投与日 + 1

*3：タクロリムス水和物総投与量 / タクロリムス水和物投与期間

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

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。

・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。

〈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。

タクロリムスカプセルの用法及び用量(抜粋)

〈腎移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

タクロリムス水和物徐放性カプセルの用法及び用量(抜粋)

〈腎移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして0.15~0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。



3) 併用薬剤

項目		分類/統計量	合計
MMF (n=24)	投与日数*1	平均値(標準偏差)	13.8(0.7)
		中央値(最小値, 最大値)	14.0(11, 14)
	1日平均投与量 (mg/日)*1	平均値(標準偏差)	1466.60(236.86)
		中央値(最小値, 最大値)	1500.00(1035.7, 2000.0)
	総投与量 (mg)	平均値(標準偏差)	20197.9(3261.3)
		中央値(最小値, 最大値)	21000.0(14500, 28000)
ステロイド剤 (n=24)	投与日数*1, *2	平均値(標準偏差)	13.8(0.7)
		中央値(最小値, 最大値)	14.0(11, 14)
	1日平均投与量 (プレドニゾン換算量mg/日)*1	平均値(標準偏差)	10.60(2.27)
		中央値(最小値, 最大値)	10.00(5.4, 17.5)
	総投与量 (プレドニゾン換算量mg)	平均値(標準偏差)	145.6(29.1)
		中央値(最小値, 最大値)	140.0(75, 245)
BXM*3 (n=22)	投与日数 (例数(割合))*1	0日	0
		1日	0
		2日	22(100.0%)
		3日以上	0
	1日平均投与量 (mg/日)*1	平均値(標準偏差)	20.0(0.0)
		中央値(最小値, 最大値)	20.0(20, 20)
	総投与量 (mg)	平均値(標準偏差)	40.0(0.0)
		中央値(最小値, 最大値)	40.0(40, 40)

*1: BXMは投与された日数、その他の薬剤は、移植1日前 - 投与開始日 + 1で算出した。移植前治験中止被験者は、最終投与日までの日数とした。

*2: 同じ免疫抑制剤グループで2種類以上の薬剤投与により投与日が重複している場合は、1日としてカウントした。また、ステロイド剤は、プレドニゾン換算量を算出した(コルチコステロイド換算力価: プレドニゾン 4、メチルプレドニゾン 5)。

*3: 腎移植未実施例は集計から除外した。

略語: BXM, バシリキシマブ; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル

4) 移植前の血漿交換の状況

項目	分類/統計量	合計*1(n=24)
血漿交換の実施	無	1 (4.2%)
	有	23(95.8%)
血漿交換の実施回数	0	1 (4.2%)
	1	3(12.5%)
	2	1 (4.2%)
	3	12(50.0%)
	4	7(29.2%)

*1 例数(割合)

ミコフェノール酸 モフェチルの用法及び用量(抜粋)

○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。

バシリキシマブの用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはバシリキシマブ(遺伝子組換え)として40mgを総用量とし、20mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。
静脈内注射に際しては、本剤1バイアルを添付の溶解液(注射用水)5mLで溶解し、全量を投与する。



(6)有効性

1)既報³²⁾の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率(主要評価項目)

既報³²⁾の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率の最頻値は90.8%(95%信用区間:81.3%、95.6%)で、移植24週後時点の生着率の真値が既報³²⁾の95%信頼区間下限である74.9%を下回る確率は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。

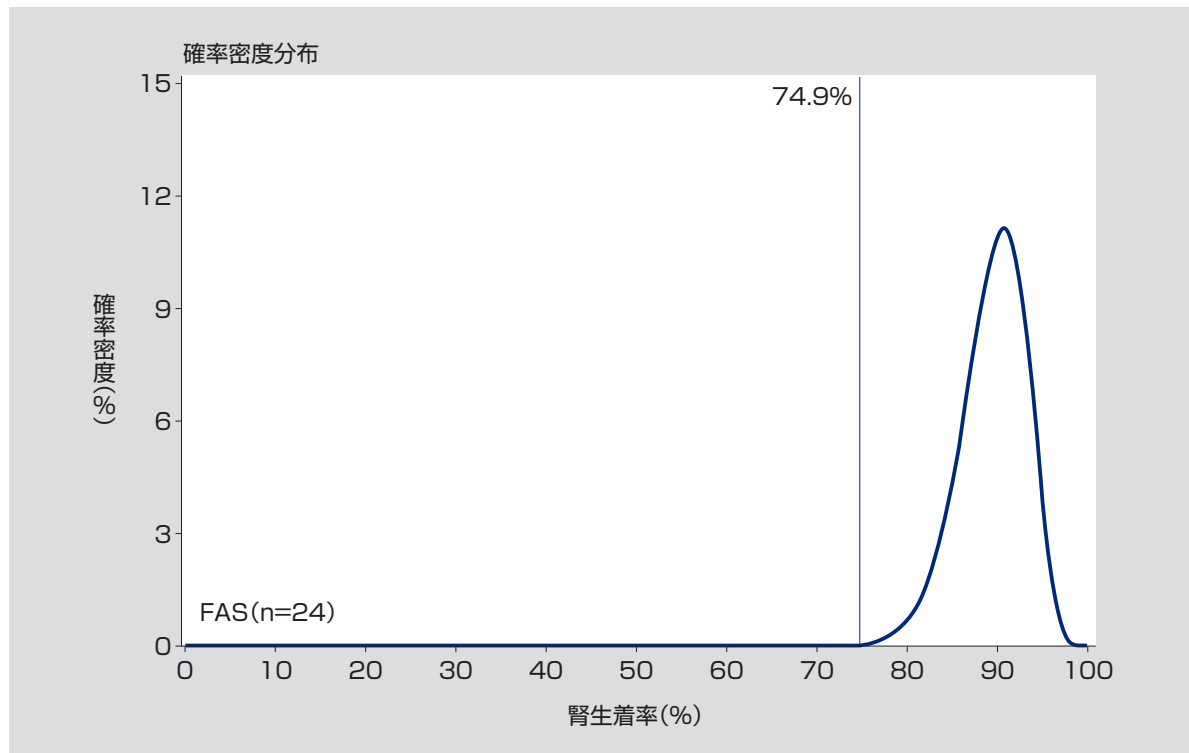
●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点における腎生着率及び既報の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率(FAS)

項目	分類	結果
観測値	生着例(例数)	22
	廃絶例又は治験中止例(例数)	2
	n(例数)	24
	95%信頼区間 ^{*1}	[73.0%; 99.0%]
事前分布 beta(a, b) ^{*2}	a	38
	b	5
事後分布	腎生着率の最頻値(%)	90.8
	95%信用区間	[81.3%; 95.6%]
	閾値74.9%を下回る確率(%)	0.1

*1: Clopper-Pearson

*2: 事前分布はLefaucheur Cらの報告³²⁾を基に設定した。

●移植24週後時点の腎生着率の事後分布(FAS)





2)腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点における腎生着率(副次的評価項目)

移植腎が廃絶した被験者は認めず、治験中止が2例であったことから、腎移植日から移植24週後時点の腎生着率は91.7%(22例/24例、95%信頼区間：73.0%、99.0%)、48週後時点の腎生着率は91.7%(22例/24例、95%信頼区間：73.0%、99.0%)であった。なお、治験を中止した2例の理由は、「選択基準を満たさない又は除外基準に該当したため」が1例、「重篤な有害事象又は併存疾患の増悪等により、治験継続が困難であると判断されたため」が1例であり、いずれも移植前に治験を中止した。

腎移植実施例における移植48週後(day 336)時点の累積腎生着率は100.0%(95%信頼区間：100.0%、100.0%)であった。

●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点における腎生着率(FAS)

項目		移植24週後(day 168)時点		移植48週後(day 336)時点	
		例数(割合)	95%信頼区間	例数(割合)	95%信頼区間
腎生着率 (n=24)	生着	22(91.7%)	[73.0%; 99.0%]*1	22 (91.7%)	[73.0%; 99.0%]*1
	治験中止	2 (8.3%)	[1.0%; 27.0%]*1	2 (8.3%)	[1.0%; 27.0%]*1
	廃絶	0	[0.0%; 14.2%]*1	0	[0.0%; 14.2%]*1
腎移植実施例における 累積腎生着率(n=22)		—	—	22(100.0%)	[100.0%; 100.0%]

*1 : Clopper-Pearson



3)腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点のABMRの無発現率(副次的評価項目)

腎移植が実施された22例の腎移植日から24週後及び48週後時点のABMR無発現率及び累積ABMR無発現率を示した。腎移植日から24週後に3例、腎移植日から48週後では4例でABMRの発現を認め、移植24週後及び移植48週後のABMRの無発現率は、それぞれ86.4%(19例/22例、95%信頼区間：65.1%、97.1%)及び81.8%(18例/22例、95%信頼区間：59.7%、94.8%)であった。累積ABMR無発現率は、腎移植日から24週後が86.4%(95%信頼区間：63.4%、95.4%)、腎移植日から48週後が81.6%(95%信頼区間：58.0%、92.7%)であった。

●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点のABMRの無発現率及び累積ABMR無発現率(FAS)

項目	移植24週後(day 168)時点	移植48週後(day 336)時点
n	22例	22例
ABMR発現例数	3例	4例*1
ABMRが発現しなかった被験者数*2	19例	18例
腎移植実施被験者数	22例	22例
移植後から評価時点までに中止した被験者数(ABMR発現例を除く)	0例	0例
ABMR無発現率	86.4%	81.8%
ABMR無発現率の95%信頼区間*3	[65.1%; 97.1%]	[59.7%; 94.8%]
累積ABMR無発現率*4	86.4%	81.6%
累積ABMR無発現率の95%信頼区間*4	[63.4%; 95.4%]	[58.0%; 92.7%]

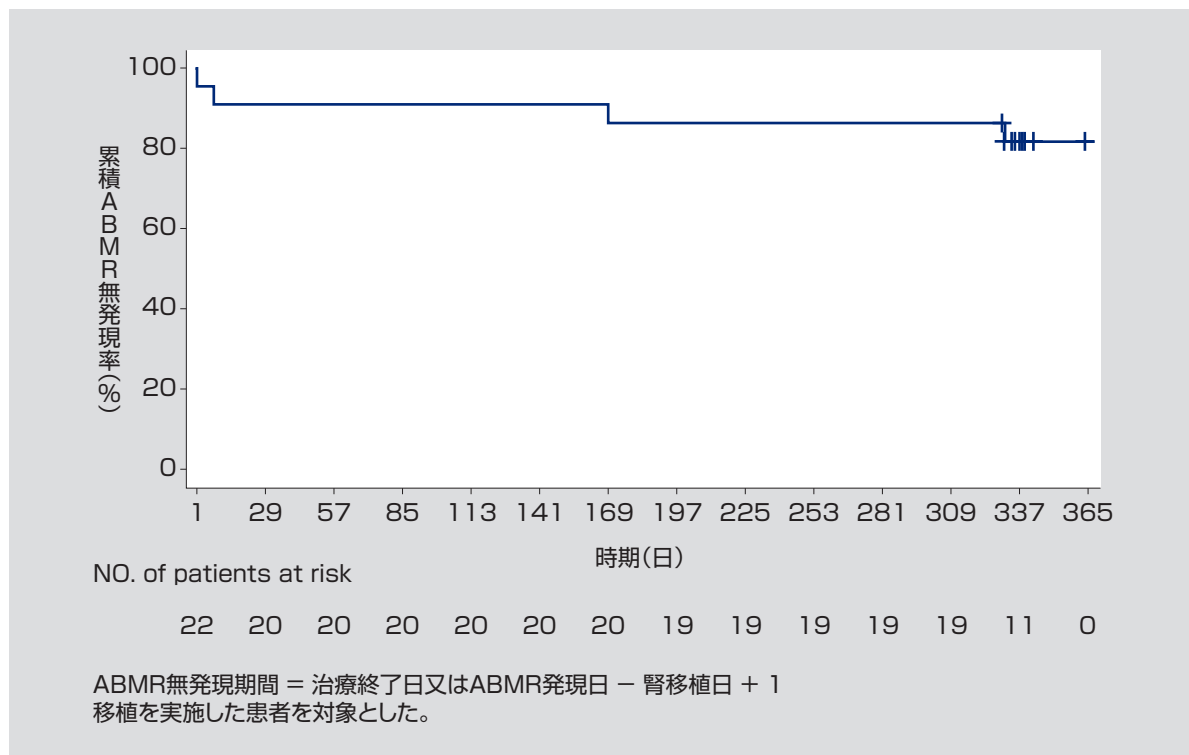
*1：ABMR発現被験者には、ABMRの発現以外で移植後48週時点までに中止した被験者は含まない。

*2：ABMRが発現しなかった被験者には生検未実施例を含む。

*3：Clopper-Pearson

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

●累積ABMR無発現率(FAS)



略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応



4)腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の生存率(副次的評価項目)

腎移植日から24週後及び腎移植日から48週後の生存率は、いずれも100.0%(95%信頼区間：85.8%、100.0%)であった。FASの24例の腎移植日から24週後及び腎移植日から48週後の累積生存率は、いずれも100.0%(95%信頼区間：100.0%、100.0%)であった。

●腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の生存率及び累積生存率(FAS)

項目	移植24週後(day 168)時点	移植48週後(day 336)時点
生存例数*1	24例	24例
各時点までに治験を中止した被験者数	2例	2例
生存率	100.0%	100.0%
生存率の95%信頼区間*2	[85.8%; 100.0%]	[85.8%; 100.0%]
累積生存率*3	100.0%	100.0%
累積生存率の95%信頼区間*3,4	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]

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

*2：Clopper-Pearson

*3：移植24週後の時点は腎移植後176日時点、移植48週後の時点は腎移植後344日時点とし、腎移植を実施した被験者22例を対象とした。

*4：Greenwood



5) 抗HLA抗体の有無と推移(副次的評価項目)

I. 抗HLA抗体の有無(副次的評価項目)

登録時のスクリーニング検査として実施したLABScreen PRAでは、16例(66.7%)で陽性を認めた。

●LABScreen PRAの検査結果(FAS)

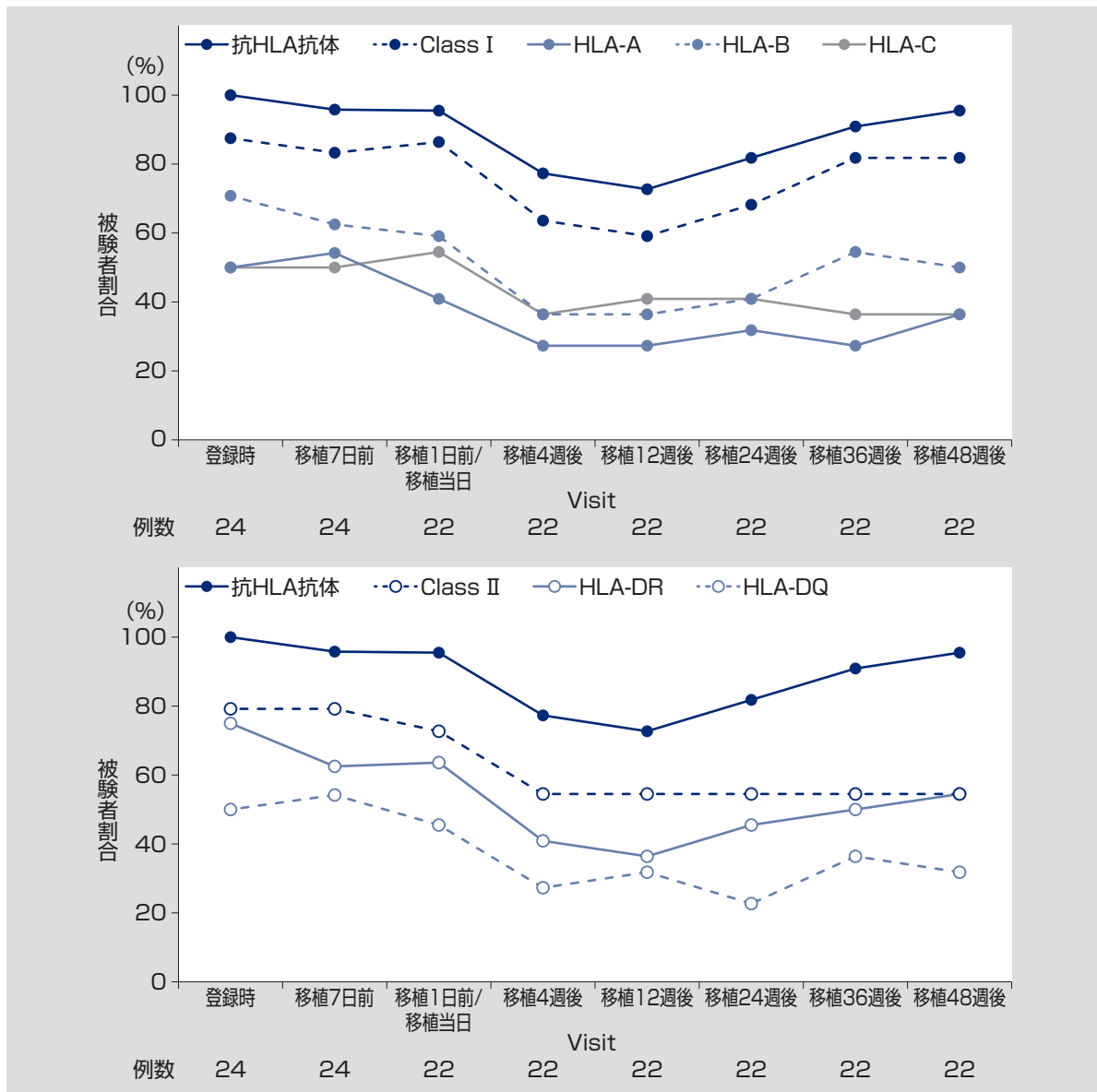
Visit	分類	例数(割合)
登録時 (n=24)	陽性	16(66.7%)
	陰性	8(33.3%)

略語：LABScreen PRA, 抗HLA抗体検査

II. 1つ以上の抗HLA抗体が陽性の被験者割合(副次的評価項目)

抗HLA抗体を1つ以上認めた被験者割合及びClass別、抗原型別の抗HLA抗体を認めた被験者割合の推移は以下に示すとおりであった。

●1つ以上の抗HLA抗体が陽性*1の被験者割合の推移(FAS)



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

略語：HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



Ⅲ. 被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移(副次的評価項目)

被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数、被験者1例あたりのClass別、抗原型別の抗HLA抗体の陽性数の推移は以下に示すとおりであった。

●被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移(FAS)

分類	Visit / 被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数 ^{*1,*2}							
	登録時	移植 7日前	移植 1日前/ 移植当日	移植 4週後	移植 12週後	移植 24週後	移植 36週後	移植 48週後
n	24	24	22	22	22	22	22	22
抗HLA抗体	17.6 (18.1)	16.9 (18.7)	10.6 (14.0)	10.3 (20.2)	10.6 (19.0)	9.2 (13.3)	10.5 (17.1)	9.9 (13.6)
	15.0 (1, 61)	8.0 (0, 58)	7.0 (0, 58)	2.5 (0, 89)	2.5 (0, 84)	2.5 (0, 51)	4.0 (0, 75)	4.0 (0, 54)
Class I	11.8 (14.4)	11.8 (14.7)	6.5 (10.2)	6.6 (17.0)	7.2 (16.8)	6.0 (11.5)	7.0 (15.4)	6.3 (11.9)
	6.0 (0, 46)	4.0 (0, 43)	3.0 (0, 46)	1.0 (0, 73)	1.5 (0, 74)	1.5 (0, 44)	1.0 (0, 67)	2.0 (0, 47)
HLA-A	1.7 (2.4)	1.6 (2.3)	0.9 (1.8)	1.0 (3.0)	1.1 (2.8)	0.8 (1.7)	1.0 (2.6)	1.0 (1.9)
	0.5 (0, 9)	1.0 (0, 9)	0.0 (0, 8)	0.0 (0, 14)	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 11)	0.0 (0, 7)
HLA-B	7.8 (11.5)	8.0 (11.8)	3.0 (5.1)	4.0 (10.6)	4.3 (10.9)	3.4 (8.2)	4.3 (10.0)	3.6 (8.2)
	2.0 (0, 40)	2.0 (0, 40)	1.5 (0, 20)	0.0 (0, 37)	0.0 (0, 40)	0.0 (0, 35)	1.0 (0, 35)	0.5 (0, 35)
HLA-C	2.3 (4.8)	2.2 (4.7)	2.7 (5.2)	1.6 (4.7)	1.8 (4.7)	1.8 (4.5)	1.6 (4.7)	1.8 (4.6)
	0.5 (0, 23)	0.5 (0, 21)	1.0 (0, 24)	0.0 (0, 22)	0.0 (0, 22)	0.0 (0, 21)	0.0 (0, 22)	0.0 (0, 21)
Class II	5.8 (6.3)	5.1 (5.9)	4.1 (5.3)	3.7 (5.7)	3.5 (5.2)	3.1 (4.8)	3.5 (4.8)	3.5 (5.0)
	4.5 (0, 24)	3.5 (0, 24)	2.0 (0, 20)	1.0 (0, 19)	1.0 (0, 19)	1.0 (0, 18)	1.5 (0, 19)	2.0 (0, 20)
HLA-DR	4.5 (5.7)	3.9 (5.4)	3.0 (4.2)	3.0 (5.3)	2.7 (5.0)	2.5 (4.7)	2.7 (4.6)	2.8 (4.8)
	2.0 (0, 21)	2.0 (0, 21)	2.0 (0, 15)	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 18)	0.5 (0, 18)	1.0 (0, 19)
HLA-DQ	1.3 (1.9)	1.2 (1.6)	1.1 (1.7)	0.7 (1.5)	0.8 (1.5)	0.6 (1.4)	0.8 (1.5)	0.7 (1.5)
	0.5 (0, 7)	1.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)	0.0 (0, 6)

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

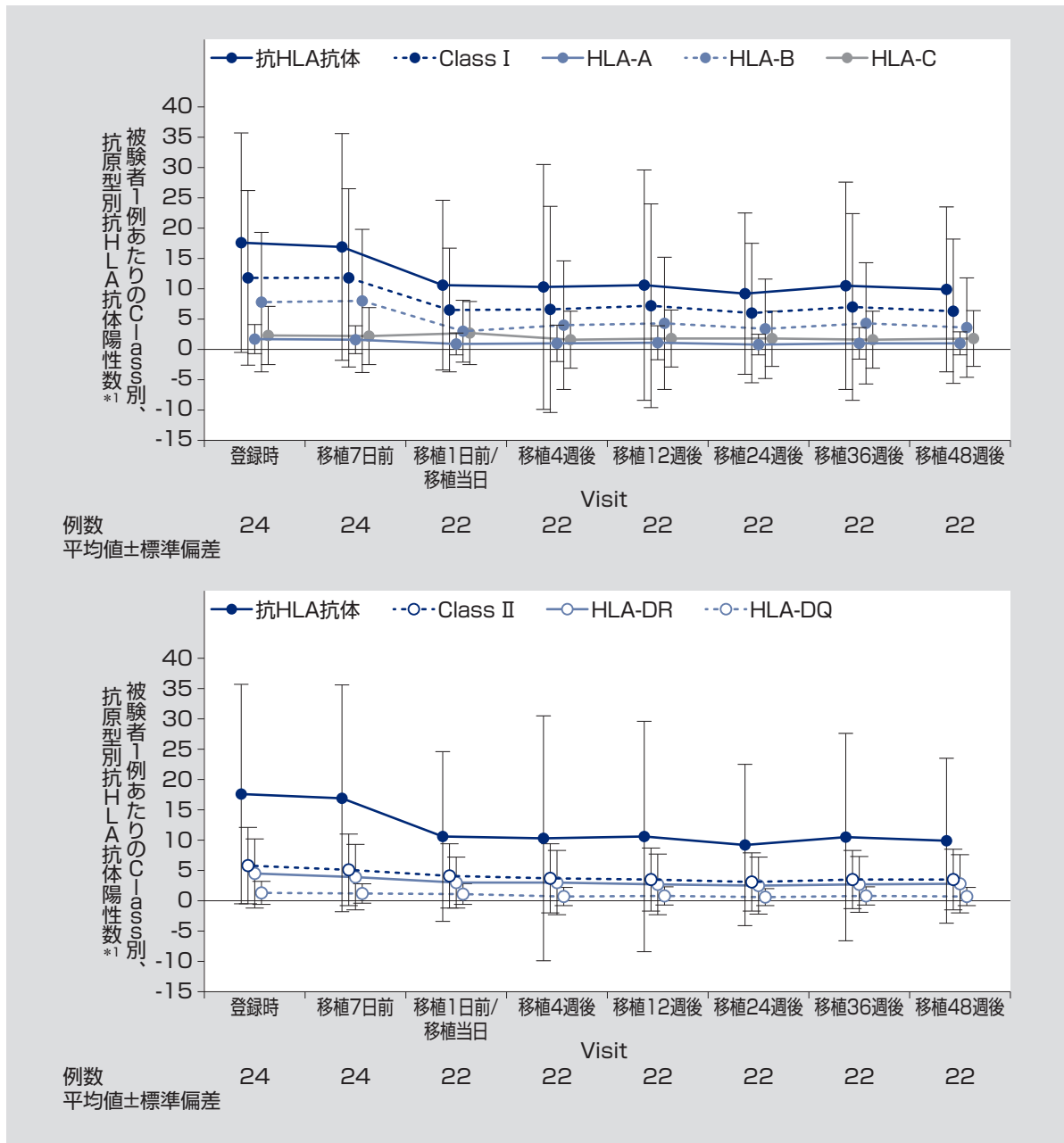
*2 : 上段 : 平均値(標準偏差)、下段 : 中央値(最小値, 最大値)

略語 : HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制



*1：陽性はLABScreen Single Antigen又はLABScreen Single Antigen SupplementでnMFI値が1000以上の抗体を認めた場合とした。
略語：HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



IV. 既存抗HLA抗体の消失及び再出現(副次的評価項目)

既存抗HLA抗体の消失及び再出現の状況は以下に示すとおりであった。消失した既存抗HLA抗体が移植後に再出現した被験者が16例(16例/22例、72.7%)で、移植日から最初の抗HLA抗体再出現までの平均日数は84.2±104.2日(中央値：29.0日、範囲：8~364日)であった。

● 既存抗HLA抗体の消失及び再出現(FAS)

項目	分類/統計量		例数(割合)/日数	
移植日に全ての既存抗HLA抗体が消失(例) (n=22)	有		1 (4.5%)	
	無		21 (95.5%)	
移植日に1つ以上の既存抗HLA抗体が消失(例) (n=22)	有		21 (95.5%)	
	無		1 (4.5%)	
移植後に1つ以上の既存抗HLA抗体が再出現(例) (n=22)	有		16(72.7%)	
	無		6(27.3%)	
HLA Class別既存抗HLA抗体再出現(例) (n=22)	Class I	有	13(59.1%)	
		無	9(40.9%)	
	Class II	有	10(45.5%)	
		無	12(54.5%)	
HLA抗原型別既存抗HLA抗体再出現(例) (n=22)	HLA-A	有	6(27.3%)	
		無	16(72.7%)	
	HLA-B	有	7(31.8%)	
		無	15(68.2%)	
	HLA-C	有	6(27.3%)	
		無	16(72.7%)	
	HLA-DR	有	9(40.9%)	
		無	13(59.1%)	
	HLA-DQ	有	4(18.2%)	
		無	18(81.8%)	
	移植日から最初の抗HLA抗体再出現までの日数 (n=16)	平均値(標準偏差)		84.2(104.2)
		中央値(最小値,最大値)		29.0(8, 364)

略語：HLA, ヒト白血球抗原

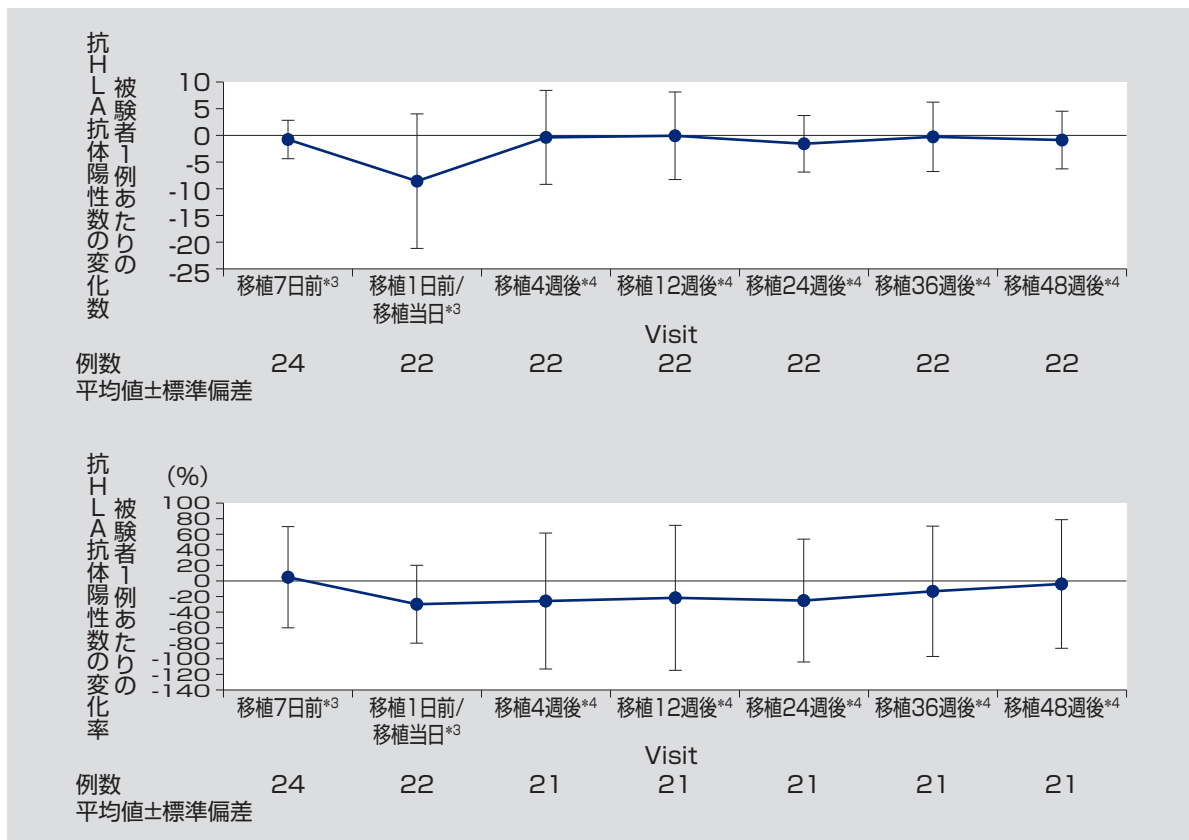


V. 抗HLA抗体の陽性数の変化(副次的評価項目)

1例あたりの、登録時から、移植7日前、移植1日前又は移植当日の移植検査前の抗HLA抗体陽性数の変化数及び変化率、1例あたりの、移植1日前又は移植当日の移植検査前から、移植4週後、移植12週後、移植24週後、移植36週後、移植48週後までの抗HLA抗体陽性数の変化数及び変化率は以下に示すとおりであった。登録後から移植1日前又は移植当日にかけての1例あたりの抗HLA抗体陽性数の変化数は、平均変化数が -8.5 ± 12.6 、平均変化率が $-29.4 \pm 50.0\%$ であった。

●抗HLA抗体の陽性数*1の変化(FAS)

統計量	Visit		n	変化数	n	変化率(%) ^{*2}
平均値 (標準偏差)	移植前	移植7日前-登録時	24	-0.7(3.6)	24	5.3(65.0)
		移植1日前/移植当日-登録時	22	-8.5(12.6)	22	-29.4(50.0)
	移植後	移植4週後-移植1日前/移植当日	22	-0.3(8.8)	21	-25.3(87.3)
		移植12週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(8.2)	21	-21.2(93.1)
		移植24週後-移植1日前/移植当日	22	-1.5(5.3)	21	-24.7(78.9)
		移植36週後-移植1日前/移植当日	22	-0.2(6.5)	21	-12.8(83.7)
		移植48週後-移植1日前/移植当日	22	-0.8(5.4)	21	-3.4(82.6)
中央値 (最小値, 最大値)	移植前	移植7日前-登録時	24	-0.5(-9, 12)	24	-1.5(-100, 200)
		移植1日前/移植当日-登録時	22	-4.0(-47, 7)	22	-39.1(-100, 100)
	移植後	移植4週後-移植1日前/移植当日	22	-2.0(-10, 31)	21	-57.1(-100, 186)
		移植12週後-移植1日前/移植当日	22	-2.5(-9, 26)	21	-57.1(-100, 200)
		移植24週後-移植1日前/移植当日	22	-3.0(-9, 12)	21	-42.9(-100, 171)
		移植36週後-移植1日前/移植当日	22	-1.5(-9, 17)	21	-25.0(-100, 186)
		移植48週後-移植1日前/移植当日	22	-1.0(-8, 14)	21	-20.0(-100, 200)



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

*2: 変化率=(該当Visitの抗HLA抗体陽性数-登録時の抗HLA抗体陽性数) / 登録時の抗HLA抗体陽性数

*3: 登録時からの変化数又は変化率

*4: 移植1日前/移植当日からの変化数又は変化率

略語: HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



VI. De novo抗HLA抗体の出現(副次的評価項目)

De novo抗HLA抗体の出現状況は以下に示すとおりであった。移植日からde novo抗HLA抗体の出現までの平均日数は、120.3±108.5日(中央値：84.0日、範囲：8~338日)であった。

●De novo抗HLA抗体出現の有無(FAS)

項目	分類/統計量		例数(割合) / 日数	
De novo抗HLA抗体出現(例) ^{*1, *2} (n=22)	有		12(54.5%)	
	無		10(45.5%)	
HLA Class別de novo抗HLA抗体出現(例) ^{*2} (n=22)	CLASS I	有	9(40.9%)	
		無	13(59.1%)	
	CLASS II	有	9(40.9%)	
		無	13(59.1%)	
HLA抗原型別de novo抗HLA抗体出現(例) ^{*2} (n=22)	HLA-A	有	4(18.2%)	
		無	18(81.8%)	
	HLA-B	有	6(27.3%)	
		無	16(72.7%)	
	HLA-C	有	3(13.6%)	
		無	19(86.4%)	
	HLA-DR	有	7(31.8%)	
		無	15(68.2%)	
	HLA-DQ	有	3(13.6%)	
		無	19(86.4%)	
	移植日から出現までの日数(日) ^{*3} (n=12)	平均値(標準偏差)		120.3(108.5)
		中央値(最小値, 最大値)		84.0(8, 338)

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

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

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

略語：HLA, ヒト白血球抗原

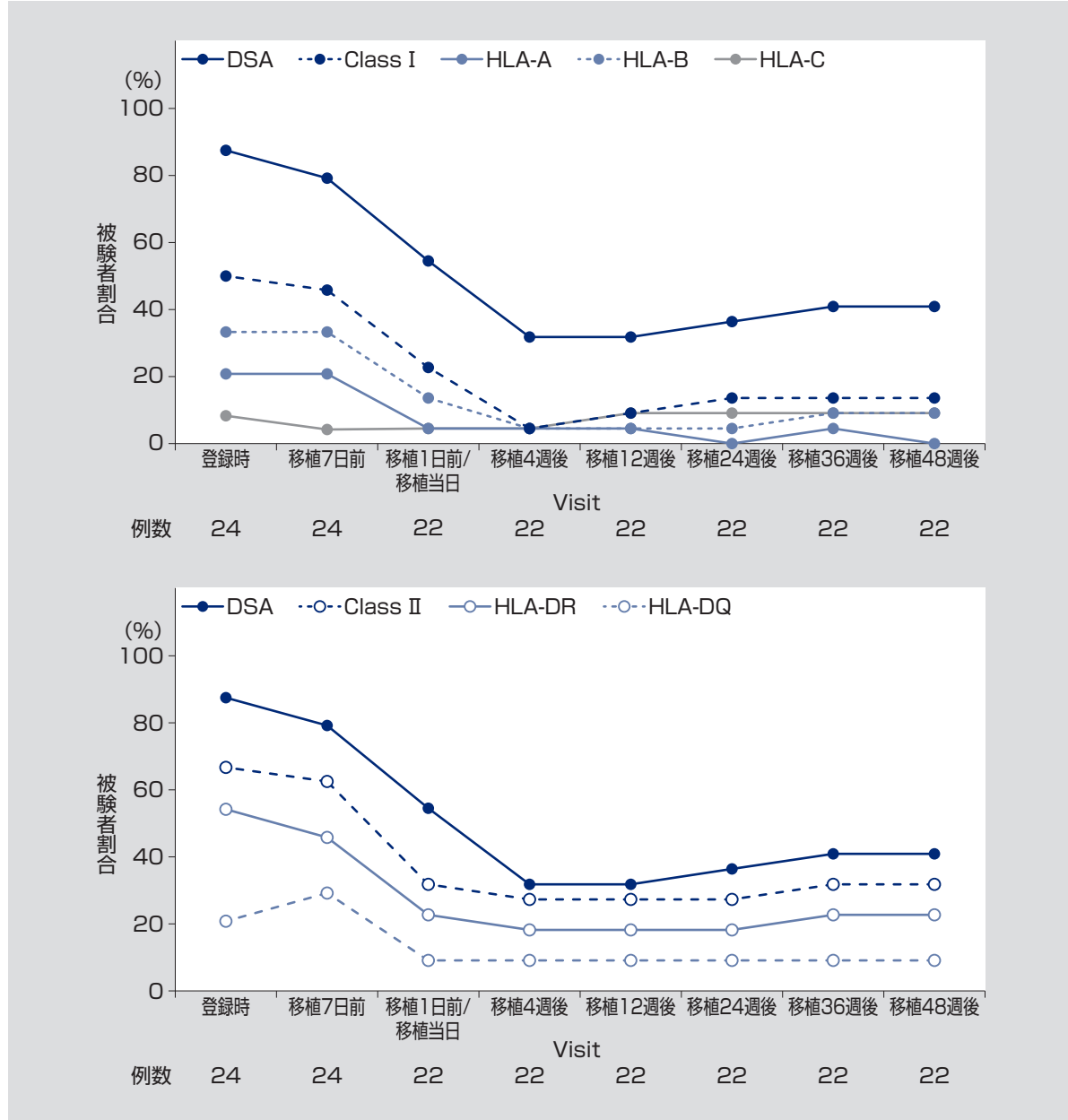


6) DSAの有無と推移(副次的評価項目)

I. 1つ以上のDSAが陽性の被験者割合(副次的評価項目)

1つ以上のDSAが陽性の被験者割合及びClass別、抗原型別のDSAが陽性の被験者割合の推移は以下に示すとおりであった。

●1つ以上のDSAが陽性*1の被験者割合の推移(FAS)



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

略語: DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度



II. 被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移(副次的評価項目)

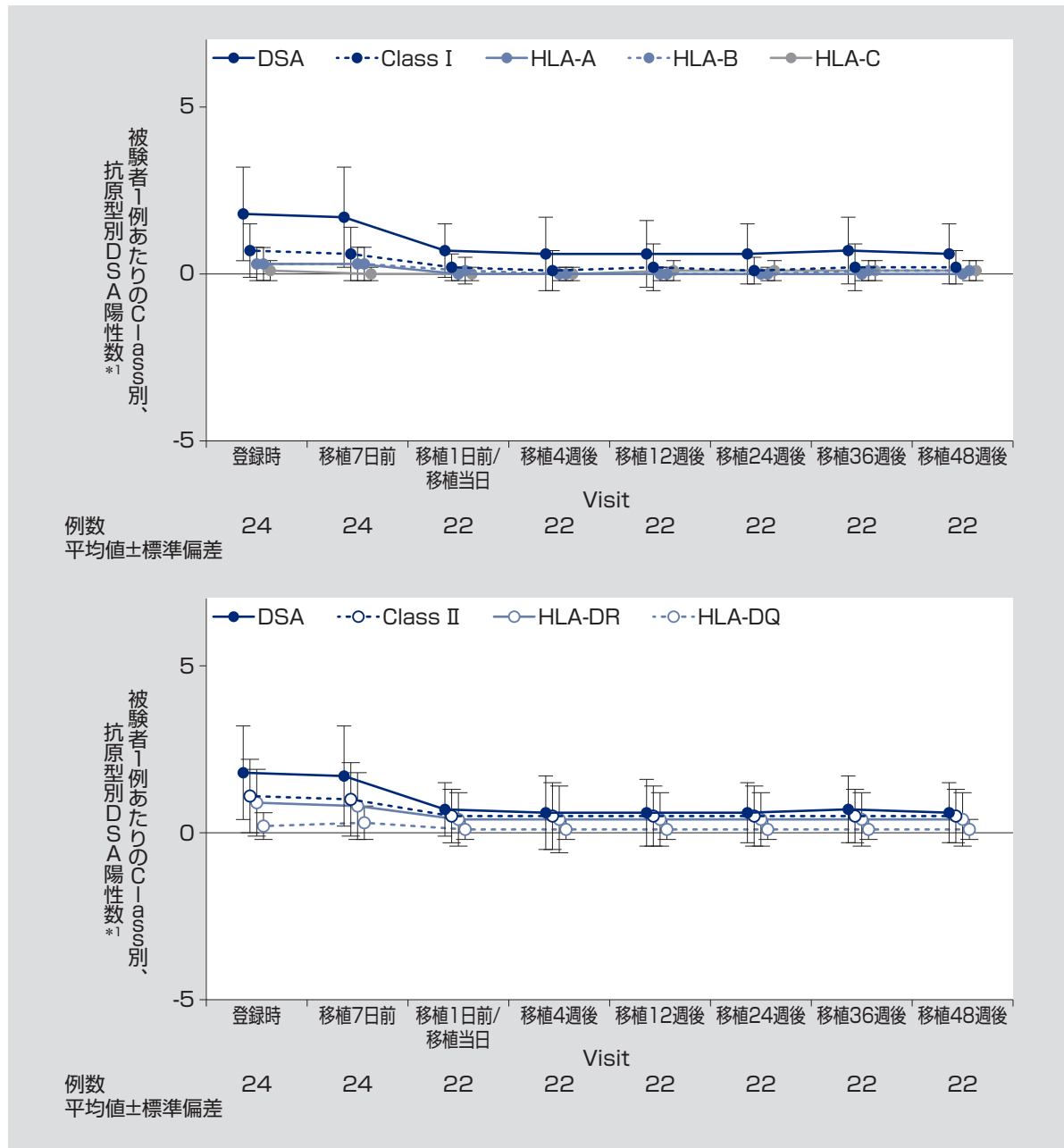
被験者1例あたりのDSAの陽性数、被験者1例あたりのClass別、抗原型別のDSAの陽性数の推移は以下に示すとおりであった。

●被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移(FAS)

分類	Visit / 被験者1例あたりのDSAの陽性数*1,*2							
	登録時	移植 7日前	移植 1日前/ 移植当日	移植 4週後	移植 12週後	移植 24週後	移植 36週後	移植 48週後
n	24	24	22	22	22	22	22	22
DSA	1.8 (1.4)	1.7 (1.5)	0.7 (0.8)	0.6 (1.1)	0.6 (1.0)	0.6 (0.9)	0.7 (1.0)	0.6 (0.9)
	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 5)	1.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)
Class I	0.7 (0.8)	0.6 (0.8)	0.2 (0.4)	0.1 (0.6)	0.2 (0.7)	0.1 (0.4)	0.2 (0.7)	0.2 (0.5)
	0.5 (0, 2)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 2)
HLA-A	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.2)	0.0 (0.0)
	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 0)
HLA-B	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)	0.1 (0.4)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)
	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
HLA-C	0.1 (0.3)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)
	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
Class II	1.1 (1.1)	1.0 (1.1)	0.5 (0.8)	0.5 (1.0)	0.5 (0.9)	0.5 (0.9)	0.5 (0.8)	0.5 (0.8)
	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 4)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)
HLA-DR	0.9 (1.0)	0.8 (1.0)	0.4 (0.8)	0.4 (1.0)	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)
	1.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)	0.0 (0, 3)
HLA-DQ	0.2 (0.4)	0.3 (0.5)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)
	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)

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

*2：上段：平均値(標準偏差)、下段：中央値(最小値, 最大値)
略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度



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

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度

臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制



Ⅲ. 既存DSAの消失及び再出現(副次的評価項目)

既存DSAの消失及び再出現の状況は以下に示すとおりであった。消失したDSAが移植後に再出現した被験者が3例であり、消失したDSAについて、移植日から最初のDSA再出現までの平均日数は、82.7±92.1日であった。

● 既存DSAの消失及び再出現(FAS)

項目	分類/統計量		例数(割合) / 日数	
移植日に全ての既存DSAが消失(例) (n=19)* ¹	有		7(36.8%)	
	無		12(63.2%)	
移植日に1つ以上の既存DSAが消失(例) (n=19)* ¹	有		12(63.2%)	
	無		7(36.8%)	
移植後に1つ以上の既存DSAが再出現(例) (n=22)	有		3(13.6%)	
	無		19(86.4%)	
HLA Class別既存DSA再出現(例) (n=22)	Class I	有	0	
		無	22(100.0%)	
	Class II	有	3(13.6%)	
		無	19(86.4%)	
HLA抗原型別既存DSA再出現(例) (n=22)	HLA-A	有	0	
		無	22(100.0%)	
	HLA-B	有	0	
		無	22(100.0%)	
	HLA-C	有	0	
		無	22(100.0%)	
	HLA-DR	有	3(13.6%)	
		無	19(86.4%)	
	HLA-DQ	有	0	
		無	22(100.0%)	
	移植日から最初のDSA再出現までの日数 (n=3)	平均値(標準偏差)		82.7(92.1)
		中央値(最小値, 最大値)		30.0(29, 189)

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

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体

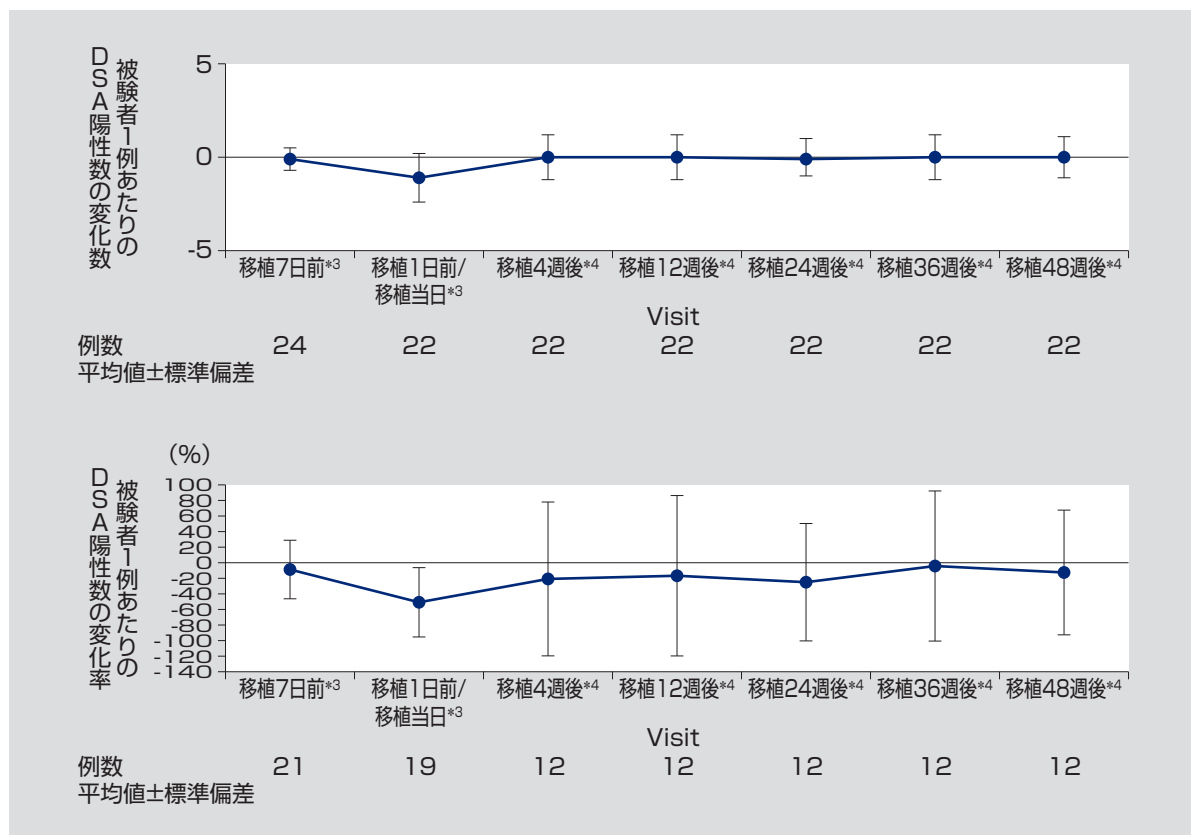


IV. DSAの陽性数の変化(副次的評価項目)

1例あたりの、登録時から、移植7日前、移植1日前又は移植当日の移植検査前のDSA陽性数の変化数及び変化率、1例あたりの、移植1日前又は移植当日の移植検査前から、移植4週後、移植12週後、移植24週後、移植36週後、移植48週後までのDSA陽性数の変化数及び変化率は以下に示すとおりであった。

●DSAの陽性数*1の変化(FAS)

統計量	Visit		n	変化数	n	変化率(%)*2
平均値 (標準偏差)	移植前	移植7日前-登録時	24	-0.1(0.6)	21	-8.7(37.6)
		移植1日前/移植当日-登録時	22	-1.1(1.3)	19	-50.8(44.5)
	移植後	移植4週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(1.2)	12	-20.8(98.8)
		移植12週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(1.2)	12	-16.7(103.0)
		移植24週後-移植1日前/移植当日	22	-0.1(1.1)	12	-25.0(75.4)
		移植36週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(1.2)	12	-4.2(96.4)
		移植48週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(1.1)	12	-12.5(80.1)
中央値 (最小値, 最大値)	移植前	移植7日前-登録時	24	0.0(-1, 1)	21	0.0(-100, 50)
		移植1日前/移植当日-登録時	22	-1.0(-4, 0)	19	-50.0(-100, 0)
	移植後	移植4週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(-3, 3)	12	-50.0(-100, 200)
		移植12週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(-3, 3)	12	-50.0(-100, 200)
		移植24週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(-3, 3)	12	0.0(-100, 100)
		移植36週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(-3, 3)	12	0.0(-100, 200)
		移植48週後-移植1日前/移植当日	22	0.0(-3, 3)	12	0.0(-100, 100)



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

*2: 変化率=(該当VisitのDSA陽性数-登録時のDSA陽性数)/登録時のDSA陽性数

*3: 登録時からの変化数又は変化率

*4: 移植1日前/移植当日からの変化数又は変化率

略語: DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度



V. De novo DSAの出現(副次的評価項目)

De novo DSAの出現状況は以下に示すとおりであった。移植日からde novo DSAの出現までの平均日数は、40.0±39.4日(中央値：28.0日、範囲：8~84日)であった。

●De novo DSA出現の有無(FAS)

項目	分類/統計量		例数(割合) / 日数
De novo DSA出現(例) ^{*1, *2} (n=22)	有		3(13.6%)
	無		19(86.4%)
HLA Class別de novo DSA出現(例) ^{*2} (n=22)	CLASS I	有	2(9.1%)
		無	20(90.9%)
	CLASS II	有	1(4.5%)
		無	21(95.5%)
HLA抗原型別de novo DSA出現(例) ^{*2} (n=22)	HLA-A	有	1(4.5%)
		無	21(95.5%)
	HLA-B	有	1(4.5%)
		無	21(95.5%)
	HLA-C	有	1(4.5%)
		無	21(95.5%)
	HLA-DR	有	1(4.5%)
		無	21(95.5%)
HLA-DQ	有	0	
	無	22(100.0%)	
移植日から出現までの日数(日) ^{*3} (n=3)	平均値(標準偏差)		40.0(39.4)
	中央値(最小値, 最大値)		28.0(8, 84)

*1 : De novo DSAは、移植後に新たに発現したDSAとした。

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

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

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体



(7)有害事象

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された24例を安全性の解析対象(SAS)とした。

有害事象	例数(割合) 24(100.0)	
10%以上の被験者に発現した有害事象	下痢	12(50.0)
	嘔吐	12(50.0)
	処置による疼痛	11(45.8)
	背部痛	10(41.7)
	貧血	10(41.7)
	悪心	8(33.3)
	口内炎	7(29.2)
	そう痒症	7(29.2)
	腹痛	6(25.0)
	尿路感染	6(25.0)
	発熱	5(20.8)
	頭痛	5(20.8)
	不眠症	5(20.8)
	低カルシウム血症	5(20.8)
	蕁麻疹	5(20.8)
	便秘	4(16.7)
	高血圧	4(16.7)
	高血糖	4(16.7)
	高脂血症	4(16.7)
	白血球数減少	4(16.7)
	疼痛	3(12.5)
	咳嗽	3(12.5)
	血尿	3(12.5)
	高カリウム血症	3(12.5)
	糖尿病	3(12.5)
	CMV 検査陽性	3(12.5)
Grade 3以上の有害事象	17 (70.8)	
2例以上の被験者に発現したGrade 3以上の有害事象	貧血	6(25.0)
	処置による疼痛	4(16.7)
	高血糖	3(12.5)
	高血圧	2 (8.3)
	好中球数減少	2 (8.3)
重篤な有害事象	12 (50.0)	
内訳	後腹膜出血	1 (4.2)
	口内炎	1 (4.2)
	発熱*	1 (4.2)
	アデノウイルス感染*	1 (4.2)
	急性腎盂腎炎*	1 (4.2)
	腎盂腎炎*	1 (4.2)
	リンパ嚢腫	1 (4.2)
	動脈瘤破裂	1 (4.2)
	処置後出血	1 (4.2)
	尿管損傷	1 (4.2)
	腹膜透析合併症	1 (4.2)
	巣状分節性糸球体硬化症	1 (4.2)
	腎機能障害	1 (4.2)
	腎血管障害	1 (4.2)
	月経中間期出血	1 (4.2)
	卵巣嚢胞	1 (4.2)
	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
投与中止に至った有害事象	1 (4.2)	
内訳	肝障害*	1 (4.2)
死亡	0	

*薬物有害反応(有害事象のうち、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象)
MedDRA/J Ver24.0の基本語(PT)にて表記した。



肝移植、心移植、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内特定臨床研究の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

3 国内特定臨床研究 (肝、心、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)²⁰⁾

20) Egawa H et al: 移植 58(1): 43-57, 2023

(承認時評価資料：肝、心、肺、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内特定臨床研究)

(1) 目的

既存DSA又は既存抗HLA抗体陽性患者における腎臓以外の臓器移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)におけるリツキシマブの有効性と安全性を明らかにする。

(2) 試験デザイン

2018年3月から2020年6月にかけて脳死臓器移植が可能な施設で腎臓以外の臓器移植を行う31施設において、前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された。

移植前にリツキシマブを含む脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)を行い、移植後6ヵ月間、有効性及び安全性のモニタリングを実施した。

リツキシマブは、1回量375mg/m²を移植の2週間以上前に単回投与した。なお、患者の全身状態に応じた減量、B細胞数や患者の免疫抑制状態に応じた1回追加投与も可能とした。前投与として、解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン500mg又はイブプロフェン200mg)及び抗ヒスタミン薬(ジフェンヒドラミン塩酸塩30mg又はクロルフェニラミン α -マレイン酸塩2mg)をリツキシマブ点滴静注前に投与した。

リツキシマブ以外の併用治療又は薬剤は、各施設のプロトコルに従って投与した。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。



(3)対象患者

既存DSA又は既存抗HLA抗体陽性で移植前に脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)が必要な肝臓、心臓、膵臓、脾臓、小腸の移植待機患者を脱感作コホートとした(活動性感染症又は活動性悪性腫瘍を有する患者は除外)。

(4)評価項目

主要評価項目：移植前の抗HLA抗体レベル又はDSAレベルの低下又は陰性所見の達成

その他の評価項目：ABMR又はTCMRの発現、移植後3ヵ月時点及び6ヵ月時点における生存、移植片の生着、移植片の機能、有害事象 等

(5)解析計画

症例ごとの結果を要約した。

●患者背景

		脱感作コホート(n=9)
女性/男性		7/2
登録時年齢(歳)	平均	48.1
	中央値(最小値-最大値)	48(35-66)
移植歴		3
輸血歴	有	6
	無	1
	不明	2
妊娠歴		5
移植臓器*1	心臓	1*2
	肝臓	4
	膵臓	4*2,*3
	肺	—
ドナー	脳死ドナー	3
	生体ドナー	4
	親子	2
	配偶者	2

*1：脾臓移植又は小腸移植の待機患者は、登録されなかった。

*2：脳死ドナーからの移植を待っている患者を含む。

*3：1例は膵臓移植を予定していたが受けなかった。

(6)リツキシマブの投与状況及び臨床効果

本試験に登録された、脱感作コホート9例(肝移植待機患者4例、膵腎同時移植待機患者4例、心移植待機患者1例)のリツキシマブの投与状況や移植の実施状況、臨床効果は以下に示すとおりであった。

脱感作コホートの9例のうち、膵腎同時移植待機患者1例は、移植前に本研究を中止し、評価不能であった。心移植待機患者1例は、移植待機中のまま、研究期間が終了し、移植は行われなかったが、リツキシマブ投与8日後の検査で抗HLA抗体の低下が認められた。

移植前の抗HLA抗体レベル又はDSAレベルの低下又は陰性所見の達成(主要評価項目)

移植が行われた7例(生体肝移植患者4例、脳死膵腎同時移植患者3例)において、移植前の抗HLA抗体レベル又はDSAレベルの低下又は陰性所見の達成は、肝移植患者で4例、膵腎同時移植患者で1例に確認された。

ABMR又はTCMRの発現、移植後3ヵ月時点及び6ヵ月時点における生存、移植片の生着、移植片の機能(その他の評価項目)

移植が行われた7例全例で移植後6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応は認められず、移植手術日に脾血栓が発症し、移植臓器の機能が廃絶した膵腎同時移植の1例(リツキシマブとの因果関係は否定)を除き生着した。なお、同時に移植した腎臓では拒絶反応は観察されず、最終追跡調査時点では生着が確認された。



● リツキシマブの投与状況及び臨床効果

患者	P-HE-01	P-LI-01	P-LI-02	P-LI-03	P-LI-04
移植臓器	心臓	肝臓	肝臓	肝臓	肝臓
性別	女性	男性	女性	女性	女性
登録時年齢(歳)	66	54	48	57	44
原疾患	心臓 サルコイドーシス	アルコール性 肝硬変	原発性 胆汁性胆管炎	非アルコール性 脂肪性肝炎・ 肝硬変	アルコール性 肝硬変
移植歴	無	無	無	無	無
輸血歴	有	有	無	不明	不明
妊娠歴	有	該当しない	有	有	有
ドナー	該当なし	生体	生体	生体	生体
ABO血液型の組合せ	不明	適合	一致	一致	一致
リツキシマブの投与量 (体表面積あたりの理論的 投与量)	575mg×1回 (575mg)	500mg×1回*1 (693mg)	500mg×1回 (581mg)	500mg×1回*2 (583mg)	550mg×1回 (565mg)
リツキシマブの投与時期 (移植日をday 0)	不明	Day -14	Day -11	Day -15	Day -15
脱感作の併用療法*3	CCs	血漿交換	CNI, MMF	—	CNI, MMF、 血漿交換
免疫抑制療法*4	不明	CNI, CCs、 MMF	CNI, CCs	CNI, mTOR、 MMF, CCs、 IVIg	MMF, CCs
【主要評価項目】 移植時のDSA又は 抗HLA抗体*5	不明	陰性	陰性*6	陰性	陰性
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の ABMRの発現	不明	無/無	無/無	無/無	無/無
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の TCMRの発現	不明	無/無	有/継続	無/無	有/無
拒絶反応の治療	不明	無	mTOR, CCs の追加	無	MMF, CCs、 IVIgの増加
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の生存	生存/生存	生存/生存	生存/生存	生存/生存	生存/生存
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の移植片の生着	不明	生着/生着	生着/生着	生着/生着	生着/生着
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の移植片の機能	LVDd : 65/41*7 LVDs : 54/39 LVEF : 30/20 Wall motion : 低下/低下	AST : 86/25 γ-GTP : 95/13 T-Bil : 3.5/0.7	AST : 199/19 γ-GTP : 166/17 T-Bil : 38.1/0.9	AST : 30/14 γ-GTP : 62/26 T-Bil : 2.9/0.3	AST : 60/31 γ-GTP : 18/33 T-Bil : 11.3/1.0

臨床成績

臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

サイモグロブリンの効能又は効果：○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)

エベロリムスの効能又は効果：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(心移植、腎移植、肝移植)

パシリキシマブの効能又は効果：腎移植後の急性拒絶反応の抑制



●リツキシマブの投与状況及び臨床効果

(つづき)

患者	P-PA-01	P-PA-02	P-PA-03	P-PA-04
移植臓器	脾臓*8	脾臓*8	脾臓*8	脾臓
性別	男性	女性	女性	女性
登録時年齢(歳)	43	50	35	36
原疾患	1型糖尿病・腎不全	1型糖尿病・腎不全	1型糖尿病	1型糖尿病・腎不全
移植歴	腎・脾	腎	無	腎・脾
輸血歴	有	有	有	有
妊娠歴	該当しない	不明	有	無
ドナー	脳死	脳死	脳死	該当なし
ABO血液型の組合せ	一致	一致	一致	不明
リツキシマブの投与量 (体表面積あたりの理論的 投与量)	605mg×1回 (603mg)	554mg×1回 (550mg)	500mg×1回*2 150mg×1回*9 (605mg)	550mg×1回 (546mg)
リツキシマブの投与時期 (移植日をday 0)	Day -286	Day -21	Day -114	不明
脱感作の併用療法*3	CNI, MMF, CCs	MMF, BXM	CNI	CNI, CCs
免疫抑制療法*4	CNI, MMF, CCs, ATG	CNI, mTOR, MMF, CCs	CNI, mTOR, MMF, CCs, BXM	不明
【主要評価項目】 移植時のDSA又は 抗HLA抗体*5	不変*10	陰性	陰性	不明
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の ABMRの発現	無/無	無/無	無/無	不明
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の TCMRの発現	無/無	無/無	無/無	不明
拒絶反応の治療	無	無	無	不明
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の生存	生存/生存	生存/生存	生存/生存	不明
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の移植片の生着	生着/生着	廃絶/廃絶	生着/生着	不明
移植後3ヵ月時点/ 6ヵ月時点の移植片の機能	アミラーゼ: 88/45 リパーゼ: -/15 CPR: 0.51/3.45 Cr: 7.38/1.64 TDD: 25/0	アミラーゼ: 169/90 リパーゼ: -/- CPR: 0.04/- Cr: 6.82/112 TDD: 23/25	アミラーゼ: 100/88 リパーゼ: 61/54 CPR: 0.05/3 Cr: 6.45/113 TDD: 33/0	アミラーゼ: 108/-*11 リパーゼ: -/- CPR: 0.02/0.02 Cr: 7.14/7.88 TDD: -/-

- *1: 患者が免疫抑制状態のため、リツキシマブの用量を減量した。
- *2: リツキシマブは、施設のプロトコルで規定された用量で投与された。
- *3: 移植又はリツキシマブの投与前に開始された薬剤又は治療が含まれる。移植の日から投与されるBXMIは、脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)の一部に含まれた。
- *4: 移植の日を開始された薬剤又は治療が含まれる。
- *5: 患者は、組織適合性検査(CDCXM, FCXM, PRA, ICFAを含む)が陰性になった場合、又はSAB検査の平均蛍光強度が減少した場合に「陰性」とみなした。
- *6: 移植時に組織適合性は陰性ではなかったが、移植は研究者の裁量で実施された。移植後に陰性組織適合性が確認された。
- *7: リツキシマブ投与前(day -6)及びリツキシマブ投与6ヵ月後(day 192)の値
- *8: 脾臓と腎臓の同時移植
- *9: 初回投与から時間が経過したため、2回目のリツキシマブ投与が行われ、前回の投与を考慮して減量された。
- *10: 移植時に組織適合性は陰性ではなかったが、移植は研究者の裁量で実施された。
- *11: リツキシマブ投与前(day -1)及びリツキシマブ投与13日後(day 13)の値

略語: ABMR, 抗体関連型拒絶反応; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(IU/L); ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BXM, バンリキシマブ; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; CDCXM, 補体依存性細胞傷害クロスマッチ; CNI, カルシニューリン阻害剤(タクロリムスなど); CPR, 血清C-ペプチド; Cr, 血清クレアチニン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; FCXM, フローサイトメトリッククロスマッチ; γ -GTP, γ グルタミルトランスペプチダーゼ; HLA, ヒト白血球抗原; ICFA, immunocomplex capture fluorescence analysis; IVIG, 静注免疫グロブリン; LVDd, 左室拡張末期径(mm); LVDs, 左室収縮末期径(mm); LVEF, 左室駆出率(%); MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; mTOR, mTOR阻害剤; PRA, パネル反応性抗体; SAB, 単一抗原ビーズアッセイ; T-Bil, 総ビリルビン(mg/dL); TCMR, T細胞関連型拒絶反応; TDD, インスリン1日総投与量(単位/日); Wall motion, 壁運動

臨床成績
臓器移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制



(7)有害事象

本試験に登録された脱感作コホート9例において、有害事象は7例(77.8%)で35件、副作用は6例で12件発現した。主な副作用はサイトメガロウイルス血症が4例(44.4%)、白血球減少症及び尿路感染症が各2例(22.2%)であった。

Grade 3以上の副作用は貧血が1例(11.1%)であった。

重篤な有害事象は2例(22.2%)で認め、1例はサイトメガロウイルス血症(リツキシマブとの関連性あり)及び左脛骨骨折(リツキシマブとの関連性なし)を発現し、別の1例は脾臓移植片の血栓症(リツキシマブとの関連性なし)であった。

本研究において死亡に至った副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、2023年12月時点で入手困難なため記載していない。安全性情報の詳細は電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。



ABO血液型不適合肝移植を対象とした国内臨床試験は実施されていません。
ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本ABO血液型不適合移植研究会において行われた実態調査及び2013年にABO血液型不適合肝移植を実施した15施設でリツキシマブ使用に関するデータ収集が可能であった37例の公表データを根拠資料として一変申請し、承認を得ました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

4 国内使用実態調査 (ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁰⁾

10)江川裕人 他: 移植 50(1): 62-77, 2015

(承認時評価資料: ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
本論文の一部の著者は、中外製薬株式会社から研究資金を受領していた。

(1)目的

2013年に日本の医療機関において実施されたABO血液型不適合生体肝移植について後方視的に解析を行い、有効性及び安全性を評価し、リツキシマブのABO血液型不適合生体肝移植における標準的な用法及び用量について検討する。

(2)対象患者

日本肝移植研究会レジストリに登録され、2013年に血液型不適合肝移植が実施された施設のうち、15施設より移植前にリツキシマブを投与した37例

●患者背景

		成人症例	小児症例
		例数(%)	例数
		33例	4例
性別	男性 女性	18例(55%) 15例(45%)	0例 4例
移植時年齢 ^{*1}		53歳 (19~68歳)	3歳 (1歳3ヵ月~5歳3ヵ月)
身長 ^{*1}		164.5cm (138.5-178.0cm)	89.5cm (71.6-110.4cm)
体重 ^{*1}		67.8kg (38.0-95.5kg)	14.1kg (8.5-20.6kg)
体表面積 ^{*1}		1.74m ² (1.203-2.056m ²)	0.573m ² (0.395-0.787m ²)
原疾患	肝細胞がん/肝がん ^{*2} B型肝硬変 C型肝硬変 その他	12例(36%) 4例(12%) 6例(18%) 11例(33%)* ³	0例 0例 0例 4例 ^{*4}
術前状態 ^{*5}	入院管理 自宅待機	11例(33%) 22例(67%)	1例 3例
術前MELD score ^{*1}		14(9~32)	-

略語: MELD, model for end-stage liver disease

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

・肝移植、心移植、肺移植、脾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。

●患者背景

(つづき)

		成人症例	小児症例
		例数(%)	例数
		33例	4例
レシピエント血液型	A型 B型 AB型 O型	9例(27%) 10例(30%) 0例(-) 14例(42%)	1例 1例 0例 2例
ドナー年齢*1		42歳 (21~59歳)	35.5歳 (30~46歳)
ドナー続柄	親子 夫婦 兄弟・姉妹 その他	17例(52%) 11例(33%) 3例(9%) 2例(6%)*6	4例 0例 0例 0例
ドナー血液型	A型 B型 AB型 O型	14例(42%) 8例(24%) 11例(33%) 0例(-)	2例 0例 2例 0例
移植術前IgM抗体価		96倍*7 (8~512倍)	80倍 (16~128倍)
移植術前IgG抗体価		128倍 (2~8,000倍)	1.5倍 (0~32倍)
リツキシマブ投与前の B細胞割合*1		10.7%*8 (2.0~25.6%)	42.4% (20.3~52.5%)

*1：中央値(範囲)

*2：肝細胞がん/肝がんの原因はB型肝炎2例、C型肝炎が8例、アルコール性肝炎及びB型肝炎が1例、アルコール性肝炎が1例

*3：自己免疫性肝炎、多発性肝嚢胞、原発性硬化性胆管炎、Budd-Chiari、再移植、原発性胆汁性肝硬変、C型非代償性肝硬変、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、胆道閉鎖症、及びシトルリン血症が各1例

*4：胆道閉鎖症が3例、シトルリン血症が1例

*5：移植術前に病棟への入院が必要であった場合は「入院管理」、「ICU管理」又は「入院管理」以外の場合は「自宅待機」とした。

*6：甥、叔母が各1例

*7：測定された28例の中央値

*8：測定された23例の中央値



(3)投与状況

リツキシマブ

成人症例33例のリツキシマブ初回投与量は、500mg/bodyが16例(48%)、375mg/m²が12例(36%)、300mg/bodyが4例(12%)、100mg/bodyが1例(3%)であった。リツキシマブ初回投与量が500mg/bodyの2例と300mg/bodyの1例及び100mg/bodyの1例でリツキシマブが2回投与され、残りの29例(88%)は1回投与であった。

リツキシマブの投与時期は医療機関で予め規定されており、移植術1週間前投与が1施設、2週間前投与が12施設、3週間前投与が1施設、2～4週間前投与が1施設であった。

小児4例のリツキシマブ投与量は1例が100mg/m²の2回投与、3例が375mg/m²の1回投与であった。

●成人例におけるリツキシマブ投与状況

投与状況	例数(%)
	33例
投与量	
375mg/m ²	12例(36%)
500mg/body	16例(48%)
300mg/body	4例(12%)
100mg/body	1例(3%)
初回投与日*1	移植術14日前(7～98日前)
投与回数*1	1回(1～2回)
規定投与日に投与	15例(45%)
規定投与日以外に投与	18例(55%)
規定投与日からの変更期間*2	
中央値(範囲)	0日(-7～84日)
平均値±標準偏差	5.7日±16.9日

*1：中央値(範囲)

*2：実際の投与日(移植前日数)－規定投与日(移植前日数)。マイナスの日数は、リツキシマブの投与が遅れたこと、または、移植日が早まったことを意味する。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

〈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。

- ・肝移植、心移植、肺移植、脾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。

抗体関連型拒絶反応の抑制(脱感作療法、免疫抑制療法)

成人症例33例において、移植術前に22例(67%)に免疫抑制剤が投与され、使用割合はタクロリムス9例(27%)、ミコフェノール酸 モフェチル19例(58%)、ミゾリピン2例(6%)であった。

脾摘は以前に施行された患者も含めて23例(70%)に、持続注入療法は11例(33%)に施行された。術前血液浄化法は25例(76%)に行われ、施行回数の中央値は2回(0~6回)であった。

移植術後、全例に免疫抑制剤が投与され、タクロリムスが32例(97%)、シクロスポリンが1例(3%)、ミコフェノール酸 モフェチルが33例(100%)、静注免疫グロブリンが12例(36%)であった。

●成人例の抗体関連型拒絶反応の抑制(脱感作療法、免疫抑制療法)

患者数	例数(%)
33例	
脾摘の実施	23例 (70%)
移植時施行	20例 (61%)
以前に施行または施行済み	3例 (9%)
施行せず	10例 (30%)
移植術前の免疫抑制剤投与	22例 (67%)
カルシニューリン阻害剤	9例 (27%)
シクロスポリン	0例 (-)
タクロリムス	9例 (27%)
投与開始日*1	移植術の5日前(1日前~18年前初回移植時)
代謝拮抗剤	21例 (64%)
ミコフェノール酸 モフェチル	19例 (58%)
ミゾリピン	2例 (6%)
投与開始日*1	移植術の7日前(5~15日前)
移植術前IVIG投与	0例 (-)
術前血液浄化法実施回数*1	2回(0~6回)
術前血液浄化法種類	PE 25例 (76%)*2
	DFPP 1例 (3%)*2
抗リンパ球抗体/抗IL-2R抗体投与	0例 (-)
持続注入療法の実施	11例 (33%)
移植術後の免疫抑制剤投与	33例(100%)
カルシニューリン阻害剤	33例(100%)
シクロスポリン	1例 (3%)
タクロリムス	32例 (97%)
代謝拮抗剤	33例(100%)
ミコフェノール酸 モフェチル	33例(100%)
ミゾリピン	0例 (-)
移植術後IVIG予防投与	12例 (36%)
移植肝の種類	右葉グラフト 17例 (52%)
	左葉グラフト 16例 (48%)

*1：中央値(範囲)

*2：1例においてDFPPを2回、PEを1回施行

略語：IVIG, 静注免疫グロブリン; PE, plasma exchange(血漿交換); DFPP, double filtration plasmapheresis(二重濾過血漿交換); IL-2R, インターロイキン-2受容体

ミゾリピンの効能・効果：

1. 腎移植における拒否反応の抑制
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。)
3. ループス腎炎(持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。)
4. 関節リウマチ(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。)



(4) 評価項目

有効性(抗体関連型拒絶反応無発現期間・無発現率及び患者の生存期間・生存率)及び安全性

(5) 解析計画

生存期間及び抗体関連型拒絶反応の発現について、Kaplan-Meier曲線を作成した。

(6) 有効性

抗体関連型拒絶反応は、成人症例33例中3例(9%)で認められ、移植術後1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%であった。これら3例はいずれもリツキシマブの低用量(100mg/body又は300mg/body)が投与された症例であった。

移植術後1年時点の生存率は82%(27/33例)であり、ABO血液型不適合肝移植を行った33例中6例で死亡を認めた。

また、小児の4例においては、抗体関連型拒絶反応は認めず、急性拒絶反応が3例に認められたが、全例の生存を確認した。

(7) 有害事象

副作用は19例(51.4%)に認められた。2例以上に認められた副作用は、サイトメガロウイルス血症11例(29.7%)、発熱、細菌感染症が各6例(16.2%)、ほてり、全身倦怠感(虚脱感、無力感)、血小板減少、ウイルス感染症が各3例(8.1%)、貧血、悪寒が各2例(5.4%)であった。

重篤な有害事象は7例に発現し、そのうち6例が死亡し、1例はGrade 3の胆嚢炎及び腹膜炎、Grade 4の血小板減少症を認めた。

死亡例6例の内訳はそれぞれ、外科的合併症である脾動脈破裂、上部消化管出血、消化管穿孔による汎発性腹膜炎、腹腔内感染症に伴う腹腔内出血他、腹腔内感染、真菌感染症によるものであった。

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

〈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。

- ・肝移植、心移植、肺移植、脾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。

肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本移植学会及び日本肝臓移植学会の連携のもとで行われた国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

5 国内使用実態調査 (既存DSA陽性の肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)^{11, 67)}

67)「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」から引用
(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

11) Akamatsu N et al: Transplant Direct; 7(8): e729, 2021

(承認時評価資料：既存DSA陽性の肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)

(1) 目的

既存DSA陽性の肝移植患者に対する移植前の脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2) 調査方法

2001年から2016年までに肝移植を実施した登録肝移植施設51施設に対し、既存DSA陽性患者に対する肝移植に関する全国調査を実施した。

(3) 対象患者

2001年から2016年までに国内で肝移植を受けた患者7,435例のうち、移植前に既存DSAの脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)を目的にリツキシマブを投与した患者

● 患者背景

項目	分類/統計量	成人(n=45)	小児(n=2)
年齢	中央値(範囲)	45歳(19-67歳)	0歳, 3歳
性別	男性	6例	1例
	女性	39例	1例
Child-Pugh分類	A	1例	0例
	B	8例	1例
	C	36例	1例
MELDスコア又はPELDスコア	中央値(範囲)	18(4-36)	14, 29
ドナー年齢	中央値(範囲)	39歳(19-69歳)	34歳, 36歳
ドナー	死亡者	9例	0例
	生存者	36例	2例
グラフトタイプ	全肝	9例	0例
	右葉	15例	0例
	左葉	21例	1例
	左葉外側区域	0例	1例
グラフト重量対レシピエント体重比	中央値(範囲)	1.05(0.64-3.39)	2.48, 2.62
血液型	適合(一致)	23例	1例
	適合(不一致)	10例	0例
	不適合	12例	1例

略語：MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease

Nobuhisa Akamatsu et al., Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey, Transplantation Direct, 7, 8, e729.

https://journals.lww.com/transplantationdirect/fulltext/2021/08000/rituximab_desensitization_in_liver_transplant.11.aspx

Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.



●抗体産生リスクに関する背景情報(移植前の組織適合検査)

項目	分類	症例数(陽性率)	カットオフ値*1
CDCXM	T-CDCXM	29 (45%)	1%-20%
	B-CDCXM	18 (67%)	1%-30%
FCXM	T-FCXM	27 (74%)	1.3-1.5
	B-FCXM	23 (70%)	1.3-1.7
ICFA	Class I	1 (0%)	Index>2.0
	Class II	1 (0%)	Index>2.0
PRA assay	Class I	13(100%)	陽性細胞
	Class II	13 (77%)	陽性細胞
Single-antigen assay	Class I	31 (97%)	MFI 500-1000
	Class II	33 (70%)	MFI 500-1000

*1：施設ごとの基準に基づく。

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

(4)投与状況

リツキシマブベースの脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)

本調査で収集されたリツキシマブベースの脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)は以下に示すとおりであった。

●リツキシマブベースの脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)

プロトコル	例数	施設数
リツキシマブ単剤療法	12	4
2剤併用療法(n=3)		
リツキシマブ + MMF	1	1
リツキシマブ + PE	2	2
3剤併用療法(n=12)		
リツキシマブ + Tac + MMF	6	1
リツキシマブ + MMF + PE	5	1
リツキシマブ + IVIG + PE	1	1
4剤併用療法(n=17)		
リツキシマブ + Tac + MMF + PE	11	3
リツキシマブ + MMF + MP + PE	5	1
リツキシマブ + Tac + ミゾリピン + MP	1	1
5剤併用療法(n=2)		
リツキシマブ + Tac + MMF + MP + PE	2	1
6剤併用療法(n=1)		
リツキシマブ + Tac + MMF + MP + IVIG + PE	1	1

略語：IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; PE, 血漿交換; Tac, タクロリムス水和物

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

- ・肝移植、心移植、肺移植、脾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。

リツキシマブの投与状況

移植前にDSAが確認された患者43例は移植前にリツキシマブを投与し、リツキシマブ投与から移植までの期間中央値(範囲)は、14日(0~85日)であった。移植後にDSAが確認された患者4例は、移植後1日(0~4日)にリツキシマブが投与された。2例は移植の直前と直後にリツキシマブが投与された。

リツキシマブの累積投与量は、500mg/bodyが20例(7施設)、300mg/bodyが16例(4施設)、375mg/m²が5例(2施設)、50mg/m²が5例(1施設)、100mg/m²が1例(1施設)であった。

●リツキシマブの投与状況

項目	分類/統計量		合計(n=47)
投与開始日	移植前*1	例数	43例
		中央値(範囲)	移植14日前(0~85日前)
	移植後*1	例数	4例
		中央値(範囲)	移植後1日目(0~4日目)
リツキシマブ累積投与量*2	平均値±標準偏差(mg/m ²)		287±159
	中央値(範囲)(mg/m ²)		319(50-916)
	500(mg/body)		20例
	300(mg/body)		16例
	375(mg/m ²)		5例
	100(mg/m ²)		1例
	50(mg/m ²)		5例

*1：既存DSA陽性患者のうち移植前にリツキシマブを投与した患者は43例、移植後にリツキシマブを投与した患者は4例、移植直前及び直後にリツキシマブを投与した患者は2例であった。

*2：移植後投与症例も含む

移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)に用いたその他の薬剤

移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)に用いたその他の薬剤の使用例数とその投与開始日中央値(範囲)は、タクロリムス水和物が20例で移植の7日前(0~36日前)、ミコフェノール酸 モフェチルが30例で移植の7日前(0~26日前)であった。さらにIVIg、ミゾリピンが各1例に使用され、血漿交換は26例に2回(1~10回)行われた。

●移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)に用いたその他の薬剤

項目	分類/統計量	合計(n=47)
タクロリムス水和物	例数	20例
	投与開始日*1	移植7日前(0~36日前)
ミコフェノール酸 モフェチル	例数	30例
	投与開始日*1	移植7日前(0~26日前)
IVIg		1例
ミゾリピン		1例
血漿交換	例数	26例
	実施回数*1	2回(1~10回)

*1：中央値(範囲)

略語：IVIg, 静注免疫グロブリン

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

・肝移植、心移植、肺移植、脾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。

ミゾリピンの効能・効果：

1. 腎移植における拒絶反応の抑制
2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。)
3. ループス腎炎(持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。)
4. 関節リウマチ(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。)



(5) 調査項目

移植前後のDSAの推移、移植片生着率、生存率、抗体関連型拒絶反応、急性細胞関連型拒絶反応、有害事象等

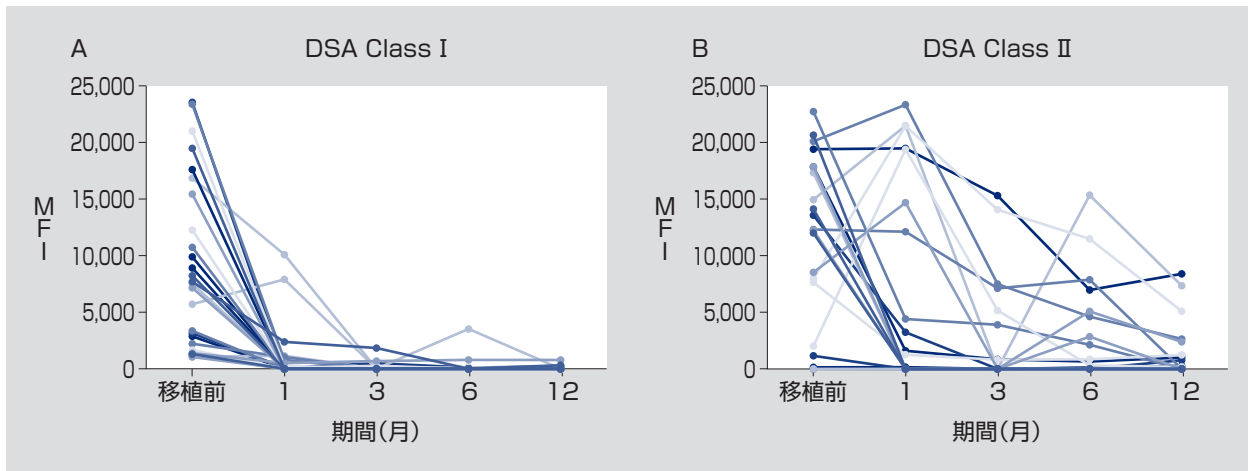
(6) 解析計画

各項目の要約統計量を算出した。生存期間及び拒絶反応の発現について、Kaplan-Meier曲線を作成した。

(7) 臨床効果

DSA Class別の経時変化(サブグループ解析)

移植前のDSA Class別のMFI(範囲)は、Class Iが27例で5,706(1,045-23,535)、Class IIが22例で12,280(8-22,734)であった。移植前後のDSA Class別のMFIは以下に示すとおりであった。



略語：MFI, 平均蛍光強度

成人患者

本調査の追跡期間中央値(範囲)は、40ヵ月(0.3~96ヵ月)であった。リツキシマブを投与した成人肝移植患者45例における臨床効果を以下に示す。1年、3年、5年の移植片生着率及び患者生存率は、それぞれ85%、83%、83%及び81%、77%、74%で、10例が死亡した。

抗体関連型拒絶反応の発現は、6例(13%)で、これらの患者のうち3例が死亡した。2例がそれぞれ移植後70日目、542日目の抗体関連型拒絶反応による移植片喪失、1例が移植後21日目の呼吸器不全により死亡した。急性細胞関連型拒絶反応は、12例(26%)に発現し、抗体関連型拒絶反応と急性細胞関連型拒絶反応の両方を発症した患者は1例であった。

● 臨床効果の結果

項目	分類/統計量	成人(n=45)
移植片生着率	1年	85%
	3年	83%
	5年	83%
生存率	1年	81%
	3年	77%
	5年	74%
死亡例数		10例
抗体関連型拒絶反応発現	例数(%)	6例(13%)
抗体関連型拒絶反応の診断日	中央値(範囲)	移植後12日目(7~34日目)
抗体関連型拒絶反応の累積発現率(%)	移植後1ヵ月	11%
	移植後3ヵ月	13%
	移植後12ヵ月	13%
急性細胞関連型拒絶反応の発現例数	例数(%)	12例(26%)
急性細胞関連型拒絶反応の診断日	中央値(範囲)	移植後89日目(6~1,374日目)

追跡期間中央値(範囲)：40ヵ月(0.3~96ヵ月)

小児患者

本調査の追跡期間中央値(範囲)である40ヵ月(0.3~96ヵ月)において、2例の小児肝移植患者では、移植片の廃絶も死亡も認められなかった。

リツキシマブの累積用量別の拒絶反応発現率

リツキシマブの累積用量別(300mg/m²以上、300mg/m²未満)の抗体関連型拒絶反応及び急性細胞関連型拒絶反応の発現率は、それぞれ4%、24%及び23%、29%であった。

●リツキシマブの累積用量別の拒絶反応発現率

	リツキシマブ300mg/m ² 以上(n=26)	リツキシマブ300mg/m ² 未満(n=21)
抗体関連型拒絶反応発現率	4%	24%
急性細胞関連型拒絶反応発現率	23%	29%

(8)有害事象

移植前後の有害事象は、成人肝移植患者45例中27例(60%)で認められた。小児肝移植患者2例では有害事象は報告されなかった。

移植前(成人肝移植患者)

移植前の有害事象^{*1}は、10例で20件発現した。2件以上に認められた有害事象は、infusion reaction^{*2}、血小板減少症が各4件、白血球減少症、腎障害、肝酵素上昇が各2件であった。Grade 3以上の有害事象は、Grade 4の術後出血が1件、Grade 3の血小板減少症が3件、肝酵素の上昇が2件、血清ビリルビン値の上昇、下肢浮腫、貧血が各1件であった。

※1：移植前の有害事象のうちリツキシマブと関連のある有害事象は6件、リツキシマブと関連のない有害事象は8件、リツキシマブとの関連が不明の有害事象は6件であった。

※2：2例で4件発現し、発熱2件、一過性低血圧1件、ほてり1件であった。

移植後(成人肝移植患者)

移植後の有害事象^{*3}は、24例で79件発現した。そのうち、2件以上に認められた有害事象^{*4}は、CMV抗原血症が15件、白血球減少症(好中球減少症)が7件、尿路感染症が6件、再発性ウイルス肝炎が5件、CMV感染症、発熱が各4件、細菌性肺炎、貧血、ヘルペスウイルス感染症、出血、拒絶反応が各3件、下痢、胸水、侵襲性真菌感染症、呼吸不全、敗血症が各2件であった。

Grade 3以上の有害事象は、いずれもリツキシマブとの関連が不明又は関連なしで、Grade 5のカテーテル感染、敗血症が各1件、Grade 4の呼吸不全、肺水腫が各1件、Grade 4及びGrade 3の好中球減少症、白血球減少症が各2件、Grade 3の尿路感染症が5件、細菌性肺炎が2件、C型肝炎、pneumocystis jirovecii肺炎、腹膜炎、急性胆管炎、胆管吻合部合併症が各1件であった。

死亡例は10例で、感染症が5例、移植片不全が4例、呼吸不全が1例であった。

※3：移植後の有害事象のうちリツキシマブと関連のある有害事象は5件、リツキシマブとの関連が不明の有害事象は51件、リツキシマブと関連のない有害事象は23件であった。

※4：2件以上に認められた有害事象のうち、リツキシマブと関連のある有害事象は、CMV感染症、CMV抗原陽性血症が各2件、リツキシマブとの関連が不明の有害事象はCMV抗原血症が13件、白血球減少症(好中球減少症)が7件、尿路感染症が6件、ヘルペスウイルス感染症、細菌性肺炎、発熱が各3件、再発性ウイルス肝炎、CMV感染症が各2件であった。

略語：CMV、サイトメガロウイルス

移植前後のリツキシマブと関連のある重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

- ・肝移植、心移植、肺移植、脾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。



小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本移植学会及び日本小腸移植研究会の連携のもとで行われた国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、本邦未承認の薬剤の使用に加え、承認外の用法及び用量で本剤が投与されていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

6 国内使用実態調査 (DSA陽性小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁹⁾

19)上野豪久 他: 移植 56(2): 159-164, 2021(承認時評価資料: 小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全業工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1)目的

DSA陽性の小腸移植患者に対する移植前の脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2)調査方法

日本小腸移植研究会に登録された5施設を対象に、2001年8月から2016年12月までにDSA陽性小腸移植に対し脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)としてリツキシマブを使用した症例の臨床経過を調査した。

(3)調査項目

患者背景、移植臓器の情報、HLAミスマッチ数、移植に関する情報、リツキシマブ投与に関する情報、併用薬剤及び治療に関する情報、DSA検査の実施状況及び検査結果、B細胞数の推移、移植後の成績、ABMR治療後の成績、移植臓器の状態、患者の生存、有害事象 等

(4)対象患者

DSA陽性小腸移植に対し脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)としてリツキシマブを使用した症例1例

(5)臨床経過及び有害事象

年齢 性別	原疾患 [感作歴]	臨床経過	
27歳 女性	ヒルシュブルング病類 縁疾患 [輸血歴] [移植歴 (1回)]	初回移植後 7ヵ月時	急性拒絶反応にてグラフトを摘出。
		再移植 11日前	腸管不全関連肝障害や小腸ストマはなかったが、PRA検査でクラスI抗体(39%)及びクラスII抗体(11.3%)ともに陽性を認めた。
		再移植 10日前	ABMR抑制として抗ヒスタミン剤の前投与後にリツキシマブ(500mg/回)を使用した。
		再移植 当日の移植前	血漿交換を1回行い、daclizumab*を投与した。 [ドナー]脳死下、58歳女性、血液型一致、HLAミスマッチ1、 医学的緊急度1、グラフトの長さ180cm(回盲部を含む)
		再移植後	ドナー末梢血とのB細胞クロスマッチ検査で陽性が確認された。
		再移植後1日目	IVIg(5g/回)を20回投与した。
		再移植後2日目	血漿交換を実施し、リツキシマブ(500mg/回)を再度投与した。 [早期のグラフト病理所見]急性ABMR及び急性TCMRを疑う 所見を認めなかった。
		再移植後約2年間 その後	DSAは認めず、拒絶反応を認めなかった。 数年の間に急性拒絶反応を繰り返し、慢性拒絶反応からグラフト機能不全に陥りグラフト摘出した(生着期間: 2,919日)。 [摘出グラフトの病理診断]慢性拒絶反応 (ABMRの所見は認めなかった)
			静脈栄養を再導入し経過を見ていたが、グラフト摘出後の無腸状態に伴う肝不全、急性膵炎、腹腔内膿瘍などにて死亡した(生存期間: 3,313日)。
			有害事象
			リツキシマブに関連した有害事象は報告されなかった。

略語: ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; IVIG, 静注免疫グロブリン; PRA, パネル反応性抗体; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

※本邦未承認



臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

1 国内臨床第Ⅲ相試験 (腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療)¹²⁾

12) 腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

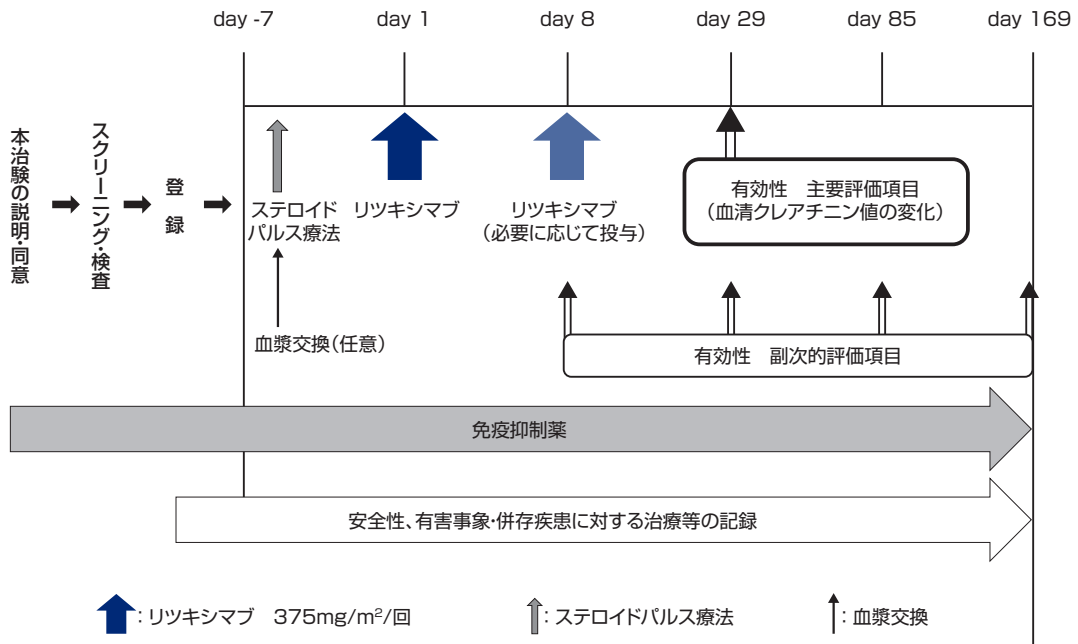
(1) 目的

生体腎移植後又は献腎移植後に発現した抗体関連型拒絶反応(antibody mediated rejection、以下、ABMR)に対するリツキシマブの有用性及び安全性を検討する。

(2) 試験デザイン

本試験は、オープンラベル、非ランダム化、多施設共同、臨床第Ⅲ相試験として実施した。

生体腎移植後又は献腎移植後にABMRを発現した患者に対し、ステロイドパルス療法及び血漿交換を実施するABMR治療後に、リツキシマブ(375mg/m²/回)を1回投与(day 1)し、必要に応じて、初回リツキシマブ投与の1週間後(day 8)に1回追加投与(375mg/m²/回)した。各被験者については、初回リツキシマブ投与日(day 1)から最大6ヵ月後(day 169)まで追跡を行った。



臨床成績

臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療



治験期間中のステロイドパルス療法、血漿交換、及び免疫抑制薬の使用方法は、以下のとおりとした。

●処置方法

薬剤名、治療名	投与量 (点滴静注)	ABMR治療開始日	リツキシマブ投与日 (1回目)	リツキシマブ投与日 (2回目)
		day -7~day -1	day 1	day 8
リツキシマブ	375mg/m ² /回	—	◎	○
ステロイドパルス療法	500mg/日	◎	—	—
血漿交換	—	▲		—

◎：投与、○：条件付き(必要に応じて)投与、▲：任意

I. ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法は、実施医療機関のプロトコルに従い500mg/日を2~3日間、リツキシマブ投与前(day -7~day -1)に実施した。なお、ステロイド剤は実施医療機関における採用医薬品を使用した。

II. 血漿交換

血漿交換は、二重濾過血漿交換法(double filtration plasmapheresis、以下、DFPP)又は全血漿交換(plasma exchange、以下、PEX)をリツキシマブ投与前に実施し、その方法(機器及び手法)は実施医療機関に委ねることとした。血漿交換の実施は、任意とし、治験責任(分担)医師の判断で実施を可能とした。なお、血漿交換は最大2回の実施としたが、ABMRの状態により、治験責任(分担)医師の判断で追加実施を可能とした。

III. 免疫抑制薬

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



(3)対象患者

移植腎病理に関するBanff分類2017³³⁾に基づく病理診断の結果、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された患者(最大解析対象集団：25例、安全性解析対象集団：28例)

主な選択基準

- ABMRを発現した患者又はABMRが疑われリツキシマブの投与が必要であると判断された患者で、以下の1)及び2)に該当する日本人の患者
 - 1)ABMRが発現又はABMRが疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の移植腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値(ABMRが発現又はABMRが疑われた時点より前の「血清クレアチニンの最良値」)より悪化している患者
 - 2)病理診断において、移植腎病理に関するBanff分類2017³³⁾に基づき、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された患者
- 同意取得時の年齢が満16歳以上の患者

主な除外基準

- 生体又は脳死下／心停止下腎移植後に、移植腎病理に関するBanff分類2017³³⁾(1)～3))及び移植腎病理に関するBanff分類2015 Updated³⁴⁾(4)又は5))に基づき、以下の1)から5)のいずれかに該当すると診断された患者
 - 1)補体分解産物C4d(Complement 4d、以下、C4d)staining without evidence of rejection
 - 2)Borderline changes
 - 3)T cell-mediated rejection、以下、TCMR
 - 4)間質線維化及び尿細管萎縮(Interstitial fibrosis and tubular atrophy、以下、IF/TA)
 - 5)Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection
- 登録時の腎生検の実施が困難と判断される患者
- 慢性及び／又は活動性の感染症を認める患者
- Chronic active ABMRと診断された患者で、同意取得から登録までに確認された血清クレアチニン値が2.5mg/dLを超えた患者
- 多臓器移植後にABMRを発現した患者

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; TCMR, T細胞関連型拒絶反応



(4) 評価項目

主要評価項目	初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から1ヵ月後(day 29)時点のABMRに対するリツキシマブの有効性(投与前後の血清クレアチニン値の変化)
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の腎生着率^{*1}及び生存率 ●血清クレアチニン値の推移 ●抗HLA抗体の評価 1つ以上の抗HLA抗体の有無(抗HLA抗体が陽性の被験者数及び割合)／被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移 ●DSAの評価 1つ以上のDSAの有無(DSAが陽性の被験者数及び割合)／被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移 ●抗A／抗B血液型抗体の評価 <p style="text-align: right;">等</p>
追加収集項目	●新たな拒絶反応の発現割合 ^{*2}
安全性評価項目	有害事象

※1：生着の定義：廃絶を認めないこととし、廃絶の定義は、透析に移行又はそれに準じる腎機能の悪化(血清クレアチニン値5.0mg/dL以上)を認めた場合とした。

※2：ABMRの悪化時に追加で収集された情報で、安全性の観点から参考として掲載した。

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

(5) 解析計画

本治験で規定する治療法以外の薬物投与や治療法が選択される可能性、拒絶反応治療の緊急性を考慮し、登録手続きが不可能又は適切に行われぬ可能性などが考えられ、本治験に登録される被験者が限られることが予想された。また、リツキシマブの使用実態調査³⁵⁾から予測されるリツキシマブの投与対象となる患者数、実施医療機関の年間ABMR治療件数及びABMR治療件数が多い実施医療機関又は同時期に実施する「DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾」の実施医療機関を考慮し、各実施医療機関から登録される被験者数を2例程度、また、参加実施医療機関数を10施設程度と見込み、必要被験者数を20例と算出した。

リツキシマブが1回以上投与され、病理中央診断の結果、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された、全ての被験者の集団を最大解析対象集団(Full analysis set : FAS)とし、有効性の解析が行われた。

各評価項目の検定方法は以下のとおりであった。

評価項目	検定方法
主要評価項目	有効性の達成基準は50%に設定した。
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●腎生着率及び生存率は、初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の累積腎生着率及び累積生存率を算出した。また、Greenwood公式を用いて、累積腎生着率及び累積生存率の両側95%信頼区間を算出した。 ●規定Visit^{*3}ごと及び最悪値(ABMR治療開始日からリツキシマブ投与開始前)の血清クレアチニン値、及び規定Visit^{*3}における治験薬投与開始日からの変化量の要約統計量を算出した。さらに、平均値と標準偏差を図示した推移図を作成した。 ●抗HLA抗体の評価、DSAの評価、抗A／抗B血液型抗体の評価は、規定Visit^{*4}ごとに要約統計量を算出した。
追加収集項目	●新たな拒絶反応の発現割合は、新たに発現した拒絶反応の発現例数と発現割合、及び病理分類ごとの発現例数と発現割合について算出した。

※3：規定Visit：登録時、ABMR治療開始日、治験薬投与開始日、投与1週間後、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後、投与6ヵ月後

※4：登録時、投与1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後

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

リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団(Safety analysis set : SAS)とし、安全性の解析が行われた。



●患者背景

1) 主な患者背景及び原疾患 (FAS)

項目	分類/統計量	値又は被験者数(割合) (n=25)
登録時身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.7(9.7)
	中央値(最小値, 最大値)	167.0(143, 180)
登録時体重(kg)	平均値(標準偏差)	64.0(10.6)
	中央値(最小値, 最大値)	66.0(45, 87)
リツキシマブ規定投与量(mg/回)	平均値(標準偏差)	640.2(65.1)
	中央値(最小値, 最大値)	653.0(506, 745)
同意取得時年齢(歳)	平均値(標準偏差)	43.8(13.8)
	中央値(最小値, 最大値)	45.0(19, 71)
性別	男	15(60.0%)
	女	10(40.0%)
ABO血液型	A	7(28.0%)
	B	8(32.0%)
	O	8(32.0%)
	AB	2(8.0%)
Rh血液型	-	1(4.0%)
	+	24(96.0%)
既存疾患	有	10(40.0%)
	無	15(60.0%)
併存疾患	有	25(100.0%)
	無	0(0.0%)
原疾患*	IgA腎症	9(36.0%)
	腎硬化症	2(8.0%)
	巣状分節性糸球体硬化症	2(8.0%)
	慢性糸球体腎炎	2(8.0%)
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1(4.0%)
	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1(4.0%)
	腎形成不全	1(4.0%)
	先天性嚢胞性腎疾患	1(4.0%)
	糖尿病性腎症	1(4.0%)
	尿路閉塞	1(4.0%)
	不明	4(16.0%)

* : MedDRA/J Ver24.0基本語(PT)



2) ABMRに関する背景情報 (FAS)

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

*1 : 移植腎病理に関するBanff分類2017³³⁾に従い診断。病理中央診断の結果。

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

略語 : ABMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, 補体分解産物C4d; IF/TA, 間質線維化及び尿管萎縮; TCMR, T細胞関連型拒絶反応



3) HLA抗原型の種類(FAS)

HLA分類		被験者数(割合) (n=25)
A	A11	6 (24.0%)
	A2	11 (44.0%)
	A24	12 (48.0%)
	A26	8 (32.0%)
	A3	1 (4.0%)
	A31	3 (12.0%)
	A33	5 (20.0%)
B	B35	5 (20.0%)
	B3901	1 (4.0%)
	B44	7 (28.0%)
	B46	3 (12.0%)
	B48	1 (4.0%)
	B51	2 (8.0%)
	B5102	1 (4.0%)
	B52	2 (8.0%)
	B54	5 (20.0%)
	B55	1 (4.0%)
	B56	1 (4.0%)
	B58	1 (4.0%)
	B59	3 (12.0%)
	B60	3 (12.0%)
	B61	5 (20.0%)
B62	3 (12.0%)	
B7	3 (12.0%)	

略語：HLA, ヒト白血球抗原

HLA分類		被験者数(割合) (n=25)
C	Cw1	10 (40.0%)
	Cw10	6 (24.0%)
	Cw12	3 (12.0%)
	Cw14	8 (32.0%)
	Cw15	3 (12.0%)
	Cw4	1 (4.0%)
	Cw5	1 (4.0%)
	Cw7	6 (24.0%)
	Cw8	4 (16.0%)
DR	Cw9	6 (24.0%)
	DR1	2 (8.0%)
	DR12	2 (8.0%)
	DR13	7 (28.0%)
	DR14	9 (36.0%)
	DR15	3 (12.0%)
	DR4	10 (40.0%)
	DR8	5 (20.0%)
	DR9	6 (24.0%)
DR345	DR51	3 (12.0%)
	DR52	14 (56.0%)
	DR53	13 (52.0%)
DQ	DQ4	8 (32.0%)
	DQ5	9 (36.0%)
	DQ6	11 (44.0%)
	DQ7	3 (12.0%)
	DQ8	4 (16.0%)
	DQ9	7 (28.0%)

4) 登録時にDSA陽性を認めた被験者の割合(FAS)

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

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原



●投与状況

1) リツキシマブの投与状況(FAS)

FASの25例中24例でリツキシマブが1回(day 1)投与され、残りの1例では、血清クレアチニン値の低下が不十分であったため1回目投与(day 1)の1週間後にリツキシマブの2回目投与(day 8)が行われた。

項目	分類	被験者数(割合)	
		リツキシマブ投与開始日 (n=25)	投与1週間後 (n=1)
投与完了状況	規定投与量の投与完了	25(100.0%)	1(100.0%)
	規定投与量の投与未完了	0(0.0%)	0(0.0%)
投与状況	規定通り*1	18(72.0%)	1(100.0%)
	規定外*2	7(28.0%)	0(0.0%)

*1：当該Visitの間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者。

*2：有害事象等の発現により投与速度が維持された被験者が3例、減速された被験者が2例、一時中断された被験者が2例であった。

2) ステロイドパルス療法の実施状況(FAS)

項目	分類/統計量	値又は被験者数(割合) (n=25)
実施・未実施	実施	25(100.0%)
	未実施	0(0.0%)
薬剤の種類*1	メチルプレドニゾン	25(100.0%)
	その他	0(0.0%)
実施日数	2日間	8(32.0%)
	3日間	17(68.0%)
	その他	0(0.0%)
メチルプレドニゾン総投与量(mg)	平均値(標準偏差)	1340.0(238.0)
	中央値(最小値, 最大値)	1500(1000, 1500)
テーパリングの有無*1	有	4(16.0%)
	無	21(84.0%)

*1：ステロイドパルス療法実施被験者から算出。

3) 血漿交換の実施状況(FAS)

実施時期	統計量	被験者数(割合) (n=25)
リツキシマブ投与前	未実施	12(48.0%)
	1回	0(0.0%)
	2回	13(52.0%)
	3回以上	0(0.0%)
リツキシマブ投与後	未実施	24(96.0%)
	1回	0(0.0%)
	2回	0(0.0%)
	3回	0(0.0%)
	4回	0(0.0%)
	5回以上	1(4.0%)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

(効能共通)

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。

・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。

(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。



(6)有効性

1)初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から1ヵ月後(day 29)時点のABMRに対するリツキシマブの有効性(投与前後の血清クレアチニン値の変化)(主要評価項目)

リツキシマブ投与開始から1ヵ月後時点で血清クレアチニン値が最悪値以下となった被験者の割合は76.0%(19例/25例、95%信頼区間：54.9%、90.6%)であり、有効性の達成基準である50%を上回った。

●リツキシマブ投与前後の血清クレアチニン値の変化(FAS)

項目	分類	被験者数(割合) (n=25)	95%信頼区間*1
初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から1ヵ月後(day 29)時点の血清クレアチニン値がABMR治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合	最悪値以下となった被験者	19 (76.0%)	[54.9%; 90.6%]
	最悪値を超えた被験者	6 (24.0%)	[9.4%; 45.1%]

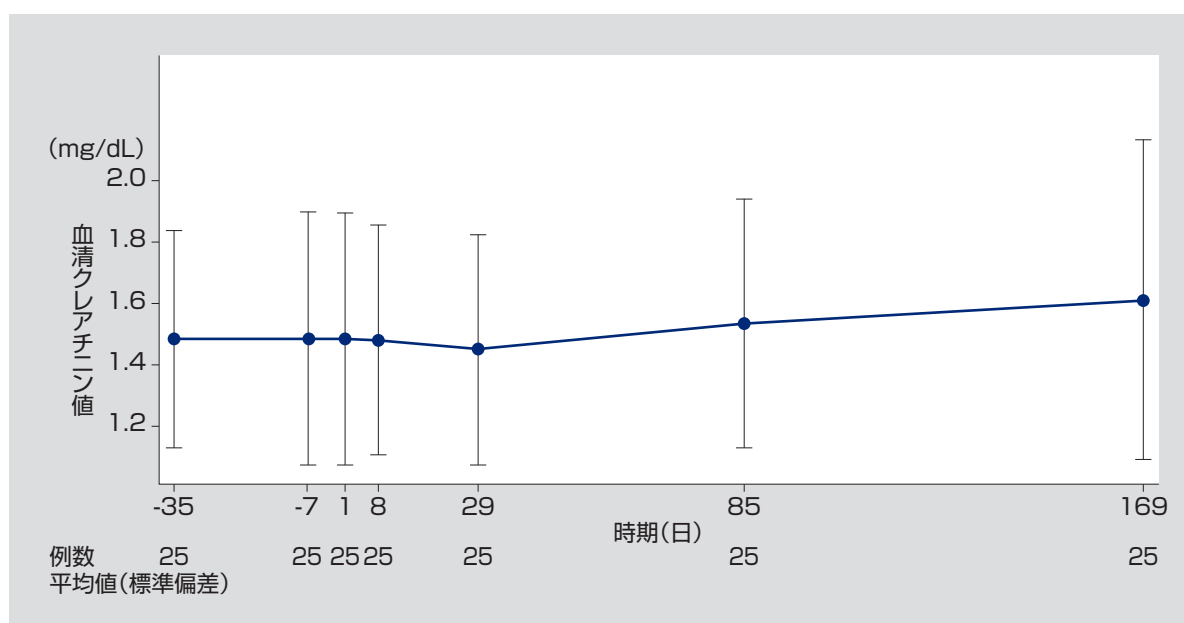
*1：Clopper-Pearson
略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応

2)血清クレアチニン値の推移(副次的評価項目)

血清クレアチニン値は、最悪値(1.557±0.454mg/dL)又は登録時(1.484±0.357mg/dL)から投与1ヵ月後に最低値(1.450±0.378mg/dL)を示したが、投与3ヵ月後以降の血清クレアチニン値は投与3ヵ月後が1.534±0.406mg/dL、投与6ヵ月後が1.612±0.521mg/dLであった。

●血清クレアチニン値の推移(FAS n=25)

Visit	平均値(標準偏差) (mg/dL)
最悪値(治験薬投与開始前)	1.557(0.454)
登録時	1.484(0.357)
ABMR治療開始日	1.487(0.413)
リツキシマブ投与開始日	1.484(0.412)
投与1週間後	1.482(0.375)
投与1ヵ月後	1.450(0.378)
投与3ヵ月後	1.534(0.406)
投与6ヵ月後	1.612(0.521)





3) 初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の腎生着率及び生存率(副次的評価項目)

投与1ヵ月後、投与3ヵ月後、投与6ヵ月後の腎生着率及び生存率はいずれも100%であった。

● 累積腎生着率及び累積生存率(FAS)

項目	Visit	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)
累積腎生着率 (n=25)	割合	100.0%	100.0%	100.0%
	95%信頼区間*1	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]
累積生存率 (n=25)	割合	100.0%	100.0%	100.0%
	95%信頼区間*1	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]

*1 : Greenwood の公式に基づく

4) 抗HLA抗体の評価(副次的評価項目)

I. 1つ以上の抗HLA抗体の有無(抗HLA抗体が陽性の被験者数及び割合)(副次的評価項目)

1つ以上の抗HLA抗体の有無(抗HLA抗体が陽性の被験者数及び割合)及びClass別、抗原型別の抗HLA抗体が陽性の被験者数及び割合の推移は以下に示すとおりであった。

● 1つ以上の抗HLA抗体の有無(抗HLA抗体が陽性*1の被験者数及び割合)(FAS)

分類	Visit / 被験者数(割合)					
	登録時	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)		
n	25	25	25	25		
抗HLA抗体	陽性	25(100.0%)	25(100.0%)	25(100.0%)	25(100.0%)	
	陰性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Class I	陽性	20 (80.0%)	17 (68.0%)	18 (72.0%)	18 (72.0%)	
	陰性	5 (20.0%)	8 (32.0%)	7 (28.0%)	7 (28.0%)	
Class II	陽性	23 (92.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	22 (88.0%)	
	陰性	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)	
Class I	HLA-A	陽性	8 (32.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)
		陰性	17 (68.0%)	20 (80.0%)	20 (80.0%)	20 (80.0%)
	HLA-B	陽性	15 (60.0%)	10 (40.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
		陰性	10 (40.0%)	15 (60.0%)	14 (56.0%)	14 (56.0%)
	HLA-C	陽性	11 (44.0%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)
		陰性	14 (56.0%)	15 (60.0%)	13 (52.0%)	14 (56.0%)
Class II	HLA-DR	陽性	13 (52.0%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)	11 (44.0%)
		陰性	12 (48.0%)	13 (52.0%)	14 (56.0%)	14 (56.0%)
	HLA-DQ	陽性	22 (88.0%)	21 (84.0%)	20 (80.0%)	19 (76.0%)
		陰性	3 (12.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)

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

略語 : HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



II. 被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移(副次的評価項目)

被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数、被験者1例あたりのClass別、抗原型別の抗HLA抗体の陽性数の推移は以下に示すとおりであった。

●被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数の推移(FAS)

分類	Visit / 被験者1例あたりの抗HLA抗体の陽性数 ^{*1,*2}			
	登録時	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)
n	25	25	25	25
抗HLA抗体	10.6(8.5)	7.9(6.0)	8.3(6.8)	7.5(5.8)
	8.0(2, 38)	6.0(1, 23)	6.0(1, 28)	6.0(1, 24)
Class I	5.3(7.7)	3.3(5.1)	3.8(5.9)	3.4(5.3)
	3.0(0, 30)	1.0(0, 22)	2.0(0, 24)	2.0(0, 24)
HLA-A	0.8(1.8)	0.5(1.3)	0.5(1.3)	0.5(1.3)
	0.0(0, 8)	0.0(0, 6)	0.0(0, 6)	0.0(0, 6)
HLA-B	3.2(6.0)	2.0(4.2)	2.2(4.7)	2.0(4.3)
	1.0(0, 23)	0.0(0, 16)	0.0(0, 17)	0.0(0, 17)
HLA-C	1.3(1.9)	0.8(1.3)	1.1(1.5)	0.9(1.2)
	0.0(0, 7)	0.0(0, 4)	0.0(0, 5)	0.0(0, 4)
Class II	5.2(3.7)	4.6(3.7)	4.5(3.6)	4.1(3.3)
	4.0(0, 15)	4.0(0, 15)	4.0(0, 15)	4.0(0, 12)
HLA-DR	1.5(2.5)	1.2(2.3)	1.1(2.2)	0.9(1.7)
	1.0(0, 9)	0.0(0, 9)	0.0(0, 9)	0.0(0, 6)
HLA-DQ	3.8(2.5)	3.4(2.7)	3.4(2.6)	3.2(2.7)
	4.0(0, 9)	3.0(0, 9)	3.0(0, 9)	3.0(0, 9)

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

*2：上段：平均値(標準偏差)、下段：中央値(最小値, 最大値)

略語：HLA, ヒト白血球抗原; nMFI, 標準化平均蛍光強度



5) DSAの評価(副次的評価項目)

I. 1つ以上のDSAの有無(DSAが陽性の被験者数及び割合)(副次的評価項目)

1つ以上のDSAの有無(DSAが陽性の被験者数及び割合)及びClass別、抗原型別のDSAが陽性の被験者数及び割合の推移は以下に示すとおりであった。DSA陽性の被験者数は登録時の24例から投与1ヵ月後及び投与3ヵ月後に23例となり、投与6ヵ月後に21例となった。

●1つ以上のDSAの有無(DSAが陽性*1の被験者数及び割合)(FAS)

分類		Visit / 被験者数(割合)				
		登録時	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)	
n		25	25	25	25	
DSA	陽性	24 (96.0%)	23 (92.0%)	23 (92.0%)	21 (84.0%)	
	陰性	1 (4.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	
Class I	陽性	4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	
	陰性	21 (84.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)	
Class II	陽性	21 (84.0%)	21 (84.0%)	21 (84.0%)	19 (76.0%)	
	陰性	4 (16.0%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	
Class I	A	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
		陰性	25(100.0%)	25(100.0%)	25(100.0%)	25(100.0%)
	B	陽性	4 (16.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)
		陰性	21 (84.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)	22 (88.0%)
	C	陽性	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
		陰性	24 (96.0%)	25(100.0%)	24 (96.0%)	25(100.0%)
Class II	DR	陽性	11 (44.0%)	10 (40.0%)	9 (36.0%)	9 (36.0%)
		陰性	14 (56.0%)	15 (60.0%)	16 (64.0%)	16 (64.0%)
	DQ	陽性	15 (60.0%)	14 (56.0%)	13 (52.0%)	11 (44.0%)
		陰性	10 (40.0%)	11 (44.0%)	12 (48.0%)	14 (56.0%)

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

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度



II. 被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移(副次的評価項目)

被験者1例あたりのDSAの陽性数、被験者1例あたりのClass別、抗原型別のDSAの陽性数の推移は以下に示すとおりであった。

●被験者1例あたりのDSAの陽性数の推移(FAS)

分類	Visit / 被験者1例あたりのDSAの陽性数 ^{*1,*2}			
	登録時	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)
n	25	25	25	25
DSA	1.4(0.9)	1.2(0.6)	1.2(0.7)	1.0(0.7)
	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)
Class I	0.2(0.5)	0.1(0.3)	0.2(0.5)	0.1(0.3)
	0.0(0, 2)	0.0(0, 1)	0.0(0, 2)	0.0(0, 1)
HLA-A	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
	0.0(0, 0)	0.0(0, 0)	0.0(0, 0)	0.0(0, 0)
HLA-B	0.2(0.4)	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.1(0.3)
	0.0(0, 1)	0.0(0, 1)	0.0(0, 1)	0.0(0, 1)
HLA-C	0.0(0.2)	0.0(0.0)	0.0(0.2)	0.0(0.0)
	0.0(0, 1)	0.0(0, 0)	0.0(0, 1)	0.0(0, 0)
Class II	1.2(0.9)	1.1(0.7)	1.0(0.6)	0.9(0.7)
	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)
HLA-DR	0.5(0.6)	0.4(0.5)	0.4(0.5)	0.4(0.5)
	0.0(0, 2)	0.0(0, 1)	0.0(0, 1)	0.0(0, 1)
HLA-DQ	0.8(0.7)	0.7(0.7)	0.6(0.7)	0.6(0.7)
	1.0(0, 2)	1.0(0, 2)	1.0(0, 2)	0.0(0, 2)

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

*2 : 上段 : 平均値(標準偏差)、下段 : 中央値(最小値, 最大値)
略語 : DSA, 抗ドナー特異的抗体; nMFI, 標準化平均蛍光強度



6) 抗A／抗B血液型抗体の評価(副次的評価項目)

ABO血液型不適合移植であることが確認された4例及びレシピエントとドナーの血液型の組み合わせが不明であった1例について、血液型不適合移植例のIgM及びIgGの抗A抗体価及び抗B抗体価の推移は以下に示すとおりであった。なお、レシピエントとドナーの血液型の組み合わせが不明例においては抗A抗体を認めなかったため、記載していない。

● 抗A／抗B血液型抗体の推移(血液型不適合)(FAS)

項目	Visit	n	分類 / 被験者数(割合)							
			64倍	32倍	16倍	8倍	4倍	2倍	1倍	1倍以下
IgM-抗A 抗体価	登録時	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
IgG-抗A 抗体価	登録時	4	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	3	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	3	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IgM-抗B 抗体価	登録時	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
IgG-抗B 抗体価	登録時	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	2	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

略語：IgG, 免疫グロブリンG; IgM, 免疫グロブリンM



●抗B血液型抗体推移(血液型の組み合わせが不明)(FAS)

項目	Visit	n	分類 / 被験者数(割合)							
			64倍	32倍	16倍	8倍	4倍	2倍	1倍	1倍以下
IgM-抗B抗体価	登録時	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IgG-抗B抗体価	登録時	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与1ヵ月後 (day 29)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与3ヵ月後 (day 85)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与6ヵ月後 (day 169)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

略語：IgG, 免疫グロブリンG; IgM, 免疫グロブリンM

7)新たな拒絶反応の発現割合(追加収集項目)(参考)

評価項目ではないが、本試験の対象となるABMRの悪化時に追加で収集された情報として新たな拒絶反応発現割合を以下に示す。治験期間中に新たな拒絶反応を認めたと報告された被験者は25例中2例(8.0%)であり、本試験の対象となるchronic active ABMRが1例、未検査が1例であった。

●新たな拒絶反応の発現割合(FAS)

分類		被験者数(割合)
拒絶反応の発現 (n=25)	無	23(92.0%)
	有	2 (8.0%)
病理分類 (n=25)	Active ABMR	0 (0.0%)
	Chronic active ABMR	1 (4.0%)
	C4d staining without evidence of rejection	0 (0.0%)
	Borderline changes	0 (0.0%)
	TCMR	0 (0.0%)
	Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)	0 (0.0%)
	Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection	0 (0.0%)
	未検査	1 (4.0%)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, 補体分解産物C4d; IF/TA, 間質線維化及び尿管萎縮; TCMR, T細胞関連型拒絶反応



(7)有害事象

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された28例を安全性の解析対象(SAS)とした。

	被験者数(割合) (n=28)	
有害事象	22(78.6)	
5%以上の被験者に発現した有害事象	口腔咽頭不快感	7(25.0%)
	下痢	3(10.7%)
	上咽頭炎	3(10.7%)
	アレルギー性鼻炎	3(10.7%)
	口内炎	2 (7.1%)
	結膜炎	2 (7.1%)
	膀胱炎	2 (7.1%)
	発疹	2 (7.1%)
	皮下出血	2 (7.1%)
Grade 3以上の有害事象	4(14.3)	
内訳	膀胱炎	1 (3.6%)
	腎性貧血	1 (3.6%)
	発熱性好中球減少症	1 (3.6%)
	透析関連合併症	1 (3.6%)
	好中球数減少	1 (3.6%)
重篤な有害事象	1 (3.6)	
内訳	透析関連合併症	1 (3.6%)
投与中止に至った有害事象	0	
死亡	0	

MedDRA/J Ver24.0の基本語(PT)にて表記した。



肝移植、心移植、肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内特定臨床研究の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

2 国内特定臨床研究 (肝、心、肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療)²⁰⁾

20) Egawa H et al: 移植 58(1): 43-57, 2023

(承認時評価資料：肝、心、肺、脾移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内特定臨床研究)

(1) 目的

DSA又は抗HLA抗体陽性患者で腎臓以外の臓器移植後に発現したABMRの治療におけるリツキシマブの有効性と安全性を明らかにする。

(2) 試験デザイン

2018年3月から2020年6月にかけて脳死臓器移植が可能な施設で腎臓以外の臓器移植を行う31施設において、前方視的、単一アーム、多施設共同の特定臨床研究として実施された。

リツキシマブを含むABMR治療を行い、6ヵ月間、有効性及び安全性のモニタリングを実施した。

リツキシマブは、1回量375mg/m²がABMR診断後ただちに単回投与された。なお、患者の全身状態に応じた減量、B細胞数や患者の免疫抑制状態に応じた1回追加投与も可能とした。前投与として、解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン500mg又はイブプロフェン200mg)及び抗ヒスタミン薬(ジフェンヒドラミン塩酸塩30mg又はクロルフェニラミン α -マレイン酸塩2mg)をリツキシマブ点滴静注前に投与した。

リツキシマブ以外の併用治療又は薬剤は、各施設のプロトコルに従って、又は治験担当医師の裁量で投与した。

(3) 対象患者

肝臓、心臓、脾臓、脾臓、小腸、又は肺の移植後にDSA又は抗HLA抗体によりABMRを発症した患者をABMR治療コホートとした(活動性感染症又は活動性悪性腫瘍を有する患者は除外)。

移植臓器ごとに、以下に基づきABMRと診断した。

移植臓器	診断項目
肝臓	移植肝病理に関するBanff分類2016 ³⁶⁾ に基づく、肝機能障害の兆候、内皮炎の病理学的診断、及び/又は他の原因に起因しないC4d陽性又はDSA陽性所見
心臓	移植心病理に関するBanff分類2015 ³⁷⁾ に基づき、超音波検査によって確認された心機能不全、毛細血管内皮障害の病理学的診断、及び/又は他の原因に起因しないCD68/C4d陽性又はDSA陽性所見
脾臓	血清アミラーゼ及び/又は血清リパーゼの上昇、DSA陽性所見、及び自己免疫性脾炎に該当しないこと
脾臓	DSA陽性所見及び血清C-ペプチド(CPR)低値
小腸	うっ血、血管炎、上皮脱落及び/又は微小血栓又はDSA陽性所見
肺	呼吸機能の低下、内皮炎の病理学的診断及び/又は他の原因に起因しないC4d陽性又はDSA陽性所見

(4) 評価項目

ABMR又はTCMRの発現、生存、移植片の生着、移植片の機能、有害事象 等

(5) 解析計画

症例ごとの結果を要約した。



●患者背景

		ABMR治療コホート(n=5)
女性／男性		2/3
登録時年齢(歳)	平均	43.8
	中央値(最小値-最大値)	45 (21-57)
移植歴		0
輸血歴	有	4
	無	1
	不明	0
妊娠歴		1
移植臓器*1	心臓	2
	肝臓	2
	膵臓	—
	肺	1
ドナー	脳死ドナー	3
	生体ドナー	2
	親子	1
	配偶者	1

*1：膵臓移植又は小腸移植の待機患者は、登録されなかった。

(6)リツキシマブの投与状況及び臨床効果

本試験に登録された、ABMR治療コホート5例(心移植患者2例、肝移植患者2例、肺移植患者1例)のリツキシマブの投与状況や移植の実施状況、臨床効果は以下に示すとおりであった。

慢性ABMRの心移植患者2例は、リツキシマブを含むABMR治療後に、顕著なDSAの低下や心機能症状の改善は認めず、最終観察時点まで心機能が維持された。慢性ABMRの肝移植患者1例は、リツキシマブ投与によりPRAのクラスII抗体陰性化や顕著なDSA低下、肝機能症状の改善は認めなかった。本症例は、最終観察終了後に再肝移植を実施した。急性ABMR肝移植患者1例は、DSAが陰性化し、肝機能マーカーとなる臨床検査値の改善も認めた。肺移植患者1例は、リツキシマブを含むABMR治療後に回復傾向を認め、ABMRが改善したと判断されたが、投与3ヵ月後にDSAのMFIの上昇と移植臓器の機能低下を認め、ABMRの再発(A3、中程度)と診断、再発から3ヵ月後に移植片の廃絶と死亡を認めた。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; MFI, 平均蛍光強度; PRA, パネル反応性抗体

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

〈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。



● リツキシマブの投与状況及び臨床効果

患者	R-HE-01	R-HE-02
移植臓器	心臓	心臓
性別	男性	男性
登録時年齢(歳)	21	40
原疾患	拡張型心筋症	拘束型心筋症
移植歴	無	無
輸血歴	有	有
妊娠歴	該当しない	該当しない
ドナー	脳死	脳死
ABO血液型の組合せ	適合	一致
拒絶反応	慢性ABMR	慢性ABMR
移植日から拒絶反応の診断までの期間	6,636日 (18.2年)	4,166日 (11.4年)
リツキシマブの投与量 (体表面積あたりの理論的投与量)	600mg×1回 (546mg)	660mg×1回 (661mg)
拒絶反応診断日(day 0)からリツキシマブ投与までの期間	Day 44	Day 48
併用療法、併用治療*1	mTOR, CCs, IVIG	CNI, mTOR, MMF
拒絶反応治療後のDSA又は抗HLA抗体*2	治療前から不変	陰性
リツキシマブ投与日(day 0)を基準とした拒絶反応の状態	未回復 (day 147)	未回復 (day 187)
リツキシマブ投与後3ヵ月時点/投与後6ヵ月時点の新たなABMRの発現	無/無	無/無
リツキシマブ投与後3ヵ月時点/投与後6ヵ月時点の新たなTCMRの発現	無/無	無/無
リツキシマブ投与後3ヵ月時点/投与後6ヵ月時点の生存	生存/生存	生存/生存
リツキシマブ投与後3ヵ月時点/投与後6ヵ月時点の移植片の生着	生着/生着	生着/生着
リツキシマブ投与前/投与後6ヵ月時点の移植片の機能	LVDd : 46/48 LVDs : 35/37 LVEF : 47/49 Wall motion : 低下/低下	LVDd : 36/39 LVDs : 25/23 LVEF : 59/59 Wall motion : 正常/正常
病理診断*3 リツキシマブ投与前 (リツキシマブ投与日[day 0]を基準とした場合)	AMR1, C4d陰性 (day -43)	—
病理診断*3 リツキシマブ投与後 (リツキシマブ投与日[day 0]を基準とした場合)	ABMRO, C4d陰性 (day 147)	Day 83 : ISHLT IB様骨髄球浸潤、 間質区画における 軽度のびまん性リンパ球浸潤、 心筋損傷なし、 C3d陽性浸潤細胞が大部分、 CD20陽性細胞わずか、 C4d陽性細胞なし Day 187 : Day 83と同様、 C3d陰性、C4d陰性

6. 用法及び用量(抜粋)
 〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
 〈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。

エベロリムスの効能又は効果：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(心移植、腎移植、肝移植)

タクロリムスの効能又は効果(抜粋)：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)

シクロスポリンの効能又は効果(抜粋)：
 ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植) ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果(抜粋)：○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) ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制



●リツキシマブの投与状況及び臨床効果

(つづき)

患者	R-LI-01	R-LI-02	R-LU-01
移植臓器	肝臓	肝臓	肺
性別	女性	女性	男性
登録時年齢(歳)	45	57	56
原疾患	胆道閉鎖症	アルコール性肝硬変	強皮症関連間質性肺炎
移植歴	無	無	無
輸血歴	有	有	無
妊娠歴	無	有	不明
ドナー	生体	生体	脳死
ABO血液型の組合せ	適合	一致	一致
拒絶反応	慢性ABMR	急性ABMR	急性ABMR
移植日から拒絶反応の診断までの期間	4,912日 (13.5年)	12日	580日(1.6年)
リツキシマブの投与量 (体表面積あたりの理論的投与量)	663mg×1回 (663mg)	600mg×1回 (561mg)	660mg×1回 (691mg)
拒絶反応診断日(day 0)からリツキシマブ投与までの期間	Day 45	Day 1	Day 19
併用療法、併用治療*1	未決定	CNI、MMF、CCs	CNI、MMF、CCs、 IVIG、血漿交換
拒絶反応治療後のDSA又は抗HLA抗体*2	陰性	陰性	治療前から不変
リツキシマブ投与日(day 0)を基準とした拒絶反応の状態	未回復 (day 222)	完全治癒 (day 5)	回復 (day 8)
リツキシマブ投与後3ヵ月時点／投与後6ヵ月時点の新たなABMRの発現	無／無	無／無	無／無
リツキシマブ投与後3ヵ月時点／投与後6ヵ月時点の新たなTCMRの発現	無／無	無／無	無／無
リツキシマブ投与後3ヵ月時点／投与後6ヵ月時点の生存	生存／生存	生存／生存	生存／死亡
リツキシマブ投与後3ヵ月時点／投与後6ヵ月時点の移植片の生着	生着／廃絶*4	生着／生着	生着／廃絶
リツキシマブ投与前／投与後6ヵ月時点の移植片の機能	AST：34／27 γ-GTP：62／58 T-Bil：5.5／5.5	AST：37／24 γ-GTP：226／91 T-Bil：5／0.7	PaO ₂ (Torr)：79.4／— FEV1：2310／2190 FVC：2880／2670
病理診断*3 リツキシマブ投与前 (リツキシマブ投与日[day 0]を基準とした場合)	門脈領域の一部で C4d陽性 (day -50)	RA1スコアは P2B1v2、 C4dは強陽性 (day -5)	C4d陽性(気管支壁の 小血管の内皮炎)、 A3 B1R、 C 疑わしい、 D 特定されない (day -28)
病理診断*3 リツキシマブ投与後 (リツキシマブ投与日[day 0]を基準とした場合)	未検査	未検査	未検査

*1：拒絶反応発現後に開始された薬剤又は治療を含む。

*2：組織適合性検査(CDCXM、FCXM、PRA、ICFAを含む)が陰性となった場合、又はSAB検査でMFIが低下した場合を「陰性」とした。

*3：肝臓は、移植肝病理に関するBanff分類2016³⁶⁾、心臓は移植心病理に関するBanff分類2015³⁷⁾にて、脾臓及び肺は生検に伴う重大な副作用の懸念から臨床症状に基づき、それぞれABMRの診断が行われた。

*4：移植片喪失後に移植を繰り返した。

略語：ABMR、抗体関連型拒絶反応；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(IU/L)；CCs、副腎皮質ホルモン剤；CDCXM、補体依存性細胞傷害クロスマッチ；CNI、カルシニューリン阻害剤(タクロリムス、シクロスポリンなど)；DSA、抗ドナー特異的抗体；FCXM、フローサイトメトリークロスマッチ；FEV1、1秒量(mL)；FVC、努力肺活量(mL)；γ-GTP、γ-グルタミルトランスアミナーゼ(IU/L)；HLA、ヒト白血球抗原；ICFA、immunocomplex capture fluorescence analysis；ISHLT、国際心肺移植学会；IVIG、静注免疫グロブリン；LVDd、左室拡張末期径(mm)；LVDs、左室収縮末期径(mm)；LVEF、左室駆出率(%)；MFI、平均蛍光強度；MMF、ミコフェノール酸 モフェチル；mTOR、mTOR阻害剤；PRA、パネル反応性抗体；SAB、単一抗原ビーズアッセイ；T-Bil、総ビリルビン(mg/dL)；TCMR、T細胞関連型拒絶反応；Wall motion、壁運動



(7)有害事象

本試験に登録されたABMR治療コホート5例において、有害事象は3例(60%)で8件、副作用は3例で5件発現し、副作用の内訳はサイトメガロウイルス血症が2例(40%)、腹水、腎機能障害、発熱が各1例であった。

重篤な有害事象は、菌血症(Grade 4)*、腎機能障害(Grade 4)*、慢性移植肺機能不全(Grade 5)が各1例で、いずれもリツキシマブとの因果関係は否定された。慢性移植肺機能不全の症例は再移植を登録したが待機中に死亡した。

※：同一症例

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報の詳細は電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。



肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載しています。なお、本剤の肝移植患者を対象とした国内臨床試験は実施されていません。

3 国内使用実態調査 (肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療)^{13, 68)}

68)「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」 から引用
(全業工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

13) Sakamoto S et al: Hepatol Res 51(9): 990-999, 2021
(承認時評価資料：肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全業工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1) 目的

肝移植後のABMRの治療としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2) 調査方法

2001年8月から2016年12月までに肝移植を実施した肝移植施設61施設に対し、ABMRの治療としてのリツキシマブの使用について多施設共同、後ろ向き調査として実施した。

(3) 対象患者

2001年8月から2016年12月までに肝移植後のABMRの治療を受けた患者81例のうち、肝移植患者(小児5例、成人8例)

移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応)としてリツキシマブを投与された患者はいなかったが、各施設の免疫抑制プロトコルに従って行われた。また、クロスマッチ陽性患者において、小児患者、成人患者共に、既存DSA陽性の患者はいなかった。

● 患者背景(小児)

小児患者	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
年齢/性別	8歳/男性	1歳/男性	1歳/女性	0歳/女性	5歳/男性
原疾患	移植片の廃絶*1	胆道閉鎖症	胆道閉鎖症	胆道閉鎖症	急性肝不全
移植前の輸血	有	無	不明	有	有
患者の状態	ICU	入院	ICU	入院	ICU
PELDスコア	28	7	27	12	8
ドナー	脳死/心肺停止ドナー(男性)	生体ドナー(祖父)	生体ドナー(父)	生体ドナー(父)	生体ドナー(祖母)
ドナー年齢	50代*2	60歳	48歳	43歳	62歳
移植片	左葉外側区域	左葉外側区域	左葉外側区域	左葉外側区域	左葉
XM検査	陽性(B細胞)*3	陰性	陰性	陽性(B細胞)*4	陰性

*1：元々の肝疾患は初回肝移植時の急性肝不全で、その後2回の再移植を受けた。

*2：脳死/心肺停止ドナーの詳細は本邦では開示が認められていない。

*3：補体依存性細胞傷害性クロスマッチ

*4：フローサイトメトリッククロスマッチ

略語：ICU, 集中治療室; PELD, pediatric end-stage liver disease; XM, クロスマッチ

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。

●患者背景(成人)

成人患者	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8
年齢/性別	51歳/女性	60歳/女性	50歳/女性	42歳/男性	47歳/女性	61歳/女性	65歳/女性	68歳/女性
原疾患	アルコール性肝炎	C型肝炎ウイルス	原発性胆汁性胆管炎	家族性アミロイドポリニューロパチー	C型肝炎ウイルス	C型肝炎ウイルス	C型肝炎ウイルス	自己免疫性肝炎
移植前の輸血	有	無	有	有	有	有	有	有
患者の状態	入院	ICU	自宅	自宅	自宅	自宅	自宅	入院
MELDスコア	30	25	16	7	8	12	16	24
ドナー	生体ドナー(配偶者)	生体ドナー(息子)	生体ドナー(娘)	生体ドナー(配偶者)	生体ドナー(息子)	脳死/心肺停止ドナー(男性)	生体ドナー(息子)	生体ドナー(兄弟)
ドナー年齢	52歳	37歳	22歳	38歳	20歳	20代*1	36歳	63歳
移植片	右葉	左葉	右葉	左葉	左葉	全肝	左葉	左葉
XM検査	n/m	n/m	陽性(T細胞)	陰性	陰性	陽性(T細胞)	陰性	陽性(T細胞)

*1：脳死/心肺停止ドナーの詳細は本邦では開示が認められていない。

略語：ICU, 集中治療室; MELD, model for end-stage liver disease; n/m, 未測定; XM, クロスマッチ

(4)調査項目

移植からABMR診断*1までの期間、ABMR診断時のDSA及び肝生検の病理学的所見、リツキシマブの投与量・回数・投与した時期、リツキシマブ以外の治療・薬剤、生存、臨床効果*2、副作用等を収集した。

※1：ABMRIは移植肝病理に関するBanff分類2016³⁶⁾に基づき診断した。なお、移植肝病理に関するBanff分類が発表される前のABMRの診断は各施設の基準に従って行われた。

※2：臨床効果の定義

改善：炎症の減少、線維症のさらなる進行の停止、C4d沈着の消失を含む肝機能検査結果又は病理学的所見の改善を指す。

DSAのMFI値の付随的な減少も、「改善」状態の決定要因と考えられた。

未改善：肝機能検査結果のさらなる悪化、又は肝壊死や線維化の進行を含む病理学的所見を指す。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。



(5) リツキシマブを含むABMR治療の状況及び臨床効果

小児患者

小児5例にリツキシマブ50mg/m²又は200mg/m²を1回又は2回投与した。小児5例のうち、2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例は生存、1例は病理学的所見の改善が見られず死亡した。各症例の調査結果は以下に示すとおりであった。なお、生存患者4例の抗体関連型拒絶反応の診断日からの追跡期間中央値は1,878日(範囲：1,484～1,956日)であった。

● ABMRの病理診断とABMRの治療の状況及び臨床効果(小児)

小児患者	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
病理診断	Acute AMR (indeterminate)	Chronic AMR (probable)	Chronic AMR (probable)	Chronic AMR (possible)	Chronic AMR (possible)
移植から診断までの期間	279日	4,887日	986日	1,480日	5,516日
診断時のDSA (MFI)	n/m	Class II (10,306)	Class I (3,932) Class II (23,944)	Class II (16,532)	Class II (15,631)
C4d沈着	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性
共存する拒絶反応	TCMR	無	無	無	無
リツキシマブ投与量	200mg/m ²	50mg/m ²	200mg/m ² ×2回	50mg/m ²	50mg/m ² ×2回
追加の治療	MP、ATG、IVIG、mTOR	無	無	無	無
臨床効果	未改善	改善	改善	未改善	未改善
治療後のDSA (MFI)	n/m	Class II (1,651)	Class I(陰性) Class II(陰性)	Class II (18,030)	Class II (12,657)
生存期間	366日	6,843日	2,915日	2,964日	7,343日
生存/死因	拒絶反応	生存	生存	生存	生存

略語：ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MP, メチルプレドニゾン; mTOR, mTOR阻害剤; n/m, 未測定; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

● リツキシマブ投与後の肝機能検査結果の推移

	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5 (投与1回目)	P-5 (投与2回目)
AST(U/L)						
リツキシマブ投与時	70	29	50	27	34	59
投与1週間後	49	30	32	29	43	44
投与1ヵ月後	35	30	38	26	36	44
投与3ヵ月後		35	36	28	43	70
投与6ヵ月後		31	37	25	33	54
投与12ヵ月後		28	34	30	61	51
TB(mg/dL)						
リツキシマブ投与時	3.81	0.9	2.3	0.6	1.1	1.5
投与1週間後	6.23	0.8	2.2	1	1.1	1.6
投与1ヵ月後	9.88	1.2	1.8	0.6	1.6	1.6
投与3ヵ月後		0.8	2.6	1.1	1	1.8
投与6ヵ月後		1.4	2.1	0.7	0.9	1.1
投与12ヵ月後		1.1	1.9	0.9	1.4	1

略語：AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; TB, 総ビリルビン



成人患者

成人患者8例のうち、4例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例は生存、4例が死亡した。各症例の調査結果は以下に示すとおりであった。

●ABMRの病理診断とABMRの治療の状況及び臨床効果(成人)

成人患者	A-1	A-2	A-3	A-4
病理診断	Acute AMR (suspicious)	Acute AMR (suspicious)	Acute AMR (indeterminate)	Chronic AMR (possible)
移植から診断までの期間	9日	40日	10日	1,618日
診断時のDSA (MFI)	Class I(4,967) Class II(16,818)	Class I(21,339) Class II(8,431)	n/m	Class II(14,160)
C4d沈着	陽性	陽性	陽性	陰性
共存する拒絶反応	無	TCMR	TCMR	無
リツキシマブ投与量	323mg/m ²	132mg/m ² ×2回	125mg/m ²	50mg/m ²
追加の治療	MP, IVIG, PEX	MP, PEX	MP, IVIG, PEX	無
臨床効果	未改善	未改善	改善	改善
治療後のDSA (MFI)	n/m	n/m	n/m	n/m
生存期間	12日	191日	3,384日	3,019日
生存/死因	肝壊死	肝壊死	生存	生存

成人患者	A-5	A-6	A-7	A-8
病理診断	Chronic AMR (possible)	Chronic AMR (possible)	Chronic AMR (possible)	Chronic AMR (possible)
移植から診断までの期間	1,227日	1,399日	387日	3,412日
診断時のDSA (MFI)	Class II(11,080)	Class II(2,031)	Class II(12,687)	Class II(13,379)
C4d沈着	陰性	陰性	陰性	陰性
共存する拒絶反応	無	無	無	無
リツキシマブ投与量	50mg/m ²	50mg/m ²	50mg/m ²	50mg/m ²
追加の治療	IVIG	無	ボルテゾミブ	無
臨床効果	改善	改善	未改善	未改善
治療後のDSA (MFI)	n/m	n/m	n/m	n/m
生存期間	3,111日	3,187日	524日	3,951日
生存/死因	生存	生存	敗血症	肝不全

略語：ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, 補体分解産物C4d; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; MP, メチルプレドニゾン; n/m, 未測定; PEX, 血漿交換; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

6. 用法及び用量(抜粋)
 〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)
 〈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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
 9.7 小児等
 〈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。

ボルテゾミブの効能又は効果：○多発性骨髄腫 ○マンデル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス



●リツキシマブ投与後の肝機能検査結果の推移

	A-1	A-2* ¹	A-3	A-4	A-5* ²	A-6* ³	A-7	A-8
AST(U/L)								
リツキシマブ投与時	1,119	108	61	46	104	84	60	46
投与1週間後		73	180	46	87	69	45	48
投与1ヵ月後		241	114	45	68	74	43	40
投与3ヵ月後		65	43	33	61	155		26
投与6ヵ月後			22	25	119	68		56
投与12ヵ月後			19	45	133	29		
TB(mg/dL)								
リツキシマブ投与時	8.8	8.5	0.9	0.5	0.8	1.1	1.6	1.5
投与1週間後		11.2	0.7	0.6	0.7	1.3	2	1.4
投与1ヵ月後		11.5	0.4	0.4	0.5	1.5	2.3	1.2
投与3ヵ月後		19.3	0.4	0.4	0.5	2		1.2
投与6ヵ月後			0.6	0.3	0.7	1.7		2.3
投与12ヵ月後			0.6	0.4	0.5	1.1		

*1：1回目のリツキシマブ投与時を起点にした推移(なお、リツキシマブの初回投与と2回目の投与の間隔は64日であった)。

*2：リツキシマブ治療後5年時点(追跡期間最終日)の肝機能検査結果は正常であった(AST=20U/L、TB=0.5mg/dL)。

*3：リツキシマブ治療後3ヵ月時点の肝機能検査結果の増加は、C型肝炎ウイルスの再発によるものであった。

略語：AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; TB、総ビリルビン

(6)有害事象

小児患者5例中3例、成人患者8例中3例で薬物有害反応が報告された。Infusion reactionが3例(嘔吐及び頭痛が1例、悪心及び低血圧が1例、嘔吐が1例)、細菌感染が3例(小児患者1例で上気道感染症、緑膿菌による菌血症及びβ-グルカン陽性、成人患者1例で尿路感染症を伴う敗血症、成人患者1例で肺炎及び腹膜炎)、それぞれ発現した。

細菌感染症を発現した3例は死亡した。

重篤な薬物有害反応及び投与中止に至った薬物有害反応は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。

Abstract

Aim: Antibody-mediated rejection (AMR) has been consistently elucidated in liver transplantation (LT); however, the treatment for AMR, including rituximab, has not been indicated as a strongly recommended therapeutic protocol.

Methods: This study was conducted as the Japanese multicenter retrospective study to accumulate data on the use of rituximab for AMR among patients undergoing LT between August 2001 and December 2016. Thirteen patients (five children and eight adults) were enrolled.

Results: The types of AMR in the pediatric cases were chronic AMR in four cases and indeterminate AMR in one case. Among the pediatric cases, rituximab treatment only showed therapeutic efficacy in two patients with chronic AMR. Among the adult patients, five patients had chronic AMR, and three had acute AMR. Although two patients with chronic AMR died due to graft failure, liver function tests revealed improvement after rituximab treatment in the other patients. Two of the three patients with acute AMR died due to graft failure; rituximab treatment showed no therapeutic efficacy in these cases. Although bacterial infections occurred within 3 months after rituximab administration in three patients, rituximab treatment could be safely administered without any direct adverse effects.

Conclusions: The indication of rituximab therapy as an additional treatment for mild acute AMR and chronic AMR may be feasible; however, a prospective randomized control study is needed to evaluate the therapeutic efficacy of rituximab treatment for AMR.



心移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載しています。なお、本剤の心移植患者を対象とした国内臨床試験は実施されていません。

4 国内使用実態調査 (心移植における抗体関連型拒絶反応の治療)¹⁷⁾

17) 綱田寛 他: 移植 56(1): 43-52, 2021 (承認時評価資料: 心移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全業工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1) 目的

心移植後のABMRの治療としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2) 調査方法

2001年8月から2016年12月までに心移植を実施した国内移植実施施設及び海外で心移植を実施した症例を管理していた国内医療機関に対して、日本移植学会が中心となり後ろ向きの個別症例調査として実施した。

(3) 対象患者

2001年8月から2016年12月までに心移植を実施した311例及び海外で実施後、帰国して国内で管理されていた症例のうち、心移植後のABMRの治療にリツキシマブの投与が行われた症例

● 患者背景

	症例1	症例2	症例3	症例4
本調査票の移植回数	初回	初回	初回	初回
性別	女性	女性	男性	男性
血液型	O型	B型	A型	A型
移植時年齢	40歳代	10歳未満	40歳代	40歳代
原疾患名	特発性拡張型心筋症	拡張型心筋症	先天性心疾患	二次性拡張型心筋症
輸血歴	有	有	有	有
妊娠歴	無	無	—	—
術前の状態	入院管理	不明	入院管理	外来管理/ 自宅待機
NYHA分類	Ⅲ度	Ⅳ度	Ⅳ度	Ⅳ度
医学的緊急度	1	1	1	1
最大酸素摂取量ピーク	無	無	有	無
補助人工心臓装着	有 3年8ヵ月	無	無	有 1年11ヵ月
人工呼吸管理	無	無	無	無
強心薬の持続的な点滴投与	無	無	有 ドブタミン ミルリノン (3年4ヵ月)	無
大動脈内バルーンポンピング(IABP)	無	無	無	無

	症例1	症例2	症例3	症例4
経皮的心肺補助装置(PCPS)	無	無	無	無
動静脈バイパス(VAB)	無	無	無	無
ドナー	脳死下	脳死下	脳死下	脳死下
ドナー性別	男性	不明	男性	女性
ドナー血液型	O型	不明	A型	A型
提供時ドナー年齢	30歳代	不明	50歳代	50歳代
血液型不適合等	血液型一致	不明	血液型一致	血液型一致
HLAミスマッチ数	5	不明	6	不明
冷阻血時間	5時間7分	不明	3時間39分	3時間24分
心保護液	Celsior液	不明	Celsior液	Celsior液
術式	modified-bicaval法	不明	Lower-Shumway法	modified-bicaval法
脱感作療法	血漿交換(移植当日、1回)、 バシリキシマブ	未実施	未実施	未実施

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。



(4)調査項目

リツキシマブの用法及び用量、有効性(拒絶反応、臨床症状、転帰)、安全性等を症例ごとに集計した。

(5)リツキシマブの投与量及び併用療法及び臨床効果

リツキシマブは、調査対象4例に6件発現した抗体関連型拒絶反応のうち5件で投与され、成人3例に372mg/m²を1回、368mg/m²又は383mg/m²を2回投与し、小児1例に375mg/m²を1回投与した。

調査対象4例における臨床効果は、リツキシマブを投与した5件を含む6件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着、3例で生存を認めた。1例は帯状疱疹で死亡した。リツキシマブの投与量及び併用療法及び臨床効果は以下に示すとおりであった。

●リツキシマブの投与量及び併用療法

	症例1	症例2	症例3	症例4
1回目				
リツキシマブ投与時期 拒絶反応発現後(日)	0	22	4, 5	1, 5
リツキシマブ投与量×投与回数	600mg/回×1回	375mg/m ² ×1回	500mg/回×2回	700mg/回×2回
累積投与量(mg)	600	564	1,000	1,400
BSA換算投与量(mg/m ² /回)	372	375	368	383
リツキシマブ前投与薬	副腎皮質ホルモン	副腎皮質ホルモン	副腎皮質ホルモン	無
併用薬剤・治療	タクロリムス、 MMF、副腎皮質 ホルモン、血漿交 換(3回)	シクロスポリン、 タクロリムス、 MMF、副腎皮質 ホルモン、血漿交 換(4回)、IVIG、 エベロリムス	MMF、副腎皮質 ホルモン、血漿交 換(6回)、IVIG、シ クロホスファミド、 抗ヒト胸腺細胞ウ マ免疫グロブリン	タクロリムス、副 腎皮質ホルモン、 血漿交換(6回)、 IVIG、抗ヒト胸腺 細胞ウサギ免疫 グロブリン
2回目				
リツキシマブ投与時期 拒絶反応発現後(日)	0		—	
リツキシマブ投与量×投与回数	600mg/回×1回		—	
累積投与量(mg)	600		—	
BSA換算投与量(mg/m ² /回)	372		—	
リツキシマブ前投与薬	副腎皮質ホルモン		—	
併用薬剤・治療	タクロリムス、 MMF、副腎皮質 ホルモン		血漿交換(2回)	

略語：IVIG、静注免疫グロブリン；MMF、ミコフェノール酸 モフェチル

バシリキシマブの効能又は効果：腎移植後の急性拒絶反応の抑制

タクロリムスの効能又は効果(抜粋)：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植)

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果(抜粋)：

- 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、脾移植)
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

注射用シクロホスファミド水和物の効能・効果(抜粋)：

- 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療[急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等)]
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

シクロホスファミド錠の効能・効果(抜粋)：

- 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

エベロリムスの効能又は効果：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(心移植、腎移植、肝移植)

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの効能又は効果：中等症以上の再生不良性貧血



●拒絶反応・転帰

	症例1	症例2	症例3	症例4
1回目				
拒絶反応発現時期(日後)	9	3,997	7	8
拒絶反応種類	急性AMR C4d沈着 血行動態悪化	慢性AMR TCMR	急性AMR TCMR	急性AMR TCMR
AMR関連抗体	DSA : A24	DSA : Class II	DSA : A24, B61	DSA : B55
判定基準	ISHLT 2004年版 ³⁹⁾	ISHLT 2010年版 ³⁹⁾	ISHLT 1990年版 ⁴⁰⁾	ISHLT 1990年版 ⁴⁰⁾
臨床症状	心電図; V4-V6でST低下, 心エコー; LVEF31%まで低下。LVDd38mm, DcT82, E/e22.3と拡張障害進行。RVFAC14%まで低下。血行動態は血圧100mmHg以下に低下。CVP10mmHgまで上昇。尿量30~50mL/hまで低下。	心機能低下に伴う呼吸困難, 浮腫, 肺水腫などの重症心不全症状	血圧低下, 尿量減少	IABP, PCPSを要する循環不全
生検	実施	実施	実施	実施
転帰	回復	回復	回復	回復
拒絶反応発現から転帰までの期間(日)	3	39	39	7
転帰の確認方法	臨床所見(心不全症状改善), 臨床検査値(心エコー: EF54%), 病理診断, 抗体価	臨床所見(肺水腫・循環不全改善), 臨床検査値(BNP値4,500から200以下), 病理診断, 超音波検査	病理診断	臨床所見(心機能回復), 超音波検査
2回目				
拒絶反応発現時期(日後)	18	—	22	—
拒絶反応種類	AMR疑い DcT, E/eの再悪化	—	急性AMR TCMR	—
AMR関連抗体	—	—	A24, B61	—
判定基準	臨床経過(エコーの結果)から判断	—	ISHLT 1990年版 ⁴⁰⁾	—
臨床症状	左室心筋拡張能のパラメーターが改善後再悪化	—	CVP上昇	—
生検	実施	—	実施	—
転帰	回復	—	回復	—
拒絶反応発現から転帰までの期間(日)	4	—	24	—
転帰の確認方法	病理診断	—	病理診断	—
移植臓器の状態	生着	生着	生着	生着
生着期間(日)	1,222	4,599	121	4,177
生存・死亡	生存	生存	死亡(DWFG)	生存
生存期間(日)	1,222	4,599	121	4,177
死亡原因	—	—	感染症	—

略語: AMR, 抗体関連型拒絶反応; BNP, B型ナトリウム利尿ペプチド; CVP, 中心静脈圧; DcT, 僧帽弁口血流速波形のE波減衰時間; DSA, 抗ドナー特異的抗体; E/e, 僧帽弁通過血流速波形/拡張早期僧帽弁輪最大移動速度; EF, 駆出率/左室駆出率; IABP, 大動脈内バルーンポンピング; ISHLT, 国際心肺移植学会; LVEF, 左室駆出率; LVDd, 左室拡張末期径; PCPS, 経皮的心肺補助装置; RVFAC, 右室面積変化率; TCMR, T細胞関連型拒絶反応



(6)有害事象

有害事象は、3例(75%)で認め、重篤な有害事象は1例で7件発現し、肺真菌症^{*1}、带状疱疹^{*1、*2}、胃腸出血^{*1}、急性腎障害^{*1}、血中クレアチニン増加^{*1}、血中尿素増加及びC-反応性蛋白増加であった。非重篤有害事象は、3例で13件発現し、血小板数減少^{*1}、血中ビリルビン増加^{*1}が各2件、貧血^{*1}、C-反応性蛋白増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加^{*1}、サイトメガロウイルス検査陽性、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、白血球数減少、免疫グロブリン減少が各1件であった。すべての事象はリツキシマブとの関連性が否定されていない有害事象であった。

※1：Grade 3以上の有害事象

※2：死亡に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。



肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載しています。なお、本剤の肺移植患者を対象とした国内臨床試験は実施されていません。

5 国内使用実態調査 (肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療)¹⁸⁾

18) 芳川豊史 他: 移植 56(1): 53-68, 2021 (承認時評価資料: 肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全薬工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1) 目的

肺移植後のABMRの治療としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2) 調査方法

2001年8月から2016年12月までに肺移植を実施し、ABMRを発症し、治療にリツキシマブを用いた医療機関を対象に、日本移植学会が主導する後ろ向き観察研究として実施した。

(3) 対象患者

2001年8月から2016年12月までに肺移植を実施後、ABMRを発症し、治療にリツキシマブの投与が行われた症例



●患者背景

		成人*1	小児*1
患者数(レシピエント)		13	1
移植歴	無	12	1
	有	1	
	移植回数		
	初回	12	1
	2回目	1	
性別	女性	5	
	男性	8	1
移植時年齢(歳)		52(19-61)*2	10
原疾患	特発性間質性肺炎	8	—
	その他の間質性肺炎	3	—
	慢性移植肺機能不全(CLAD)	1	—
	肺高血圧症	1	1
輸血歴	無	7	1
	不明	5	—
	有	1	—
	回数	1回	—
妊娠歴	無	1	
	不明	—	
	有	4	
	回数	1.5回(1-2)*2	
移植前の状態	外来管理/自宅待機	12	—
	ICU管理	1	1
COPDステージ	I期	—	—
	II期	—	—
	III期	—	—
	IV期	1	—
mMRCスケール		3(2-5)*2	3

*1：成人は15歳以上、小児は15歳未満

*2：中央値(範囲)

略語：COPD, 慢性閉塞性肺疾患; ICU, 集中治療室; mMRC, modified British Medical Research Council questionnaire

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。



●患者背景

(つづき)

		成人* ¹	小児* ¹
ドナー		16	2
レシピエント1例に対する人数	1例	10	—
	2例	3	1
性別	女性	4	—
	男性	12	2
臓器提供時年齢(歳)		52(23-69)* ²	34, 46
脳死下/生体	脳死下	11	—
	生体	5	2
両肺/片肺	両肺	3	—
	片肺	13	2
レシピエントとの関係性(生体)	親子	2	1
	兄弟	2	—
	配偶者	1	—
	叔父	—	1
ABO血液型一致/適合/不適合(レシピエント-ドナー)	血液型一致	14	2
	A-A	10	—
	O-O	2	2
	B-B	1	—
	AB-AB	1	—
	血液型適合	2	—
	A-O	1	—
	B-O	1	—
HLAミスマッチ		4(0-6)* ²	2, 5
温阻血時間(分)		33	—
冷阻血時間(分)		475.5(100-647)* ²	83, 140
グラフトサイズ比		96.95(20.6-125.0)* ²	88.7, 65.5
DSA	陽性	14	—
	陰性	2	2
脱感作	実施	1	—
	未実施	15	2
拒絶反応(ISHLT 2016分類 ⁴¹⁾)		13	1
拒絶反応1回目	Definite clinical AMR	3	—
	Probable clinical AMR	2	—
	Possible clinical AMR	7	—
	AMR疑い	—	1
	TCMR	1	—
	移植日から拒絶反応発現日までの期間	11日(5-728)* ^{2, *3}	5日
拒絶反応2回目	Possible clinical AMR	2	—
	移植日から拒絶反応発現日までの期間	43日, 126日* ³	—
拒絶反応3回目	Possible clinical AMR	1	—
	移植日から拒絶反応発現日までの期間	109日	—

*1 : 成人は15歳以上、小児は15歳未満

*2 : 中央値(範囲)

*3 : 移植日から拒絶反応発現日までの期間

略語 : ABMR/AMR, 抗体関連型拒絶反応; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; ISHLT, 国際心肺移植学会; TCMR, T細胞関連型拒絶反応



(4)調査項目

リツキシマブを含むABMRの治療状況、ABMRの診断^{*1}、生着期間^{*2}、生存期間、安全性 等

※1：ISHLT 2016分類⁴¹⁾に従った。

※2：生着期間は移植肺が機能を保って生着している期間とし、移植日から、廃絶又は最終観察日までとした。

(5)解析計画

生存時間解析曲線及びリツキシマブ投与後の生存期間はKaplan-Meier法で作成した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。



(6) リツキシマブを含むABMR治療の状況及び臨床効果

リツキシマブを含むABMR治療の状況

拒絶反応は14例で17件発現し、そのうち14件でリツキシマブが投与された。成人13例にリツキシマブ348mg/m²から377mg/m²が1回又は2回、小児1例に375mg/m²が1回投与された。同一症例で別の抗体関連型拒絶反応に対して再度リツキシマブの投与を行った症例は成人1例のみで、TCMRを認めた後、possible clinical AMRと診断され、リツキシマブを2回投与、その他治療も行い、著効したが、再度臨床症状が悪化し、リツキシマブが3回投与された。小児の1例では、1回目の投与後30日目に2回目の投与が行われたが、生体肺移植の前処置の意味合いでの投与であった。

● ABMRとABMRの治療状況

		成人*1	小児*1
拒絶反応	発現件数	14	1
	Definite clinical AMR	3	—
	Probable clinical AMR	2	—
	Possible clinical AMR	9	—
	AMR疑い	—	1
診断方法・基準*2	臨床所見*3	14	1
	DSA陽性	7	—
	ISHLT基準2016年版 ⁴⁾	1	—
拒絶反応発現時の臨床症状	有	14	1
	無	—	—
生検の実施	有	5	—
	無	9	1
生検実施時期(日)*4		11 (0-666)*5	—
リツキシマブ投与	投与時期	14	2
	1回目(日)*6	(5-228)*5	
	投与時期	17	32
	2回目(日)*6	(14-31)*5	
	投与時期	22	—
	3回目(日)*6		
投与量(mg/m ²)*7	375 (348-377)*5	375	
投与回数	1回(11例) 2回(2例) 3回(1例)	2回	

		成人*1	小児*1
拒絶反応治療	シクロスポリン	2	—
	タクロリムス水和物	12	1
	MMF	11	1
	副腎皮質ホルモン剤	13	1
	血漿交換	14	1
	実施回数(回)	5(2-10)*5	6
	IVIg	14	1
	投与量(mg/回)	25-25,000	5,000
	投与回数(回)	5(1-14)*5	6
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	5	1
	投与量(mg/回)	1.25-100	1.54
	投与回数(回)	6(2-14)*5	3
その他			
バシリキシマブ	1	—	

*1：数値は拒絶反応発現例数、括弧内の数値はリツキシマブ治療例数
 *2：複数選択可能
 *3：呼吸機能悪化で診断を含む
 *4：拒絶反応発現日から生検実施日までの期間
 *5：中央値(範囲)
 *6：拒絶反応発現後の日数
 *7：体表面積換算
 略語：ABMR/AMR、抗体関連型拒絶反応；DSA、抗ドナー特異的抗体；ISHLT、国際心肺移植学会；IVIg、静注免疫グロブリン；MMF、ミコフェノール酸 モフェチル；TCMR、T細胞関連型拒絶反応

6. 用法及び用量(抜粋)
 〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
 〈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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
 9.7 小児等
 〈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。

シクロスポリンの効能又は効果(抜粋)：○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植) ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

タクロリムスの効能又は効果(抜粋)：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果(抜粋)：○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) ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

バシリキシマブの効能又は効果：腎移植後の急性拒絶反応の抑制



臨床効果

調査対象14例のうち、8例でリツキシマブ治療後3ヵ月以内に抗体関連型拒絶反応の回復又は軽快を認め、移植臓器の状態及び生存は、3例で生着(期間：27日から1,727日)、4例で生存(期間：27日から1,727日)を認めた。

リツキシマブ治療後3ヵ月以内の抗体関連型拒絶反応の転帰が、回復又は軽快であった8例と、未回復又は廃絶であった6例の2群に分けて検討した予後に関し、移植肺の生着期間については、回復又は軽快であった群のリツキシマブ初回投与後の2年生着率は28.6%、未回復又は廃絶群のリツキシマブ初回投与後の2年生着率は16.7%であった。

拒絶反応に対する効果、移植臓器の状態及び生存の詳細は以下に示すとおりであった。

●拒絶反応に対する効果

		回復又は軽快*1	未回復又は廃絶*1	
症例数		8	6	
AMRの種類*2	Definite clinical AMR	2	1	
	Probable clinical AMR	2	—	
	Possible clinical AMR	4	4	
	AMR疑い	—	1	
AMRの転帰 (リツキシマブ投与3ヵ月以内)		回復又は軽快	8	0

*1：リツキシマブを投与した初回拒絶反応(投与後3ヵ月以内)の効果による群で、成人例及び小児例を含む。

*2：Banff分類

●移植臓器の状態及び生存

		成人	小児
症例数		13	1
移植臓器の状態	生着	3	—
	廃絶	10	1
	廃絶の原因		
	拒絶反応	10	1
	移植日からの生着期間(日)*1	684(27-1,727)*3	42
	リツキシマブ初回投与の拒絶反応発現からの生着期間(日)*1, *2	557(19-1,576)*3	37
	リツキシマブ初回投与日からの生着期間(日)*1	357(6-1,567)*3	35
生存・死亡	生存	3	1
	死亡	10	—
	死亡原因		
	AMR*4	3	—
	拒絶及び緑膿菌感染	1	—
	CLAD	3	—
	CLAD及びnative lungの感染	1	—
	CLAD及び感染症	1	—
	感染症(尿路系感染症から敗血症)	1	—
	移植日からの生存期間(日)*5	713(27-1,727)*3	42
リツキシマブ初回投与の拒絶反応発現からの生存期間(日)*2, *5	659(19-1,576)*3	37	
リツキシマブ投与日からの生存期間(日)*5	646(6-1,567)*3	35	

*1：生着・廃絶を確認した日までの期間

*2：リツキシマブを投与した初回拒絶反応からの生着・廃絶又は生存・死亡までの期間

*3：中央値(範囲)

*4：AMRによる呼吸不全を含む。

*5：生存・死亡を確認した日までの期間。再移植例の場合、再移植時までの期間として集計した。

略語：AMR, 抗体関連型拒絶反応; CLAD, 慢性移植肺機能不全



(7)有害事象

有害事象は、14例中全例に認められ、成人13例に79件、小児1例で11件であった。主な有害事象は、白血球数減少が9例(64%)、サイトメガロウイルス(CMV)検査陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各6例(43%)、肺炎、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少が各5例(36%)、C-反応性蛋白増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加が各4例(29%)、血中アルカリホスファターゼ増加、貧血、免疫グロブリン減少が各3例(21%)、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、呼吸困難、尿路感染、発熱が各2例(14%)であった。

リツキシマブとの関連性が否定できない薬物有害反応は、8例に33件認められた。2例以上で発現した事象は、白血球数減少が5例(36%)、CMV検査陽性が4例(29%)、血小板数減少、肺炎が各3例(21%)であった。

重篤な有害事象は11例(79%)に14件認められ、内訳は成人例10例に13件、小児例で1件であった。肺炎が4例(29%)、呼吸困難が2例(14%)、C-反応性蛋白増加、シェードモナス感染、意識変容状態、急性腎障害、菌血症、上腹部痛、肺真菌症、発熱が各1例(7%)であった。リツキシマブとの関連性が否定できない重篤な薬物有害反応は、成人3例に3件発現し、肺炎が2例(14%)、意識変容状態が1例(7%)であった。

Grade 3以上の有害事象は、肺炎、白血球数減少が各4例、好中球数減少が3例、呼吸困難、尿路感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加が各2例、上腹部痛、シェードモナス感染、菌血症、肺真菌症、意識変容状態、急性腎障害、副鼻腔炎、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少が各1例であった。リツキシマブとの関連性が否定できないGrade 3以上の薬物有害反応は、白血球数減少が3例、肺炎が2例、意識変容状態、尿路感染、副鼻腔炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、好中球数減少が各1例であった。

死亡に至った重篤な有害事象は3例で、肺炎、シェードモナス感染、呼吸困難が各1例であった。肺炎の1例はリツキシマブとの関連性が否定できない薬物有害反応であった。

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。



臍移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため掲載しています。なお、本剤の臍移植患者を対象とした国内臨床試験は実施されていません。

6 国内使用実態調査 (臍移植における抗体関連型拒絶反応の治療)²¹⁾

21)伊藤泰平 他: 移植 56(1): 35-42, 2021 (承認時評価資料: 臍移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全薬工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1)目的

臍移植後のABMRの治療としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2)調査方法

2001年8月から2016年12月までに臍移植後のABMRの治療としてリツキシマブを使用した医療機関に対して、日本移植学会が中心となり後ろ向きの個別症例調査として実施した。

(3)対象患者

2001年8月から2016年12月までに臍移植を実施した310例のうち、臍移植後のABMRの治療にリツキシマブの投与が行われた症例

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

〈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。



●ドナーとレシピエントの背景

	症例1	症例2	症例3	症例4
移植歴	有(1回)	有(1回)	無	無
性別	女性	男性	男性	女性
移植時年齢(歳代)	40	40	30	50
原疾患名	1型糖尿病、慢性腎不全	1型糖尿病、慢性腎不全	1型糖尿病、慢性腎不全	1型糖尿病、慢性腎不全
輸血歴(回数)	不明	有(2回)	有(3回)	不明
術前の状態	入院管理	外来管理/自宅待機	外来管理/自宅待機	外来管理/自宅待機
CKDステージ	V	V	V	V
透析(期間)	未実施	実施(1年1ヵ月)	実施(1年7ヵ月)	実施(12年)
糖尿病合併(病型/罹患期間)	有(1型/30年)	有(1型/31年)	有(1型/19年)	有(1型/38年)
インスリン投与(投与歴)	有(—)	有(31年)	有(19年)	有(38年)
移植直前のHbA1c(%)	7.4	5.8	7.6	6.4
移植臓器	膵臓	膵臓・腎臓	膵臓・腎臓	膵臓・腎臓
ドナー	脳死下	脳死下	脳死下	脳死下
ドナー性別	男性	女性	男性	男性
提供時ドナー年齢(歳代)	50	50	60	30
血液型不適合等	血液型一致	血液型一致	血液型一致	血液型一致
HLAミスマッチ	4	2	3	3
冷阻血時間	—	8時間35分	23時間3分	14時間7分
腎臓移植部位	—	左腎	左腎	左腎
膵臓の移植方法	計画的な腎移植後の膵単独移植(PAK)	膵腎同時移植(SPK)	膵腎同時移植(SPK)	膵腎同時移植(SPK)
膵臓移植のドレナージ箇所	膀胱ドレナージ	腸管ドレナージ	腸管ドレナージ	腸管ドレナージ
膵臓移植のEnteric Conversion	無	—	—	—
DSA検査結果	DSA陽性	DSA陰性	DSA陰性	DSA陽性
術前リツキシマブ投与	—	無	有 200mg/回、1回 (123mg/m ² 、1回)	無
免疫抑制療法	タクロリムス、MMF、ステロイド	タクロリムス、MMF、ステロイド、バシリキシマブ	タクロリムス、MMF、ステロイド、バシリキシマブ	タクロリムス、MMF、ステロイド、バシリキシマブ

略語：CKD、慢性腎臓病；HbA1c、ヘモグロビンA1c；HLA、ヒト白血球抗原；DSA、抗ドナー特異的抗体；MMF、ミコフェノール酸モフェチル

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

タクロリムスの効能又は効果(抜粋)：下記の臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果(抜粋)：○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) ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

バシリキシマブの効能又は効果：腎移植後の急性拒絶反応の抑制



●ABMRの診断

		症例1	症例2	症例3	症例4
拒絶反応発現までの期間(日)		112	143	127	40
拒絶反応種類		急性AMR	AMR分類不能	急性AMR TCMR	急性AMR
AMR原因抗体		DQ7	DQ6	不明	A26、B62、DR12
診断基準	腎臓	—	Banff 2013 ⁴²⁾	Banff 2013 ⁴²⁾	Banff 2007 ⁴³⁾
	膵臓	—	—	AMY上昇	Banff 2007 ⁴⁴⁾
	臨床症状	尿AMY低値 DSA陽性 血糖コントロール不良	血清Cre上昇	血清Cre上昇	尿量低下 耐糖能悪化
病理診断		N/A	実施	実施	実施

略語：AMR, 抗体関連型拒絶反応; AMY, アミラーゼ; Cre, クレアチニン; DSA, 抗ドナー特異的抗体; N/A, not applicable; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

(4)調査項目

拒絶反応の術後発症日数、移植膵生検の所見、移植腎生検の所見、拒絶治療、膵グラフトの転帰、腎グラフトの転帰、患者生存、安全性 等を症例ごとに集計した。

(5)リツキシマブの投与量及び併用療法及び臨床効果

成人4例にリツキシマブ50mg/m²又は200mg/回を1回投与し、1例で生着(期間：45日から1,284日)、4例で生存(期間：1,114日から2,966日)を認めた。

●リツキシマブの投与量及び併用療法

	症例1	症例2	症例3	症例4
リツキシマブ投与時期 ^{*1}	9	7	20	1
投与量	81mg/回	200mg/回	200mg/回	200mg/回
対表面積あたりの投与量(mg/m ²)	50mg/m ²	138mg/m ²	123mg/m ²	133mg/m ²
投与回数(回)	1	1	1	1
累積投与量(mg)	81	200	200	200
リツキシマブ投与時の前投与薬	ステロイド	解熱鎮痛剤 抗ヒスタミン剤 ステロイド	解熱鎮痛剤 抗ヒスタミン剤 ステロイド	ステロイド その他不明
併用薬剤・治療	タクロリムス、 MMF、 ステロイド、IVIG、 抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン、 血漿交換(3回)	ステロイド	ステロイド、 抗ヒト胸腺細胞ウサ ギ免疫グロブリン、 血漿交換(5回)	タクロリムス、 MMF、 ステロイド、IVIG、 血漿交換(5回)

*1：拒絶反応発現後、リツキシマブ投与までの日数。

略語：IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル



●移植臓器及び患者の予後

		症例1	症例2	症例3	症例4
拒絶反応発現までの期間(日)		112	143	127	40
拒絶反応種類		急性AMR	AMR分類不能	急性AMR TCMR	急性AMR
AMR原因抗体		DQ7	DQ6	不明	A26、B62、 DR12
診断基準	腎臓	—	Banff 2013 ⁴²⁾	Banff 2013 ⁴²⁾	Banff 2007 ⁴³⁾
	脾臓	—	—	AMY上昇	Banff 2007 ⁴⁴⁾
臨床症状		尿AMY低値 DSA陽性 血糖コントロール 不良	血清Cre上昇	血清Cre上昇	尿量低下 耐糖能悪化
病理診断		N/A	実施	実施	実施
腎臓	拒絶反応の転帰	—	徐々にCreが上昇	廃絶	廃絶
	転帰確認日までの 期間(日)*1	—	1,099	239	11
	転帰の確認方法・ 基準	—	血清Cre	臨床所見： 透析再導入、 血清Cre、尿量、 尿蛋白	病理診断、抗体価、 移植腎摘出
	生着・廃絶 (廃絶理由)	—	生着	廃絶(拒絶反応)	廃絶(拒絶反応)
	生着期間(日)*2	—	1,284	366	51
	廃絶後の処置	—	—	透析再導入 再移植の予定	透析再導入
脾臓	拒絶反応の転帰	廃絶	徐々に耐糖能 悪化	廃絶	廃絶
	転帰確認日までの 期間(日)*1	112	1,099	665	5
	転帰の確認方法・ 基準	血糖値、 尿中AMY、抗体価	血糖値	血清CRP (0.3未満)	病理診断、抗体価、 移植脾摘出
	生着・廃絶 (廃絶理由)	廃絶(拒絶反応)	生着	廃絶(拒絶反応)	廃絶 (グラフト十二指腸 穿孔に対して 脾グラフト摘出)
	生着期間(日)*2	224	1,284	792	45
	廃絶後の処置	インスリン再導入 再移植の予定	—	インスリン再導入 再移植の予定	インスリン再導入
生存・死亡		生存	生存	生存	生存
生存期間(日)*3		2,450	1,284	1,114	2,966

*1：拒絶反応発現日から転帰の確認日までの期間 *2：移植日から生着確認日までの期間 *3：移植日から生存・死亡の確認日までの期間
略語：AMR, 抗体関連型拒絶反応; AMY, アミラーゼ; Cre, クレアチニン; CRP, C-反応性蛋白; DSA, 抗ドナー特異的抗体; TCMR, T細胞関連型拒絶反応; N/A, not applicable

(6)有害事象

有害事象は、4例中2例で4件発現し、1例でGrade 1の白血球数減少及び好中球数減少が、もう1例ではGrade 3の貧血及びサイトメガロウイルス抗原血症が認められた。白血球数減少、好中球数減少、貧血はリツキシマブとの関連性が不明であった。

重篤な有害事象はサイトメガロウイルス抗原血症で、リツキシマブとの関連性ありと判定された。

本調査において死亡に至った有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書又はDrug Informationを参照のこと。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

ボルテゾミブの効能又は効果：○多発性骨髄腫 ○マンタル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス



小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本移植学会及び日本小腸移植研究会の連携のもとで行われた国内使用実態調査の結果に基づき評価されました。そのため、本邦適応外の薬剤の使用に加え、承認外の用法及び用量で本剤が投与されていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

7 国内使用実態調査 (小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療)¹⁹⁾

19) 上野豪久 他: 移植 56(2): 159-164, 2021 (承認時評価資料: 小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内使用実態調査)
本調査は、全薬工業株式会社から調査資金を受領していた。

(1) 目的

小腸移植後のABMRの治療としてのリツキシマブの使用実態を明らかにする。

(2) 調査方法

日本小腸移植研究会に登録された5施設を対象に、2001年8月から2016年12月までに小腸移植後のABMRの治療としてリツキシマブを使用した症例の臨床経過を調査した。

(3) 対象患者

小腸移植後のABMRの治療としてリツキシマブを使用した症例1例

(4) 調査項目

患者背景、移植臓器の情報、HLAミスマッチ数、移植に関する情報、リツキシマブ投与に関する情報、併用薬剤及び治療に関する情報、DSA検査の実施状況及び検査結果、B細胞数の推移、移植後の成績、ABMR治療後の成績、移植臓器の状態、患者の生存、有害事象 等

(5) 臨床経過及び有害事象

年齢 性別	原疾患 [感作歴]	臨床経過		
35歳 女性	短腸症 [輸血歴] [移植歴 (2回)]	初回移植	5年10ヵ月後	慢性拒絶反応にてグラフトを摘出、腸管不全関連肝障害を併発。 DSA陰性であったことから脱感作治療を実施せず再移植。 [脳死下ドナー]16歳男性、血液型一致、HLAミスマッチ5、医学的緊急度3、グラフトの長さ280cm(回盲部を含まない) 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを使用した。 [病理所見]急性拒絶反応(ABMRの所見は認めなかった) 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを使用した。 [病理所見]急性拒絶反応(急性TCMRの診断だったが、一部の毛細血管内皮でC4dが陽性) DSA陽性のため、ボルテゾミブにより治療を行いDSAが陰性化した。 ストマ閉鎖の前に、ABMRの治療目的にリツキシマブを使用した(用法・用量不明)。 DSAが再び陽性化し(陽性化の検査結果は不明)、腹痛や発熱を伴い、小腸グラフト多発潰瘍の進行が疑われ、病理診断にて好中球の浸潤、陰窩アポトーシスを認めた。 ABMRの明確な基準はないがDSA陽性のABMRとして、CCs(37日間増量投与)、ボルテゾミブ(1.3mg/m ² 、9回投与)及びTNFα製剤(用法・用量不明)による治療を行った。 その後、病理診断で絨毛の萎縮、陰窩の消失を認めたが、病理診断上は回復傾向を認めた。 DSAが軽度陽性で、ドナー非特異的な抗HLA抗体も陽性だったため、解熱鎮痛剤及びCCsの前投与後にリツキシマブ(200mg/body)を1回使用した。 DSAは陰性化するも、腹痛の増強及び下血を伴う慢性拒絶反応が進行し、グラフトは摘出された(生着期間:3年8ヵ月)。 患者は現在も短腸症候群、静脈栄養管理にて生存中。
		初回移植	7年 6ヵ月後	
		再移植後	6ヵ月	
		再移植後	1年	
		再移植後	1年3ヵ月	
		再移植後	1年9ヵ月	
		再移植後	3年4ヵ月	
		再移植後	3年6ヵ月	
		再移植後	3年7ヵ月	
		再移植後	3年8ヵ月	
有害事象				
乳がん(リツキシマブなどの免疫抑制剤との因果関係が不明) Grade 3のカテーテル敗血症(リツキシマブとの因果関係が不明、リツキシマブ投与2ヵ月後に発現)				

略語: ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CCs, 副腎皮質ホルモン剤; DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; TCMR, T細胞関連型拒絶反応; TNFα, 腫瘍壊死因子α

◆患者の選定について

小児の臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に対して本剤を投与することは可能ですか？

Q

A

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした本剤の臨床試験は実施されていません。小児の臓器移植におけるABMRの抑制について、腎移植では使用実態調査⁴⁵⁾（4例、国内）及び公表文献4報（1例が1報⁴⁶⁾、16例が1報⁴⁷⁾、2例が1報⁴⁸⁾、1例が1報⁴⁹⁾）に、肝移植では使用実態調査¹¹⁾（2例、国内）及び公表文献1報⁵⁰⁾（1例、国内）に、心移植では公表文献2報^{51)・52)}（各1例）にそれぞれリツキシマブの使用が確認されています。小児の臓器移植におけるABMRの治療について、腎移植では使用実態調査³⁵⁾（5例、国内）及び公表文献11報（24例が1報⁵³⁾、13例が1報⁵⁴⁾、1例が1報⁵⁵⁾、2例が1報⁵⁶⁾、18例が1報⁵⁷⁾、3例が1報⁵⁸⁾、1例が1報⁵⁹⁾、20例が1報⁶⁰⁾、3例が1報⁶¹⁾、3例が1報⁶²⁾、10例が1報⁶³⁾）に、肝移植では使用実態調査¹³⁾（5例、国内）及び公表文献1報⁶⁴⁾（1例、国内）に、心移植では使用実態調査¹⁷⁾（1例、国内）及び公表文献1報⁶⁵⁾（7例）に、肺移植では使用実態調査¹⁸⁾（1例、国内）に、小腸移植では公表文献1報⁶⁶⁾（3例）にそれぞれリツキシマブの使用が確認されています。小児の臓器移植におけるABMRの抑制及び治療における本剤の有効性及び安全性については、これらの使用実態調査及び公表文献に基づき評価され、機構より「実施可能性の問題から、十分な検討ができないことはやむを得ない」とした上で、「有効性について一定の意義がある効果が期待できること、安全性については既承認効能・効果と比較して新たな安全性上の懸念は認められておらず、本薬により得られる有効性を踏まえれば、臓器移植に精通した医師のもと本薬を使用する限り、安全性は許容可能と考え得る」との見解を得ました。小児に対する移植については、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮の上、慎重な投与をお願いします。

◆投与方法について

Q

点滴漏れに対する対処法は？

A

本剤は、免疫グロブリン製剤であること、pH6.5±0.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、化学療法のような皮膚や皮下組織の障害が生じる可能性は低いと考えられます。もしも発赤・腫脹が発現した場合には、必要に応じて外用剤（抗炎症剤、ステロイド剤等）による一般的な対処を行ってください。

◆安全性について

Q Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか？

A Infusion reactionはアナフィラキシーとは異なり、初回投与時と比較して2回目以降の投与時には、投与回数の増加に伴い症状の発現頻度が低下し、症状の程度も軽減する傾向が認められています。

Q 免疫抑制剤との併用治療では、どのような点に注意が必要ですか？

A 免疫抑制剤と併用することにより感染症が発現しやすい状態になるため、感染症の発現等に注意し、十分な対応をとる必要があります。
また、本剤による副作用への対策もより徹底し、予防措置（ステロイド剤の前投与など）をとってください。症状があらわれた場合には投与の中断や中止など、迅速な処置を行ってください。

Q 感染症の発現時期には一定の傾向はみられないとありますが、病原体別による発現時期の違いはありますか？

A ABO血液型不適合腎移植におけるABMR抑制に関する国内一般臨床試験²⁾において発現したGrade 3以上の感染症は、移植後18～241日までの間に発現してはいましたが、一定の傾向は認められませんでした。また、病原体別による発現時期の違いも認められませんでした。
DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験⁹⁾において発現したGrade 3の感染症は、移植前検査後から移植48週後Visitまでの間に発現してはりました。
なお、腎移植におけるABMR治療に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、発現時期別の解析は行われませんでした。

Q 臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療において、特に注意すべきことはありますか？

A 本剤の投与ならびに臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）を行うにあたり、Bリンパ球の枯渇が生じることにより感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。
特にサイトメガロウイルス感染については、過去に報告された臨床研究等においても多くの発現が報告されていることから特に注意が必要です。本剤投与後は患者の自他覚症状のチェック、サイトメガロウイルス感染の検査を実施し、兆候が認められた場合には抗ウイルス薬を投与するなど迅速な対応をお願いします。

参考文献

- 1) 日本臓器移植学会 編: 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2023
- 2) ABO血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の国内一般臨床試験(承認時評価資料)
- 3) Dervite I et al: N Engl J Med 344: 68-69, 2001
- 4) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編: B型肝炎治療ガイドライン(第4版): 98-100, 2022
- 5) Maloney DG et al: Blood 90: 2188-2195, 1997
- 6) 2005年3月使用成績調査最終結果(調査対象: CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫)
- 7) Ljungman P et al: Br J Haematol 130: 96-98, 2005
- 8) Krysko KM et al: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7: e637, 2020
- 9) 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(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)
- 10) 江川裕人 他: 移植 50(1): 62-77, 2015(承認時評価資料: ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
- 11) Akamatsu N et al: Transplant Direct 7(8): e729, 2021(承認時評価資料: 既存DSA陽性の肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
- 12) 腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)
- 13) Sakamoto S et al: Hepatol Res 51(9): 990-999, 2021(承認時評価資料: 肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 14) 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(承認時評価資料)
- 15) 再発・再燃又は治療抵抗性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした反復4回投与国内臨床第Ⅰ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 16) 再発・再燃又は治療抵抗性indolent B細胞リンパ腫を対象としたIDEC-C2B8単剤の反復4回投与による国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 17) 縄田寛 他: 移植 56(1): 43-52, 2021(承認時評価資料: 心移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 18) 芳川豊史 他: 移植 56(1): 53-68, 2021(承認時評価資料: 肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 19) 上野豪久 他: 移植 56(2): 159-164, 2021(承認時評価資料: 小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内使用実態調査)
- 20) Egawa H et al: 移植 58(1): 43-57, 2023(承認時評価資料: 肝、心、肺、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内特定臨床研究)
- 21) 伊藤泰平 他: 移植 56(1): 35-42, 2021(承認時評価資料: 膵移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 22) Molloy ES et al: Arthritis Rheum 64: 3043-3051, 2012
- 23) Bennett CL et al: Lancet Haematol 8(8): e593-e604, 2021
- 24) 中川由紀 他: ABO血液型不適合移植の新戦略-2011: 30-37, 2011
- 25) 低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(90例)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(67例)(承認時評価資料)
- 26) Egawa H et al: Am J Transplant 14: 102-114, 2014
- 27) Egawa H et al: Hepatology 47: 143-152, 2008
- 28) 高橋公太 他: 腎移植のすべて; 256-257, 2009

- 29) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)
- 30) IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)
- 31) 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)
- 32) Lefaucheur C et al: Am J Transplant 8(2): 324-331, 2008(承認時評価資料)
- 33) Haas M et al: Am J Transplant 18(2): 293-307, 2018
- 34) Loupy A et al: Am J Transplant 17(1): 28-41, 2017
- 35) 中川健 他: 移植 55(1): 51-59, 2020
- 36) Demetris AJ et al: Am J Transplant 16(10): 2816-2835, 2016
- 37) Bruneval P et al: Am J Transplant 17(1): 42-53, 2017
- 38) Stewart S et al: J Heart Lung Transplant 24(11): 1710-1720, 2005
- 39) Costanzo MR et al: J Heart Lung Transplant 29(8): 914-956, 2010
- 40) Billingham ME et al: J Heart Transplant 9(6): 587-593, 1990
- 41) Levine DJ et al: J Heart Lung Transplant 35(4): 397-406, 2016
- 42) Haas M et al: Am J Transplant 14(2): 272-283, 2014
- 43) Solez K et al: Am J Transplant 8(4): 753-760, 2008
- 44) Drachenberg CB et al: Am J Transplant 8: 1237-1249, 2008
- 45) 中川健 他: 移植 55(1): 39-50, 2020(承認時評価資料)
- 46) Calzada Y et al: Pediatr Transplant 26(8): e14359, 2022(承認時評価資料)
- 47) Kim IK et al: Pediatr Transplant. 2017; 21(8). doi: 10.1111/petr.13042.(承認時評価資料)
- 48) Pirojsakul K et al: Pediatr Nephrol 31(10): 1691-1698, 2016(承認時評価資料)
- 49) Quinlan C et al: Case Rep Transplant 2011: 370596, 2011(承認時評価資料)
- 50) Yamada Y et al: Hepatol Res 48(3): E360-E366, 2018(承認時評価資料)
- 51) Balfour IC et al: J Heart Lung Transplant 24(5): 628-630, 2005(承認時評価資料)
- 52) Bucin D et al: Transpl Int 19(3): 239-244, 2006(承認時評価資料)
- 53) Cioni M et al: Transpl Int 32(1): 38-48, 2019(承認時評価資料)
- 54) Kincaide E et al: Pediatr Transplant 23(8): e13590, 2019(承認時評価資料)
- 55) Okada M et al: CEN Case Rep 7(2): 288-291, 2018(承認時評価資料)
- 56) Charnaya O et al: Pediatr Transplant. 2018; 22(2). doi: 10.1111/petr.13108.(承認時評価資料)
- 57) Gulleroglu K et al: Exp Clin Transplant 14(2): 172-175, 2016(承認時評価資料)
- 58) Gulleroglu K et al: Exp Clin Transplant 11(5): 404-407, 2013(承認時評価資料)
- 59) Twombly K et al: Pediatr Transplant 17(7): E149-E155, 2013(承認時評価資料)
- 60) Billing H et al: Transpl Int 25(11): 1165-1173, 2012(承認時評価資料)
- 61) Kranz B et al: Pediatr Nephrol 26(7): 1149-1156, 2011(承認時評価資料)
- 62) Billing H et al: Transplantation 86(9): 1214-1221, 2008(承認時評価資料)
- 63) Zarkhin V et al: Am J Transplant 8(12): 2607-2617, 2008(承認時評価資料)
- 64) Yanagi Y et al: Transplant Direct 8(9): e1359, 2022(承認時評価資料)
- 65) Erdogan I et al: Exp Clin Transplant 16(2): 199-203, 2018(承認時評価資料)
- 66) Petit LM et al: Pediatr Transplant. 2017; 21(2). doi: 10.1111/petr.12847.(承認時評価資料)
- 67) 「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」 から引用(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)
- 68) 「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」 から引用(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

リツキサン[®] 点滴静注 100mg

リツキサン[®] 点滴静注 500mg

販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg Rituxan Intravenous Infusion		
一般名	リツキシマブ(遺伝子組換え) Rituximab (Genetical Recombination)		
承認番号	100mg : 23000AMX00185 500mg : 23000AMX00186		
製造販売元	全薬工業株式会社		
規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^(注) 注)注意—医師等の処方箋により使用すること		
貯法	凍結を避け2~8℃に保存		
有効期間	36箇月		
薬価収載	2018年6月	販売開始	2001年9月
効能追加	2023年12月	国際誕生	1997年11月

1. 警告

- 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。
- 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、急性呼吸促進症候群、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/ μ L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
- 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]
- 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]
- 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)等の皮膚粘膜症候群があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]
- 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〉

- 本剤の成分又はマウスタンパク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〉
- 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
	添加剤	ポリソルベート80 塩化ナトリウム	7mg 90mg
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、脾移植、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、脾移植、小腸移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

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〉
- 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。
 - 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〉
- 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〉
- 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〉
- 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〉
- 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〉
- 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〉
- 「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。
 - 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〉
- 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、抗アクアホリン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/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈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/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下の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/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、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/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は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/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/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/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ 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/m²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。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与	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。
・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テ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) 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、腎クレ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。

† 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、急性呼吸促進症候群、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 (生理食塩水、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 皮膚粘膜症候群 (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	ALP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に影響を受けない。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。

(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 (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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。[8.9 参照]

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]

† 2023年12月改訂 (第10版)

[発売元]
全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

文献請求先及び問い合わせ先
全薬販売株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-0012 東京都文京区大塚5-29-4
TEL 03-3946-1119 FAX 03-3946-1103

[製造販売元]
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15