

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-②-7
	成分名 (一般名)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
	販売名	リツキサン注 10mg/mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療 ・ 375mg/m ² 静脈内点滴投与 1~4 回 ・ 抗ドナー抗体又は抗 HLA 抗体・組織学的所見などをモニターしながら) 1 週間毎に 4 回まで追加投与 ・ リツキサンは生理食塩水または 5%ブドウ糖液で 10 倍に希釈調整する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 10 人 <推定方法> ① 日本移植学会・日本臨床腎移植学会より公表された「腎移植臨床登録集計報告（2014）2013 年実施症例の集計報告と追跡調査結果」^{企業見解文献-1}より、2013 年の腎移植実施例数は 1586 例（生体腎移植：1431 例、献腎（心停止）：67 例、献腎（脳死）：88 例）であった。 ② 日本移植学会・日本臨床腎移植学会より公表された「腎移植臨床登録集計報告（2014）2013 年実施症例の集計報告と追跡調査結果」^{企業見解文献-1}より 20 歳未満のレシピエントの構成割合は 5.8%であった（88 例/1516 例）。①の 1586 例より、20 歳未満の腎移植実施例数は 92 例と推測した。 ③ ②で推定した 20 歳未満の腎移植実施例数は 92 例である。抗体関連型拒絶反応の発現率は 4%～11%（ABO 血液型適合移植、又はリツキシマブを投与した ABO 血液型不適合移植）と予想され、推定対象患者数は約 4～10 例と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし]</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由） 腎移植における抗体関連型拒絶反応の発現時にリツキシマブ（以下、本薬）を投与し、その有効性及び安全性を確認することは、対象患者が限られていること（「希少疾病用医薬品の該当性」を参照、4 例～10 例）、抗体関連型拒絶反応の発現を予測することが困難であるため、本適応に対する臨床試験の実施は困難であり、開発は困難であると考えます。</p>
<p>「医療上</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p>

の
必
要
性
に
係
る
基
準」
へ
の
該
当
性
(該
当
す
る
も
の
に
チ
ェ
ッ
ク
し、
分
類
し
た
根
拠
に
つ
い
て
記
載
す
る。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

腎臓は内分泌機能、血圧や糸球体内血行動態の調節、溶質や水の移送、酸塩基平衡、薬物代謝産物の除去等を司っており^{企業見解文献-2}、末期腎不全となった場合には、腎臓から排泄されるはずの尿毒素、体液、電解質が蓄積し、尿毒症性症候群をきたし、透析療法や腎移植を含む腎代替療法により尿毒素を排出しない限り致命的となる^{企業見解文献-3}。

腎移植は、末期腎不全に対する治療選択肢の1つであり、QOLや平均余命の改善が期待できる。腎移植のレシピエントとドナーは、ABO血液型及びHLA抗原の適合性を考慮して選択されるが、日本においては90%以上が生体腎移植であり^{企業見解文献-4}、ABO血液型及びHLA抗原の適合性が低い場合もあり、抗体関連型拒絶反応(以下、AMR)の発現リスクが高くなる。AMRは、移植腎に発現しているドナー抗原に対するレシピエント体内の抗体により移植腎が傷害され、発現した場合には、機能不全及び廃絶につながる危険性が高い。ABO血液型が異なる場合(ABO血液型不適合腎移植)や抗HLA抗体陽性患者における移植では、移植前のレシピエントに対して脱感作療法が行われ、既存抗体の除去及び免疫抑制剤の投与等が行われる^{企業見解文献-5,6,7}。多くの場合、脱感作療法により拒絶反応の発現が抑制できるが^{企業見解文献-8,9,10}、レシピエントによってはAMRを発現する場合があります。移植腎機能の維持と廃絶を防止するため、血漿交換、ステロイド剤によるパルス療法、免疫抑制剤の投与(追加、増量)等の治療が行われる。

以上より、末期腎不全に対して適切な治療が行われない場合には致命的であり、また、腎移植後に拒絶反応を発現し移植腎が廃絶する場合には、進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼすことになると考えられ、適応疾病の重篤性のア及びイに該当すると考える。

2. 医療上の有用性

■ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

AMRは、一旦発症すると難治性である^{企業見解文献-11}。

AMRの発現機序は、T細胞依存性AMRとT細胞非依存性AMRがあり^{企業見解文献-12}、最終的にB細胞が抗体産生細胞に分化することで、移植腎に対する抗

	<p>体が産生される。</p> <p>本薬は CD20 陽性 B 細胞を傷害し、体内で抗体産生細胞に分化する B 細胞を枯渇状態にする。抗体産生細胞には、CD20 は発現していないが、pre-B 細胞から抗体産生細胞の前段階である成熟 B 細胞の表面には CD20 が発現しており^{企業見解文献-13}、これらの CD20 陽性 B 細胞を枯渇することにより、新たな抗体産生細胞へ分化を阻害し、抗体産生を抑制すると考える。</p> <p>AMR に対する治療では、抗体除去を目的とした血漿交換、インターロイキン 2（以下、IL-2）の産生抑制による T リンパ球増殖抑制や抗炎症作用を有するステロイド剤によるパルス療法^{企業見解文献-14}、カルシニューリン阻害剤であり T 細胞活性化や IL-2 の産生を抑制するシクロスポリン^{企業見解文献-15} 及びタクロリムス^{企業見解文献-16}、核酸合成阻害により T 細胞及び B 細胞の増殖を抑制するミコフェノール酸モフェチル^{企業見解文献-17}（以下、MMF）、抗胸腺細胞抗体であるサイモグロブリンが投与され、本薬と併用される。なお、MMF は抗体産生細胞に対しても作用し、抗体産生抑制作用も有する^{企業見解文献-17}。</p> <p>B 細胞を特異的に傷害し抗体産生細胞への分化を抑制する薬剤は本薬以外になく、AMR に対する治療で使用される治療や薬剤の作用機序に基づき、本薬と併用することで AMR を治療することができ、移植腎の機能維持及び移植腎の廃絶が防止できると考えられることから、医療上の必要性はアであると考え</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																				
	[欧米等 6 か国での承認内容]																				
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="410 1541 507 1585"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1541 1375 1585">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1585 507 1780" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1585 762 1637">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1585 1375 1637">RITUXAN®（Genentech Inc.）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1637 762 1688">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1637 1375 1688">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1688 762 1740">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1688 1375 1740">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1740 762 1780">備考</td> <td data-bbox="762 1740 1375 1780"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1780 507 2022" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1780 762 1877">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1780 1375 1877">MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1877 762 1928">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1877 1375 1928">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1928 762 1980">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1928 1375 1980">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1980 762 2022">備考</td> <td data-bbox="762 1980 1375 2022"></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	販売名（企業名）	RITUXAN®（Genentech Inc.）	効能・効果	承認なし	用法・用量	承認なし	備考		英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	効能・効果	承認なし	用法・用量	承認なし	備考	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）																				
米国	販売名（企業名）	RITUXAN®（Genentech Inc.）																			
	効能・効果	承認なし																			
	用法・用量	承認なし																			
	備考																				
英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)																			
	効能・効果	承認なし																			
	用法・用量	承認なし																			
	備考																				

	独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	承認なし
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	承認なし
		備考	
	加国	販売名（企業名）	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	承認なし
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	承認なし
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

■米国 ■英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the monitoring, management, and treatment of kidney transplant recipients（米国 KDIGO 診療ガイドライン 2009）企業見解文献-18、開発要望文献-11（開発要望書の補足）
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Chapter 6: Treatment of Acute Rejection <略> 6.4: <u>We suggest treating antibody-mediated acute rejection with one or more of the following alternatives, with or without corticosteroids (2C):</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ plasma exchange; ・ intravenous immunoglobulin; ・ <u>anti-CD20 antibody;</u> ・ lymphocyte-depleting antibody. <略>

			<p>Rationale</p> <p><u>A number of measures may be effective in treating antibody-mediated rejections, including plasma exchange, intravenous immunoglobulin, anti-CD20 antibody and anti-T-cell antibodies.</u></p> <p>< 略 ></p> <p><u>Therapeutic strategies that include combinations of plasma exchange to remove donor-specific antibody, and/or intravenous immunoglobulins and anti-CD20+ monoclonal antibody (rituximab) to suppress donor-specific antibody production have been used to successfully treat acute humoral rejection. However, the optimal protocol to treat acute humoral rejection remains to be determined. Indeed, there are no RCTs with adequate statistical power to compare the safety and efficacy of these different therapeutic strategies. In a RCT in 20 children, rituximab was associated with better function and improved postrejection biopsy scores compared to treatment with anti-T-cell antibody and/or corticosteroids (108). Clearly, additional studies to define the optimal treatment of acute humoral rejection are needed.</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>記載なし。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>108 Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607-2617. <small>企業見解文献-19、開発要望文献-3</small></p>
		<p>備考</p>	<p>1. 当該ガイドラインは、日本において、「腎移植レシピエントのケアのための KDIGO 診療ガイドライン[推奨条文サマリー の公式和訳]」が作成され、公表されている。</p> <p>6.4 : <u>急性抗体関連型拒絶反応の治療として、副腎皮質ホルモン製剤の併用または非併用下で下記の選択肢のうち 1 つまたは複数の使用が望ましい (2C) :</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・血漿交換 ・免疫グロブリン静注 (IVIg) ・<u>抗 CD20 抗体製剤</u> ・抗リンパ球抗体製剤. <p>2. Medicare において以下の適応症に対して保険償還が行われている。</p> <p>Renal transplant</p> <p>a. prophylaxis - reduction of renal transplant rejection (pre and post) by reducing HLA/ABO antibodies in highly sensitized patients</p> <p><u>b. acute rejection - reducing HLA/ABO antibodies</u></p>
英国	ガイドライン名	<p>1. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (January 2011, The British Transplantation Society) (開発要望書の補足)</p> <p>2. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient. UK Renal Association. 5th Edition, Final Version (5th February 2011) (UK Renal Association 診療ガイドライン) 企業見解文献-20 (追加)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>1. 1.3 Treatment of Antibody-Mediated Rejection</p> <p>There are no trial data that allow firm recommendations to be made for the treatment of acute antibody-mediated rejection. The most commonly reported treatments are combinations of high dose steroids, IVIg, plasmapheresis and cellular depleting therapy, such as polyclonal anti-thymocyte globulin. It is recommended that units performing AiT have protocols for the treatment of rejection that include these treatments.</p> <p><u>Rituximab, eculizumab (50), bortezomib (22-4) and splenectomy (79) have also been used with successful outcomes in the published cases.</u></p> <p>7.1 Selected Clinical Studies</p> <p>7.1.2 Living Donor Transplantation</p> <p>At the University Hospital Coventry, UK, 42 patients whose HLA antibody levels were high</p>

			<p>enough to merit pre-transplant DFPP were reported (60). <u>The early rejection rate was 50%, and this was most often treated with anti-thymocyte globulin, though muromonab CD3 (OKT3), plasmapheresis and rituximab were also used. One year patient survival was 90%, and death-censored graft survival was 94%.</u></p> <p>2. Guideline 4.8 – KTR: Treatment of acute rejection</p> <p><u>We suggest that antibody mediated rejection (AMR) should be treated with one or more of the following modalities: steroids; plasma exchange; intravenous immunoglobulin; anti-CD20 antibody; or lymphocyte-depleting antibody. (2C)</u></p> <p><u><略></u></p> <p>It is recommended to stain all biopsies for C4d and to send serum samples for HLA specific antibodies to facilitate the diagnosis of acute antibody-mediated rejection (AMR) according to joint BSHI/BTS guidelines⁴⁷. Consideration of this possibility is important since light microscopic findings may be similar to those associated with acute tubular necrosis³⁷. <u>If AMR is diagnosed then there is limited evidence that treatment with alternative modalities such as plasma exchange, infusion of immunoglobulins or the administration of monoclonal antibodies that target B cell function may be beneficial (rituximab, orthicluzamab or bortiluzimab)</u>^{48, 49}.</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1. 記載なし。 2. 記載なし。</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1. 引用なし 2. 48 Gloor J, Cosio F, Lager DJ, et al.</p>	<p>The spectrum of antibody-mediated renal</p>

		allograft injury: implications for treatment. Am J Transplant 2008;8:1367-1373. 企業見解 文献-21
	備考	公的保険の適用状況は不明。
独国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	公的保険の適用状況は不明。
仏国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	公的保険の適用状況は不明。
加国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連	

		のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	公的保険の適用状況は不明。
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	公的保険の適用状況は不明。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等
2015年6月19日から6月30日にPubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、及びJDreamIIIにおいて下記の検索式を用いて、392報を得た。

- ①PubMed (2015年6月19日) : kidney+transplant+antibody+mediated+rejection+treatment
+rituximab⇒188件
- ②PubMed (2015年6月23日) : Rituximab+pediatric+kidney+transplantation⇒66件
- ③JDreamIII (2015年6月30日) : リツキシマブ 腎移植 抗体関連型拒絶反応⇒83件
- ④下記の検索結果のうち、抗体関連型拒絶反応治療に関連する報告⇒55件
 - ・ PubMed (2015年6月30日) : HLA+kidney+transplant+rituximab
 - ・ PubMed (2015年6月30日) : kidney + transplant + donor + specific + antibody + rituximab
 - ・ JDreamIII (2015年6月30日) : リツキシマブ+腎移植+HLA
 - ・ JDreamIII (2015年6月30日) : リツキシマブ+腎移植+ドナー特異的抗体

得られた392報について、重複、明らかに抗体関連型拒絶反応の治療にリツキシマブを

用いていない文献、英語及び日本語で記載されていない文献、臨床使用に関する報告ではない文献、入手困難な学会抄録、要望書に示されており特に追記の必要性がないと考えられた文献を除き、小児（20歳未満）に関する結果の報告がある前方視的試験2報、後方視的解析1報、症例報告10報(国内の症例報告（1報）については、（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態に記載した）の合計11報を以下に記載した。なお、該当文献数が少数であったことから、参考として同検索結果により得られた成人に関する前方視的試験3報、後方視的試験3報、後方視的解析9報、症例報告40報を併せて記載した。また、総説と考えられる17報を入手し、「（2）Peer-review journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に記載した。

<海外における臨床試験等>

【前方視的試験】（国名順）

- 1) 小児患者の慢性抗体関連型拒絶反応の治療を目的とした、IVIg とリツキシマブの単一アーム試験

Billing H, Rieger S, Süsal C, et al. IVIg and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int.* 2012; 25(11): 1165-1173. (ドイツ、企業見解文献-23、開発要望文献-7)

試験の目的：

小児患者の慢性抗体関連型拒絶反応について、高用量 IVIg とリツキシマブの併用療法による有効性を確認した。

治療法：

1 回量 IVIg 1g/kg を 1 週間に 4 回投与し、最後の IVIg 後にリツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注した。

患者背景：

Banff '05 分類による慢性抗体関連型拒絶反応を発現した小児腎移植患者を対象とし、2004 年 7 月から 2010 年 5 月までに 20 例を登録した。

指標となる生検時の患者背景

	患者 (n=20)
年齢	中央値 15 歳 (四分位数範囲：10～19 歳)
性別	女性 7 例 (35%) 男性 13 例 (65%)
ドナータイプ	
献腎移植	16 例 (81%)

生体移植	4 例 (19%)
移植後からの期間 (月)	中央値 66 カ月 (四分位数範囲 : 40~117 カ月)
HLA ミスマッチ	2.0±0.2
初期免疫抑制療法	
タクロリムス	9 例 (45%)
シクロスポリン	11 例 (55%)
MMF	19 例 (95%)
アザチオプリン	1 例 (5%)
メチルプレドニゾロン	16 例 (80%)
IL-2 受容体拮抗剤	0
維持免疫抑制療法	
タクロリムス投与量 (mg/m ² /日)	6.0±0.7
タクロリムス投与前トラフ値 (ng/mL)	5.6±1.0
シクロスポリン投与量 (mg/m ² /日)	150±0.9
シクロスポリン投与前トラフ値 (ng/mL)	51.0±5.5
MMF 投与量 (mg/m ² /日)	633±73.6
MPA-AUC (μg · h/mL)	60.5±7.6
メチルプレドニゾロン (mg/m ² /日)	2.8±0.2
過去に認めた生検時の急性拒絶反応	
0	5 例 (25%)
1	5 例 (25%)
2	6 例 (30%)
3 以上	4 例 (20%)
推定される慢性抗体関連型拒絶反応の主要なリスク	
ノンコンプライアンス	7 例 (35%)
CNI 最小量	8 例 (40%)
MMF 減量又は中止	4 例 (20%)
3 回目の移植	1 例 (5%)
尿蛋白 (g/mol クレアチニン)	
≥20~200 (n=13)	中央値 36 (四分位数範囲 : 16~75)
≥200 (n=7)	中央値 292 (四分位数範囲 : 223~417)

有効性の結果

指標となる生検において、限局性の C4d 沈着が 10 例 (50%) で認められ、びまん性の C4d 沈着が 10 例 (50%) で認められた。全例 (20 例) で組織 HLA 抗原に対する de novo

DSA が認められ、transplant glomerulopathy score が 2~3 の患者が 11 例 (55%) であったが、糸球体炎は認めなかった。18 例 (90%) で間質炎及び/又は尿細管炎を認めた。1A 以上の急性 T 細胞性拒絶反応や急性抗体関連型拒絶反応の基準を満たす患者はいなかった。CD20 陽性の浸潤が 10%未満から 50%の範囲で、12 例で認められた。6 例で CNI 性の細動脈症を認めた。追跡時の生検は、液性拒絶反応に対する治療開始後 3 ヶ月~17 ヶ月に、20 例中 9 例 (45%) で実施された。9 例中 4 例で指標となる生検時に transplant glomerulopathy が認められなかったが、追跡時の生検で認められた。傍尿細管毛細血管の C4d 陽性の割合は、 $40\pm 18.5\%$ から治療後の生検で $11.6\pm 12.2\%$ に減少した ($p=0.002$)。9 例中 4 例で、C4d の沈着が完全に陰性化した。

eGFR 中央値は、液性拒絶反応治療開始 6 ヶ月前 ($43.0\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) と比較して、拒絶反応治療開始時に減少し ($30.6\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、治療後 6 ヶ月後 ($30.3\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 及び 12 ヶ月後 ($27.5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) は安定していた。eGFR 低下量は、20 例を対象とした場合、液性拒絶反応治療開始 6 ヶ月前 ($7.6\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) と比較して、液性拒絶治療開始 6 ヶ月後 ($2.1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で有意に低下し ($p=0.0013$)、治療開始後 6 ヶ月間で透析を開始した 2 例を除く 18 例を対象とした場合、液性拒絶反応治療開始 6 ヶ月前 ($3.8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) と比較して、液性拒絶治療開始 6 ヶ月後 ($1.5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で有意に低下した ($p=0.01$)。

8 例で eGFR の改善が認められ、6 例で eGFR の安定を認めた。14 例 (70%) で液性拒絶反応治療の効果認め、transplant glomerulopathy を認めない患者で効果が高かった ($100\% \text{ vs. } 45\%$, $p=0.014$)。

ロジスティック回帰分析において、Banff '05 による transplant glomerulopathy の程度 (オッズ比: -0.22 , $p=0.032$)、動脈内皮肥厚の程度 (オッズ比: -0.49 , $p=0.042$) が治療効果発現と関連性があった。

安全性の結果

液性拒絶反応治療前は 20 例中 4 例 (20%) に、治療後 12 ヶ月間で 20 例中 6 例 (30%) に、治療後 24 ヶ月間で 20 例中 6 例 (30%) に、低ガンマグロブリン血症 (血清 IgG が $7\text{g}/\text{L}$ 未満) を認めた。液性拒絶反応治療開始後 2 年間で、1 例にニューモシスチス・イロベチ肺炎が発現し、回復を認めた。

薬力学の結果

末梢血 CD20 陽性細胞は全 20 例で拒絶反応治療 6 ヶ月後に完全に枯渇 ($5 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 未満) した。拒絶反応治療開始 12 ヶ月後のデータのある 8 例において、7 例で CD20 陽性細胞はある程度枯渇状態であり、1 例は正常範囲 ($200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ を超える) まで回復した。2 年時点の CD20 陽性細胞の状態について、データが確認できた 10 例中 4 例で完全に回復し、2 例がある程度枯渇状態であり、4 例で枯渇状態が持続していた。

既存の抗 HLA DSA はいずれの患者でも認めなかった。指標となる生検時に、Luminex 法により、全例 (20 例) で de novo 抗 HLA DSA が認められた。10 例で 2 種類以上の DSA (class I 及び/又は class II 抗体) が認められたが、最も MFI が高い抗体のみを主要抗体とした。13 例の主要 DSA は HLA class II DR、DQ 又は DP 抗原に対するものであり、13

例中 4 例では class I DSA も認めた。液性拒絶反応治療で効果が認められた場合の主要な HLA class I DSA の MFI 平均低下率は、治療開始 6 ヶ月後が 59.3%、12 ヶ月後が 61% であった (p=0.044)。主要な HLA class II DSA では、治療開始 6 ヶ月後が 40%、12 ヶ月後が 63% であった (p=0.033)。DSA の有意な低下 (ベースラインから 50% を超える低下) を認めた患者は、HLA class I DSA が 7 例中 2 例 (28%)、HLA class II DSA が 13 例中 5 例 (38%) であり、治療開始から 12 ヶ月間で、抗 HLA DSA の陰性化が 7 例で認められた。液性拒絶反応治療による効果とベースラインの DSA の MFI 又は DSA 低下の程度とは関連性がなかった。非ドナー特異的 HLA 抗体は 20 例中 17 例 (85%) で液性拒絶反応治療開始前に認められ、治療開始 6 ヶ月後では 20 例中 16 例 (80%) であった。

2) 小児患者の急性拒絶反応の治療を目的とした、リツキシマブと既存治療を比較する非盲検化ランダム化比較試験

Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(12): 2607-2617. (米国、企業見解文献-19、開発要望文献-3、米国 KDIGO 診療ガイドライン 2009 の引用文献-108)

試験の目的：

小児患者の B 細胞関連性急性拒絶反応について、標準の免疫抑制剤 (サイモグロブリン、及び/又はステロイドパルス療法) と標準の免疫抑制剤にリツキシマブを加えた治療法の安全性、有効性、及び薬力学プロファイルを比較した。

試験デザイン：

2004 年 12 月 13 日から 2006 年 8 月 30 日までの本試験登録期間中に生検により Banff 分類の急性拒絶反応が確認された小児腎移植患者 55 例のうち、CD20 陽性であった 20 例を対象とし、リツキシマブにより治療する RIS 群と標準治療を行う CIS 群に 1:1 で無作為に割付けし、治療後 1 年まで追跡した。

治療法：

・リツキシマブ (RIS) 群 (10 例)

リツキシマブ 375mg/m² を週 1 回、4 週間 (day 1,8,15,22) 静注する。また、サイモグロブリン 1.5mg/kg を 6 回、及び/又はステロイドパルス療法を行った。

・コントロール (CIS) 群 (10 例)

サイモグロブリン 1.5mg/kg を 6 回、及び/又はステロイドパルス療法を行った。

患者背景：

登録時の患者背景と急性拒絶反応の状態

	CIS 群	RIS 群	p 値
症例数	10	10	

移植時年齢 (歳)	12.5±6.9	11.57±6.2	0.75
拒絶反応発現時年齢 (歳)	15.4±3.9	13.1±6.7	0.49
移植からの期間(ヵ月)	34.28±43.83	21.26±15.25	0.39
レシピエント 男性割合	40%	60%	0.39
ドナー 男性割合	40%	40%	1
生体移植 生体移植割合	40%	40%	1
移植回数 1回目	90%	90%	1
HLA ミスマッチ	4±1.83	3.6±1.4	0.75
PRA >20%	10%	20%	0.9
Banff AR グレード			
ボーダーライン	1 例	0 例	
1a	4 例	2 例	
1b	5 例	4 例	
2a	0 例	3 例	
2b	0 例	1 例	
Banff AR スコア平均	2.4	3.3	0.03
CADI スコア	5.6±2.9	5.6±3.2	1
拒絶反応時生検での CD20 陽性割合	100%	100%	1
拒絶反応時 C4d 陽性	20%	60%	0.07
拒絶反応時 DSA 陽性	40%	80%	0.07
拒絶反応時ステロイドパルス実施	100%	100%	1
ステロイド抵抗性拒絶反応に対するサイモグロブリンの投与	20%	40%	0.35

有効性の結果

RIS 群、及び CIS 群の全例でステロイドパルス療法を行った。また、RIS 群の 4 例、及び CIS 群の 3 例がステロイド抵抗性拒絶反応であり、最初のステロイドパルス療法時に、サイモグロブリン療法を行った。

RIS 群で拒絶反応のグレードが高く、液性拒絶反応を示した患者が多かったが、RIS 群で拒絶反応グレードの全般的な改善を認めた。RIS 群では、1 ヶ月追跡時生検の Banff スコア平均が、拒絶時生検と比較して顕著に改善したが(3.3±0.9 から 1.4±0.9、p=0.0003)、CIS 群では、僅かな改善のみであった (2.4±0.7 から 1.6±1.3、p=0.16)。6 ヶ月追跡時点の生検で、Banff スコア平均は、CIS 群と比較して RIS 群で有意に良好であった (RIS 群 0.4±0.7 vs. CIS 群 1.6±1.03、P=0.02)。

RIS 群では、拒絶反応発現 6 ヶ月後 (p=0.07)、12 ヶ月後 (p=0.08) で、クレアチニンクリアランスに改善傾向が認められた。また、追跡期間中の各測定時において、RIS 群は CIS 群と比較してクレアチニンクリアランスが高い傾向であった (p=0.026)。

RIS 群及び CIS 群の各 2 例ずつで、移植腎の廃絶を認めた (廃絶までの平均期間：拒

絶反応発現から 9±5 ヶ月)。

安全性の結果

観察期間 1 年間の生存率は両群ともに 100%であった。

RIS 群全例で、重篤な副作用の発現なくリツキシマブ 4 回静注が完了できた。また、リツキシマブの 1 回目静注時に、2 例で軽微な副作用（血圧低下、及び息切れ）を認めた。CIS 群では副作用を認めなかった。

血清 IgG は、RIS 群及び CIS 群の各測定時において正常であった。RIS 群の 2 例で、IgG (2.0~4.7mg/mL) 及び IgG1 サブクラス (0.28~3.37mg/mL) がリツキシマブ治療完了後 6 ヶ月間低下したが、1 年後にはベースラインまで自然に回復した。血清 IgM は、RIS 群で低くなる傾向であり（平均 IgM 値：拒絶反応発現時 0.66±0.2mg/mL vs. 拒絶反応発現 3 ヶ月後 0.33±0.15mg/mL、 $p=0.003$ ）、12 ヶ月後には正常まで回復した。RIS 群の中では、特にサイモグロブリン療法を受けた患者で、IgM が大きく低下した（治療 3 ヶ月後の平均 IgM 値 0.24±0.16mg/mL）。

全ての患者において、全測定時点で HACA の発現は認めなかった。

入院を必要とする感染症の発現、及び PCR 法による CMV、EBV、又は BKV のウイルス量は、RIS 群と CIS 群で差はなかった。

薬力学の結果

末梢血中 CD19 陽性細胞は、リツキシマブ初回投与後に急速に低下し、4 回投与後に完全に枯渇した。CIS 群では追跡期間中変化はなかった。RIS 群の末梢血中 CD19 陽性細胞は、枯渇から平均 11.8±4.3 ヶ月後に正常値へ回復（再構成）した。B 細胞の再構成期間は、治療前の末梢血中 CD19 陽性細胞数とは関連がなかったが、レシピエント年齢と強く相関し、10 歳以上の患者（14±2.5 ヶ月）と比較して、10 歳未満の患者（5±1.7 ヶ月）で回復が早かった（ $p<0.0001$ ）。

以下、参考として成人データを示す。

- 1) 難治性抗体関連型拒絶反応の治療を目的とした、リツキシマブ 1 回投与の単一アーム試験

Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009; 87(2): 286-289. (オーストラリア、企業見解文献-24)

試験の目的：

血漿交換及び低用量 IVIG を 4 週間行う治療に抵抗性を示した抗体関連型拒絶反応患者 7 例に対し、低用量リツキシマブを 1 回投与し、予後を確認する。

治療法：

AMR に対する治療は、タクロリムスとミコフェノール酸モフェチルを開始し、血漿交換を3日間施行し、その後隔日に2週間施行した。血漿交換の各セッション終了後に IVIG (0.1g/kg) を投与した。2週間毎に生検を実施し、AMR の組織学的所見が認められた場合には、さらに2週間、血漿交換と IVIG 投与を継続し、その後も生検と治療を繰り返す。リツキシマブは、2週目又は4週目に生検で AMR の所見が認められた場合に 500mg を1回投与し、血漿交換と IVIG 投与は4週目まで実施しその後中止した。1例で、血漿交換と IVIG 投与を2年間継続した。

患者背景：

AMR は、移植腎の障害、生検による組織学的特徴、血清中 DSA を確認又は尿細管周囲毛細血管若しくは動脈内皮への C4d 沈着陽性による抗体活性の確認により診断された。

患者は、3例が男性、5例が献腎移植、7例において AMR が移植後10日以内に発現し、2例が移植4ヵ月後に AMR を認め、治療開始前の生検において4例で CD20 陽性細胞の浸潤を認めた。全例で、移植前の T 細胞 CDC クロスマッチが陰性であった。1例が ELISA で DSA を検出し、他の6例中5例では、移植前の血清で後方視的に Luminex シングル抗原ビーズフローサイトメトリーを実施し、DSA を認めた。Class I 抗体及び Class II 抗体ともにそれぞれ3例で認められ、2例で Class I 抗体が2種類確認された。蛍光強度は、3例が高値、1例が中等度、2例が低値であった。

有効性の結果：

拒絶反応時の血清クレアチニンピーク平均値は $514 \pm 354 \mu\text{mol/L}$ であり、リツキシマブ静注後の平均追跡期間 20ヵ月時点（範囲：8.8～32.4ヵ月）の最新の血清クレアチニンピーク平均値は有意に低下した ($156 \pm 28 \mu\text{mol/L}$ 、 $p=0.049$)。全例で生存及び移植腎の生着を確認しており、リツキシマブ静注後12ヵ月以上の追跡を行った6例の生存率及び生着率は100%で、30ヵ月を超えて追跡を行った2例の腎機能は良好であった。

末梢血 B 細胞数は、6ヵ月以上抑制 ($5 \times 10^6/\text{L}$ 以下) された。12ヵ月以上の追跡が行われた6例中4例において、12ヵ月時点で B 細胞が $5 \times 10^6/\text{L}$ 以下であった。リツキシマブ静注前に DSA を認めた6例では、シングル抗原ビーズ Luminex により、低値ではあるが、抗体が検出可能であったが腎機能は安定していた。4例で6ヵ月以内の生検により血漿交換、IVIG 及びリツキシマブの治療を完了し、AMR の所見が改善し、C4d 沈着が陰性化し、CD20 陽性細胞の浸潤が消失した。

安全性の結果：

リツキシマブの忍容性が高く、過敏反応は認めなかった。3例で感染症を認めた。1例では、サイトメガロウイルス血症を認めたが、臓器への侵襲は認めず経口バルガンシクロビルで治療した。また当該患者において、ポリオーマ BK ウイルス腎障害を認めたが、免疫抑制剤の減量により改善した。別の1例では右腕に帯状疱疹を認め、別の1例では、肺炎により入院したが抗生物質により回復した。追跡期間中に悪性腫瘍を認めた患者はいなかった。

2) 急性液性拒絶反応の治療を目的としたリツキシマブ 4 回投与の単一アーム試験

Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1277-1280. (フランス、企業見解文献-8、開発要望文献-2)

試験の目的：

急性液性拒絶反応（急性抗体関連型拒絶反応、以下、aAMR）の治療として、メチルプレドニゾロンパルス療法、血漿交換及びリツキシマブ 4 回投与を実施した後、タクロリムス、MMF 及びステロイドによる免疫抑制療法を実施し、その効果を確認する。

治療法：

AMR 診断時に、免疫抑制療法を変更し、全例にメチルプレドニゾロン（10mg/kg/日）を 3 回静注、リツキシマブ 375mg/m² を週 1 回、4 週間静注（1 例が 3 回投与、1 例が 5 回投与）、血漿交換を実施した。血漿交換の実施回数中央値は 1 人あたり 9 回（2～17 回）。4 例に対し T 細胞依存性抗体治療が行われ、1 例に IVIG が投与された。1 例を除き、免疫抑制療法として MMF、ステロイド及びタクロリムス（トラフ値 10～12ng/mL）を投与した。

患者背景：

2004 年 3 月から 2006 年 3 月に、AMR と診断された腎移植患者 8 例に対して治療を行った。発現率は 3.5%、移植から発現までの期間中央値は移植後 1.5 ヶ月（8 日～14 ヶ月）であった。3 例が再移植、4 例が感作症例であった。抗 HLA class I（A、B、Cw）及び class II（DR、DP、DQ）抗体は ELISA 法で検出した。PRA は標準的 NIH 法で実施し、抗体の同定は ELISA で行った。移植時、T 細胞及び B 細胞クロスマッチは陰性であった。

AMR 発現前の免疫抑制療法について、7 例はカルシニューリン阻害剤を、1 例はシロリムスを中心に施行された。2 例にエベロリムスが投与され、1 例にレフルノミドが投与され、MMF が 3 例に投与された。全例に対しステロイド剤が投与された。AMR 発現後、3 例において、MMF をエベロリムス（2 例）又はシロリムス（1 例）に変更した。AMR 発現時、急性腎不全を認め、クレアチニン中央値が 243µmol/L（143～551µmol/L）であり、AMR 発現前の 114µmol/L（63～261µmol/L）と比較し有意に悪化した（p=0.012）。さらに、発熱（2 例）、浮腫（4 例）、溶血（2 例）を認めた。AMR 発現時の組織学的所見は、5 例に尿細管周囲毛細血管の膨張、局所の出血を伴うびまん性の間質性浮腫が 4 例に認められ、糸球体及び/又は血管性の血栓が 3 例に認められた。C4d 沈着陽性が 6 例に認められたが、2 例では、組織学的評価で微小血管傷害、間質性出血及び浮腫が認められたが、末梢血栓性微小血管障害は認めず、DSA 及び C4d 沈着が認められなかった。抗 HLA 抗体について、2 例で PRA 再活性化を認め、4 例で de novo DSA を認めた。

有効性の結果：

追跡期間中央値 10 ヶ月後の、生存率及び生着率はそれぞれ 100%と 75%であり、2 例で、3 ヶ月以内及び 5 ヶ月以内に末期腎不全（以下、ESRD）を発現したが、ESRD を発現しなかった患者の腎機能は良好であり、血清クレアチニン中央値は 153 μ mol/L（104～248 μ mol/L、 $p=0.04$ ）。腎機能の悪化は 3 例で認められ、1 例は AMR 診断時にみとめられた BK ウイルス腎障害（以下、PVAN）であり、他の 5 例では PVAN を認めたが改善した。最終観察時、2 例で DSA 陰性となり、2 例は AMR 発現時に PRA のポリクローナルな再活性を認めたが、移植前のレベルに低下した。リツキシマブの 3～5 回投与後、B 細胞は枯渇し、最終観察時点で 3 分の 2 の患者で CD19 陽性細胞数が 5/mm² 未満であり、その他の患者は 15/mm² 未満であった。

安全性の結果：

血液学的有害事象は軽微であり、血小板減少（ $<100,000/\text{mm}^3$ ）が 3 例、ヘモグロビン値低下（ $<10\text{g/dL}$ ）が 3 例、軽微な好中球減少（ $<1500/\text{mm}^3$ ）が 3 例に認められた。感染症について、AMR 発現時に PVAN を認めた前述の 1 例は、状態が悪化し廃絶に至った。他の 2 例において、リツキシマブ静注 3 ヶ月後及び 4 ヶ月後に PVAN を発現したが、MMF をレフルノミドに変更し改善した。3 例で細菌感染症を認め、2 例で真菌感染症を認めた。

3) 難治性の腎移植関連拒絶反応の治療を目的とした、リツキシマブの単一アーム試験

Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001. (米国、企業見解文献-25)

試験の目的：

ステロイド抵抗性抗体関連型拒絶反応又は血管炎を認める拒絶反応を発現し、高用量ステロイド療法又は ATG 及び血漿交換による初回治療で効果を認めない患者に対するリツキシマブ治療の有効性を確認した。

治療法：

生検後 48～72 時間で開始した拒絶反応に対する治療の一部としてリツキシマブ 375mg/m² 静注を 1 回投与した。また、治療的血漿交換を併用又は併用せずにメチルプレドニゾロン 500mg を投与した。腎機能改善が認められない症例に対しサイモグロブリン 1.5mg/kg を投与した。

患者背景：

1999 年 2 月から 2002 年 2 月の間に、生検により、血栓性微小血管症及び/又は血管内皮炎による拒絶反応病変を認めた 27 例を登録した。

患者背景

	患者 (n=27)
平均年齢	46.5 歳 (範囲 : 18~72 歳)
性別	
女性	13 例 (48%)
男性	14 例 (52%)
移植回数	
1 回	19 例 (70%)
2 回	6 例 (22%)
3 回	2 例 (7%)
献腎移植	14 例 (52%)
生体移植	
非血縁者間	6 例 (22%)
血縁者間	7 例 (26%)
PRA	平均 35.7±10.2 範囲 0~100
クロスマッチ陽性	0
拒絶反応の Banff'97 分類	
IA	4 例 (15%)
IB	4 例 (15%)
2A	9 例 (33%)
2B	7 例 (26%)
3	3 例 (11%)

有効性の結果：

血清クレアチニン平均値について、リツキシマブ治療時 (5.6±2.5mg/dL) と比較して退院時 (0.95±0.29mg/dL) で有意に低下した (p<0.001)。尿量は、リツキシマブ静注 24 時間から 48 時間の間に増加した。拒絶反応治療に要した入院期間の平均は 10.2±11.1 日 (範囲 : 4~45 日) であった。

2 年追跡時点の死亡打ち切り腎生着率は 85% であった。拒絶反応の悪化により 3 例で慢性同種移植腎障害を認め、移植腎を廃絶した。ステロイドとリツキシマブを併用した症例と、ステロイド、リツキシマブ、及び血漿交換又はサイモグロブリンを併用した症例で移植腎の予後に有意な差は認めなかった。

安全性の結果：

リツキシマブ治療患者において血液腫瘍又は移植後リンパ増殖性疾患の良好は認めない。また、血液学的プロファイルは安定していた。白血球数平均値は、3 ヶ月時点が 7510±3302、6 ヶ月時点が 6912±2248 であり、12 ヶ月まで正常範囲内 (6600±2100) であった。

平均追跡期間は 605±335.3 日であった。追跡間中に 6 例で死亡を認め、4 例はリツキ

シマブ静注 90 日以降に死亡し、敗血症、呼吸停止、突然心臓死であった。2 例はリツキシマブ静注 30 日以内 (day 7 と day28) の早期死亡であり、二次的な心筋梗塞、及び出血を伴う技術的合併症であった。

【後方視的試験】(国名順)

小児に関する報告なし。

以下、参考として成人データを示す。

- 1) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/ IVIg/ anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9(5): 1099-1107. (フランス、企業見解文献-26)

2000 年 1 月から 2005 年 12 月までに、Banff'97 分類で抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) と診断された患者を対象に、2000 年 1 月から 2003 年 12 月に高用量 IVIg による治療を行った 12 例 (グループ A) と、2004 年 1 月から 2005 年 12 月に血漿交換、IVIg 及びリツキシマブを併用した治療を行った 12 例 (グループ B) について、AMR の臨床的、免疫学的及び組織学的経過を比較した。

患者背景について両グループ間で有意な差はなかった。平均年齢は、グループ A が 40.4 ± 10.2 歳、グループ B が 44 ± 13.3 歳であり、性別はグループ A が男性 6 例、女性 6 例、グループ B が男性 4 例、女性 8 例であった。AMR の発現は、両群において概ね移植後 3 ヶ月以内であり、中央値は 15 日であったが、グループ A の 2 例 (730 日、1095 日)、グループ B の 1 例 (355 日) では遅発性であった。両グループの 12 例中 11 例で C4d が陽性であった。グループ A の 9 例 (75%) が DSA 陽性であり、DSA class I 陽性が 1 例、DSA class II 陽性が 5 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 3 例、グループ B では 10 例 (83.3%) が DSA 陽性であり、DSA class I 陽性が 4 例、DSA class II 陽性が 2 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 4 例であった。拒絶反応発現時の LuminexSA による DSA の検出では、全ての患者に 1 種類以上の DSA が認められ、グループ A では、DSA class I 陽性が 2 例、DSA class II 陽性が 2 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 8 例、グループ B では、DSA class I 陽性が 1 例、DSA class II 陽性が 3 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 8 例であった。2 つのグループとも DSA 平均が 3.8 であった。拒絶反応発現時の LuminexSA による DSA の検出において、2 つのグループ間で DSA の MFI_{max} 平均、MFI 平均又は MFI 合計に差は認められなかった。

AMR の治療として、グループ A では高用量 IVIg が投与され、グループ B では血漿交換終了後に、及び高用量 IVIg を投与し、リツキシマブ $375 \text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間毎に 2 回静注した。グループ B の 1 例で重篤な AMR をコントロールできず、脾摘を実施した。

AMR の診断から 3 ヶ月以内に透析が必要になった患者は、グループ A で 3 例 (25%)、グループ B ではいなかった。拒絶反応発現 3 ヶ月時点で、透析を導入していない患者の腎機能は、2 つのグループ間で同等であった (179.7 ± 90.8 vs. $165.1 \pm 76.8 \mu\text{mol}/\text{L}$)。3 ヶ月時点の生検で、2 つのグループで有意な差はなかったが、グループ A で糸球体中の多形核白血球が多く ($p=0.01$)、糸球体炎が有意に悪化していた ($p=0.04$)。C4d

は再生検を実施した症例で、グループ A の 10 例中 8 例、グループ B の 11 例中 4 例が陽性であった ($p=0.10$)。

ELISA 法により DSA が検出された患者は、グループ A で 59.3%、グループ B で 16.7% であり、ELISA スコアが 6~8 の症例はグループ A が 50%、グループ B では認めなかった ($p=0.02$)。

拒絶反応発現 3 ヶ月後の LuminexSA では、グループ A の 91.7% で DSA が陽性であり、DSA class I 陽性が 1 例、DSA class II 陽性が 4 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 6 例、グループ B で 83.3% が DSA 陽性であり、DSA class I 陽性が 4 例、DSA class II 陽性が 3 例、DSA class I 及び DSA class II 陽性が 3 例であった。DSA 平均はグループ A が 3.7、グループ B が 2.1 であった。3 ヶ月時点の MFI 平均 ($p=0.0004$)、MFI 合計 ($p=0.001$) 及び MFI_{max} 平均 ($p=0.009$) とともにグループ B が有意に低かった。

AMR 発現後から 36 ヶ月時点の腎生着率は、グループ A が 50%、グループ B が 91.7% であった ($p=0.02$)。グループ A の 6 例とグループ B の 1 例の追跡期間終了時点の GFR が 15 mL/min/1.73 m² 以下であった。グループ A の 1 例は、肝不全後に血液透析が必要になった後、死亡した。GFR 及び蛋白/クレアチニン比に有意な差はなかった。

移植後 3 年以内認められた入院の必要な感染症の発現は、グループ A が 3 例、グループ B が 4 例であった (NS)。2 つのグループの各 2 例で、BK ウイルス DNA PCR が陽性化し、グループ A の 1 例とグループ B の 2 例は BK ウイルス腎症の既往があった。

拒絶反応発現時、予後不良の患者集団では血清クレアチニンが高かった ($p<0.01$)。また、拒絶反応時の LuminexSA による MFI 平均 ($p=0.018$) 及び MFI_{max} 平均 ($p=0.045$) が高かったが ROC 曲線下面積は有意ではなかった ($p=0.08$)。拒絶発現から 3 ヶ月後では、予後不良の患者集団では血清クレアチニンが高く ($p<0.01$)、C4d 陽性率が高く ($P=0.062$)、血管型拒絶反応が多く ($p=0.0006$)、糸球体中の多形核白血球が多かった ($p=0.05$)。また、ELISA による DSA 強陽性では、予後不良となった ($p=0.04$)。LuminexSA では MFI_{max} 平均 ($p=0.03$) 及び MFI 平均 ($p=0.01$) の減少が大きい場合に予後が良好であった。一方、予後不良の患者では全ての DSA 平均 ($p=0.00009$) 及び MFI_{max} ($p=0.018$) が高い傾向にあった。AMR 発現後の MFI_{max} が 5000 を超える場合には移植腎廃絶と関連していた (感度 100%、特異性 77.8%、ROC 曲線下面積 0.88、 $p=0.004$)。

- 2) Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(3): 1246-1251. (ドイツ、企業見解文献-27)

2009 年 2 月以降に生検により抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) が確認された腎移植患者 10 例に行われたボルテゾミブと標準治療 (PP+IVIG) の併用と、2005 年 3 月から 2008 年 12 月までに同様の患者 9 例に行われたリツキシマブと標準治療の併用について有効性と安全性を比較した。平均年齢はボルテゾミブ群が 24.0 歳 (範囲: 12~47 歳)、リツキシマブ群が 48.0 歳 (範囲: 36~68 歳) ($p<0.05$)、急性抗体関連型拒絶反応 (以下、aAMR) がボルテゾミブ群で 7 例、リツキシマブ群で 6 例、慢性抗体

関連型拒絶反応（以下、cAMR）がボルテゾミブ群 3 例、リツキシマブ群で 3 例であった。

治療方法は、ボルテゾミブ群はボルテゾミブ 1.3mg/m² を 4 回投与した。リツキシマブ群はリツキシマブ 500mg 静注を 1 回投与した。両群で血漿交換、及び IVIG を投与した。

治療 18 ヶ月後の患者生存率は両群で 100%であった。治療 18 ヶ月後の移植腎生着率は、ボルテゾミブ群 60%、リツキシマブ群 11.1% (p=0.071) であり、観察期間中の移植腎廃絶は、ボルテゾミブ群で aAMR による廃絶が 4 例/7 例、cAMR による廃絶が 0/3 例、リツキシマブ群で aAMR による廃絶が 5 例/6 例、cAMR による廃絶が 3 例/3 例であった。治療 9 ヶ月後の血清クレアチニンの平均値は、リツキシマブ群 (5.1±2.1mg/dL) と比較してボルテゾミブ群 (2.5±0.6mg/dL) で有意に低く (p=0.008)、eGFR はボルテゾミブ群で良好であった (31.1±9.5 vs. 12.3±4.7 mL/min、p=0.028)

ボルテゾミブ群で、可逆的な血小板減少の発現率が高く、grade 1 が 5 例、臨床症状を認めない grade 3 が血小板減少を合併していた 2 例に認められた。中心静脈カテーテル感染症が 2 例に認められ、カテーテルの交換と抗生物質治療で回復した。その他に、下痢が 1 例、腹痛が 1 例、原因不明の発熱が 1 例に認められた。リツキシマブ群で grade 3 の白血球減少 3 例、grade 1 の血小板減少 1 例、尿路感染症 3 例、急性中耳炎 1 例を認めたが、いずれも抗生物質による治療で回復した。

ボルテゾミブ群 (9 例/10 例) 及びリツキシマブ群 (6 例/7 例) とともにほとんどの患者で HLA class II DSA を認め、多くの場合、HLA class I DSA も認め (6 例/9 例、3 例/6 例)、全ての DSA は移植後に産生された。治療前の MFI が最も高値であった DSA について (DSAmax)、多くの患者の DSAmax は HLA class II 抗原であったが、ボルテゾミブ群の 3 例とリツキシマブ群の 1 例では HLA class I 抗原であった。ボルテゾミブ群の DSAmax の MFI について、治療前は 648~19827MFI (中央値 7764MFI) であり、リツキシマブ群では 498~17169 (中央値 8100MFI) であった。治療開始前の MFI 率又は MFI は、DSAmax の低下による治療効果とは関連がなかった。また、いずれの治療群でも、完全に DSAmax 値を消失させることはできなかった。DSAmax 値は 17 例中 13 例 (76%) で低下したが、virtual panel reactivity はほとんどの患者 (82%) で変化なかった。なお、ボルテゾミブ群では、DSAmax の持続的な低下は、移植腎の良好な転帰と関連していたが、リツキシマブ群では関連性は認めなかった。

3) Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73. (米国、企業見解文献-28)

2001 年から 2006 年までに抗体関連型拒絶反応（以下、AMR）の治療を受けた腎移植患者 54 例を対象として、リツキシマブと血漿交換の併用により治療した 26 例（グループ A）と、リツキシマブを併用せず血漿交換を中心とした方法で治療した 28 例（グループ B）に分類し、リツキシマブと血漿交換の有用性について検討した。

AMR の治療として、血漿交換を 3 週~4 週間実施した。グループ A については、最後の血漿交換終了後 375mg/m² を平均 3.61 回静注した。また、IgG、又は IgM が低い

等の理由により、IVIg（グループ A は 7 例、グループ B は 4 例）、又は CytoGam（グループ A は 10 例、グループ B は 1 例）が投与された。

AMR 治療を行った患者背景、AMR 治療開始前の臨床経過及び AMR 診断時の指標を下表に示す。免疫抑制療法減量及び腎機能遅延がグループ B で多く、初回拒絶反応における ACR、AMR+ACR、AMR の組織学的診断がグループ A で多かった

	全例	グループ A	グループ B	p
患者数	54	26	28	
AMR 治療を行った患者背景				
年齢	41.5±11.3	41.5±13.1	41.5±9.4	0.93 ^{*1}
男性	24 例 (44.4%)	12 例 (46.2%)	12 例 (42.9%)	0.51 ^{*2}
生体腎移植	15 例 (27.8%)	9 例 (36.4%)	9 例 (21.4%)	0.21 ^{*2}
PRA 平均値				
移植前 Class I	22.8±29.9	18.7±25.9	26.6±33.2	0.34 ^{*1}
移植前 Class II	20.2±30.7	17.5±29.5	22.7±32.3	0.54 ^{*1}
HLA ミスマッチ	4.1±0.2	4.1±0.3	4.1±0.2	0.90 ^{*1}
虚血時間	792.2±115.5	882.4±188.1	718.4±143.6	0.65 ^{*1}
AMR 治療開始前の臨床経過				
導入療法				
サイモグロブリン	39 例 (72.2%)	19 例 (73.1%)	20 例 (71.4%)	0.23 ^{*3}
バシリキシマブ	15 (27.8%)	7 例 (26.9%)	8 例 (28.6%)	
ベースライン免疫抑制療法例				
シロリムス/ エベロリムス	44 例 (81.5%)	19 例 (73.1%)	25 例 (89.3%)	0.07 ^{*2}
シクロスポリン	41 例 (75.9%)	15 例 (57.7%)	26 例 (92.9%)	0.04 ^{*2}
MMF/MPA	10 例 (18.5%)	7 例 (26.9%)	3 例 (10.7%)	0.17 ^{*2}
プレドニゾン	54 例 (100.0%)	26 例 (100.0%)	28 例 (100.0%)	NA
タクロリムス	3 例 (5.6%)	1 例 (3.8%)	2 例 (7.1%)	0.53 ^{*2}
免疫抑制療法減量	40 例 (74.1%)	15 例 (57.7%)	25 例 (89.3%)	0.009 ^{*2}
腎機能遅延	10 例 (18.5%)	1 例 (3.8%)	9 例 (32.1%)	0.012 ^{*2}
維持免疫抑制療法				
シロリムス/ エベロリムス	46 例 (85.2%)	25 例 (69.2%)	21 例 (75.0%)	0.08 ^{*2}
シクロスポリン	33 例 (61.1%)	15 例 (57.7%)	18 例 (64.3%)	0.75 ^{*2}
MMF/MPA	15 例 (27.8%)	8 例 (30.8%)	7 例 (25.0%)	0.57 ^{*2}
プレドニゾン	47 例 (87.0%)	24 例 (92.3%)	23 例 (82.1%)	0.12 ^{*2}
タクロリムス	1 例 (1.9%)	1 例 (3.8%)	0 (0.0%)	0.29 ^{*2}
AMR 診断時の指標				
PRA 平均				
Class I		28.1±29.1	37.9±37.1	0.26 ^{*1}
Class II		34.9±34.9	35.5±38.6	0.95 ^{*1}
30 日以内の AMR 発現		13 例 (50.0%)	16 例 (57.0%)	0.40 ^{*2}
初回拒絶反応				
ACR		2 例 (8.0%)	9 例 (32.0%)	0.04 ^{*2}
AMR+ACR		12 例 (46.0%)	6 例 (21.0%)	0.08 ^{*2}
AMR		12 例 (46.0%)	13 例 (49.0%)	0.21 ^{*2}
AMR の組織学的診断		24 例 (92.0%)	15 例 (54.0%)	0.05 ^{*2}
DSA 陽性		16/24 例 (62.0%)	3/5 例 (60.0%)	0.52 ^{*2}
C4d 陽性		22/26 例 (85.0%)	13/20 例 (65.0%)	0.17 ^{*2}

C4d+DSA+組織学的診断	26例 (100.0%)	28例 (100.0%)	1.0 ^{*2}
----------------	--------------	--------------	-------------------

*1 ANOVA test

*2 Fisher's exact test

*3 Cross-tabulation, linear by linear association. Chi-square test

グループ A の 14 例、グループ B の 15 例において、AMR 診断前に ACR の発現を認めた。全ての患者において、モノクローナル抗体及び抗リンパ球イムノグロブリン抗体が投与されており、AMR 確認前及び AMR 治療中の投与量は両グループで同様であった。グループ A において IVIG が投与された患者が多く ($p=0.02$)、同様に血漿交換の回数も多く ($p=0.003$)、血漿交換実施期間 ($p=0.009$) が有意に長かった。多変量解析では、転記の改善の主な因子はリツキシマブの投与であった。

2 年間の移植腎生着に関する独立したリスク因子を検討するため、Cox 回帰モデルを使用した多変量解析を行った。リツキシマブを投与しない場合、2 年時の移植腎廃絶の相対的リスクが 5 倍高く、その他に有意な影響を示すリスク因子は認めなかった。なお、グループ A では血漿交換が有意に多く実施されており、移植腎の生着に関する主要な因子ではなかった。

治療を行ったが、グループ A の 6 例 (AMR が 2 例、ACR が 2 例、AMR+ACR が 2 例)、グループ B の 7 例 (AMR が 5 例、ACR が 1 例、AMR+ACR が 1 例) が 2 回目の拒絶反応を認め、各グループのそれぞれ 1 例が 3 回目の拒絶反応を認めた。

グループ A の 26 例では、2 例で治療が失敗し、1 例が 3 回目の拒絶反応を発現し Campath で治療後、真菌敗血症により死亡した。グループ B の 28 例においては 3 例が死亡し、その内訳は、イレウスと敗血症が 1 例、肺炎と敗血症が 1 例、C 型肝炎による肝不全が 1 例であり、他の 8 例で廃絶を認めそのうち 3 例が治療失敗であり、1 例が移植後リンパ増殖性疾患による廃絶、4 例が慢性移植腎障害であった。

2 年生存率はグループ A で 96.2%、グループ B で 90.0% ($p=NS$)、2 年移植腎生着率はグループ A で 90%、グループ B で 60% ($p=0.005$) であった。

多変量解析により、IVIG 又は Cytogram の単独投与は血漿交換単独の場合と比較して生着率を改善し (90% vs. 66%、 $p=0.05$)、リツキシマブの投与は生着率の有意な改善をもたらした (92% vs. 60%、 $p=0.009$)、リツキシマブと IVIG 又は Cytogram との併用で、血漿交換のみの場合と比較し、最も高い生着率が得られた (94% vs. 53%、 $p=0.025$)。

MDRD eGFR のスロープ値及び MDRD eGFR の値について、AMR 治療終了後の 3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後及び 24 カ月後に両グループで有意差はなかった。

【後方視的解析】(国名順)

- 1) Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, et al. Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience. *Exp Clin Transplant*. 2013; 11(5): 404-407. (トルコ、企業見解文献-29、開発要望文献-4)

過去 5 年間に腎移植を受けた小児患者 86 例のうち、生検により抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) と診断された 7 例 (7.7%) について、AMR の治療結果を後方視的に調査した。

AMR は、血清クレアチニンがベースラインと比較し 20%以上上昇、Banff 分類による AMR の組織学的所見に基づき、生検により診断した。AMR を疑わせる所見は、急性の尿細管壊死、尿細管周囲毛細血管腔への炎症細胞の浸潤及び血管壁の線維様壊死又は血栓とし、生検時に C4d 免疫組織染色を行った。DSA は Luminex microspherbased assay により検出した。

AMR 治療は、患者毎にメチルプレドニゾロン (30mg/kg/日、3 日間)、IVIG (2g/kg、4 コース)、血漿交換 (5 セッション) 又はリツキシマブ (375mg/m²、2~4 コース) を併用した。

患者の平均年齢は 12.40±3.60 歳、4 例が男性、6 例が生体腎移植であった。HLA ミスマッチは 1 及び 2、移植前の DSA クロスマッチは全例で陰性、抗 IL-2 受容体拮抗剤は献腎移植の 1 例に投与された。各患者に対して、カルシニューリン阻害剤、MMF 及びプレドニゾロンが投与され、治療コンプライアンスに関する問題はなかった。移植から拒絶反応発現までの期間は 16.9±13.5 ヶ月であった。生検は拒絶反応発現時に実施され、急性拒絶反応は AMR であり、重篤な液性急性拒絶反応であった。全ての生検において、毛細管炎、尿細管障害、尿細管周囲毛細血管肥厚、糸球体炎、プラズマ細胞の浸潤、尿細管周囲毛細血管での広範な C4d 沈着を認め、びまん性の C4d 沈着 (尿細管周囲毛細血管の 50%以上) が 4 つの生検、局所の C4d 沈着 (尿細管周囲毛細血管の 50%未満) が 3 つの生検で認められた。12 の生検で 1 つ以上の急性液性拒絶反応の所見を認めた。7 例中 4 例で、DSA (Class I 及び Class II が 3 例、Class II が 1 例) が陽性であったが、治療後急速に低下した。Class I PRA ピーク平均値は 7.16% (範囲: 0~86) であった。

生検により AMR と診断され、DSA 陰性、局所の C4d 沈着を認めた 3 例に対して、メチルプレドニゾロン静注と IVIG が投与され、治療後速やかに腎機能が回復した。このうちの 1 例において、AMR 発現後 16 ヶ月以内に、生検により間質性の線維化及び尿細管の萎縮が認められた。

残る 4 例は、全員が DSA 陽性であり、びまん性 C4d 沈着を認め、メチルプレドニゾロン静注、IVIG 及び血漿交換を 5 回を実施し、1 例は腎機能が回復した。のこりの 3 例にはリツキシマブ 375mg/m² を 2~4 回静注し、2 例は AMR に治療抵抗性であり移植腎が廃絶し、1 例で回復を認めた。

全患者 7 例の治療 1 年後の移植腎生着率は 71.4%であった。

以下、参考として成人データを示す。

- 1) Belliere J, Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, et al. Low- versus high-dose rituximab for antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2013; 26(2): e12-e14. (フランス、企業見解文献-30)

2004 年 3 月から 2011 年 1 月までに抗体関連型拒絶反応 (GFR の低下、液性拒絶反応の所見がある、C4d 陽性、ドナー特異的抗体を認める、以下、AMR) を経験した腎移植患者 39 例のうち、高用量リツキシマブ (リツキシマブ 375mg/m²/週を 3~5 週間

静注、中央値 4 週間) を投与した 22 例 (グループ I) と低用量リツキシマブ (375mg/m²/週を 2 週間静注) を投与した 17 例 (グループ II) について、治療の有効性と安全性を比較した。

全例に対してステロイドパルス (10 mg/kg/日、3 日間)、血漿交換及びリツキシマブを投与し、ステロイド抵抗性の細胞性又は液性拒絶反応の患者に対して ATG 又は OKT3 を投与した。

AMR 発現から最終観察までの期間はグループ I が有意に長かった。最終観察時点の患者生存率及び腎生着率は、グループ I で 91% と 59%、グループ II で 82.3% と 58.8% であった。死亡を打ち切りとした場合の腎生着率は、グループ I が 68.2%、グループ II が 70.6% であった。AMR 発現時、透析が必要となった患者は、グループ I で 19%、グループ II で 56% であった (p=0.03)。AMR の診断時に透析が必要とならなかった患者の推定 MDRD GFR は、グループ I が 28 (15~56) ml/min、グループ II で 34 (14~107) ml/min であった。最終観察時点の eGFR は、グループ I が 35 (21~58) ml/min、グループ II が 44 (21~90) ml/min であった (p=ns.)。

安全性について、両群で細菌及びウイルス感染の発現頻度に差は認められなかったが、真菌感染の発現頻度はグループ II で低かった。低用量リツキシマブは、真菌感染に対する唯一の独立した保護因子であった (オッズ比:0.11、95%CI 0.012-0.986、p=0.05)

- 2) Touzot M, Couvrat-Desvergnès G, Castagnet S, et al. Differential modulation of donor-specific antibodies after B-cell depleting therapies to cure chronic antibody mediated rejection. *Transplantation*. 2015; 99(1): 63-68. (フランス、企業見解文献-31)

2008 年 4 月から 2012 年 12 月の間に腎、又は腎及び膵の生体移植又は献腎移植を実施し、de novo 抗 HLA ドナー特異的抗体に関連する抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) が発現した非感作患者 28 例を対象に、グループ I (血漿交換とリツキシマブ及び維持免疫療法、n=10)、グループ II (ボルテゾミブ及び維持免疫療法、n=8) 及びグループ III (及び維持免疫療法、n=10) の 3 群に分けて、移植臓器生着率及び患者生存率を比較した。

3 つのグループに対してプレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスによる維持免疫療法を実施した。治療法は患者の状態 (移植腎不全の重篤度、Transplant glomerulopathy の有無、cg の重篤度等) により施設の治療方針により選択された。グループ I では、リツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注、及び血漿交換、IVIG を実施した。抵抗性の場合にはリツキシマブ初回静注の 2 週間後に 2 回目を静注した。グループ II は、ボルテゾミブ 1.8g/m² を 4 回 (0 日、4 日、8 日、11 日) 投与した。グループ I 及び II の全患者はコルチコステロイドパルス療法 (500mg/day を 3 日間) の後、経口プレドニゾン 1mg/kg を投与し、10mg/week ずつ 10mg/day まで漸減した。グループ III の患者は重篤な移植糸球体炎 (cg score>2) を認めたことから、免疫抑制剤による治療のみとした。

移植時に MHC に免疫原性なかった成人患者を対象とした (SAB Luminex 法で同定) 各グループの移植時の年齢中央値は、グループ I が 38.1 歳 (範囲: 8~64 歳)、グルー

プ II が 45.1 歳（範囲：21～57 歳）、グループ III が 36.4 歳（範囲：14～66 歳）であり、拒絶反応までの期間中央値はグループ I が 5.7 年（1～15 年）、グループ II が 5.0 年（1～11 年）、グループ III が 6.8 年（2.7～13.5 年）であった。ノンコンプライアンスの患者はグループ I で多く（グループ I：7 例、グループ II：1 例、グループ III：3 例）、適量以下の免疫抑制剤投与例がグループ III で多かった（グループ I：3 例、グループ II：4 例、グループ III：7 例）。移植時の eGFR 平均値は、グループ I（ $29.1 \pm 10.1 \text{ mL/min}$ ）がグループ II（ $39.3 \pm 12.1 \text{ mL/min}$ ）及びグループ III（ $36.6 \pm 18.4 \text{ mL/min}$ ）と比較して低かった。また、グループ I（ $1.28 \pm 1.4 \text{ g/day}$ ）及びグループ II（ $1.2 \pm 1 \text{ g/day}$ ）と比較してグループ III（ $2.62 \pm 2.3 \text{ g/day}$ ）で尿蛋白の平均値が高かった。拒絶反応診断時の DSA は、Class I DSA のみ陽性の患者はいずれのグループでも認めず、Class II DSA のみ陽性の患者が、グループ I で 40%、グループ II で 70% 又はグループ III で 80%、Class I 及び Class II の DSA がともに陽性であった患者はグループ I で 60%、グループ II で 30% 又はグループ III で 20% であった。全てのグループで、同様の病理組織学的特徴スコア（g+ptc の合計）を示したが、移植片糸球体症（gc）スコアはグループ I が 0.5 ± 0.9 でグループ II 及び III（ 1.5 ± 1.2 及び 2 ± 1.29 ）と比較して、慢性病変が少なかった（ $p < 0.01$ ）。

グループ II 及びグループ III では急性細胞性拒絶反応（以下、ACR）の兆候がない AMR であったが、グループ I の半数は AMR と ACR が混在し、グループ I の ACR 陰性患者（ $n=5$ ）の eGFR はグループ II 及び III と同様であったが、ACR 陽性患者は有意に低かった。

治療後 12 ヶ月時点の移植腎機能及び生着率評価し、グループ III を対照群として扱い、グループ I は ACR の有無により 2 群に分けた。グループ III では持続的な eGFR の低下が認められ（ 38.6 mL/min から 25.2 mL/min ）、グループ I の ACR 陰性群でも同様の低下が認められた（ 36.7 mL/min から 24.8 mL/min ）。グループ I の ACR 陽性群では、拒絶反応発現時から低値（ 20.7 mL/min ）であり、6 ヶ月後まで低値（ 20.7 mL/min ）を維持し、12 ヶ月後にさらに低下した。グループ II の治療開始 12 ヶ月時点の eGFR は 32.2 mL/min であり、予後も良好であった。移植腎廃絶は、グループ I で ACR 陽性の半数（又は 5 例の 80%）、及びグループ III の 10 例中 2 例で認められ、グループ II では認めなかった。

治療後 24 ヶ月時点でデータ利用が可能であった患者は、グループ I で 10 例中 9 例、グループ II で 8 例中 6 例、グループ III で 10 例中 6 例であり、移植腎廃絶は、グループ I では ACR 陽性患者 5 例、及び ACR 陰性患者 1 例、グループ II で 1 例、グループ III で 2 例であった。12 ヶ月から 24 ヶ月までの eGFR 減少幅は、グループ I の ACR-患者の $-0.9 \pm 3.1 \text{ mL/min}$ 及びグループ III の $-1.8 \pm 2.2 \text{ mL/min}$ と比較して、グループ II の患者で大きな減少を示した（ $-5.46 \pm 6 \text{ mL/min}$ ）。

DSA が 28 例全例で追跡された。グループ I での血漿交換実施による DSA への影響について、Class I 抗体及び Class II 抗体ともに、血漿交換を 2.5 回実施した後、検出限界以下（MFI 1000 未満）に急速に減少した。同じ症例において、高 MFI（MFI：10534～11242）を示した抗 DQ 抗体は、血漿交換を 20 回実施したが変化は認めなかった（これは飽和効果によるもので検体を希釈した場合には血漿交換による低下を認めたが完

全に除去されなかった)。グループ I の患者における DSA (A+B+DR) の除去及び抗 DQ 抗体の維持は 12 ヶ月間の追跡において認められた (ACR の陽陰性に関連しなかった)。治療法が異なるグループ II 及びグループ III において、DSA (A+B、DR、DQ) の値は治療開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後で不変であった。

- 3) Immenschuh S, Zilian E, Dammrich ME, et al. Indicators of treatment responsiveness to rituximab and plasmapheresis in antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99(1): 56-62. (ドイツ、企業見解文献-32)

2005 年から 2011 年の間に抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) の治療としてリツキシマブを静注した腎移植患者 20 例を対象に、リツキシマブによる治療後 6 ヶ月以内に透析となった患者を nonresponder 群 (n=10、NR 群)、その他を responder 群 (n=10、R 群) に分類し、調査した。

AMR の治療は、1 コースあたりリツキシマブ 375mg/1.73m² の静注に、出血リスクによって 2~3 回の血漿交換を併用し、20 例中 15 例 (R 群 7 例、NR 群 8 例) で IVIG を投与、このうち 3 例はリツキシマブ静注後に追加の血漿交換を実施した。リツキシマブの平均治療コースは R 群が 1.3±0.48、NR 群が 1.52±0.71 であった。

リツキシマブによる治療開始前において、R 群は NR 群と比較して eGFR 平均値が有意に高かった (34.6±11.8 vs. 20±6.2 mL/min、p=0.0064)。更に、R 群と比較して、NR 群では腎機能低下が顕著に早かった。更に、指標となる生検時において、R 群と比較して NR 群で尿蛋白は 4 倍高く、尿量は少なかった。NR 群の 10 例中 3 例で、移植前の最高 PRA 値が 85% を超えたが、R 群では 85% を超える患者はいなかった (p=0.04)。HLA ドナー特異的抗体 (以下、DSA) 陽性患者は R 群が多かった (R 群: 9 例中 6 例、NR 群 7 例中 3 例)。R 群の 6 例中 3 例で追跡期間中に DSA は消失したが、NR 群では消失しなかった。R 群で DSA 陽性であった 6 例中 5 例が HLA class II 抗体陽性であり、1 例が HLA class I 抗体陽性であったが、NR 群では 1 例が HLA class I 抗体陽性、2 例が HLA class I 及び class II 抗体陽性であった。

リツキシマブ治療開始の 4 週間前において、R 群と比較し NR 群で T 細胞関連型拒絶反応 (TCMR) が顕著に多かった指標となる生検時の慢性病変数は両群で同様であった。Banff C4d スコアは R で有意に高く (p=0.0194)、R 群の 10 例中 3 例でスコアが 3 (尿細管周囲毛細血管におけるびまん性の C4d 沈着) であった。また、指標となる生検時、R 群において CD138 陽性細胞 (プラズマ細胞) の浸潤が高かった。リツキシマブによる治療後の観察期間中の病理組織学的所見において、NR 群では 10 例中 8 例で AMR 陽性 (慢性 5 例、急性 3 例) であり、R 群では 10 例中 6 例が AMR 陽性であった。更に 4 例で Banff 2a による T 細胞関連性拒絶反応の兆候も示した。

- 4) Chung BH, Kim Y, Jeong HS, Hong YA, et al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transpl Immunol*. 2014; 31(3): 140-144. (韓国、企業見解文献-33)

2001年1月から2013年12月の間に移植片生検により慢性抗体関連型拒絶反応（以下、cAMR）と診断された患者を対象として、リツキシマブを静注して治療した25例（RIT群）とリツキシマブを投与していない歴史的対照29例（HC群）について、予後を比較した。

cAMRは、最新のBanff分類に基づき、（1）移植糸球体症、重度の尿細管周囲毛細血管基底膜の多層化、間質性線維症、尿細管萎縮、尿細管周囲毛細血管障害の有無、内部弾性組織重複なしの動脈内線維内膜肥厚、（2）尿細管周囲毛細血管内の広範囲なC4d沈着、（3）ドナー特異的抗HLA抗体（DSA）の存在により診断した。抗HLA抗体は、生検時にLuminexSA法で測定し、MFI中央値に従い、強がMFI>10000、中等度がMFI 5000~10000、弱がMFI 1000~5000、陰性がMFI<1000とした。

RIT群の治療として、リツキシマブ375mg/m²を1日目に静注し、続いてIVIG 0.4g/kgを1日1回4日間投与し、メチルプレドニゾロン500mg静注パルスで1日1回、3日間投与し、それ以降は経口プレドニゾロンを投与し、30mg/dayまで漸減した。

cAMR診断時の平均年齢は、RIT群が44.0±7.1歳、HC群が49.5±10.1歳、生体腎移植の割合がそれぞれ76%と86.2%、再移植例が8%と17.2%、シクロスポリン投与例が32%と86%、タクロリムス投与例が68%と14%（p<0.01）、HLAミスマッチが3.5±1.5と3.6±1.2、生検時の血清クレアチニン値が2.4±1.0mg/dLと2.6±0.9mg/dL、生検時のMDRD eGFRが44.5±17.4mL/min/1.73m²と41.0±15.4mL/min/1.73m²、生検時の尿蛋白は3.1±3.4g/dayと4.4±5.7g/dayであった。

eGFR平均値は、（RIT群：44.5±17.4mL/min/1.73m²、HC群：41.0±15.4mL/min/1.73m²）と比較して、生検時には大きく低下した（RIT群：34.4±14.0mL/min/1.73m²、HC群：34.2±14.7mL/min/1.73m²、各群の測定時期間の比較p<0.001）。

eGFRの低下量について、cAMR診断6ヵ月前からcAMR診断時までは、RIT群が1.3±1.3mL/min/1.73m²/月、HC群が1.0±1.8mL/min/1.73m²/月であり両群で差は無いが、RIT群において、リツキシマブ静注後6ヵ月間のeGFR低下量は、cAMR診断6ヵ月前と比較し、有意に減少した（-0.2±2.7mL/min/1.73m²/月、p=0.037）。HC群では、cAMR診断前の6ヵ月とcAMR診断後の期間を比較した場合変化は無かった（1.4±1.3mL/min/1.73m²/月、p=0.52）。

長期追跡において、RIT群の3例及びHC群の17例で移植腎不全を認め、その多くがcAMR診断から6~12ヵ月で発現を認め、1年及び3年生着率はRIT群で有意に高かった（p=0.03）。cAMR診断1年後の移植腎機能はRIT群で良好であったが、eGFRについては生検の6ヵ月後に差を認めたが、その後差は認めなかった。

尿蛋白の高低（生検時3.5g/g超又は以下）によりRIT群とHC群それぞれを2つのグループに分け検討し、尿蛋白の高低にかかわらずRIT群で生着率が高く、cAMR診断後は尿蛋白が低い患者で生着率が高かった。多変量解析でリツキシマブと尿蛋白(>3.5g/g)は移植腎の生着と有意に関連していた。

追跡期間中、リツキシマブに関連する重篤な合併症は認められず、帯状疱疹感染が1例のみ発症した。

- 5) An GH, Yun J, Hong YA, et al. The effect of combination therapy with rituximab and intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 828732. (韓国、企業見解文献-34)

2009年9月から2012年12月の間に、生検により慢性抗体関連型拒絶反応（以下、cAMR）と診断された患者18例（Banff分類を満たす16例、及びBanff分類を全て満たさないが、腎機能が徐々に悪化する典型的な移植糸球体症を示す2例）を対象として、リツキシマブとIVIGによる併用治療を実施し、治療前後のeGFRの低下量によって治療効果を評価した。

cAMRは、最新のBanff分類に基づき、(1)移植糸球体症、重度の尿細管周囲毛細血管基底膜の多層化、間質性線維症、尿細管萎縮、尿細管周囲毛細血管障害の有無、内部弾性組織重複なしの動脈内線維内膜肥厚、(2)尿細管周囲毛細血管内への広範囲のC4d沈着、(3)ドナー特異的抗HLA抗体(DSA)の存在により診断した。

cAMRの治療として、リツキシマブ375mg/m²を1日目に1回静注し、引き続きIVIG 0.4g/kgを1日1回で4日間治療した。メチルプレドニゾン500mg静注を最初の3日間、引き続き経口プレドニゾンを30mg/dayまで漸減した。

cAMR治療時の平均年齢は、44.0±7.1歳、生体腎移植が11例(61%)、再移植例が2例(11%)、シクロスポリン投与例が6例(33%)、タクロリムス投与例が12例(67%)、急性拒絶発現例が8例(44%)、血清クレアチニン値が2.3±0.9mg/dL、MDRD eGFRが35.8±16.1mL/min/1.73m²、尿蛋白が4.3±3.6g/day、HLAミスマッチが3.2±1.4、HLA-DSA class I陽性が2例(11%)、HLA-DSA class II陽性が5例(28%)であった。

移植腎機能について、リツキシマブ治療開始6ヵ月前のeGFRは、48.1±17.5mL·min⁻¹·1.73m⁻²であり、治療開始時まで大きく低下し(37.1±15.6mL·min⁻¹·1.73m⁻²、p<0.001)、低下量は1.8±1.0mL·min⁻¹·1.73m⁻²/月であった。リツキシマブ治療開始6ヵ月後のeGFRは、34.7±19.2mL·min⁻¹·1.73m⁻²であり、低下量は0.4±1.7mL·min⁻¹·1.73m⁻²/月であり、低下量はリツキシマブ治療開始6ヵ月前と比較し有意に減少した(p<0.05)。尿蛋白について、リツキシマブ治療開始から6ヵ月間で低下し(3.0±2.2g/g、p=0.129)、最終観察まで低下する傾向であった(2.9±7.7g/g、p=0.136)。

治療後のeGFR低下量が減少したか否かでresponder群(n=12、R群)とnonresponder群(n=6、NR群)に分類し、リツキシマブによる治療前後6ヵ月の臨床及び病理組織学的特徴を比較した。リツキシマブ治療開始6ヵ月前、リツキシマブ治療開始時のeGFR及びeGFRの低下量は、両群で有意差はなかったが(それぞれp=0.379、p=0.568及びp=0.083)、奏効例において、リツキシマブ治療開始6ヵ月後の低下量はリツキシマブ治療開始6ヵ月前と比較し減少した(-0.3±1.2mL·min⁻¹·1.73m⁻²/月 vs. 1.9±1.1mL·min⁻¹·1.73m⁻²/月、p<0.01)。NR群では、リツキシマブ治療開始6ヵ月後も低下量が大きく(2.5±0.8mL·min⁻¹·1.73m⁻²/月)、急速に腎機能が悪化していた。リツキシマブ治療開始時の尿蛋白について、NR群で高かった(7.0±3.5g/g vs. 2.8±2.8g/g、p<0.05)、その他の組織学的特徴、臨床パラメータに有意差はなかった。生検時のHLA-DSA陽性率に差は無かった。

NR 群の 4 例で廃絶を認めたが、R 群で廃絶は認めなかった。リツキシマブ治療開始 6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後の全症例の移植片生着率は、それぞれ 89%、82%、70%であった。12 カ月間を超えて追跡が行われた 7 例について、リツキシマブ治療開始 6 カ月～12 カ月後の eGFR 低下量は、リツキシマブ治療開始前 6 カ月間 ($1.6 \pm 1.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} / \text{月}$) と比較し低値 ($0.5 \pm 0.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} / \text{月}$ 、 $p < 0.05$) であったが、その後最終観察まで低下量が増加し ($1.2 \pm 0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} / \text{月}$)、リツキシマブ治療開始前 6 カ月間と同様の値となった。

観察期間中に帯状疱疹が 1 例のみ発症し、他に重篤な合併症は認められなかった。

- 6) Hong YA, Kim HG, Choi SR, et al. Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 182-184. (韓国、企業見解文献-35)

2010 年 5 月から 2010 年 11 月に慢性抗体関連型拒絶反応 (以下、cAMR) と診断された患者 6 例を対象として、リツキシマブと IVIg の併用療法の効果を調査した。

cAMR、ゆっくりと進行する移植腎機能の悪化に関する臨床所見、尿細管周囲毛細血管での C4d 沈着、血清中の抗 HLA 抗体又は DSA の確認により診断した。

cAMR の治療は、全例にリツキシマブ $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ を 1 回静注、IVIg ($0.4 \text{ g} / \text{kg}$) を 4 回、及びメチルプレドニゾンパルス ($500 \text{ mg} / \text{日}$ を 3 日間) 後に、経口プレドニゾン を投与し $30 \text{ mg} / \text{日}$ まで漸減した。

抗 HLA 抗体は Luminex solid-phase 法により測定した。

診断時 (生検時) の平均患者年齢は 41.5 ± 2.5 歳、男性 4 例 (67%) であり、移植からの期間の中央値は 67 カ月 (範囲: 9~111 カ月) であった。3 例が生体腎移植であった。カルシニューリン阻害剤、MMF 及びステロイドの 3 剤による免疫抑制療法が行われ、主な投与薬剤は、シクロスポリンが 3 例、タクロリムスが 3 例であった。

治療後の腎機能の変化によって、有効例 3 例と無効例 3 例に分類し比較した。

全例の eGFR 平均値は、6 カ月前が $53.5 \pm 18.7 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ 、生検時が $45.5 \pm 6.7 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ であり、6 カ月間で 15% の悪化であった。有効例及び無効例の cAMR 診断時、治療 2 カ月後、4 カ月後及び 8 カ月後の eGFR 平均値は、有効例がそれぞれ 57.3、65.6、70.5 及び $67 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ 、無効例がそれぞれ 33.7、32.6、24.3 及び $15.6 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ であり、無効例で悪化する傾向を認め、無効例の 1 例で治療 6 カ月後に腎廃絶を認めた。

病理組織学的所見について、全患者で尿細管周囲毛細血管への C4d 沈着、5 例で尿細管周囲毛細血管基底膜の多層化を認めた。移植片生検で、有効例は cAMR のボーダーライン変化と軽度の間質性線維症及び尿細管萎縮を示した。無効例の 2 例で、高度な移植糸球体症を示した。

3 例に DSA が検出され、いずれも DSA 力価は中等度 (MFI が 5628、5310 及び 8084) であった。

cAMR 診断時の臨床検査値について、有効例と無効例を比較した場合有意な差が認められた。有効例の血清クレアチニンが $1.3 \pm 0.3 \text{ mg} / \text{dL}$ 、eGFR が

57.3±15.0mL/min/1.73m²、無効例ではそれぞれ 2.3±0.3mg/dL と 33.7±5.1mL/min/1.73m² であった。尿蛋白は有効例が 1.9±3.3g/day、無効例が 4.1±2.4g/day であった。有効例の 1 例は、cAMR 診断時に重度の尿蛋白 (11.1g/day) を示したが、治療 8 ヶ月後には有意な減少を認めた (5.4g/day)。一方、無効例では治療後に尿蛋白は減少せず、治療 8 ヶ月後の尿蛋白平均が 5.4±3.9g/day であった。移植後から cAMR と診断されるまでの期間は、有効例では 59.6±10.0 ヶ月、無効例では 74±56.4 ヶ月であった。

- 7) Kahwaji J, Najjar R, Kancherla D, et al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. Clin Transplant. 201; 28(5): 546-553. (米国、企業見解文献-36)

移植糸球体炎 (transplant glomerulopathy、以下 TG) の組織学的特徴と IVIG 及びリツキシマブの治療効果について検討した。

Banff 07 分類に基づき、糸球体炎 (g) 及び尿細管周囲毛細血管炎 (ptc) スコアを割り当てた。各生検時に C4d 免疫蛍光染色を行い、Banff 分類に従い C4d 陽性又は陰性の抗体関連型拒絶反応 (AMR)、Banff 97 分類により細胞関連型拒絶反応 (CMR) の診断を行った。AMR 及び CMR を合併していない TG を単一 TG (pure TG) と定義した。糸球体炎 (g) 及び尿細管周囲毛細血管炎 (ptc) スコア中央値毎のグループ (g<2 又は ≥2、ptc<2 又は ≥2、g+ptc<4 又は ≥4)、さらに IVIG とリツキシマブの併用治療を受けた群 (RIT 群) と受けなかった群 (no RIT 群) で移植片生着率とクレアチニンの安定性を含む予後について比較した。

治療は、ステロイドパルス、IVIG (2g/kg、最大 140g、1 回) 及び/又はリツキシマブ (375mg/m²、1 回) を併用した。

TG と診断された 33 例について、患者背景を以下に示す。

患者数	33 例	
移植から診断までの平均期間	1179±1515 日	
追跡平均期間	786±742 日	
廃絶	13 例	(39%)
過去の拒絶反応発現	12 例	(36%)
CMR を伴う TG	16 例	(48%)
AMR を伴う TG	25 例	(76%)
CMR 及び AMR を伴う TG	28 例	(85%)
単一の TG	5 例	(15%)
糸球体炎 (g) スコアが 2 以上	23 例	(70%)
尿細管周囲毛細血管炎 (ptc) スコアが 2 以上	23 例	(70%)
g+ptc スコアが 4 以上	22 例	(67%)
C4d 陽性	10 例	(30%)

診断時のクレアチニン	2.2±0.87mg/dL	
診断時のクレアチニンが 2mg/dL 超	16 例	(48%)
クレアチニン不変例	14 例	(42%)
診断時の尿蛋白が 2+超	8/32 例	(25%)
最終観察時の尿蛋白が 2+超	13/32 例	(41%)
診断時の DSA 陽性	19/24 例	(79%)
Class I	9/24 例	(38%)
Class II	18/24 例	(75%)
最終観察時の DSA 陽性	19/27 例	(70%)
Class I	9/27 例	(33%)
Class II	17/27 例	(63%)
感作症例	24 例	(73%)

治療について、3 例で治療が行われず、1 例が IVIG のみ投与、6 例がステロイドパルスのみ、23 例に対しステロイドパルス、IVIG 及びリツキシマブの併用による治療が行われた。

生着率は 57% で、移植腎の廃絶は診断から 2 年以内であった。クレアチニン値は 46% の患者で 3 年間の追跡期間中安定であった。

糸球体炎 (g) 及び尿細管周囲毛細血管炎 (ptc) スコアによる治療への影響について、生着率及びクレアチニン安定化に g スコアは関連しなかった。また、pts スコアも、生着率及びクレアチニン安定化、尿蛋白において高値グループと低値グループで差はなかったが、高値 (2 以上) のグループで診断時及び最終観察時点の DSA の発現が多く、弱い相関があった ($p=0.03$, $R=0.45$) g スコアと ptc スコアの合計において、特に注目すべき傾向はなかった。

RIT 群と no RIT 群で腎生着率に差は認められなかった (65% vs. 50%、 $p=0.46$)。RIT 群で治療後にクレアチニンが安定 (上昇が 20% 未満) していた症例割合は、no RIT 群と比較して 2 倍以上多かったが、有意差は認めなかった (48% vs. 20%、 $p=0.25$)。また RIT 群で尿蛋白の安定化が認められた ($p=0.02$)。また、病理組織学的スコア別に移植腎生着率及びクレアチニンの安定性を比較すると、g スコアが高いグループ、と低グループ共に、RIT 群と no RIT 群で有意な差は認められなかったが、g スコア 2 以上の RIT 群で腎生着率及びクレアチニンの安定化が高い傾向であった ($p=0.09$)。また、ptc スコアで分類した場合のクレアチニン安定化について、ptc スコアが 2 未満の患者では RIT 群が 6 例中 0 例、no RIT 群が 4 例中 2 例 (50%) ($p=0.13$) であり、ptc スコア 2 以上の患者では、no RIT 群の 6 例中 0 例に対して、RIT 群は 17 例中 11 例 (65%) で有意に高かった ($p=0.01$)。g+ptc スコアが 4 以上の症例についても、RIT 群でクレアチニン安定化が認められた症例が高かったが ($P=0.05$)、g+ptc スコア 4 未満の症例では差はなかった。移植腎生着率は、RIT 群と no RIT 群で、病理組織学的スコアグループ間で有意差を認められなかったが、ptc スコアが 2 以上の症例で改善傾向が認められた ($p=0.13$)。

移植腎生着率に対する影響について、過去の急性拒絶反応の発現、同時に発現した

急性拒絶反応の種類、病理組織学的スコアによる差は認めなかった。移植腎が生着した患者では、診断時のクレアチニン値が移植腎を廃絶した患者と比較し低値であった (1.9 vs. 2.7mg/dL, $p=0.006$)。尿蛋白の安定化は移植腎の生着に関連していた ($p=0.005$)。クレアチニンが安定化しなかった患者では、尿蛋白が悪化する傾向であった ($p=0.05$)。DSA について、クレアチニンが安定化した患者では、安定化しなかった患者と比較し DSA スコアが有意に低下した。C4d 沈着と生着率に有意な相関は認めなかった。

- 8) Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation*. 2014 Jun 27;97(12):1240-1246. (米国、企業見解文献-37)

2009年10月から2011年12月までに遅発性の抗体関連型拒絶反応(以下、AMR)と診断された、移植前に脱感作療法を実施しなかった患者23例を対象に、従来の治療法と新しい治療法について比較を行った。治療効果は、血清クレアチニンの改善、組織学的改善、DSA強度の低下によって評価した。

急性AMRは、生検により、Banff 07に基づき、①抗体に関連する尿細管周囲毛細血管炎、糸球体炎、間質性の多形核細胞による炎症、動脈炎及び血栓性微小血管障害を示唆する組織学的変化、②DSAの上昇、③C4d沈着のうち2つ以上を認めた場合とした。

抗体検査は、CDC、3色フローサイトメトリッククロスマッチを用いて行い、DSAはHLA発現パネル及び単一抗原パネルを用いたLuminex法で検査した。

治療法は、抗リンパ球抗体(rATG)投与後にタクロリムス、MMF(2g/日)及びプレドニゾン(移植3ヵ月後までに5mg/日に漸減)による免疫抑制療法を基本として、DSAや組織学的変化により、はじめに血漿交換を毎日又は隔日実施した後IVIG(100mg/日)を投与した。血漿交換はDSAの状態をみて継続した。リツキシマブは診断から7日以内に375mg/m²を静注し、CD19陽性細胞が1%未満及びCD20陽性細胞が0%となるまで、1週間毎に静注した。7例にIVIG(500mg/kg、4日間)を投与した。治療抵抗性の場合、ボルテゾミブ(1.3mg/m²を11日間で4回投与)を投与し、DSA及び組織学的評価に基づき21日毎に第2及び第3サイクルを実施した。ACRを認めた場合、メチルプレドニゾンパルス(500mg/日、3日間)を行った後、ステロイドを漸減又は5回から10回投与し、rATGを投与した。

23例の移植時年齢は43±12歳、男性が16例(70%)、再移植が7例(30%)、献腎移植が20例(87%)、HLAミスマッチ(A、B、DR)が4.7±1、PRAが10%以上の患者が8例(35%)、DSA陽性(フロー陰性)が5例(22%)、フロークロスマッチ陽性が5例(22%)、移植腎機能遅延が5例(22%)、過去に急性細胞関連型拒絶反応発現が2例(8%)、過去に急性抗体関連型拒絶反応発現が5例(22%)であった。

23例中18例(78%)にリツキシマブ375mg/m²が静注され、静注回数は1回が12例、2回が4例、3回が2例であった。リツキシマブ静注症例におけるその他の併用治療は、血漿交換/IVIGが17例/18例、ボルテゾミブが7例/18例、IVIGが6例/18例、

メチルプレドニゾンパルスが 8 例/18 例であった。

全例において、血清クレアチニンはベースラインから診断時（平均値 2.9mg/dL）にかけて上昇し、治療後有意に改善（平均値 2.4mg/dL、 $p=0.016$ ）したが、最新の追跡では、有意ではなく、奏効例の 4 例で悪化を認め、非奏効例では持続的な悪化を認めた。15 例（65%）では腎機能の改善を認めず、2 例では診断から 4 ヶ月後と 19 ヶ月後に移植腎の廃絶を認めた。

23 例中 21 例（91%）で Class II DSA を認め、多くの場合 Class I DSA も認めた（21 例中 7 例、33%）。23 例中 13 例（56%）で移植後 de novo DSA を発現した。5 例のみでフローサイトメトリーでの陰性を認め、8 例で部分的な低下を認めたが、10 例では有意な低下を認めなかった。

移植後に 22 例で生検が行われ、12 例（52%）で拒絶反応の組織学的改善を認め、12 例中 7 例で DSA の低下を認めた。DSA の低下を認めなかった 5 例中 4 例で腎機能の改善を認めなかった。23 例中 5 例（22%）において、血清クレアチニンの改善、組織学的改善及び DSA 強度の低下が認められ、この 5 例は 45 歳未満（ $p=0.15$ ）で Class I DSA を有し（ $p=0.12$ ）、5 例中 3 例に血漿交換、IVIg 及びリツキシマブに加えボルテゾミブが投与されていた。ドナー年齢が 49 歳以上の場合、効果が認められないことと相関していた（ $p=0.008$ ）。

効果が認められなかった患者（13 例）における多変量解析で、効果が得られないことと、移植時の患者年齢が高いこと（OR:3.17、 $p=0.04$ ）、診断時に細胞傷害性の DSA が陽性であること（OR:200、 $p=0.04$ ）、重篤な慢性の血管障害（cv が 2 以上）を有すること（OR:50、 $p=0.06$ ）の相関が示唆された。

全ての患者に対し血漿交換又は IVIg 投与が平均 12 セッション行われ、13 例で DSA 低下を認め、DSA に対する有意な低下において、血漿交換の実施（5 セッション、中央値）が必要であることが示された。治療抵抗性の AMR の 11 例にボルテゾミブが投与されたが、腎機能、組織学的変化及び DSA の低下に関連しなかった。

リツキシマブの投与患者では、Class II DSA 抗体陽性が 16 例/18 例で、そのうち Class I DSA 抗体陽性例が 6 例/16 例であった。

安全性について、23 例中 5 例（22%）で治療後 6 ヶ月以内に感染症が認められ、留置カテーテル性敗血症が 2 例、帯状疱疹、肺炎、及びサイトメガロウイルスの再活性化がそれぞれ 1 例であった。

- 9) Smith RN, Malik F, Goes N, et al. Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts. *Transpl Immunol.* 2012; 27: 107-113. (米国、企業見解文献-38)

1997 年から 2007 年に慢性抗体関連型拒絶反応（以下、cAMR）と診断された患者に対し、リツキシマブを静注した患者 14 例（以下、リツキシマブ群）とリツキシマブが静注されなかった患者 17 例（以下、コントロール群）において、リツキシマブの効果の指標として血清クレアチニンの低下又は安定化について評価した。

cAMR は、移植糸球体炎、尿細管周囲毛細血管での C4d 沈着、DSA 陽性により診断

した。

コントロール群では、cAMR 発現後免疫抑制療法を若干変更し、変更の主な内容はアザチオプリンから MMF への変更であり (41%)、また、1 例で IVIG を投与した。リツキシマブ群ではリツキシマブ 375mg/m² を 3 回から 5 回投与し、14 例中 8 例では cAMR の治療としてリツキシマブのみを投与し、残りの 6 例ではリツキシマブを他の治療と併用した。リツキシマブとの併用の内容は、ATG と血漿交換との併用が 1 例、ATG、血漿交換及び IVIG との併用が 2 例、プレドニゾンと IVIG との併用が 1 例、アクトノマイシンとの併用が 1 例、ATG 及び IVIG との併用が 1 例であった。cAMR 診断後に、免疫抑制療法は、シクロスポリン及びアザチオプリンから MMF 及びタクロリムスに変更した。14 例中 13 例は、cAMR 発現前にプレドニゾンを投与していなかったが、診断後、投与を開始した。

診断時 (生検時) の平均患者年齢は、リツキシマブ群で 47.2 歳、コントロール群で 48.8 歳であり、移植後から診断までの期間中央値は、それぞれ 6.4 年 (範囲: 1.7~21.6 年) と 7.3 年 (範囲: 2.6~20.5 年)、cAMR 診断時のクレアチニン平均値がそれぞれ 2.7±0.5mg/dL (範囲: 2.0~3.5) と 3.0±1.4mg/dL (範囲: 1.6~6.1)、生体腎移植がそれぞれ 64% と 29%、免疫抑制療法でのシクロスポリンの投与がそれぞれ 21% と 76%、タクロリムスがそれぞれ 64% と 24% であった。

cAMR 診断からの生着期間中央値はリツキシマブ群が 685 日 (範囲: 62~2063 日)、コントロール群が 439 日 (範囲: 54~1775 日) であった。

リツキシマブ治療を行った 14 例中 8 例で効果が認められ、生着期間が 1180 日 (範囲: 411~2063 日)、効果が認められなかった 6 例の生着期間は 431 日 (範囲: 62~540 日) であった。クレアチニンの回帰直線の傾きは、奏効例が 0.08×年 (切片 2.3)、非奏効例が 1.38×年 (切片 3.2) であった。奏効例の 5 例では 1000 日以上の奏効を認め、2 例では 750 日以上の奏効を認めたが急速に腎不全を発現した。1 例はクレアチニンの安定化を認めたが、ノンコンプライアンスを認め追跡不能となった。コントロール群で死亡例は認めなかったが、リツキシマブ群の 1 例で、腎機能を維持した状態での死亡を認めた。

コントロール群、リツキシマブ群の奏効例及びリツキシマブ群の非奏効例の 3 群間でクレアチニンの回帰直線の傾きを比較した。リツキシマブ群の奏効例において、コントロール群、リツキシマブ群の非奏効例と比較し有意差 ($p<0.001$) を認めたが、コントロール群、リツキシマブ群の非奏効例の間に有意差は認めなかった ($p=0.07$)。また、リツキシマブ群 (奏効例と非奏効例を含む) とコントロール群で移植後の生着率を比較したが、有意差は認めず、cAMR 診断後の生着について、事後の分散分析 (平均値、 $p<0.002$) 又はクラスカル・ワリス検定 ($p<0.0074$) において、リツキシマブ群の奏効例で有意差を認めた。

移植腎生着に関する Kaplan・マイヤー曲線において、リツキシマブ群とコントロール群を比較した場合、打ち切りデータでは有意差を認めたが (log rank: $p=0.05$ 、Wilcoxon: $p=0.05$)、非打ち切りデータでは有意差を認めなかった。コントロール群、リツキシマブ群の奏効例及び非奏効例を比較した場合、打ち切りデータ (log rank: $p<0.01$ 、Wilcoxon: $p<0.01$) 及び非打ち切りデータ ($p=0.001$) で有意差を認め、リツキ

シマブ群の奏効例で有意に生着期間が延長された。

同種抗体はコントロール群の 92% で不変であり、リツキシマブ群の 64%、リツキシマブの非奏効例の 67%、奏効例の 60% でも不変であった。

病理組織型とリツキシマブの効果との関連を確認するため分散分析等を行ったが、特定の傾向は認めなかった。

リツキシマブ静注による皮疹、発熱、低血圧、アナフィラキシー等の報告はなく、ヘモグロビン、血小板数、白血球数の有意な変動は認めなかった。1 例でバルガンシクロビルの予防投与を行ったが、ATG 及び 2 回目のリツキシマブ静注後に CMV 抗原血症を認めた。

【症例報告】

- 1) Filler G, Grimmer J, Ball E, et al. Using individual DSA titers to assess for accommodation after late humoral rejection. *Pediatr Transplant*. 2014; 18(4): E109-E113. (カナダ、企業見解文献-39)

12 歳の時にシスチン蓄積症のため死体腎移植を受けた患者 (14 歳) の症例報告。移植 1 年後に血清クレアチニン上昇が認められ、生検により抗体関連型拒絶反応と診断された (Banff 2005 score、C4d 陽性)。Luminex 法による DSA では、A30 に対する class I 抗体、DR53、DQ4 及び DQ2 に対する class II 抗体が検出され、血漿交換、IVIg、ステロイドパルス療法で治療した。2 度目のクレアチニン上昇 (慢性液性拒絶反応の悪化時) のため、リツキシマブ 375mg/m² を 2 回静注、血漿交換再開、ステロイド、IVIg により治療した。DQ 抗体は高い値に逆戻りした。12 ヶ月 (CD19 細胞数回復 120 日後) 以上観察し、追加治療は中止、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾンの免疫抑制によりクレアチニンは 45-50uM で安定している一方、DQ DSA は強い～非常に強いままであった。

- 2) Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, et al. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(7): 1149-1156. (ドイツ、企業見解文献-40、開発要望文献-6)

3 例の小児に発現した 4 件の急性抗体関連型拒絶反応 (以下、aAMR) について報告された。

1 例目は 10 歳女性であり、移植 4 日後にクレアチニンが 1.7mg/dL まで上昇し、生検により、糸球体炎、尿細管周囲毛細血管炎、広範性の尿細管周囲毛細血管に直線状の C4d、及び急性尿細管障害を示す aAMR と診断された。aAMR の治療には、移植 6 日後にステロイドパルス療法、IVIg (2g/kg) を 1 回、及び血漿交換を 10 回行った。しかし、腎機能は回復せず、リツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注、及び免疫抑制剤をシクロスポリンからタクロリムスに変更した。また、急性乏尿性腎不全のため、血液透析を 1 回実施した。有害事象として、高血圧治療を継続しているにも関わらず、重篤な動脈性抗血圧の兆候を示した。移植 14 日後に腎機能が回復し (クレアチニン

0.6mg/dL) 退院した。移植 2 年後、クレアチニンは 0.9mg/dL、GFR は 88ml/min/1.73m² であり、DSA 抗体は陰性であった。

2 例目は 10 歳女性であり、2 回目の移植 5 日後にクレアチニンが 1.5mg/dL まで上昇し、生検により、尿細管周囲毛細血管炎、糸球体炎、広範性の尿細管周囲毛細血管に直線状の C4d、及び急性尿細管障害を示す aAMR と診断された。aAMR の治療として、ステロイドパルス療法、IVIg (2g/kg) を 1 回、血漿交換を 10 回、リツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注、及び免疫抑制剤をシクロスポリンからタクロリムスに変更した。また、急性乏尿性腎不全のため、血液透析を 2 週間実施した。腎機能は 2 週間以内に改善し、クレアチニンは 0.6mg/dL に減少した。6 週後の生検において、毛細管炎は消失し、C4d は陰性であった。また移植 18 ヶ月後も B 細胞は正常化していたが、クレアチニンは良好 (0.8mg/dL) であった。

3 例目は 11 歳男性であり、1 回目の献腎移植において aAMR を発症し、ステロイド、シクロスポリンからタクロリムスへの変更、IVIg、血漿交換、及び移植 10 日後にリツキシマブを投与したが、移植 4 週後に炎症の全身性兆候が認められ、移植腎を取り除いた。1 年後、再度生体腎移植を行い、移植 1 日後に再度クレアチニンの上昇 (1.7mg/dL) を認め、生検により糸球体炎、尿細管周囲毛細血管炎、広範性の尿細管周囲毛細血管に直線状の C4d、及び急性尿細管障害を示す aAMR と診断された。aAMR の治療として、ステロイドパルス療法、IVIg (2g/kg) を 1 回、血漿交換を 10 回、リツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注、及び免疫抑制剤をシクロスポリンからタクロリムスに変更した。生検時に、二次性の無尿症の急性腎不全、及び重篤な膀胱出血を認め、ヘパリン投与及び透析を行ったが、2 週間以内に再手術を行った。移植 4 週後に二回目の生検を行い、毛細管炎は消失し、C4d は陰性であった。移植 7 日後に腎機能は改善し、クレアチニンは 1.8mg/dL であった。その後 18 ヶ月の間、クレアチニンは 1.4mg/dL で腎機能は安定していた。

- 3) Billing H, Rieger S, Ovens J, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86(9): 1214-1221. (企業見解文献-41、ドイツ)

2001 年 11 月から 2006 年 6 月までに腎移植を行った患者のうち、6 例 (男性 4 例、女性 2 例) で Banff '05 基準による慢性抗体関連型拒絶反応 (以下、cAMR) を認めた。cAMR 発現時の年齢は 9~26 歳 (20 歳未満 5 例) であり、移植後からの期間は 6~120 ヶ月後であった。

cAMR の治療は IVIg (1g/kg) を 1 週間毎に 4 回投与し、IVIg 最終投与後にリツキシマブ 375mg/m² を 1 回静注した。

IVIg 及びリツキシマブの投与後 12 ヶ月間、4 例 (成人 1 例含む) で GFR の改善、又は安定が認められた。残りの小児 2 例のうち、1 例は、eGFR は移植後安定していたが、観察 18 ヶ月後に cAMR の悪化により廃絶した。また、1 例は治療効果が認められなかった。治療開始時から観察 6 ヶ月後、及び 12 ヶ月後の GFR の増加量は、それぞれ 21 (範囲: -14~30) mL/min/1.73m² (p<0.05)、19 (範囲: -14~23) mL/min/1.73m²

($p=0.063$)であった。DSAは治療前に小児4例(悪化、及び治療効果を認めなかった2例を含む)で認めたが、観察12ヵ月後に1例が検出限界に減少し、3例は残存したままであった。

- 4) Westphal S, Hansson S, Mjörnstedt L, et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. *Transplant Proc.* 2006; 38(8): 2659-2660. (スウェーデン、企業見解文献-42)

15歳男性に腎移植を行い、1日後に尿蛋白が確認され、3日後には20g/Lまで増加した。血清クレアチニンは $158\mu\text{mol/L}$ に上昇し、尿量が減少した。腎生検で拒絶反応及び糸球体症は示さなかった。血漿交換、免疫グロブリン、ステロイド、透析を実施した。尿蛋白は 3.5g/L まで改善したが、血清クレアチニンの上昇は続いていた。移植9日後に2回目の生検を行い、血管拒絶反応(Banff type IIA)を示した。その後、抗サイモグロブリン抗体、追加の血漿交換、及びリツキシマブ 375mg/m^2 を1回静注した。移植5ヵ月後に血清クレアチニンは $65\mu\text{mol/L}$ まで減少し、尿蛋白は消失した。

- 5) Nguyen S, Gallay B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on a steroid minimization regimen. *Pediatr Transplant.* 2014; 18(5): 463-468. (米国、企業見解文献-43)

2012年~2013年にDSA上昇及び急性抗体関連型拒絶反応の治療にボルテゾミブによる治療を行った小児患者4例の症例報告。全患者がボルテゾミブによる治療前に他の治療(リツキシマブ、メチルプレドニゾロン、血漿交換、IVIG等)を受けており、4例中3例でリツキシマブが静注された。1例(17歳)は、移植6ヵ月後の生検で、他の病理組織学的所見を伴わないC4d沈着とDSA上昇(DR52: MFI 1160、DQ2: MFI $>1.3\times 10^6$)が認められ、血漿交換5回、IVIG 2g/kg を2日間、リツキシマブ 650mg/m^2 を1回静注により治療した。リツキシマブによる治療9日後、DSAは減少した(DQ2: MFI 941000)。リツキシマブによる治療1年後、再度DSAが上昇し、生検で急性尿細管間質性拒絶、急性抗体関連型拒絶反応、C4d沈着を示したため、メチルプレドニゾロン 60mg 、ボルテゾミブ $1.3\text{mg/m}^2/\text{day}$ の4回投与により治療した。ボルテゾミブ治療直後及び5ヵ月後の血清クレアチニンは 1.8 及び 2mg/dL (eGFR $43\text{-}48\text{mL/min/1.73m}^2$ BSA)であった。1例(3歳)は、移植13ヵ月後の生検時、血清クレアチニンが上昇(0.61mg/dL (eGFR $78.9\text{mL/min/1.73m}^2$ BSA))しており、軽度の急性細胞性拒絶反応及び急性抗体関連型拒絶反応と診断され、ステロイドパルス療法、血漿交換5回、IVIg 100mg/kg 、ボルテゾミブ $1.3\text{mg/m}^2/\text{day}$ の4回投与、リツキシマブ 375mg/m^2 の1回静注により治療した。治療直後及び6ヵ月後の血清クレアチニンはそれぞれ 0.36 及び 0.39mg/dL (eGFR $132\text{-}137\text{mL/min/1.73m}^2$ BSA)を維持していた。なお、1例(10歳)は激しい吐気と嘔吐のため、リツキシマブ 375mg/m^2 の1回静注を途中で中止した。

- 6) Claes DJ, Yin H, Goebel J. Protective immunity and use of bortezomib for antibody-mediated rejection in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2014; 18(4): E100-E105. (米国、企業見解文献-44)

肺炎球菌性髄膜炎による溶血性尿毒症症候群で末期腎不全となり、12歳で移植した1例の症例報告。移植190日後の3度目の生検で抗体関連型拒絶反応を認め（HLA検査ではHLA DQ9に対する抗体のみ発現）、血漿交換16回、サイトメガロウイルス免疫グロブリン100mg/kgを8回、リツキシマブ375mg/m²を2回静注により治療した。治療後、クレアチニンは1.1mg/dLに低下し、血清のDSAは消失したが、移植258日後にクレアチニン上昇を伴う弱い陽性を示したため、ボルテゾミブ1.3mg/m²を4回、血漿交換4回、サイトメガロウイルス免疫グロブリン100mg/kgを4回により治療し、DSAは消失、クレアチニンは1.1-1.3mg/dLで安定した。移植346日後の生検で重篤な間質性線維症及び尿細管萎縮を示したが、抗体関連型拒絶反応又は細胞性拒絶反応は認めなかった。

- 7) Twombly K, Thach L, Ribeiro A, et al. Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. *Pediatr Transplant.* 2013; 17(7): E149-E155. (米国、企業見解文献-45、開発要望文献-5)

2007年～2009年に急性抗体関連型拒絶反応の治療をした小児患者3例の症例報告であり、このうち1例に対し、リツキシマブを含む治療を行った。この患者は移植後最初の年に早期抗体関連型拒絶反応及びBanff grade IBの急性細胞性拒絶反応と診断され、ソルメドロール30mg/kg（最大用量1000mg）を5回、IVIg 2g/kg、リツキシマブ375mg/m²を2回静注、血漿交換5回により治療した。急性抗体関連型拒絶反応の症状発現後2年時点で透析とはなっていない。腎機能は回復したにもかかわらず、いくつかのDSA力価は低下したが、全てではない。リツキシマブ静注により軽度の低血圧が認められたが、投与速度を遅くした後、回復した。その他、治療による顕著な副作用はなく、忍容性が認められた。

- 8) Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, et al. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(9): 1337-1342. (米国、企業見解文献-46)

小児1例を含む8例の血管拒絶反応の患者について報告された。

小児患者1例は、14歳女性であり、血管拒絶反応に対してリツキシマブ375mg/m²を1週間間隔で4回投与した。血管拒絶反応の治療中、標準的な免疫抑制剤の治療の継続が可能であった。有害事象として、リツキシマブ治療2週後に腎盂腎炎を伴う細菌性敗血症を認めた。また、血管拒絶反応前は正常であったが、リツキシマブ投与後に冠動脈疾患を認め、冠動脈血管形成術、及び移植後6ヵ月間左冠動脈前下降枝領域にステント留置術を行った。治療から21ヵ月後にびまん性冠動脈血管障害により死

亡した。

- 9) Nigos JG, Arora S, Nath P, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: a single-center experience with a bortezomib-based regimen. *Exp Clin Transplant*. 2012; 10(6): 609-613. (米国、企業見解文献-47)

2010年2月～2011年2月の間に生検にて腎移植後の抗体関連型拒絶反応と診断されて治療した患者6例（そのうち1例が19歳）の症例報告。19歳の患者は、CDC(-)、HLAミスマッチが3、抗体関連型拒絶反応発現までの期間は13日、BanffスコアはAMR Iであった。抗体関連型拒絶反応の通常治療法として、血漿交換、IVIg、ステロイドを行い、血清クレアチニン及びDSA力価の上昇が続いたので、リツキシマブ375mg/m²の1回静注、ボルテゾミブ1.3mg/m²の4回投与により治療した。DSA力価は、治療前16552 (HLA DR4)、治療後6000であり、最終観察期間後は検出されなかった。血清クレアチニンは、治療前1051.96μmol/L、治療後114.92μmol/L、最終観察期間後114.92μmol/Lであった。移植27ヵ月後の腎機能は、極めて良好な状態を維持していた。

以下、参考に成人データを示す。

No.	患者	治療法	有効性	安全性
48	R 使用 aAMR 症例：18 例 【R 未使用を含む aAMR34 例】 年齢： 35.9±10.1 歳 移植後からの期間：44.7 ヵ月(6.2-130.4)	R 375mg/m ² ×1 その他の治療 IVIg1-2g/kg:30 例/34 例 (88.2%) PP (0-14 回)：27 例 /34 例 (79.4%) 再発例 12 例のうち 5 例は、更に 1 週間毎の IVIg2g/kg 投与を 4～8 週間実施。	R 未使用を含む aAMR34 例の観察期間平均 28.4±24.4 ヵ月において、腎機能が安定した症例は 13 例 (38.2%) で、腎機能が悪化した症例は 21 例 (61.7%) であった。腎廃絶は 9 例 (26.5%) であった。	R 未使用を含む aAMR34 例において、結核 3 例 (うち 2 例死亡)、CMV 抗原血症 2 例、大腸菌敗血症 1 例。
49	AMR17 例 (献腎移植 9 例、生体移植 8 例) PP/CMV-Ig で効果の認められなかった、又は以前に早期の移植片廃絶の兆候が認められた患者	R の用法・用量は記載なし。	Scr は、治療直後から治療 2 ヵ月後まで、AMR 診断時と比較して有意な差は認められなかったが減少する傾向にあった。また、観察期間中央値 595±610 日時点では、有意に低下した (p=0.0068)。2 例 (12%) が廃絶した。	記載なし。
50	R 使用 aAMR 症例：16 例 【R 未使用を含む aAMR 25 例】	R 375mg/m ² ×1 (14 例)、 複数回 (重篤な難治性拒絶の 2 例) 併用	R 未使用を含む aAMR25 例において、移植後 3 ヵ月以内に V2 以上の AVR (2 例は血栓性微小血管障害を発症) により 5 例 (20%) が腎廃絶した。回復した 20 例 (80%) の AMR 発症後の観察期	R 未使用を含む aAMR25 例において、CMV 感染症 4 例、大腸菌敗血症 2 例、ニューモシスチス

	年齢:48±10 歳 移植後 3 ヶ月 以内に AMR を発症した患 者。	PP (1-16 回)、IVIG (総用量中央値 150g、範囲 60-630g)	間中央値 25 ヶ月時点において、7 例 (33%) に late AMR が発症し た。	肺炎、及び播種 性アスペルギル ス症 1 例
51	AMR12 例 20 歳-42 歳	R 500mg×2 : 3 例 R 500mg×1 : 9 例 併用 BOR (1.3 mg/m ²) ×1 ~4 (12 例)、PP (9 例)、MP (9 例)	治療により何らかの効果が認め られた症例は 8 例。 効果が認められなかった症例が 2 例。 効果不明が 2 例。	患者 2 は移植 273 日後に軽微 なインフルエン ザ A/ H1N1 を 認めた。 患者 8 は治療 2 週間後に軽微な 血小板減少、イン フルエンザ H1N1、及び末梢 神経障害を認め た。 患者 9 は治療に よる下痢、中等 度の血小板減 少、重篤な末梢 神経障害を認め た。 患者 13 は軽微な 胃腸障害、下痢 を認めた。
52	cAMR9 例 内訳 ①4 例 (37-77 歳、男女 3/1) ②2 例 (42、 55 歳、男 2) ③3 例 (28-53 歳、男女 1/2) cAMR 及び cAMR の疑い ありと診断さ れた 2010~ 2011 年に治療 した 9 例を、3 種の治療レジ メンに分類。	①R 200mg×1 又は R 375mg×1、 高用量 IVIG (2-4g/kg) ×2 ②R 200mg×1、 高用量 IVIG (2-4g/kg) ×2、BOR 1.3mg/m ² ×4 ③R 200mg×1、PP×6、 低用量 IVIG (0.1-0.2g/kg)、BOR 1.3mg/m ² ×4	治療 1 年後、9 例中 3 例 (①2 例、 ②1 例) で移植腎機能の悪化が継 続しており、このうち 2 例 (①2 例) は透析を開始した。一方、治 療後 6 例は移植腎機能が回復し た。腎機能が回復した症例は、治 療法①及び②では 3 例/6 例であ ったが、治療法③では全 3 例で 回復した。また、尿蛋白が 1g/日 以上認めた症例は 7 例で、治療後、 ほとんどの患者で実質的には増 加しなかったが、2~3 例は変動 があった。 治療後、responder の DSA レベル は減少したが、nonresponder は変 化しなかった。	治療法③の 2 例 でニューモシス チス肺炎(治療 3 ヵ月後、10 ヶ月 後)を発症した が、トリメトプ リム-スルファ メトキサゾール による治療で回 復した。 治療法③の 1 例 で帯状疱疹(治 療 3 ヶ月後)を 発症したが、ア シクロビルによ る治療で回復し た。
53	VR8 例 年齢：中央値 51.5 歳 (範囲 32-62 歳) 移植後から VR 発現まで の期間：中央 値 7 日(範囲： 5-98 日)。	①R 375mg/m ² ×1、 MP、CyA から Tac へ 変更 4 例 ②R 375mg/m ² ×1、MP 2 例 ③R 375mg/m ² ×1、 CyA から Tac へ変更 1 例 ④R 375mg/m ² ×3、 MP、PP、IVIG 1 例	Scr は、退院時及び 3 ヶ月後で有 意に低下していた。	記載なし。
54	aAMR 6 例、 cAMR 1 例	R 375mg/m ² ×1	腎移植から AMR 発現までの平均 期間は 43 ヶ月であった。治療後	4 例で遅発性の 感染症 (肺炎 3

	<p>男性 4 例 女性 3 例</p> <p>移植後から AMR までの 期間：18-96.3 ヵ月</p>	<p>併用 IVIG 2g/kg×1 (3 例) IVIG 2g/kg×2 (3 例) IVIG 2g/kg×3 (1 例)</p> <p>ATG 3 例 (併発した ACR の治療)</p>	<p>2 例で、CLASS II DSA 抗体価が 1:4 以下まで減少した。</p>	<p>例、敗血症、及 び第 VI 脳神経 麻痺による無菌 性髄膜炎 1 例)</p>
55	<p>cAMR 4 例 39-64 歳 全例男性</p> <p>移植後から cAMR 発現ま での期間：中 央値 7.25 年 (範囲：1-27 年)</p>	<p>R 375mg/m²×1 (day1)、 IVIG (3 例、0.4g/kg、 1 日 1 回、day2-5)、 ステロイドパルス (4 例、500-1000mg、 day3-5)</p>	<p>全例で R 及び IVIG 治療後の最初 の 3 ヶ月以内に、有意に腎機能が 改善し、治療後 6 ヶ月まで維持し た。 R 治療 12 ヶ月後、1 例で移植腎 機能の悪化を伴う AVR が発現 し、ステロイド投与で回復した。 その他 3 例は、治療 6 ヶ月前の腎 機能レベルを維持した。</p>	<p>3 例は R 及び IVIG の副作用は 発現しなかつ た。1 例で治療 6 週後に急性間質 性肺疾患を認 め、4 ヶ月の酸素 依存になった。</p>
56	<p>R 使用 aAMR 症例：4 例</p> <p>【aAMR が発 現した 11 例 の背景】 年齢：43.7±8.7 歳 男性 7 例</p>	<p>R 375mg/m²×1</p>	<p>R を静注した 4 例で腎機能が回復 した。</p>	<p>R を静注した 1 例で、aAMR 診 断 4 ヶ月後に緑 膿菌感染による 鼻前庭炎を認め た。</p>
57	<p>R 使用 AMR 3 例</p> <p>PP と IVIG 併 用治療で効果 がない症例。</p> <p>【AMR が発 現した 11 例 の背景】 年齢：45.2±10 歳 移植から AMR 発現ま での期間： 7.1±5.7 日</p>	<p>R 375mg/m²×1 PP、IVIG (150mg/kg)、SPx(6 例/11 例で実施)</p>	<p>R を静注した 3 例では、脾臓の形 質細胞数は顕著に低下した。予後 良好で、移植腎機能が回復した が、Scr は悪化した。</p>	<p>全 11 例におい て、 細菌性肺炎によ る敗血症により 1 例が死亡した。</p>
58	<p>R 使用 AMR 3 例 ①1 例 ②2 例</p> <p>PP と IVIG 併 用治療で効果 がない症例。</p> <p>【AMR が発 現した 11 例 の背景】 年齢：45.2±10 歳 移植から AMR 発現ま</p>	<p>①R 700mg×1、R 800mg×1、PP、IVIG (100mg/kg)、SPx ②R 500mg×1、PP、 IVIG (100mg/kg)、 SPx</p> <p>①②合計 3 例の脾摘 実施時期：AMR 診断 後 6.3±1.5 日</p>	<p>R を静注した 3 例では、Cr が悪 化したにも関わらず、AMR が回 復した。</p>	<p>記載なし。</p>

	での期間： 7.1±5.7 日			
59	AMR3 例 ①45 歳 ②43 歳 ③58 歳 移植から AMR 発現ま での期間 ①963 日 ②414 日後 ③10 日	①R 375mg/m ² ×2 (7 日毎)、MP パルス×3、 r-ATG×4、PP ②R 375mg/m ² ×3 (7 日毎)、MP パルス (500mg) ×3、 OKT3×8 ③R 375mg/m ² ×4、 IVIG (2g/kg)	①治療の効果がなく、慢性透析を開始した。 ②治療により Scr が 2.6mg/dL から 1.7mg/dL に減少した。2 回目の生検で、間質内出血を伴う Banff grade IB の拒絶反応を認めた。 ③治療に反応し、Scr は 9.9 mg/dL から 1.4 mg/dL に減少した。	記載なし。
60	AMR3 例 Banff grade II AMR を発現した 4 例の背景 年齢：平均 40 歳 移植から AMR 発現ま での期間：2 週間以内	R の用法用量は記載なし。 併用 CS、PP、IVIG (1g/kg)、ATG	治療 10 日後以降も全例で腎機能が低下し続けた。治療後の ABO 抗体価は 1:128-1:2048 倍。全例で乏尿を認め、SPx を行い、すぐに尿量が回復した。	記載なし。
61	2 例 ①52 歳男性： CMR ②55 歳女性： AMR 移植から AMR 発現ま での期間 ①5 カ月 ②4 カ月	①R 375mg/m ² /週×2、 MP、PP×6 ②R375mg/m ² ×2、MP (10mg/kg/日×3 日)、 PP×6	①R 静注による治療後も変化なく、移植 8 カ月後に Scr300μmol/L、尿蛋白 6g/day まで悪化。eculizumab で治療したが、移植 11 カ月後血液透析に戻った。 ②治療後、腎機能は Scr 100μmol/L 以下と安定した。高血圧の治療により経皮的血管形成術を施行したことで、Scr が上昇したが、250μmol/L 以下で維持している。	①記載なし。 ②治療 1 カ月後に 4 剤併用療法に抵抗性の重症高血圧を発症したため、経皮的血管形成術を施行し、コントロールできている。
62	aAMR2 例 ①49 歳男性 ②34 歳女性 移植から AMR 発現ま での期間 ①7 日 ②9 日	R 375mg/m ² ×2 併用 ステロイド合計量 1500mg、PP、IVIG 2g/kg、eculizumab 600mg	①現在、Scr 1.2mg/dL を維持し、Ccr 90mL/min、蛋白尿は認めなかった。 ②現在、Scr 1.27mg/dL、Ccr 70mL/min、蛋白尿は 300mg/24h より低値であった。	①感染症の発現は認めなかった。 ②記載なし。
63	R 使用 aAMR 2 例 【AMR が発現した 8 例の背景】 年齢：平均 47 歳（範囲：28-60 歳）	①R 375mg/m ² ×1、 MP×3、ATG×10、 PP×5、IVIG (2g/kg)、 Tac から EVL に変更。 ②R 375mg/m ² ×1、 MP×3、PP×6、IVIG (2g/kg)	①3 カ月後に腎廃絶し、血液透析に戻った。 ②Scr 1.87mg/dL に回復した。	記載なし。

64	<p>2例</p> <p>①23歳男性</p> <p>②41歳女性</p> <p>移植から AMR発現までの期間</p> <p>①13日</p> <p>②13日、102日</p>	<p>①R 375mg/m²×1、PP、BOR (1.3mg/m²×4)、MP</p> <p>②1回目治療：R 375mg/m²×1、PP、BOR (1.3mg/m²×4)</p> <p>2回目治療：R 375mg/m²×1、PP、BOR (1.3mg/m²×4)</p>	<p>①尿細管周囲毛細血管のC4d標識が薄くなり、糸球体毛細血管のC4d沈着が減少した。生検時のDSAレベルが顕著に減少し、Scrは1.36mg/dLに改善した。治療6ヵ月後、DSAは陰性で、Scrも安定していた。</p> <p>②DSAは検出閾値以下まで減少、Scrも減少した。DSAは治療後2ヵ月以上検出できなかった。移植102日後DSA値がリバウンドしたため、再度治療し、2回目の治療2ヵ月後にはDSAは検出されず、Scrも1.00mg/dLであった。</p>	<p>①治療中にGrade2の貧血が発現し、治療から1ヵ月で回復した。</p> <p>②1回目のAMR治療の際に、Grade2の貧血が発現し、1週間で回復した。また、Grade1の下痢、嘔吐、grade2の末梢神経障害が認められた。1回目のAMR後5ヵ月間に、日和見感染や悪性腫瘍は観察されなかった。</p>
65	<p>AMR2例</p> <p>①59歳女性</p> <p>②52歳女性</p> <p>移植から AMR発現までの期間</p> <p>①72時間</p> <p>②不明</p>	<p>①R 500mg×1、PP、IVIG、OKT3 (5mg×5日間の後、2.5mg×4日間)、MP (250mg/日×2)</p> <p>②R 500mg×1、PP、IVIG、MP (500mg/日×3)</p>	<p>2例ともに治療後に回復した。</p>	<p>2例ともR治療3年後(①31ヵ月後、②33ヵ月後)にニューモシスチス肺炎を発症した。</p>
66	<p>cAMR2例</p> <p>①62歳男性</p> <p>②49歳男性</p> <p>移植から AMR発現までの期間</p> <p>①4年</p> <p>②5年</p>	<p>①R 375mg/m²/週×2、IVIG 2g/kg/週×3</p> <p>②R 375mg/m²×1、MP、IVIG 2g/kg/3週×6</p>	<p>①移植腎機能は悪化し、3ヵ月後に慢性的な血液透析に戻った。</p> <p>②移植腎機能は廃絶し、11ヵ月後から透析を開始した。</p>	<p>記載なし。</p>
67	<p>AMR1例</p> <p>63歳男性</p> <p>移植から AMR発現までの期間：26年</p>	<p>R 375mg/m²×1</p> <p>併用 MP (ステロイドパルス) 500mg×3、PP×4、IVIG (PP後に投与。PP3回目までは100mg/kg、4回目は500mg/kg)</p>	<p>治療後もDSAは存在していたが、crossmatchは陰性であり、臨床的には顕著に減少した。治療後もScrは変動しており、最悪値は2.1mg/dLであった。その後数ヵ月間で尿蛋白は増加し、治療1年後には蛋白/クレアチニン比は2.5であった。</p>	<p>記載なし。</p>
68	<p>AMR疑い1例</p> <p>31歳女性</p> <p>移植から AMR発現までの期間：12日、3ヵ月</p>	<p>R 500mg×2 (最後のPP後、3ヵ月後)、PP×4</p>	<p>移植12日後に生検でT細胞性拒絶反応と診断し治療を行ったが回復せず、移植21日後に再生検でステロイド抵抗性のAMRと疑い、Rを静注した。腎機能は速やかに改善し、移植5週後に退院した(Ccr 27ml/min/1.73m²)。移植3ヵ月後(退院から2ヵ月後)も腎機能は安定していたが、再度Rを投与した。移植39ヵ月後の観察期間終了時、Scr 1.84mg/dL、Ccr 56ml/min/1.73m²であった。</p>	<p>移植39ヵ月後の観察期間終了時、感染症は認めなかった。</p>

69	aAMR1 例	R の用法・用量は記載なし。 併用 PP、IVIG	移植 7 日後に生検を実施、Cr 上昇を認め、R を含む治療を行い、移植 1 ヶ月後の Scr 値は 1.7mg/dL。しかし、35 ヶ月後に移植腎廃絶となった。	記載なし。
70	aAMR (Banff I) 1 例 45 歳男性 移植から AMR 発現までの期間：9 年	R の用法・用量は記載なし。 併用 IVIG (2g/kg)、PP×5、免疫抑制剤の AZA を MMF に変更。	R を含む治療により、臨床及び生化学的に安定した。治療 2 ヶ月後も腎機能及び Cr は安定していた (Scr 220µmol/L)。	血圧及び蛋白尿のコントロールのため、ACEI 及び ARB を投与した。治療 2 ヶ月後、血圧及び腎機能は改善された。
71	aAMR1 例 46 歳女性 移植から AMR 発現までの期間：10 日	R 500mg×1 併用 PP×4	治療後も乏尿が認められ、改善しなかった。その後、PP 及び IVIG 治療を実施し、乏尿のまま退院した。外来で血液透析を実施。退院から 3 日で尿路感染症により再入院。移植 50 日後は尿排出量が増加、腎機能は回復し、更なる血液透析の必要ない安定した状態で退院した。 観察期間 10 ヶ月時点で、改善した腎機能は安定していた。	1 度目の退院から 3 日後に尿路感染症を認めたため、再度入院した。抗生物質治療により感染症は回復。
72	aAMR1 例 54 歳女性 移植から AMR 発現までの期間：11 ヶ月	R 375mg/m ² ×1 (移植 12 ヶ月後) 併用 CMV ヘパリン グロブリン×2 (移植 11 ヶ月後)	PP 及びステロイドパルス療法を実施することなく、免疫抑制療法は変更せずに維持ができた。	R 投与 3 週間後に発熱、軽微な空咳、進行性の息切れを認めた。胸部レントゲンにより上葉にはっきりしない網状顆粒状パターンを認めた。胸部のコンピュータ断層撮影により上葉及び中肺野にすりガラス様陰影を認めた。
73	R 使用 aAMR1 例 【aAMR が発現した 7 例の背景】 年齢：平均 47 歳 男性 3 例、女性 4 例	R 375mg/m ² ×2 (移植 23 日後、37 日後)、PP×5	aAMR と診断された 7 例中 2 例で難治性 AHR により移植腎を廃絶し、透析に戻った。5 例は腎機能が回復した。1 年後の患者生存率、移植腎生着率は、それぞれ 100%、70%であった。	aAMR と診断された 7 例のうち、2 例でサイトメガロウイルス感染症を発現し、ガンシクロピルの投与で回復。
74	AMR1 例 50 歳女性 移植から AMR 発現までの期間：18 ヶ月	R 375mg/m ² /週×4 (移植 21 日後)	AMR の兆候により、PP、OKT3、CPA で治療したが効果なく、移植 21 日後に R を静注した。移植 25 日後において AMR が継続している兆候を認めたが、移植後 1 ヶ月から 6 ヶ月にかけて C3、及び C4d は減少した。	R による輸注関連毒性は認めなかった。また、細菌及びウイルス感染症は認めなかった。移植 9 ヶ月後において血清 IgG

は低値であった。

略語：aAMR，急性抗体関連型拒絶反応；ACEI，アンジオテンシン変換酵素阻害剤；ACR，急性細胞性拒絶反応；AHR，急性液性拒絶反応；AMR，抗体関連型拒絶反応；ARB，アンジオテンシン受容体遮断薬；ATG，抗胸腺細胞グロブリン；AVR，急性血管拒絶反応；AZA，アザチオプリン；BOR，ボルテゾミブ；cAMR，慢性抗体関連型拒絶反応；Ccr，クレアチニンクリアランス；CMV，サイトメガロウイルス；CPA，シクロホスファミド；Cr，クレアチニン；CS，コルチコステロイド；CyA，シクロスポリン；DSA，ドナー特異的抗体；EVL，エベロリムス；GFR，糸球体濾過量；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；OKT3，ムロモナブ-CD3；PDN，プレドニゾン；PP，血漿交換；PSL，プレドニゾン；R，リツキシマブ；r-ATG，ウサギ抗胸腺細胞グロブリン；Scr，血清クレアチニン；SPx，脾臓摘出；Tac，タクロリムス；VR，血管拒絶反応。

<日本における臨床試験等※>

日本で実施された小児、及び成人の前方視的臨床試験はない。

【後方視的試験】

小児に関する報告なし。

以下、参考として成人データを示す。

- 1) Shimizu T, Tanabe T, Omoto K, et al. Clinicopathologic analysis of acute vascular rejection cases after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 230-235. (企業見解文献-75)

2003年から2010年までに急性血管拒絶反応（以下、AVR）と診断された28例を対象に、臨床病理及びAVRの予後について検討した。

免疫抑制療法は、主にメチルプレドニゾロン、シクロスポリン又はタクロリムス、及びMMFを使用し、導入療法でバシリキシマブ及びリツキシマブを投与した。生検を実施し、Banff 2009分類により点数化し、AVRは血管内膜炎又は貫壁性血管炎により診断した。また、C4d沈着をBanff 2007に基づき評価した。抗HLA抗体はLuminex法で評価した。

28例のAVR診断時の患者背景、AVR生検時の病理組織、生検時の抗HLA抗体の状態について以下に示す。リツキシマブはv1の症例2例、v2の3例、v3の1例に静注した。

症例数	28例
レシピエント	
移植時年齢（平均）	46.8歳（範囲：23～69歳）
性別 男性/女性	17例/11例
ドナー	
臓器提供時年齢（平均）	56.9歳（範囲：38～67歳）
性別 男性/女性	15例/13例
移植回数 1回/2回	25例/3例

ABO 適合/ABO 不適合/ABO 主副不適合	14 例/10 例/4 例
生体移植/献腎移植	27 例/1 例
HLA-AB ミスマッチ (平均)	2.00 (範囲 : 0~4)
HLA-DR ミスマッチ (平均)	1.14 (範囲 : 0~2)
免疫抑制療法	
タクロリムス/シクロスポリン	27 例/1 例
MMF	28 例
バシリキシマブ/リツキシマブ	14 例/10 例
移植から診断までの期間 (中央値)	52.0 日 (範囲 9~454 日)
エピソード生検/プロトコール生検	23 例/5 例
血清クレアチニン (中央値)	2.23mg/dL (範囲 1.08~5.95mg/dL)
尿蛋白	
(ディップスティック 1 以上、陽性/微量/陰性)	12 例/6 例/10 例
Banff 分類スコア	
v0/v1/v2/v3	0/18/8/2
i0/i1/i2/i3	3/11/10/4
t0/t1/t2/t3	13/5/8/2
g0/g1/g2/g3	11/10/2/4
ptc0/ptc1/ptc2/ptc3	3/9/15/1
C4d0/C4d1/C4d2/C4d3	16/0/5/7
抗 HLA 抗体	
陰性	10 例 (36%)
陽性	18 例 (64%)
抗 HLA Class I	9 例
抗 HLA Class II	3 例
抗 HLA Class I 及び抗 HLA Class II	6 例
抗ドナー特異的抗 HLA 抗体	
陰性	17 例 (61%)
陽性	11 例 (39%)
抗 HLA Class I	5 例
抗 HLA Class II	5 例
抗 HLA Class I 及び抗 HLA Class II	1 例

AVR の治療は、28 例中 19 例 (v1 が 11 例/18 例、v2 及び v3 が 8 例/10 例) がステロイド抵抗性であり、ムロモナブ CD3、IVIg、DSG、又はリツキシマブの静注、あるいは血漿交換が実施された。リツキシマブは v1 の症例 2 例、v2 の 3 例、v3 の 1 例に静注された。

拒絶反応治療後に 28 例中 20 例で腎機能が回復し、28 例中 26 例で移植腎が機能していた。2 例で廃絶を認め、1 例は BK ウイルス腎症により、1 例はステロイドパルス、グスペリムス及び血漿交換による治療を行ったが AVR により移植腎廃絶となった。

BK ウイルス腎症の 1 例にリツキシマブが投与されていた。リツキシマブを静注した 6 例の AVR 診断時と治療後の血清クレアチニンを比較した結果、クレアチニンが減少した患者は 4 例、増加した患者は 2 例であった。

28 例と同時期の AVR を伴わない移植患者を比較した結果、患者生存率は、2 つのグループ間で有意差はなかった($p=0.561$)。また、腎生着率はわずかに AVR を認めた患者で不良であったが、有意差は認めなかった($p=0.359$)。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

開発要望書に記載されていないメタ・アナリシス 2 報について、以下に示す。

- 1) Hychko G, Mirhosseini A, Parhizgar A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab in Antibody-mediated Renal Allograft Rejection. Int J Organ Transplant Med. 2011; 2(2): 51-56. (企業見解文献-76)

Medline、ISI Web of Science、Cochrane Central Register、及び Dissertation Abstracts に 1969 年から 2010 年までに掲載された文献から、「AMR (antibody mediated rejection、又は humoral rejection)」及び「RTX (rituximab、又は anti CD20)」により検索された文献について、有効性及び安全性について評価された前方視的試験 6 報、及び後方視的試験 4 報 (表 1)、合計症例数 249 例を選択した。

表 1 選択された試験

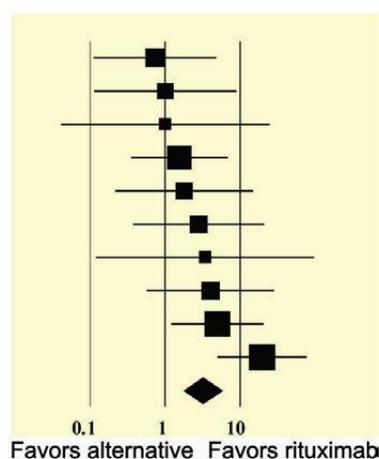
著者	公表年	デザイン	評価項目	症例数	観察期間 (月)
Becker [16]	2004	前方視的	腎生着期間	27	24
Faguer [17]	2007	前方視的	B 細胞枯渇、 腎機能	8	10
Steinmetz [18]	2007	後方視的、 比較	B 細胞枯渇、クレ アチニン、生検	16	3
Bett [19]	2008	後方視的	クレアチニン	9	46
Zarkhin [20]	2008	前方視的、 比較、小児	B 細胞枯渇、腎生 着期間、生検、 DSA	20	12
Mulley [21]	2009	前方視的	B 細胞枯渇、クレ アチニン	7	21
Kaposztaz [22]	2009	後方視的、 比較	腎生着期間、腎機 能、生検、クレア チニン	54	24
Ferrero [23]	2010	前方視的、	クレアチニン	8	10

		比較			
Hurley [24]	2010	前方視的	腎生着期間、クレアチニン	36	24
Scemla [28]	2010	後方視的	腎生着期間	64	25

リツキシマブとその他の治療を受けた抗体関連型拒絶反応を発現した患者の有効性を比較した結果、各試験のオッズ比 (OR)、及び固定効果モデルによるオッズ比の統合推定値は以下の表 2 の通りであった。また、ランダム効果モデルのオッズ比は 2.91 (95%CI 1.43 – 5.91) であった。

表 2 各試験のオッズ比と固定効果モデルによるオッズ比の統合推定値

Study [ref]	OR	95% CI	p value
Hurley [24]	0.73	0.11 4.77	0.74
Zarkhin [20]	1.00	0.11 8.95	1.00
Ferrero [23]	1.00	0.04 24.55	1.00
Scemla [28]	1.55	0.35 6.83	0.57
Mulley [21]	1.78	0.21 14.77	0.59
Faguer [17]	2.78	0.37 21.03	0.32
Steinmetz [18]	3.40	0.12 96.70	0.47
Bett [19]	4.00	0.56 28.40	0.17
Kaposztaz [22]	4.96	1.20 20.57	0.03
Becker [16]	19.36	4.90 76.44	0.00
Total (fixed effects) (n=249)	3.16	1.75 5.70	0.00



感染症は、6 報において報告された。リツキシマブとその他の治療を比較した 3 報において、感染症の発現頻度の上昇は報告されなかった。その他の 3 報において、11 例に 7 種類の重篤な感染症 (BK ウイルス関連腎症 5 例、敗血症性ショック 2 例、腎盂腎炎、腹膜透析時の腹膜炎、肺炎、带状疱疹、及び CMV 抗原血症各 1 例) が報告された (表 3)。1 例で CMV 抗原血症及び BK ウイルス腎症の併発が認められた。

表 3 報告された感染症

著者	症例数	感染症
Mulley [21]	7	CMV 抗原血症及び BK ウイルス腎症 (n=1)、肺炎 (n=1)、带状疱疹 (n=1)
Faguer [17]	8	BK ウイルス腎症 (n=3)、敗血症性ショック (n=2)、腎盂腎炎 (n=1)、腹膜透析時の腹膜炎 (n=1)
Steinmetz [18]	16	BK ウイルス腎症 (n=1)
Zarkhin [20]	20	リツキシマブ未治療群と比較して、発現率に差を認めなかった。
Kaposztaz	54	リツキシマブ未治療群と比較して、発現率に差

[22]		を認めなかった。
Scemla [28]	64	リツキシマブ未治療群と比較して、発現率に差を認めなかった。

本メタ・アナリシスの結果により、リツキシマブは AMR に対する治療選択肢の 1 つであるが、リツキシマブ使用時の有効性及び安全性に関する未知の部分があることを認識することが重要である。腎移植時の抗体関連型拒絶反応に対するリツキシマブ投与は、移植腎の予後を改善することが示唆された。また、感染症の発現も、3 つの大規模試験の報告から標準治療や対照群と同様であり、重篤な有害事象は一般的に報告される BK ウイルス腎症であった。なお、比較試験、長期間追跡試験、及び適切な検出力を有する前方視的試験の実施により潜在的な交絡因子が顕在する可能性があり、早期の効果発現や長期の移植腎の生着及び生存率について検討される可能性がある。

引用されている文献

- 16 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004; 4: 996-1001. 企業見解文献-25
- 17 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 18 Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation*. 2007; 84(7): 842-850. 企業見解文献-53
- 19 Bett D, Balla A, Patel S, et al. Cycled Rituximab is Necessary for the Treatment of Donor Specific Antibody Mediated Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 684A. 企業見解文献-77
- 20 Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 2607-2617. 企業見解文献-19
- 21 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009; 87(2): 286-289. 企業見解文献-24
- 22 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
- 23 Ferrero MR, Rincon A, Bucalo L, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42(8): 2848-2850. 企業見解文献-63
- 24 Hurley H, Richards T, Noguiera J, et al. Outcome of Acute Antibody-Mediated Rejection (AAMR) after Treatment with Plasmapheresis (PP)/IVIg in Renal Allograft Recipients. *Abstracts of the American Transplant Congress 2010*.
- 28 Scemla A, Loupy A, Candon S, et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study.

- 2) Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation. 2012; 94(8): 775-783. 企業見

解文献-79

MEDLINE、EMBASE、the Cochrane Register of Controlled Trials、及び 2010 年から 2011 年までの学会要旨（米国移植会議等）について、AMR 治療の比較試験、症例集積研究、症例報告を検索し、専門家と接触し未公開又は追加報告について確認した。データベースの検索では、高感度となる検索方針を採用し、AMR は最新の Banff 分類に基づき定義した。Vascular rejection は AMR として扱い、kidney 又は renal transplantation と合わせて、Graft rejection、antibody-mediated rejection、humoral rejection, and vascular rejection をテキストワード及び MeSH 定義語で検索した。小児患者及び腎臓同時移植に関する報告は除外した。2 名の著者が独立して題名と概要を確認し、対象となる報告を選択した。文献リストも確認した。文献では生検による病理組織診断結果を必須とし、学会要旨では AMR が明示されており、最新の Banff 分類による病理組織学的変化がある場合に要件を満たすとした。言語の制限は設けなかった。2 名で内容を確認し、選択基準に関する見解が分かれた場合には仲裁人により解決した。症例集積研究及び症例報告は AMR 治療の傾向を確認する目的で確認した。独立した査読者がスプレッドシートを用いてデータを抽出し、偏りのリスク及び試験の質については Cochrane Collaboration's tool for assessing bias を用いて評価した。GRADE system を用いて、各治療の有効性を指示する根拠のグレードを示した。ランダム化比較試験によるデータがある場合に High とし、非ランダム化比較試験のデータのみの場合には Low、単一アーム試験、症例集積研究又は症例報告のみの場合には very low とした。上位のグレードへの移行は、(i) 有効性の程度が大きい場合、用量依存性が認められる場合、(iii) 全てのプラセボ交絡因子又は他の偏りが効果の評価において信頼性を高める場合に行った。また、下位のグレードへの移行は、(i) 試験の質に重大な制限がある場合、(ii) 重要な矛盾、(iii) 正確性が不確実、(iv) データが不正確又は少ない、(v) 報告バイアスの可能性が高い場合とした。グレーディングは独立した担当者が行い、意見が分かれる場合には仲裁人により解決した。

リツキシマブについて、歴史的対照の 2 報 (31、32)、非ランダム化の症例対照試験が 3 報 (2 報が要旨) (33、34、36)、後方視的研究の 1 報 (要旨) (37) が報告され、エビデンスレベルの評価がいずれも「Low」レベルであった。6 報中 4 報でリツキシマブに関する総合的なベネフィットが認められ、有効性のグレードは very low であったが、Hychko らによるシステムティックレビュー結果に基づき (38)、概要のみの公表であり選択基準が難治性に限られているが、Low への格上げを検討している。

引用されている文献

31. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
32. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination

Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26

33. Macaluso J, Killackey M, Paramesh A, et al. Comparative study of bortezomib therapy for antibody mediated rejection (Abstract #431). Am J Transplant. 2011; 11(Supp 2): 160. 企業見解文献-80
34. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Outcome and therapeutic approaches in acute rejection with vascular lesions and DSAs (Abstract #546). Am J Transplant. 2011; 11(Supp 2): 193. 企業見解文献-81
36. Lubetzky ML, Walker JK, Matignon M, et al. Evolving therapies for antibody mediated rejection: is bortezomib better than rituximab? (Abstract #SA-PO3065). World Congress of Nephrology 2011. Vancouver, Canada: 2011.
37. Waiser J, Schutz M, Liefeldt L, et al. Treatment of antibody-mediated renal allograft rejection with bortezomib or rituximab (Abstract #1504). Am J Transplant. 2010; 10(Supp 4): 466-467. 企業見解文献-82
38. Hychko G, Hollenbeak C, Parhizgar A, et al. A systematic review and meta-analysis of rituximab in refractory antibody-mediated renal allograft rejection (Abstract #666). Am J Transplant. 2010; 10(Supp 4): 237. 企業見解文献-83

Peer-reviewed journal の総説の 15 報について、以下に示す。

- 1) Pape L, Becker JU, Immenschuh S, et al. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2015; 30(3): 417-424. (企業見解文献-84、開発要望文献-9)

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞及び B 細胞の前駆細胞の除去のため、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ で投与され、補体依存的又は補体非依的に抗体産生を有意に減少させる[12]。リツキシマブは移植片中の CD20 陰性であるプラズマ細胞を直接傷害しない。リツキシマブの治療コースは、1 回投与から 4 週間毎に 4 回投与である。リツキシマブは CD20 陽性細胞を直接傷害する[13]。経験上、CD20 陽性細胞の浸潤の密度及び範囲は生検時の免疫組織染色で検出できるが、リツキシマブ効果の予測はできない。リツキシマブ単独では DSA 抗体価を減少させることはできないが[14]、リツキシマブと IVIG の併用は、抗体関連型拒絶反応の治療として有効である[15]。

急性抗体関連型拒絶反応が発現した場合、早期の免疫抑制剤増量による治療が望ましい。ほとんどの場合、ステロイドパルス療法 ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で 6 回投与) を開始し、その後、1 日おきに 6 回の免疫吸着又は血漿交換により抗体を除去し、リツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静注する。Kranz らにより公表された症例報告では、この併用療法がほとんどの症例で有効であり、移植片の機能障害が好転したことが示されている[46]。

小児の慢性抗体関連型拒絶反応の治療研究で最も重要な試験は、Toenshoff 及び Billing により実施された。小児の慢性活動性抗体関連型拒絶反応は、IVIG $1\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ の 4 回投与後、リツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静注して治療した。このレジメンにより、治療前の 6

カ月間の平均糸球体濾過量減少が 25ml/min/1.73m²であったが、治療後 6 カ月で 21ml/min/1.73m²増加した。なお、6 例中 2 例で、効果が認められなかった[62]。

引用されている文献

- 12 Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(4): 221-230. 企業見解文献-85
 - 13 Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation.* 2007; 84(7): 842-850. 企業見解文献-53
 - 14 Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4(7): 1033-1041. 企業見解文献-86
 - 15 Hong YA, Kim HG, Choi SR, et al. Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 182-184. 企業見解文献-35
 - 46 Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, et al. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(7): 1149-1156. 企業見解文献-40
 - 62 Billing H, Rieger S, Ovens J, et al. Successful treatment of chronic antibody mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86(9): 1214-1221. 企業見解文献-41
- 2) Kim M, Martin ST, Townsend KR, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy.* 2014; 34(7): 733-744. 企業見解文献-87

リツキシマブはプレ B 細胞、成熟 B 細胞及びメモリー B 細胞の表面に発現している CD20 に対するキメラ型モノクローナル抗体で、CD20 はプロ B 細胞及びプラズマ細胞には発現していない。リツキシマブは非ホジキンリンパ腫及び関節リウマチに対して承認されている³⁸。リツキシマブは、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により B 細胞を傷害することで、B 細胞の活性化を抑制し、プラズマ細胞への成熟を抑制する。しかし、プラズマ細胞は CD20 を発現していないためリツキシマブの影響を受けない。

いくつかの試験において、血漿交換、ステロイド及び IVIG との併用ありあるいは併用なしに、リツキシマブを併用し、AMR に対する治療が成功（腎生着率 75～100%）したと報告されている^{39,40}。これらの試験³⁹⁻⁴³で、腎生着率が改善したと報告されているが、対照群との比較ではなく^{39,40}、リツキシマブと歴史的対照群との比較であった^{41,42}。また、これらの研究の 1 つは、血漿交換とリツキシマブの併用と対照群の比較であり、リツキシマブ単独の効果は明らかではなかった⁴¹。

リツキシマブ使用に関連する感染症は、50%の患者で報告されており、サイトメガロ

ウイルス、帯状疱疹、ポリオマウイルス及び真菌感染症であった^{39,40}。リツキシマブ投与後の致命的な感染症は、特に抗胸腺細胞グロブリンとの併用において報告されている³⁸。JCウイルス感染症は、進行性多巣性白質脳症を発現し、移植患者以外での報告ではあるが、FDAにより黒枠警告（boxed warning）に示されている。リツキシマブ投与後にB型肝炎感染症の再活性化が認められ、肝炎コア抗原に対する抗体を認める患者は肝炎に関する血清学的検査によりモニターする必要がある。その他の感染症を発現するリスクは移植1年後まであり、リツキサン治療中は生ワクチンの投与を推奨しない³⁸。リツキシマブに関する黒枠警告（boxed warning）には、初回投与後30分～120分の間に発現する致死的なinfusion reactionが含まれる。投与前にアセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬による前投与が行われる。悪寒及び発熱等の軽微な過敏反応は、投与速度を半減することで管理可能である。重篤な皮膚反応も報告されている。

最新の AMR 治療の作用機序

Medications	Target	Major adverse drug reactions	Costs	Comments
Rituximab 375 mg/m ² x 2-5 doses or 500 mg/m ² singledose i. v. infusion	Pre, mature, memory B cells	Infusion reaction (fevers, rigors, pain at infusion site, etc.) Infection including JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy	\$5200 (as single dose of 375 mg/m ² in patient with 1.73 m ²) ⁷⁰	Premedicate with acetaminophen and antihistamine, steroids Slow infusion may result in less infusion reactions PCP and anti herpetic viral prophylaxis for up to 12 mo

最新 AMR 治療が使用された試験結果

Study design	Treatment regimen	Outcome
Pilot study of 8 AMR patients ³⁹	Rituximab 375 mg/m ² /week for 3-5 doses	75% graft survival at 10-mo FIU; 50% infectious complication
Pilot study of 7 AMR patients ⁴⁰	PP and IVIG 100 mg/kg/day for 3 days, then 3 times/ week for 2-4 wks, then rituximab 500 mg/m ² x 1 if ongoing AMR at wk 4	100% graft survival at 21-mo FIU
Retropective study of 12 AMR patients compared with historic control (IVIG) ⁴¹	pp and IVIG 100 mg/kg x 4 doses, then IVIG 2 g/kg every 3 wks x 4 doses and rituximab 375 mg/m ² /week x 2 doses	Graft survival (92% vs 50%)
Retropective study of 54 AMR patients compared with his toric control (PP and IVI G) ⁴²	Rituximab 500 mg/m ² pp and IVIG 500 mg/kg pRN IgG deficiency	Graft survival (90% vs 60%)
Retropective controll ed study of 10patients in bortezomib arm compared with historical control (rituximab, PP', IVIG, steroid pulse) ⁴³	Bortezomib 1.3 mg/m ² IV days 1, 4, 8, 11 , PP x 6, IVIG 30 g, methylprednisolone 500 mg IV x 3 doses	Graft survival (60% vs 11%)

引用されている文献

38 Micromedex 2.0 Healthcare Series. Online Database.

- 39 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 40 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009; 87(2): 286-289. 企業見解文献-24
- 41 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/ anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26
42. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
- 43 Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(3): 1246-1251. 企業見解文献-27
- 3) Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl Int*. 2013; 26(6): 563-575. 企業見解文献-86

急性の移植腎拒絶反応に対するリツキシマブ

急性腎移植片拒絶反応の治療としてリツキシマブを使用（血漿交換、ステロイド、OKT3、IVIg、アテムツズマブ及びATG等を含む他の様々な治療を追加して）した報告のほとんどは、症例報告[42-47]、又は症例集積研究[48-55]。唯一のランダム化比較試験としてZarkhinらの試験があり[56]、生検により診断された急性拒絶反応及び移植腎へのB細胞浸潤を認めた患者において、標準治療にリツキシマブ4回静注を併用又は併用しない治療にランダム化割り付けした（全ての患者はステロイド及び/又はATGを投与した）。治療前、リツキシマブ群の患者は、対照群と比較して治療前の拒絶反応の状態がより悪かったが、移植6ヵ月後、リツキシマブで治療した患者は、対照群と比較し急性拒絶反応スコアが有意に低く、治療後のクレアチニンクリアランスもより良好であった。本試験は小規模な試験であり、症例集積研究と合わせ、リツキシマブが他剤との併用又は治療効果が認められない患者に対する治療として、急性AMRの治療選択肢の1つとして有効である根拠とされている。

急性拒絶反応とは対照的に、慢性抗体関連型拒絶反応の治療にリツキシマブの使用を試みる研究はより少なかった。これらの研究では、他の治療との併用でリツキシマブを静注した場合改善が示された。Billingら[59]は、慢性抗体関連型拒絶反応を発現した6例の小児患者を、IVIgとリツキシマブ（375mg/m²）1回静注で治療した。治療後、6例中4例でGFRが改善及び安定し、2例は悪化した。Fehrら[60]は、慢性抗体関連型拒絶反応と診断された患者4例にステロイドとリツキシマブ375mg/m²を投与し、4例中3例はIVIgも併用した。リツキシマブ治療の6ヵ月後、GFRはリツキシマブ治療前より顕著に改善した（p=0.009）。

リツキシマブは移植糸球体障害の治療においても使用されており[61]、移植腎機能が

悪化している 14 例中、7 例で廃絶を認め、のこりの 7 例で腎機能が安定化した。これらの報告では結論的なことは示されず、現在進行中のランダム化比較試験により明確な見解が示されると考えられる。The RituxiCAN-C4 試験 (NCT00476164) は、標準治療が失敗した C4d 陽性慢性液性拒絶反応の患者において、抗 CD20 治療が、腎機能及び／又は蛋白尿を改善又は安定化するかを確認するデザインとなっている [62]。

引用されている文献

- 48 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25
- 49 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 50 Tanriover B, Wright SE, Foster SV, et al. High-dose intravenous immunoglobulin and rituximab treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a cost analysis. *Transplant Proc.* 2008; 40(10): 3393-3396. 企業見解文献-54
- 51 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation.* 2009; 87(2): 286-289. 企業見解文献-24
- 52 Gomes AM, Pedrosa S, Martins LS, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc.* 2009; 41(3): 855-858. 企業見解文献-56
- 53 Ferrero RM, Rincón A, Bucalo L, et al. Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2010; 42(8): 2848-2850. 企業見解文献-63
- 54 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant.* 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
- 55 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26
- 56 Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8(12): 2607-2617. 企業見解文献-19
- 57 Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation.* 2007; 84(7): 842-850. 企業見解文献-53
- 59 Billing H, Rieger S, Ovens J, et al. Successful treatment of chronic antibody mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86(9): 1214-1221. 企業見解文献-41
- 60 Fehr T, Rüsi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation.* 2009; 87(12): 1837-1841. 企業見解文献-55
- 61 Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Fort M, et al. Treatment of symptomatic transplant glomerulopathy with rituximab. *Transpl Int.* 2009; 22(9): 906-913. 企業見解文献-89

62 Study of Rituximab to Treat Chronic Renal Transplant Rejection (RituxiCAN-C4), NCT00476164. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00476164>. Accessed 22 July 2012.

- 4) Pascual J, Perez-Saez MJ, Mir M, et al. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26(4): 280-290. 企業見解文献-90

慢性抗体関連型拒絶反応と診断された場合、異なる投与量で短期間の成績であるが、免疫グロブリンとリツキシマブの併用療法が有望である[86-88]。結果は一貫しておらず、進行例の成績は不良である。プロテアソーム阻害剤でアポトーシスによりプラズマ細胞を傷害するボルテゾミブ単独治療により、ドナー特異的抗体を減らし慢性の移植腎障害を抑制する試みが行われ[89]、移植後 1 年から 3 年の 4 例を治療したが、効果及び重要な有害事象は認めなかった。また、別の 3 報において慢性液性拒絶反応に対してボルテゾミブを含む治療が行われ、最大規模の多施設共同観察試験では、急性及び慢性患者が含まれ[90]、リツキシマブを 1 回投与、ボルテゾミブを 3 日毎に 4 回投与、各投与前に血漿交換を行った。抗体価の減少は、半数の患者で非常に重要であり、比較試験を実施する理論的根拠を示唆した。他の試験の治療法は似ており、20 例において、治療前のクレアチニン値が 3mg/dL 未満の患者で効果が認められた[91]。ドイツの後方視的観察試験において、抗体関連型拒絶反応を認めた 10 例に、ボルテゾミブ (1.3mg/m², day1, 4, 8, 11) を 1 サイクルと、リツキシマブ 500mg を 1 回投与した歴史的対照 9 例を比較した[92]。全例で血漿交換 (6 回)、IVIg (30g) を投与した。ABMR 患者にはメチルプレドニゾロン (3×500mg) を投与した。治療 18 ヶ月後の生着率は、ボルテゾミブが 10 例中 6 例、リツキシマブが 9 例中 1 例に認められ (p=0.07)、腎機能はボルテゾミブで治療した患者で良好であった。ボルテゾミブの有効性等について検討するさらなる試験が必要である。

Table 4
Experiences in the treatment of chronic antibody mediated rejection.

Author	N	PF	IVIg	RTX	BZM	Result
Billing et al. [86]	6	No	1 g/kg weekly 4 weeks	375 mg/m ² weekly	No	Positive in four cases but no response in the two cases with more severe transplant glomerulopathy and more diffuse C4d deposits
Fehr et al. [87]	4	No	0.4 g/kg daily days 2-5	375 mg/m ² only one dose	No	Functional improvement in the 4 cases, stable in 3 of them (1 case of acute humoral rejection)
Jordan et al. [88]	2	No	Unknown doses	Unknown doses	No	Decreased donor specific antibodies titles and decrease in proteinuria
Sberro-Soussan et al. [89]	4	No	No	No	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	No Effect
Woodle et al. [90]	66 cases in 51 patients	before each BZM dose	Unknown doses	375 mg/m ² only one dose	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	Mean decrease of 65% in donor specific titles (>50% in 54%)
Flechner et al. [91]	20	before each BZM dose	before each BZM dose	375 mg/m ² only one dose	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	Good response if SCr was <3 mg/dL before treatment
Walser et al. [92]	9	6 sessions	30 g	500 mg one dose	No	Only 1/9 functioning graft at 18 months
Walser et al. [92]	10	6 sessions	30 g	No	1.3 mg/m ² 4 doses separated 3 days each	6/10 functioning grafts at 18 months

N: number of cases. PF: Plasmapheresis, IVIg: intravenous immunoglobulins, RTX: rituximab, BZM: bortezomib.

引用されている文献

86 Billing H, Rieger S, Ovens I, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated

rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86: 1214-1221. 企業見解文献-41

87 Fehr T, Rüsi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation*. 2009; 87(12): 1837-1841. 企業見解文献-55

88 Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2035-2048. 企業見解文献-91

90 Woodle ES, Light J, Rubin M, et al. Proteasome inhibition therapy for antibody mediated rejection: initial report from a multicenter collaborative (Abstract #146). *Am J Transplant* 2010; 10(Suppl 4):83-84. 企業見解文献-92

91 Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation*. 2010; 90(12): 1486-1492. 企業見解文献-93

92 Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(3): 1246-1251. 企業見解文献-27

5) Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-mediated rejection: pathogenesis, prevention, treatment, and outcomes. *J Transplant*. 2012; 2012: 201754. 企業見解文献-94

5.6 リツキシマブ

リツキシマブはキメラ型抗 CD20 (抗 B 細胞) モノクローナル抗体で、リンパ腫に対する承認を FDA から受けている。CD20 抗原は早期の B 細胞サイクルで発現するが、プラズマ細胞には発現していない。リツキシマブの可変領域は CD20 に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用及びアポトーシスを誘導する。B 細胞を傷害し、持続的に末梢血 B 細胞を枯渇させる[32,33]。Genberg ら腎移植患者にリツキシマブを 1 回投与した後の薬力学を検討し、B 細胞の急速な低下が、末梢血で 1~2 日で発現することを確認した。B 細胞への作用は長期にわたり、1 年で回復せず、2 年後でも枯渇していた[34]。

抗体関連型拒絶反応にリツキシマブが使用された最初の報告は、難治性拒絶反応を発現した 27 例にリツキシマブを 1 回静注して評価した。3 例で移植腎を廃絶したが、残りの移植腎機能は良好であった[35]。Kaposztas らは、抗体関連型拒絶反応を発現した 54 例を 2 つのグループに分けた後方視的試験を公表した。グループ A (n=26) は血漿交換とリツキシマブで治療し、グループ B は血漿交換のみで治療した。血清 IgG レベルの低い患者には、免疫グロブリンを投与した。2 年腎生着率はリツキシマブ群で有意に良好であった[36]。

また、その他の症例集積研究が行われ、4 報においてリツキシマブによる脱感作療法及び AMR への使用が報告されている。いずれの試験も症例数が少なく、AMR 診断基準が不完全であり、リツキシマブが IVIG、血漿交換及びステロイドと併用されていた。なお、Pescovitz らの報告では、少数例ではあるがリツキシマブ単独で PRA が減少しなか

ったことが報告されている[41]。

引用されている文献

- 35 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25
 - 36 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant.* 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
 - 37 Celik A, Saglam F, Cavdar C, et al. Successful therapy with rituximab of refractory acute humoral renal transplant rejection: a case report. *Transplant Proc.* 2008; 40(1): 302-304. 企業見解文献-95
 - 38 Tanriover B, Wright SE, Foster SV, et al. High-dose intravenous immunoglobulin and rituximab treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a cost analysis. *Transplant Proc.* 2008; 40(10): 3393-3396. 業見解文献-54
 - 39 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
 - 40 Wade E, Goral S, Kearns J, et al. Experience with antibody-mediated rejection in kidney allograft recipients. *Clin Transpl.* 2006: 439-446. 業見解文献-59
 - 41 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation.* 2004; 77(4): 542-548. 企業見解文献-96
- 6) Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher.* 2012; 27(4): 173-177. 企業見解文献-97

臨床的重篤度に基づく急性 AMR 時の血漿交換の使用

Cedars-Sinai Medical Center において重篤な急性 AMR に対して血漿交換が行われた[20]。急性 AMR のリスクファクターに関連する腎機能障害を発現し、抗体関連型の傷害 (C4d+) と病理所見 (微小変化様の急性尿細管壊死) を認めた患者について、ステロイド、IVIg 及びリツキシマブで治療し、この対象患者に対する本治療は、ほとんどの AMR の回復に十分であった。より重篤な臨床的特徴を示した患者に対して血漿交換を実施後、IVIg 及びリツキシマブを投与した。重篤な所見は、移植後急速な腎機能の障害、びまん性の C4d 沈着、DSA 陽性及び血栓を伴う尿細管及び/又は糸球体の炎症とした。移植後、急速な移植腎機能不全の発現は、上記治療法開始の重要な判断材料となる。

急性 AMR に対する血漿交換/IVIg/リツキシマブ治療 vs. IVIg 単独治療

観察研究により、急性抗体関連型拒絶反応に対する、IVIg、血漿交換、及び抗 CD20 (リツキシマブ) 併用治療は、IVIg 単独群と比較し、優れた効果を示した[23]。2000 年から 2003 年に高用量 IVIg で治療された 12 例 (group 1) と、2004 年から 2005 年に血漿交換に加えて IVIg 及び抗 CD20 抗体によって治療された 12 例 (group 2) を比較した。36 ヶ月時点の腎生着率は、group 2 が 91.7%、group 1 が 50%であった (p=0.02)。この試

験では急性抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換の効果が示されたが、転帰の差の1つは anti-CD20 抗体（リツキシマブ）によると考えられた。実際、Kaposztas らは、抗体関連型拒絶反応の治療を行った 54 例を対象とした後方視的試験により、リツキシマブの効果を報告した[24]。グループ A はリツキシマブと血漿交換による治療を行った 26 例とし、グループ B はリツキシマブを含まない血漿交換のみを行った 28 例とした。また、血清 IgG が低い患者は IVIG が投与された。2 年時の移植腎生着率は、リツキシマブを投与した群で有意に良好であった（90% vs. 60%）。2 つのグループ間で、多くの患者背景因子が一致しなかったが、効果の差はリツキシマブによるものである。

引用されている文献

- 20 Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2035-2048. 企業見解文献-91
- 23 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26
- 24 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28

- 7) van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy*. 2011; 3(7): 871-880. 企業見解文献-98

リツキシマブ：キメラ型ヒト-マウス抗 CD20 抗体

リツキシマブは、B 細胞の CD20 分子を標的としたキメラ型ヒト-マウス抗体であり、CD20 に結合後、末梢血から B 細胞を枯渇させる。リツキシマブは B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び重篤な関節リウマチに対して承認されている。

<略>

ステロイド抵抗性拒絶反応において、B 細胞のクラスターが腎間質に認められ、移植腎機能の悪化に関連している可能性がある[51,52]。ほとんどの報告では特定の患者グループが登録されているが、急性又は慢性抗体関連型拒絶反応、あるいはステロイド抵抗性拒絶反応にリツキシマブが効果を示し(ATG 及び/又は血漿交換で効果が認められない場合でも)、腎間質の B 細胞クラスターは除去されていた[53-56]。

<略>

リツキシマブの投与により軽微なサイトカイン放出症候群が認められる。リツキシマブ投与により長期間の B 細胞枯渇が認められるが、感染症の発現リスクは限定的である[47,61,62]。遅発性好中球減少症の発現が認められている[63]。

腎移植において最近使用されているモノクローナル抗体（リツキシマブ）

Area of application	Origin	Target and	Dosing regimen	Main side
---------------------	--------	------------	----------------	-----------

		mechanism of action		effects
Blood group ABO-incompatible transplantation Desensitization Treatment of acute rejection Induction therapy	Mouse, chimeric	CD20 on B cells, depleting antibody	Single dose of 375 mg/m ² or two doses of 1000 mg, 2 weeks apart. Pediatric dosing 375 mg/m ²	Mild cytokine release syndrome, allergic reaction, neutropenia

引用されている文献

- 47 Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85(12): 1745–1754. 企業見解文献-99
- 51 Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 125-138. 企業見解文献-100
- 52 Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ, et al. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. *Am J Transplant.* 2005; 5(9): 2248-2252. 企業見解文 101
- 53 Fehr T, Rüsi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation.* 2009; 87(12): 1837-1841. 企業見解文献-55
- 54 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD. et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25
- 55 Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation.* 2007; 84(7): 842-850. 企業見解文献-53
- 56 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 61 Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; 6(10): 2418–2428. 企業見解文献-102
- 62 Scemla A, Loupy A, Candon S et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case–controlled study. *Transplantation.* 2010; 90(11): 1180–1184. 企業見解文献-78
- 63 Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(5): 308–318. 企業見解文献-103
- 8) Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int.* 2012; 25(6): 623-632. 企業見解文献-104

急性 AMR の治療

B 細胞枯渇 - リツキシマブ (抗 CD20 抗体)

リツキシマブは細胞表面マーカーの CD20 を認識するキメラ型抗体であり、CD20 は、早期の B 細胞及びプラズマ細胞を除き、ほとんどの B 細胞に発現している[26]。リンパ腫の治療に用いられるが、最近では移植分野においても使用され、ABO 血液型不適合移植腎移植の導入療法で使用されている[27]。

急性 AMR 治療における成績は Wu らの報告に基づき、HLA-A2 トランスジェニックマウスをドナーとして C57BL6 マウスへの皮膚移植において[28]、細胞傷害性抗 A2 抗体が発現した。マウス抗 CD20 抗体による治療後、細胞傷害性抗体価は減少し、A2 陽性移植片の生着が延長した。

初めての臨床経験は、2つのパイロット試験からの報告で、それぞれ 8 例及び 7 例により検討された。Faguer らの試験では、リツキシマブ 375mg/m² を 1 週間毎に 3~5 回投与し、平均追跡期間 10 ヶ月後の移植腎生着が 8 例中 6 例で認められた[29]。Muller らの報告では、リツキシマブ 500mg/m² を 1 回投与し、7 例全例で生着を認め (100%) [30]、クレアチン値が 559µmol/L から 171µmol/L に低下した。初回報告においては、選択基準に疑念があった (2 例で DSA 及び C4d 沈着を認めなかった)。更に 2つの試験で、半数の患者で感染症を認めた (サイトメガロウイルス、帯状疱疹、ポリオマウイルス、腎障害及び真菌感染)。感染症に関連する死亡のリスクが高いことが、Kamer らの実施した腎移植後にリツキシマブ治療を行った後方視的解析で認められ、特にリツキシマブと抗胸腺細胞グロブリン (ATG) を併用したときに高くなった[31]。移植分野外において、リツキシマブ治療後に感染症が増加することが報告されている (JC ウイルスに関連する進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎再活性化による肝不全) [32]。

リツキシマブが含まれる併用療法に関して 2つの報告がある。Lefaucheur らは、リツキシマブ、血漿交換及び IVIG を併用した 12 例と、IVIG のみの歴史的対照 12 例について比較し、併用療法で生着率が 50% から 92% に改善したことを報告した[33]。しかし、血漿交換とリツキシマブが併用されており、どちらの効果によるものか評価できなかった。血漿交換と IVIG により生着率が 80% に達することが報告されており[24]、血漿交換を併用することが、リツキシマブとの併用と比較し、より重要な効果があると考えられる。DSA 高値で治療により低下できなかった場合は、廃絶の予測因子であり、独立した別の検討においても確認された[34]。

現在までの最大の試験は、血漿交換と IVIG により治療した歴史的対照と 54 例の患者を比較した試験で、54 例にはリツキシマブ 500mg/m² の 1 回投与を追加した。リツキシマブを追加することで、2 年生着率は 90% となったが (歴史的対照 60%)、試験デザインが後方視的検討で、多変量解析においてリツキシマブの使用と有用性が関連することが確認された場合でも、結果の解釈には限界がある。最近では、後方視的に、歴史的対照としてリツキシマブ治療とボルテゾミブ治療を比較した試験が行われ、18 ヶ月時点の生着は、リツキシマブ治療を行った場合には 9 例中 1 例のみ認められた[36]。

急性 AMR 治療プロトコールにリツキシマブを追加することは、有用性が示されている症例集積研究が小規模で報告バイアスを考慮した場合、疑義がのこる。急性 AMR は通常急速に発現し、移植腎が廃絶する前に、リツキシマブの効果はゆっくりと発現する。

更にリツキシマブの使用には感染症発現のリスクがある[31]。

慢性 AMR の治療

有用性が報告されている治療法はリツキシマブと IVIG の併用である。この併用は、HLA 感作患者における脱感作療法で使用されており、移植を可能にしているほか、移植前に DSA 陽性の場合、慢性 AMR 発現及び移植糸球体症の発現予防のために導入療法で使用されている[52]。

慢性抗体関連型拒絶反応の治療法は、2つの症例集積研究に基づき設定されており、1つは小児6例の報告、1報は成人4例の報告である[53,54]。2つの報告で生着率が改善し、一部の患者で DSA の低下を認め、これは、抗原提示細胞の主要プールである B 細胞を傷害することで、DSA が低下したと考えられた。4例の報告では、4例中1例で廃絶を認めたが、他の3例では移植腎が機能している。最近、慢性 AMR におけるリツキシマブの効果を検討するためいくつかの試験が実施されている（NCT00476164、NCT00565331、NCT00307125）、その結果が待たれている。

引用されている文献

- 24 Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16(5): 625-633. 企業見解文献-105
- 27 Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85(12): 1745-1754. 企業見解文献-99
- 28 Wu GD, He Y, Chai NN, et al. Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization. *Transpl Immunol*. 2008; 19(3-4): 178-186. 企業見解文献-106
- 29 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 30 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009; 87(2): 286-289. 企業見解文献-24
- 31 Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010; 10(1): 89-98. 企業見解文献-107
- 32 Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol*. 2010; 47(2): 187-198. 企業見解文献-108
- 33 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26
- 34 Everly MJ, Rebellato LM, Ozawa M, et al. Beyond histology: lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection. *Transplantation*. 2010; 89(8): 962-967. 企業見解文献-109

- 35 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
36. Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(3): 1246-1251. 企業見解文献-27
- 53 Billing H, Rieger S, Ovens J, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. Transplantation. 2008; 86(9): 1214-1221. 企業見解文献-41
- 54 Fehr T, Rüsi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. Transplantation. 2009; 87(12): 1837-1841. 企業見解文献-55
- 9) Jordan SC, Vo AA, Tyan D et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. Pediatr Transplant. 2005; 9(3): 408-415. 企業見解文献-110

AMR 治療におけるリツキシマブの使用（抗 CD20 モノクローナル抗体）

<略>

リツキシマブは正常又は腫瘍性のプレ B 細胞及び成熟 B 細胞の表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合し、CD20 抗原は造血肝細胞、pro B 細胞、正常プラズマ細胞又は正常組織には発現していない。

<略>

リツキシマブを使用した AMR の治療に関する初期の検討が行われており、Becker らにより最も大きな症例集積データが報告された[11]。患者の同一性は認めなかったが、全例がステロイド抵抗性拒絶反応を認め、27 例中 22 例に血漿交換と抗リンパ球抗体投与が行われた。リツキシマブ治療後クレアチニン値が劇的に低下した（ 5.6 ± 1.0 から $0.95 \pm 0.7 \text{ mg/dL}$ 、 $p < 0.001$ ）。5 例で廃絶を認め（移植後 14～688 日）、2 年間の追跡後、死亡打ち切りによる生着率は 85%であり、27 例中 22 例で生着を認めた。

Montgomery らは[12]、血漿交換と CMV-Ig を併用した治療に抵抗性の抗体関連型拒絶反応 20 例について報告したが、劇的な結果は認められなかった。リツキシマブは AMR の新しい治療法として有望であるが、さらなる検討が必要であり、血漿交換及び／又は IVIG とのリツキシマブを併用した場合の検討が必要である。

引用されている文献

- 11 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. Am J Transplant. 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25
- 12 Montgomery R, Simpkins C, Zachary A, et al. Anti-CD20 rescue therapy for kidneys undergoing antibody-mediated rejection (Abstract #365). Am J transplant. 2004; 4: 258. 企業見解文献-49
- 10) Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing

以下のとおり AMR に対する治療法が提案されている。なお、AMR に対するリツキシマブ治療としての文献が引用され、内容が示されていた[58-75]。

AMR 治療法

経験[14,73]と文献レビューに基づき、以下のとおり AMR 治療を提案する。急性 AMR のリスクファクターに関連する腎機能障害を発現し、抗体関連型の傷害 (C4d+) と病理所見 (微小変化様の急性尿細管壊死) を認めた患者に対して、メチルプレドニゾロンパルス、高用量 IVIG (2g/kg) 及びリツキシマブ (375mg/m², 1 回) の併用を行う。この治療により、上記に示した臨床的及び病理組織学的特徴を示すほとんどの AMR は十分に回復する。

更に重篤な臨床的特徴として、移植後急速な腎機能の障害、びまん性の C4d 沈着、DSA 陽性及び血栓を伴う尿細管及び/又は糸球体の炎症認めた患者に対しては、血漿交換後に IVIG とリツキシマブを投与する方法が最良の治療法である。この治療を使用することを判断するための最も重要な臨床的所見は、移植後の腎機能不全発現を迅速に確認することである。DSA や生検の結果が確認できない場合でも、危険な状態にある患者に対して迅速に治療を開始することが重要である。治療開始が遅れた場合には、不可逆的な移植腎の廃絶につながる。感作された患者において最も重要な予防処置は、DSA を許容可能な範囲まで低下させた後のみに、移植を実施することである。これは重要であり、標準的な脱感作療法により CMX 及び DSA が陰性となることはまれである。不適合移植では、適切な事前処置が必要であり、AMR を発現させない最も効果的な方法である[7,15]。上記プロトコールは、当該施設で開発し、AMR に対する唯一の治療法ではない。他の治療法に関する最終的なサマリーは公表されている[18]。

慢性抗体関連型拒絶反応

慢性抗体関連型拒絶反応 (CAMR) は Banff 2007 分類で定義された。CAMR は予後不良で、明確に定義された治療法はない。Billing らによるパイロット試験において、CAMR の 6 例 (年齢 10~26 歳) に IVIG とリツキシマブが投与され[76]、IVIG (1g/kg) を週 1 回、4 週間投与した後、リツキシマブ 375mg/m² を 1 回投与した。全例で傍尿細管毛細血管に C4d の染色が 40% 超であり、生検で様々な程度の CD20 陽性細胞の浸潤を認めた。追跡 1 年後に、4 例で移植腎の安定化と改善を認めた。18 ヶ月時点で 1 例で廃絶を認め、1 例で効果を認めなかった。効果を認めなかった 2 例は、高度な移植糸球体症を認めた。Fehr らは[77]、CAMR の 4 例に対して IVIG とリツキシマブによる治療を行い、その結果を報告した。4 例で有意な臨床的改善を認め、1 例でリツキシマブに関連する肺毒性を認めたが、回復した。著者は、当該治療法が、CAMR に対する治療として重要であることを示している。

<略>

要約として、複数の報告で、難治性の拒絶反応 (B 細胞浸潤、AMR、CAMR) に対する治療でリツキシマブの有効性が認められている。入手可能な根拠は、短期及び中期の

クレアチニン及び移植腎の生着の改善を示唆している。IVIG とリツキシマブの併用は、DSA の低下及び AMR 並びに CAMR の治療法として有望である[76,77]。血漿交感は、TMA 又は血管炎の組織学的特徴を有する急速に発現した AMR の治療に重要な役割を果たす。各薬剤又は治療の併用は、単独治療と比較し、有用である。データの蓄積により、より優れた治療法の構築が可能となる。

引用されている文献

- 58 Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84(Supp 12): S33-S36. 企業見解文献-111
- 59 Ramos EJ, Pollinger HS, Stegall MD, et al. The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. *Am J Transplant*. 2007; 7(2): 402-407. 企業見解文献-112
- 60 Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 3044-3056. 企業見解文献-113
- 61 Levesque MC, St Clair EW. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(1): 13-21. 企業見解文献-114
- 62 Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 125-138. 企業見解文献-100
- 63 Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8(12): 2607-2617. 企業見解文献-19
- 64 Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. *Transplantation*. 2007; 84(7): 842-850. 企業見解文献-53
- 65 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004; 4: 996-1001. 企業見解文献-25
- 66 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant*. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28
- 67 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9): 1277-1280. 企業見解文献-8
- 68 Celik A, Saglam F, Cavdar C, et al. Successful therapy with rituximab of refractory acute humoral renal transplant rejection: a case report. *Transplant Proc*. 2008; 40(1): 302-304. 企業見解文献-95
- 69 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009; 87(2): 286-289. 企業見解文献-24
- 70 Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M, et al. Single dose of Rituximab plus

plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc.* 2007; 39(10): 3460-3462. 企業見解文献-115

71 Wade E, Goral S, Kearns J, et al. Experience with antibody-mediated rejection in kidney allograft recipients. *Clin Transpl.* 2006: 439-446. 業見解文献-59

72 Yang YW, Lin WC, Wu MS, et al. Early diagnosis and successful treatment of acute antibody-mediated rejection of a renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2008; 6(3): 211-214. 企業見解文献-71

73 Vo AA, Cao K, Lai C-H, et al. Characteristics of patients who developed antibody mediated rejection (AMR) post-transplant after desensitization with IVIG + rituximab: analysis of risk factors and outcomes (Abstract #494). *Am J Transplantation.* 2009:334. 企業見解文献-116

74 Liu C, Noorchashm H, Sutter JA, et al. B lymphocyte-directed immunotherapy promotes longterm islet allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med.* 2007; 13(11): 1295-1298. 企業見解文献-117

75 Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, et al. Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with rituximab and IV immunoglobulin therapy. *Am J Transplant.* 2009; 9(8): 1961-1966. 企業見解文献-118

76 Billing H, Rieger S, Ovens I, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86: 1214-1221. 企業見解文献-41

77 Fehr T, Rusi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation.* 2009; 87(12): 1837-1841. 企業見解文献-55

1 1) Sureshkumar KK, Hussain SM, Carpenter BJ, et al. Antibody-mediated rejection following renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(7): 913-921. 企業見解文献-119

5. 抗体関連型拒絶反応に対する治療法

数種類の治療法が AMR 治療に使用される。

DSA 活性の低下

- ・抗体除去（血漿交換、免疫吸着）
- ・抗体の抑制（IVIG、MMF）
- ・抗体産生抑制（ステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、リツキシマブ、脾摘）

補体活性の除去又は抑制

- ・部分的な血漿交換
- ・IVIG
- ・補体抑制剤（予備臨床試験での可溶性 CD35）

<略>

5.7 抗 CD20 抗体（リツキシマブ）

リツキシマブはアポトーシスにより、末梢血中及び臓器内の B 細胞を枯渇させることができる[29-31]。1 つの試験において、抗体関連型拒絶反応に対しリツキシマブ 375mg/m²/回を 1 週間に 1 回、4 回投与し、有益な結果が報告された[30]。リツキシマブは通常難治性の抗体関連型拒絶反応に対して、血漿交換、メチルプレドニゾロン、IVIg と併用される。大半の形質細胞は CD20 がいないため、リツキシマブの影響を受けない。

<略>

7 専門家の意見

<略>

血漿交換及び IVIg 治療で治療が失敗した難治性の AMR 患者に対してリツキシマブと免疫吸着の使用を考慮する。

引用されている文献

- 29 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25
 - 30 Weintraub LA, Zarkhin V, Sarwal MM. Efficacy and safety of rituximab for treatment of recalcitrant acute renal allograft rejection (Abstract #1723). *World Transplantation Congress, Boston, USA.* 2006.
 - 31 Crespo M, Arostegui J, Lozano M, et al. Risk factors to determine the need of rituximab for refractory acute humoral rejection after kidney transplantation (Abstract #1719). *World Transplantation Congress, Boston, USA.* 2006.
- 1 2) Stegall MD, Gloor JM. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15(1): 8-10. 企業見解文献-120

抗体関連型拒絶反応に対する血漿交換、高用量 IVIg 及びリツキシマブ治療

血漿交換及び高用量 IVIg は脱感作療法及び AMR 治療に用いられている。Lefaucheur らは、移植後 3 ヶ月以内に発現した抗体関連型拒絶反応の治療に対し、高用量 IVIg 単独治療の 12 例と、血漿交換、IVIg 及びリツキシマブの併用で治療した 12 例について比較した[7]。36 ヶ月時点の腎生着率は IVIg 単独群で 50%、血漿交換、IVIg 及びリツキシマブ併用群で 91.7%であった。DSA の持続的な上昇は移植臓器の廃絶を起こす。この試験や他の試験においても、リツキシマブのメモリー B 細胞に影響や、血漿交換単独の抗体関連型拒絶反応の治療に対する効果は、不確定なままである。

引用されている文献

- 7 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9(5): 1099-1107. 企業見解文献-26

- 1 3) Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. Expert Opin Investig Drugs. 2007; 16(5): 625-633. 企業見解文献-105

6. 抗 B 細胞治療戦略

液性拒絶反応治療において、B 細胞及び抗体産生への直接作用は非常に重要である。

<略>

キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは非ホジキンリンパ腫治療剤として導入され、臓器移植における免疫抑制療法との併用が有用であるかが最近の重要な課題となっている。腎移植においては、ABO 血液型不適合移植時の AHR 予防のため、脾摘に代わり、脱感作療法プロトコールで使用されており、また、HLA クロスマッチ陽性移植においても使用されている[41-43]。実際、リツキシマブにより移植前及び移植後の末梢血同種抗体の低下が認められている。2002 年に公表された 2 つの症例報告において心臓移植後の AHR に対してリツキシマブを投与し治療が成功したことが報告された[44,45]。更に、単一施設の経験として、腎移植後の難治性急性液性拒絶反応の治療で有効性が示唆された[30,31,46]。

成人において、リツキシマブ静注は持続的な末梢血 CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞の減少をもたらし、これは単回投与後 24 時間から 48 時間で認められ、6 ヶ月から 12 ヶ月間持続し、低ガンマグロブリン血症を伴う。抗体産生を担うプラズマ細胞は CD20 抗原を発現していないが、リツキシマブによる抗体産生の抑制とアイソタイプのネオ抗原への変換が認められた[48]。リツキシマブは様々な機序で作用を発現すると考えられる (B 細胞上の CD40 及び CD80 の下降調節)、B 細胞による抗原提示の阻害も考えられる。臓器移植におけるリツキシマブ投与の初期の有望な成績は、ランダム化多施設共同試験による、液性拒絶反応治療におけるリツキシマブの有効性及び安全性の継続的な検討を促し移植分野におけるリツキシマブ使用を確立させると考える。

9. 結論

<略>

難治性の急性液性拒絶反応の治療戦略として、血漿交換 (又は免疫吸着)、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及び/又は IVIG と同様に、リツキシマブも含まれる。しかし、急性液性拒絶反応の最適な治療戦略 (適切な薬剤の組み合わせ、治療期間) はまだ確立していない。B 細胞除去及び抗体産生抑制を目的とした抗 CD20 モノクローナル抗体治療は主に AHR の救援療法として使用されるが、当該適応に対する臨床的な検証が必要である。

引用されている文献

- 30 Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. Transplant Proc. 2005; 37(9): 3743-3745. 企業見解文献-73
- 31 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. Am J Transplant. 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25

- 41 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*. 2004; 77(4): 542-548. 企業見解文献-96
- 42 Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003; 76(4): 730-731. 企業見解文献-121
- 43 Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3(8): 1017-1023. 企業見解文献-122
- 44 Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation*. 2002; 73(6): 907-910. 企業見解文献-74
- 45 Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(4): 1240-1242. 企業見解文献-123
- 46 Crespo M, Arostegui JJ, Esforzado N, et al. A liver graft does not always protect a kidney graft from acute humoral rejection in combined transplantation. *Transplant Int*. 2005; 18: 44. 企業見解文献-124
- 48 Bearden CM, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174. *Am J Transplant*. 2005; 5(1): 50-57. 企業見解文献-125
- 1 4) Dragun D, Rudolph B. Novelities in diagnostics and therapy of antibody mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(Supp 8): viii50-viii53. 企業見解文献-126

抗 HLA DSA による AMR 治療

最近まで、抗体関連型拒絶反応に対し、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及びステロイドをベースに、血漿交換に高用量又は低用量の IVIG を併用した標準治療が行われていた[13]。血液内科医、リウマチ専門医及び腎臓専門医は、標準的治療で効果を認めない患者に対して、B 細胞除去に基づく、抗 CD20 抗体、リツキシマブの使用に注目している[14]。しかし、リツキシマブによる治療は経験によるものである。

引用されている文献

- 13 Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant*. 2005; 5(11): 2611-2618. 企業見解文献-22
- 14 Pescovitz M.D. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006; 6(5 pt 1): 859-866. 企業見解文献-127
- 1 5) Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int*. 2006; 19(8): 621-628. 企業見解文献-128

拒絶反応の治療に対するリツキシマブ

<略>

かつて B 細胞は急性拒絶反応とは関係ないとされていたが、Sarwal らが急性拒絶反応を認めた患者の腎生検で CD20 陽性細胞の予期せぬ広範な凝集を認め、ステロイドパルスで治療を行い、3 例に抗体治療を行ったが、長期間の生着は不良であった[40]。筆者らは CD20 陽性細胞の免疫染色強度と副腎皮質ホルモン抵抗性は強く相関するとした。

我々は、血栓性微小血管障害及び/又は血管内皮の炎症による拒絶反応を生検で確認した 27 例について報告した。最初に、24 例はステロイド治療を行い、クレアチニンの改善を認めなかった 22 例に対し、血漿交換及び抗胸腺細胞グロブリン治療を行った。更に、拒絶反応の治療目的でリツキシマブを 1 回投与した。3 例が観察期間中 (605±335.3 日) に廃絶を認めた。24 例は治療に成功し、血清クレアチニンは、リツキシマブ治療開始時の 5.6±1.0mg/dL から減少し、退院時は 0.95±0.7mg/dL であった[41]。

生検標本中の CD20 陽性細胞の存在は、拒絶反応に対するリツキシマブ治療患者で認められた臨床的改善と関連する。生検標本中に CD20 陽性細胞が存在する場合、CD20 陰性と比較し、生着率が低下することが示されている[42]。リツキシマブは、形質細胞には作用せず、末梢血中の抗体にもほとんど影響しないため、血漿交換及び/又は IVIG 療法を含む他の治療と併用することで、拒絶反応の治療に最も効果があると考えられる。リツキシマブで治療した CD20 陽性の拒絶反応患者を対象とした長期追跡試験が必要である。

リツキシマブと副作用プロファイル

リンパ腫患者では、リツキシマブ投与によりサイトカイン放出症候群を認め、腫瘍量に影響される。この症候群は PTLD を発現した移植患者でも認められる。移植によりリツキシマブを投与された非リンパ腫患者の副作用プロファイルについて、情報は最小限で、大半は 1 回目投与に認められる。これらの反応は、一時的な流動性の反応性低血圧、低 grade の発熱、軽微な頻脈及び関節痛である。拒絶反応の治療に対し、高用量ステロイドと併用する場合、これらの副作用は発現しない[8]。リツキシマブに関連した遅発性好中球減少が報告されているが、明らかにリツキシマブのみに関連する感染症の増加はない[44]。骨髄抑制が懸念されるが、主要な報告は 1 例又は少数例の症例集積研究に限られている。自己免疫性溶血性貧血の患者や骨髄移植患者において、低ガンマグロブリン血症の持続が見られている[45]。

引用されている文献

- 8 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*. 2004; 77(4): 542-548. 企業見解文献-96
- 40 Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 125-138. 企業見解文献-100
- 41 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004; 4(6): 996-1001. 企業見解文献-25

42 Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ, et al. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. Am J Transplant. 2005; 5(9): 2248-2252. 企業見解文献-101

44 Mitsuhashi N, Fujita R, Ito S, et al. Delayed-onset neutropenia in a patient receiving rituximab as treatment for refractory kidney transplantation. Transplantation. 2005; 80(9): 1355. 企業見解文献-129

45 Nishio M, Endo T, Fujimoto K, et al. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. Eur J Haematol. 2005; 75(6): 527-529. 企業見解文献-130

1 6) Gloor J, Cosio F, Lager DJ, et al. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. Am J Transplant. 2008; 8(7): 1367-1373. (企業見解文献-21、UK Renal Association 診療ガイドライン-48)

血漿交換及び IVIG は、DSA を除去又は不活性化することにより、DSA 活性を低下させるのに対し、抗 CD20 抗体 (リツキシマブ)、抗胸腺細胞抗体、及び脾摘による治療は、抗体産生を減少させる(20)。

抗 CD20 抗体治療は、新たな DSA 分泌形質細胞の成熟を抑制することにより、B リンパ球を枯渇させ、DSA 産生を抑制する。さらに、抗 CD20 抗体治療は、CD40 を含む、B 細胞表面分子の発現を下方制御することがデータで示されている。

DSA を産生する形質細胞は骨髄中にあり CD20 を発現していない。B 細胞の成熟阻害により新たな DSA 分泌形質細胞での DSA 産生を減少させるが、既存の形質細胞は、抗胸腺細胞抗体治療と同様に、抗 CD20 抗体治療の影響を受けない。さらに、1 回の抗 CD20 抗体 (375mg/m²、BSA) の投与による治療で末梢 B 血細胞を効果的に枯渇させるが、脾臓中の CD20+/CD27+メモリーB 細胞は残存する。より強力な抗 CD20 抗体レジメンが、より効果的に脾臓内の記憶 B 細胞を枯渇させるかどうかの確認は、今後の課題である。

引用されている文献

20 Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation. Am J Transplant. 2004; 4(7): 1033-1041. 企業見解文献-86

1 7) Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. Am J Transplant 2005; 5(11): 2611-2618. (企業見解文献-22、UK Renal Association 診療ガイドライン-49)

B 細胞枯渇を目的とした抗 CD20 モノクローナル抗体による治療は、同種抗体産生を抑制する可能性があり、救済治療の一部として追加される場合がある。しかしながら、

追加の費用がかかることや、既に免疫抑制下にある患者で過度の免疫抑制状態となる可能性があることから、液性拒絶反応の標準治療として推奨するには更なる研究が必要である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Brenner & Rector's The Kidney 9th Edition Volume 2. (企業見解文献-131)

Chapter 72 Clinical Management

Currently Used Immunosuppressive Agents in Kidney Transplantation

Depleting Agents

Anti-CD20 Monoclonal Antibody p2520

Rituximab (Rituxan) is chimeric anti-CD20 cytolytic monoclonal antibody that has been approved for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and rheumatoid arthritis. Rituximab has been used in the transplant population for the treatment of posttransplant lymphoproliferative disease. It interferes with the humoral alloresponse by specifically targeting normal B lymphocytes, and has proved to be a useful agent in kidney transplantation. A limiting factor for its use in patients with higher immunologic risk is that plasmocytes producing the alloantibodies are not affected by rituximab. However, when used in combination with high dose intravenous polyspecific immunoglobulin G (IVIg), it may help reduce donor-specific antibodies (thereby allowing transplantation in highly sensitized patients) or reverse acute humoral rejection.^{25,26} It is typically administered intravenously at 375mg/m² or 1g twice over 2 weeks. Premedication with steroids and antihistamines and administration over 6 hours result in a lower incidence of infusion-related side effects.

(要約)

正常 B 細胞のみを標的とした液性アロ反応の阻害剤は、腎移植における有用な薬剤であることが証明されている。免疫学的にリスクが高い患者に対する使用での制限要因は、リツキシマブがアロ（同種）抗体を産生する形質細胞に影響を与えないことである。しかし、IVIg と併用した場合、ドナー特異的抗体を低下させ（高感作患者において移植を可能にする）、急性液性拒絶反応を回復させる^{25,26}。リツキシマブは、通常、375mg/m² 又は 1g を 2 週間以上の間隔で、2 回静注される。

25 Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, et al. Transplant glomerulopathy. Am J Transplant. 2008; 8(3): 492-496. 企業見解文献-132

26 Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, et al. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. Transplantation. 1997; 63(11): 1628-1633. 企業見解文献-133

Chapter 72 Clinical Management

Management of Allograft Dysfunction

Early Posttransplant Period (First 6 Months)

Acute Antibody-Mediated Rejection p2529

Acute AMR is increasingly recognized as a cause of allograft dysfunction and is now seen in 12% and 37% of biopsies done for acute rejection. This probably reflects better diagnostic tools (in particular, the C4d stain and improvements in tissue typing⁷²), more awareness of acute AMR, better prevention of ACR, and more transplantation across HLA or ABO incompatibilities.⁷³ Diagnosis of acute AMR requires allograft dysfunction and at least two of the following: (1) neutrophil polymorphs or mononuclear cells or thrombi in capillaries, (2) diffusely positive staining of peritubular capillaries for C4d, (3) serologic evidence of antibody against donor HLA or ABO antigens.⁷⁴ Acute AMR typically occurs early after transplantation but can also occur late, especially in the setting of reduced immunosuppression or noncompliance. Acute AMR may occur alone or with ACR.

The prognosis of acute AMR is poorer than ACR. The optimal treatment of AMR is yet unknown.⁷⁵ Strategies that have been used to treat AMR include combinations of plasma exchange to remove donor-specific antibody, and/or IV immunoglobulins and anti-CD20 monoclonal antibody to suppress donor-specific antibody.⁷⁶

(要約)

急性抗体関連型拒絶反応の予後は細胞性拒絶反応と比較し予後不良である。抗体関連型拒絶反応の適切な治療は、未だ確立していない。抗体関連型拒絶反応に対する戦略は、血漿交換によるドナー特異的抗体の除去、及び/又は抗ドナー抗体の抑制のための IVIG 及び抗 CD20 抗体の併用である。

76 Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation, Am J Transplant. 2008; 8: 2607-2617.

企業見解文献-19

2) Harrison's Principles of Internal Medicine. (企業見解文献-134)

Part 13 Disorder of the kidney and Urinary Tract

Chapter 282 Transplantation in the Treatment of Renal Failure

Clinical Course and Management of the Recipient

The Rejection Episode p2331

Biopsy may be necessary to confirm the presence of rejection; when evidence of antibody-mediated injury is present with endothelial injury and deposition of complement component C4d is detected by fluorescence labeling, one can usually detect the antibody in recipient blood. The prognosis is poor, and aggressive use of plasmapheresis,

immunoglobulin infusions, or anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) that targets B lymphocytes is indicated.

生検は、拒絶反応の確認のために必要であり、内皮の傷害及び蛍光標識で検出される抗体成分 C4d 沈着が認められた場合抗体関連の傷害が示され、通常、レシピエント血液中に抗体が検出される。予後不良であり、血漿交換、免疫グロブリン投与、又は B 細胞傷害を示す抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）の積極的な使用が適用となる。

- 3) Gilbert SJ, Weiner DE. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, Sixth Edition. Philadelphia(PA): Saunders /Elsevier. (企業見解文献-135)

Chapter 62 Posttransplantation Monitoring and Outcomes

ACUTE ALLOGRAFT DYSFUNCTION p556

The importance of DSA appears to extend beyond the acute rejection episode; chronic exposure to low levels of DSA (even in the absence of a clinical episode of AMR) may lead to chronic AMR. As a result, the treatment of AMR primarily targets DSA and the subsequent complement activation that it ultimately induces. Plasmapheresis and high-dose intravenous immune globulin (MG) aim to lower DSA levels through removal or inactivation, respectively. Anti-CD20 agents (rituximab) aim to reduce antibody levels by depleting B lymphocytes and preventing the maturation of new DSA-producing plasma cells. The proteasome inhibitor bortezomib causes apoptosis of normal plasma cells and has had favorable results in the treatment of AMR in small single-center uncontrolled studies. Although its benefit is largely unproven, bortezomib may be considered in refractory cases of AMR.

(要約)

急性拒絶反応後も抗ドナー抗体が存在することは、慢性的に少量の抗ドナー抗体に曝露されることになり（抗体関連型拒絶に関する臨床的反応が無い場合でも）、慢性抗体関連型拒絶反応を発現する。結果的に、抗体関連型拒絶反応治療の標的は、抗ドナー抗体であり、その後の補体活性化である。血漿交換と IVIG は抗ドナー抗体の除去と不活性化による抗体価の低下である。抗 CD20 の薬剤（リツキシマブ）投与は、B 細胞の傷害による抗体価の低下と、新たな抗ドナー抗体産生形質細胞の分化を阻害することが目的である。

Chapter 63 Immunosuppression in Transplantation

TARGETING B CELLS AND HLA ANTIBODY p571

Most of the advances in transplantation can be attributed to drugs designed to inhibit T cell responses. As a result, T cell-mediated acute rejection has become much less of a problem, whereas B cell responses such as AMR and other effects of DSA have become more evident.

Current strategies include B cell depletion, modulation of B cell activation and survival, plasma cell depletion, antibody removal, and inhibition of antibody effector function (Fig. 63.6).

Rituximab (Rituxan), a chimeric monoclonal antibody directed against CD20 on B cells, causes rapid sustained depletion of circulating and lymphoid B cells for over 6 months. Since CD20 is not found on pro-B cells or plasma cells, rituximab does not prevent regeneration of B cells from precursors and does not directly affect immunoglobulin levels, although some studies have reported a reduction in DSA. It has been used pretransplant to reduce high levels of preformed anti-HLA or ABO antibodies, as well as posttransplant to treat acute AMR. It has not yet been rigorously tested in clinical trials. Infusion reactions can occur and are usually prevented by premedication. Rare cases of PML have been associated with its use. Newer fully human and humanized monoclonal anti-CD20 antibodies are currently being tested for the treatment of lymphomas. In early studies, these are less immunogenic, more efficacious, and can overcome rituximab resistance.

(要約)

リツキシマブ (リツキサン) は、B 細胞表面に発現する CD20 に対するキメラ型のモノクローナル抗体であり、末梢血及びリンパ節中の B 細胞を急速に除去し、6 ヶ月間以上枯渇状態を維持する。CD20 は pro B 細胞又は形質細胞に発現していないため、リツキシマブは前駆細胞から B 細胞の再構成を阻害せず、免疫グロブリン抗体価に直接影響を与えないが、いくつかの試験においてドナー特異的抗体の減少が認められている。リツキシマブは、抗 HLA 抗体及び抗 ABO 抗体が高い場合に抗体価を低下させるため移植前に使用されるほか、移植後の急性抗体関連型拒絶反応の治療にも使用される。なお臨床試験において厳密に評価はされていない。リツキシマブの投与により Infusion reaction 発現の可能性があるが、通常、premedication で予防できる。まれな症例ではあるが、PML を認める。

TREATMENT OF REJECTION p572

Maintenance immunosuppression is effective in preventing acute cellular rejection; however, it is less effective in blocking activated T cells and thus in treating established acute rejection or preventing chronic rejection. After the acute rejection episode has been treated, intensification of the maintenance regimen and closer monitoring are often indicated.

Treatment of acute cellular rejection requires the use of agents directed against activated T cells. These include glucocorticoids in high doses (pulse therapy), polyclonal antilymphocyte antibodies, or muromonab-CD3. Steroids reverse about 75% of first acute rejections, and are typically tapered down over a few weeks to maintenance doses of 5 to 10mg/day. Thymoglobulin has largely replaced OKT3, and reverses about 90% of severe acute rejections. The treatment of acute AMR consists of strategies to remove DSA

(plasmapheresis), decrease antibody production (IVIg, rituximab, and bortezomib), and inhibit complement activation (eculizumab).

(要約)

急性抗体関連型拒絶反応の治療は、ドナー特異的抗体の除去、抗体産生の低下(IVIg、リツキシマブ及びボルテゾミブ)、及び補体活性化の抑制により構成される。

- 4) Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology, 5th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders. (企業見解文献-136)

Section XVIII Transplantation

Chapter 101 Immunosuppressive Medications in Kidney Transplantation

B Cell-Depleting Monoclonal Anti-CD20 Antibody p1150

Rituximab is an engineered chimeric mAb that contains murine heavy- and light-chain variable regions directed against CD20 plus a human IgG1 constant region.¹¹ The CD20 antigen, a transmembrane protein, is found on immature and mature B cells as well as on malignant B cells. CD20 mediates proliferation and differentiation of B cells. Rituximab directly inhibits B cell proliferation and induces apoptosis and lysis by complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cell cytotoxicity, and activation of tyrosine kinases as a direct effect of the antibody's binding to its CD20 ligand. Rapid and sustained depletion of circulating and tissue-based B cells occurs after intravenous administration, and recovery does not begin until approximately 6 months after completion of treatment. Although plasma cells are usually CD20 negative, many are short lived and require replacement from CD20-positive precursors. In addition, CD20-positive B cells can act as secondary antigen presenting cells (APCs), thereby enhancing T cell responses. Thus, by targeting CD20 on precursor B cells, rituximab decreases the production of activated B cells and limits their antibody production as well as antigen presentation capability.

Most adverse events are first-infusion effects, such as fevers and chills, and are generally of mild severity. Moreover, these adverse effects occur less frequently during subsequent infusions. Viral infections, including reactivation of hepatitis B virus and JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]), have been reported, although it is not known whether these events are specific to the agent or instead reflect the overall state of immunosuppression. Antichimeric antibodies develop in some patients, but their true incidence and therapeutic significance are uncertain.

Rituximab has been used in kidney transplantation to treat antibody-mediated rejection as well as in combination with intravenous immunoglobulin (IVIg) to reduce high-titer anti-HLA antibodies in highly sensitized patients awaiting renal transplantation.¹² Rituximab is also used as induction therapy after desensitization therapy for ABO blood group-incompatible and high-risk positive crossmatch kidney transplantation. Finally, rituximab is often used to treat post-transplantation lymphoproliferative disease.

(要約)

リツキシマブは、CD20 抗原特異的に作用するマウス由来の H 鎖及び L 鎖を含む可変部とヒト IgG1 定常部を有するキメラ型モノクローナル抗体である¹¹。膜貫通型タンパク質である CD20 抗原は、悪性 B 細胞や未熟及び成熟 B 細胞上に発現している。CD20 は、B 細胞の増殖及び分化に関わっており、リツキシマブは、CDC、ADCC、CD20 リガンドへの抗体結合に直接的に作用するチロシンキナーゼの活性化により、B 細胞増殖を直接的に抑制し、アポトーシスや細胞溶解を誘導する。リツキシマブの静注後、末梢血 B 細胞数及び組織中の B 細胞数は急速かつ持続的に枯渇し、投与終了約 6 ヶ月後まで回復しない。一般的に形質細胞は CD20 陰性であるが、形質細胞の多くは短命であり、CD20 陽性前駆細胞からの置換を必要とする。加えて、CD20 陽性 B 細胞は、二次的な抗原提示細胞 (APCs) として作用し、T 細胞反応性を増強する。そのため、前駆 B 細胞上の CD20 をターゲットとすることで、リツキシマブは活性化 B 細胞の生成を抑制し、抗原提示能力と同様に抗体産生を抑制する。

(省略)

リツキシマブは、腎移植における AMR の治療薬として使用されている。また、腎移植待機患者のうち高感作症例において抗 HLA 抗体価を低下させるために IVIG と併用して使用されている¹²。リツキシマブは、ABOi 及び高リスク XM 陽性腎移植において脱感作療法後の導入療法でも使用される。また、移植後リンパ増殖性疾患の治療薬としても使用されている。

11 Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(4): 221-230. 企業見解文献-85

12 Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008; 359: 242-251. 企業見解文献-137

Chapter 104 Prophylaxis and Treatment of Kidney Transplant Rejection

Acute Antibody-Mediated Rejection p1185

Treatment of acute humoral rejection is indicated when the triad of graft injury, C4d staining in peritubular capillaries on biopsy, and circulating donor-specific antibody is present, but should also be considered in high-risk circumstances (prior desensitization or known donor-specific antibody) even if all three criteria are not met. High-quality randomized trials investigating treatment options for acute humoral rejection are lacking,⁵⁶ and strategies are generally dictated by center experience. Traditionally, treatment has entailed removal of the pathogenic immunoglobulin(s) with plasma exchange and inhibition or suppression of antibody production with IVIG. In general, at least five plasma exchange treatments should be administered with 1 to 2 g/kg total dose IVIG. Because IVIG is removed by plasma exchange, a common strategy is to administer IVIG 100 to 200 mg/kg after each exchange.

For refractory acute humoral rejection, rituximab may be considered despite targeting B cells at an earlier phase of maturation than the antibody-producing plasma cell line.⁵⁷ In contrast, the proteasome inhibitor bortezomib directly inhibits antibody-producing plasma cells and has been reported in single-center case series as a potential treatment for refractory antibody mediated rejection, usually in combination with other modalities such as plasma exchange and IVIG.⁵⁸ Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that blocks terminal complement activation and has been shown to significantly reduce the risk of acute humoral rejection as well as subsequent transplant glomerulopathy in patients who have undergone positive crossmatch kidney transplant.⁵⁹ Finally, there are case reports of splenectomy for refractory acute humoral rejection.⁶⁰ These therapies are typically coupled with targeted T cell therapy such as high-dose corticosteroids and/or depleting antibody therapy, because histologic evidence of mixed T cell rejection is often present and helper T cell function may contribute to an enhanced B cell response. Agents used for treatment of acute humoral rejection are summarized in Table 104-2.

(要約)

従来より、抗体関連型拒絶反応の治療は、病因となる免疫グロブリンを血漿交換で除去し、IVIGで抗体産生を阻害及び抑制することとしていた。一般的に、少なくとも5回の血漿交換とIVIGの総用量として1~2g/kgを投与すべきである。IVIGは血漿交換により除去されるため、よく使われる方法として各血漿交換後にIVIG 100~200mg/kgを投与する。難治性の急性液性拒絶反応に対しては、抗体を産生する形質細胞系より、成熟期のより早い段階のB細胞をターゲットとするにもかかわらず、リツキシマブが考えられる。

57 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 1277-1280. 企業見解文献-19

<日本における教科書等>

1) 腎移植のすべて

VIII 免疫抑制療法 免疫抑制療法 (総説)

T細胞依存性および非依存性 B細胞免疫応答とその抑制法。(企業見解文献-11)

CD20⁺B細胞のグラフト内浸潤をきたす急性拒絶反応は難治性か? p265

急性拒絶反応の多くは、ステロイドパルス療法に反応し、グラフト腎の機能は回復する。しかし、ステロイド療法に抵抗性を示す場合は、難治性の拒絶反応でグラフト廃絶に陥る危険が高い。DNA マイクロアレイを用いた移植腎グラフトの生検組織の遺伝子発現パターンを系統的解析結果によると、CD20⁺B細胞のグラフト内浸潤をきたす急性拒絶反応は、ステロイド治療に抵抗性を示し、移植腎機能廃絶に陥りやすい⁴⁾。さらに CD20⁺B細胞のグラフト浸潤には、ケモカインとそのレセプターが関連することも報告された。すなわち、グラフト内の BCA-1/CXCL13

表出と CXCR5 陽性 B 細胞クラスター形成が移植腎拒絶の予後と関連する可能性が示唆されている⁵⁾。グラフト内へ CD20+B 細胞が浸潤する難治性拒絶に対し、抗 CD20 抗体（リツキシマブ：RIT）による治療が有効であった症例も報告されている⁶⁾。

4) Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. N Engl J Med. 2003; 349(2): 125-138. 企業見解文献-100

5) Steinmetz OM, Panzer U, Kneissler U, et al. BCA-1/CXCL13 expression is associated with CXCR5-positive B-cell cluster formation in acute renal transplant rejection. Kidney Int. 2005; 67(4): 1616-1621. 企業見解文献-138

6) Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, et al. Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. Clin Transplant. 2005; 19(1): 137-140. 企業見解文献-139

2) 富野 康日己、成田 一衛、柏原 直樹. Annual Review 腎臓 (2011) . (企業見解文献-140)

III. Clinical nephrology E. 腎不全

10. 腎移植免疫抑制療法における最近の進歩

C. 抗体関連型拒絶反応に対する治療戦略 p303

移植腎廃絶の主要な原因の一つである抗体関連型拒絶反応は通常ステロイドパルス療法の反応が悪く、PE、IVIG、リツキシマブの投与が行われている。

Kaposztas らは抗体関連型拒絶反応を生じた腎移植患者に対して PE を行い、同時にリツキシマブを投与した群 (n=26) と PE だけを行った群 (n=28) との比較で、2 年生存率がそれぞれ 90% と 60% でリツキシマブを投与した群が有意に良好であったことを報告している。多変量解析では IVIG も関連した因子であったが、リツキシマブ投与が最も関連した因子であった⁵⁾。Zarkhin らは B 細胞の浸潤がある急性拒絶反応に対してリツキシマブを投与した群と通常ステロイドパルス療法を行った群の治療成績を比較した。リツキシマブ投与は腎機能の回復に優れており、1 ヶ月および 6 ヶ月後の生検で拒絶反応は改善していた。また通常治療では 30% の症例で C4d の沈着が再び認められるが、リツキシマブ投与群では C4d の沈着は消失していたと報告している⁶⁾。

抗体関連型拒絶反応を完全に抑制するためには、抗体を産生する形質細胞を制御する必要があるが、形質細胞は CD20 を発現していないためリツキシマブは無効である。近年、多発性骨髄腫の治療薬として認可されたプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは、腫瘍化した形質細胞のみならず正常な形質細胞をもアポトーシスに陥らせ、抗 DNA 抗体産生を抑制する。Woodle らのグループは腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発症した 6 例にボルテゾミブを投与し、全例で著効し副作用も一時的であったと報告している⁷⁾。

今後は、リツキシマブや IVIG で脱感作が不能であった抗 HLA 抗体陽性症例に対して、ボルテゾミブが使用されるようになることが予想される。

5) Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28

6) Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(12): 2607-2617. 企業見解文献-19

3) 小池 淳樹編. 病理からアプローチする 腎移植マネジメント.

Chapter 4 移植腎の異常病理像と臨床を知ろう！

拒絶反応 超急性拒絶反応 (ABO 不適合移植) p67. (企業見解文献-141)

予防

まずは ABO 血液型検査、クロスマッチ検査にて可能な限り適合ドナーを選択する。ABO 不適合症例やクロスマッチ陽性例では、①ドナー血清中に存在する抗 ABO 抗体/抗ドナーHLA 抗体を血漿交換などで除去し、②抗体産生を抑制する (脾臓摘出やリツキシマブ投与) ことが行われる。

Chapter 4 移植腎の異常病理像と臨床を知ろう！

拒絶反応 急性抗体関連型拒絶反応

Acute ABMR (antibody mediated rejection) の治療 p80. (企業見解文献-142)

acute ABMR が発症した際には、その病態より既存抗体による可能性が高いため、『抗体除去』および『抗体産生抑制』が基本である。血漿交換(単純血漿交換/二重濾過膜血漿交換)、リツキシマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブなどが使用される。エクリズマブは補体 C5 に対するモノクローナル抗体である。抗体関連型拒絶反応は、その病理学的所見より鑑みると、血管内皮細胞を傷害の主座とし、その発生に C1q からの補体古典的経路の活性化が強く関係しており、C4d が傍尿細管毛細血管炎に全周性に沈着する。以後の補体カスケードが組織傷害に大きく関与するために、抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが acute ABMR に効果的であるが、非常に高価であり保険適用ではないために通常は使用されない⁸⁾。

その他、B 細胞抑制効果のあるステロイドパルス、免疫グロブリン静注療法 (IVIG)、ミコフェノール酸モフェチルの増量、抗血栓療法、脾臓摘出などを行う場合がある

4) 安田隆、平和伸仁、小山雄太編. 臨床腎臓内科学. (企業見解文献-143)

IV 腎移植

6 腎移植後の腎機能低下

2 急性拒絶反応 1 定義と概念 ④促進型急性拒絶反応 p241

移植後 1 週間以内に起きる急性の腎機能低下を伴う拒絶反応であり、リンパ球

直接交差試験で T 細胞抗体が陰性でも生じるため、この試験では同定できない既存抗体の存在が示唆されている。実際、この拒絶反応はパネルリンパ球に対する抗体が、患者血中にどの程度存在するかを検査する PRA 法陽性例や臓器移植の既往がある患者によく認められ、前感作抗体を原因とする AMR が主体の反応と考えられている。典型的には術後 2~5 日に生じ、ステロイドや他の拒絶治療に抵抗性である。確立された治療はないが、ハイリスクの感作患者に対し免疫グロブリンやリツキシマブ、血漿交換、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG; サイモグロブリン) の使用が有効とする報告がある⁴⁾。

4) Jordan SC, et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*, 2005; 9: 408-415. 企業見解文献-110

6 腎移植後の腎機能低下

2 急性拒絶反応 5 治療とポイント p243

AMR の治療の基本はベースの CNI、MMF、ステロイドに加え、ステロイドパルス療法、抗体除去あるいは抗体産生抑制を目的とした intravenous immunoglobulin (IVIG)、血漿交換、脾摘、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) を組み合わせたものになる。高用量 IVIG 2g/kg は脱感作や AMR の治療に有効であるという報告がなされているが¹¹⁾、抗体除去のためには血漿交換の組み合わせが望ましい。リツキシマブは最大 9 ヶ月にわたり成熟 B 細胞を特異的に減少させるが、形質細胞や抗体に対する効果はないため、IVIG や血漿交換との併用がより有効と考えられている。なお、AMR においても DSG が使用される。

6 腎移植後の腎機能低下

3 慢性移植腎症 7 慢性抗体関連型拒絶の治療 ⑤B 細胞対策 p246

B 細胞をターゲットとする治療には、CD20 特異的抗体であるリツキシマブがある。CD20 抗原陽性 B 細胞に結合し補体系活性化による補体依存性細胞傷害作用 (CDC) および Bcell に結合した状態で Fc レセプターを介して NK 細胞やマクロファージに結合して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) で Bcell を抑制する²⁸⁾。

28) Becker YT, et al. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transplant Int*, 2006; 19: 621-628. 企業見解文献-128

5) レジデントのための腎臓病マニュアル第 2 版. (企業見解文献-144)

8 章 腎移植へのアプローチ

腎移植周術期における内科医の役割

3 免疫抑制療法の基本

a. 免疫抑制薬の主な使用方法

3. 急性拒絶反応時の治療としての免疫抑制療法 p282

1)ステロイド療法（パルス療法・増量）

2)抗 CD3 抗体、塩酸グスペリムス、サイモグロブリン投与

3)維持免疫抑制薬の強化

（ステロイド増量、アザチオプリンから MMF への変更、シクロスポリンからタクロリムスへの変更など）

まず 1)を試し、効果がない場合は 2)を施行する。3)は単独で行うよりも 1)または 2)に組み合わせることが多い。

抗体関連型急性拒絶反応〔抗ドナーHLA 抗体などによる液性免疫機序の急性拒絶反応で傍尿細管毛細血管（PTC）への C4d 沈着が特徴の 1 つ〕では、抗 CD20 抗体（リツキシマブ）や血漿交換が試みられることもある（保険非適用）。

6) 井出健太郎, 大段秀樹. 腎と透析. (企業見解文献-145)

特集 腎移植における新しい展開

【新規免疫抑制薬】

リツキシマブ（rituximab）とボルテゾミブ（bortezomib）. p28-29

移植領域において、急性期及び慢性期の抗体関連型拒絶反応を抑制する可能性も指摘され、注目を集めている²⁾。

Kaposztas らは、抗体関連型拒絶反応を生じた腎移植患者に対して PP を行い、同時にリツキシマブを投与した群（n=26）と PP だけを行った群（n=28）との比較で、2 年生存率がそれぞれ 90%と 60%でリツキシマブを投与した群が有意に良好であったと報告している。多変量解析では IVIG も関連した因子であったが、リツキシマブ投与が最も関連した因子であった⁷⁾。Zarkhin らは、B 細胞の浸潤がある急性拒絶反応に対してリツキシマブを投与した群と通常ステロイドパルス療法を行った群の治療成績を比較した。リツキシマブ投与は腎機能の回復に優れており、1 ヶ月及び 6 ヶ月後の生検で拒絶反応は改善していた。また、通常治療では 30%の症例で C4d の沈着が再び見られるが、リツキシマブ投与群では C4d の沈着は消失していたと報告している⁸⁾。

2 Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. Am J Transplant. 2012; 12(2): 469-476. 企業見解文献-10

7 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73. 企業見解文献-28

8 Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(12): 2607-2617. 企業見解文献-19

7) 両角國男, 武田朝美. Annual Review 腎臓. (企業見解文献-146)

VIII. 移植

2. 液性拒絶反応 (抗体関連型拒絶反応) . p177

移植前の抗ドナー抗体は存在していなかったが、移植後に抗体関連型拒絶反応が診断された際には、通常ステロイドパルスや T リンパ球を抑制する OKT-3 療法などの拒絶反応治療のみでは有効に治療できないことが多いため、積極的に血漿交換や IVIG (高用量の IgG 投与) や rituximab が投与される。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 追加事項なし。

<日本におけるガイドライン等>

1) 追加事項なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

【国内症例報告】

1) 中川由紀, 池田正博, 田崎正行ら. 腎移植における抗ドナー抗体陽性症例の治療戦略. 今日の移植. 2011; 24(2): pp197-204. (企業見解文献-147)

抗ドナー抗体による抗体関連型拒絶反応 (以下、AMR) を発現して治療した患者の症例報告。このうち、2 例 (19 歳と 42 歳) に対し、リツキシマブを含む治療を行った。19 歳の患者は、PRA が class II (+)、DSA (+)、CDC (+) であり、ステロイドパルス療法、血漿交換、リツキシマブ静注、カルシニューリン阻害剤変更により治療した。クレアチニンは、移植時 1.4mg/dL、AMR 発現時 1.8mg/dL、治療後 1.5mg/dL であった。42 歳の患者は、PRA が class II (+)、DSA (+) であり、ステロイドパルス療法、血漿交換、リツキシマブ静注により治療した。クレアチニンは、移植時 1.2mg/dL、AMR 発現 1.79mg/dL、治療後 1.5mg/dL であった。2 例ともにクレアチニンは AMR 発現時よりは寛解した。

以下、参考に成人のデータを示す。

No.	患者	治療法	有効性	安全性
148	R 使用 AVR 2 例	R の用法・用量は記載なし。	2 例ともに移植腎は機能している。	記載なし。

	Banff'07 v score:2 及び 3 が各 1 例 【AVR が発現した 17 例の背景】 年齢：平均 44.2 歳（範囲：23-69 歳）	併用 ①SPx+DSG+PP ②SPx+OKT3+PP+IVIG		
149	cAMR 2 例 ①42 歳男性 ②40 歳男性	①R 200mg×2、DSG 200mg×5 を 6 クール ②R の用法・用量は記載なし。脾摘	①Luminex の MFI が変化。腎生検ではまだ AMR を認めるが、細胞浸潤の量は明らかに減少した。 ②R 投与で効果が認められず脾摘した。	記載なし。
150	AMR 2 例 ①20 歳代女性 ②30 歳代女性	①R 100mg×1、PP、DSG ②R 100mg×2、DFPP×2、ステロイドパルス、DSG、IVIG 500gm/kg/日×3 日	①AMR と診断、PP、DSG 投与後に Scr はやや低下したが、抗 A 抗体は高値のままであったため、PE 後に R を投与した。その後は拒絶反応を発症することなく、Scr は 2.0mg/dL 前後で安定。 ②DFPP、ステロイドパルス、DSG 投与にて腎機能はやや改善したが、抗体価が依然高値であったため、DFPP、IVIG 投与したのち、R を投与した。移植腎機能はしばらく安定していたが、最終的に治療 1.5 年後に透析再導入となった。	記載なし。
151	aAMR 1 例 45 歳男性 治療抵抗性 AMR 症例。 移植から aAMR 発現までの期間：3 年	R 200mg/body×1 併用 ステロイドパルス（MP 500mg/日×3 日間）、IVIG 30g/body、PP	aAMR 治療 6 カ月後の生検にて間質の繊維化の進行、尿細管萎縮が認められ、軽度な尿細管周囲毛細血管炎が残存していたため、AMR 未回復と診断された。治療抵抗性 AMR と判断し、PEX、IVIG 30g/body を繰り返した。Scr は 1.8mg/dL で安定している。	記載なし。
152	aAMR 1 例 44 歳男性 non-HLA 抗体、non-MICA 抗体の AMR 移植から aAMR 発現までの期間：3 日	R 200mg/body×1 併用 ステロイドパルス（MP 500mg/日×3 日間）、IVIG 40g/body、PP	Scr は、AMR 診断時（10.1mg/dL）から移植 58 日後（1.56mg/dL）に顕著に低下し、生検の結果は良好で、拒絶反応の兆候は認めなかった。更に、移植 6 カ月後の Scr は 1.22mg/dL であり、腎機能は維持していた。	記載なし。
153	aAMR 1 例	R 200mg/body×1	移植 5 日後に移植腎の動	記載なし。

	61 歳女性 移植から aAMR 発現ま での期間：2 日	併用 ステロイドパルス (MP 500mg/日×3 日 間)、PP×2、IVIG (5g/ 日) ×2、血液透析×2	脈血流は正常に戻った。 移植 32 日後は Scr 1.22mg/dL で、蛋白尿な く、腎機能は回復してい る。	
154	aAMR 1 例 21 歳男性 grade II 移植から aAMR 発現ま での期間：2 日	R 500mg×4 (移植 2 日 後から 3 日毎) 併用 移植 2 日後よりステ ロイドパルス、PP×14	移植 5 日後の Scr は高値 で、IgG 抗体価は 1:256 であった。治療後には抗 体価は下がり、腎機能は 徐々に回復していた。Scr は 2.4mg/dL であった。移 植 27 日後の生検により、 軽度な血栓性微小血管障 害、及び尿管周囲毛細 血管に C4d の染色陽性を 認めたが、aAMR は回復 と判断した。移植 97 日後 の生検で前回よりも重篤 な grade II aAMR を認め た。	移植 95 日後に尿 管カテーテル感染 症に関する敗血症 を認めた。
155	aAMR 1 例 59 歳女性 AVR 及び AAMR type II 移植から aAMR 発現ま での期間：2 日	R 200mg/body×1 (移植 4 日後) 併用 PP×5 (移植 3、4、6、 8、10 日後)、ステロ イドパルス (MP500mg/日×4、移 植 3、4、8、9 日後)、 血液透析 (移植 6-12 日後)	R と PP の治療後、移植 8 日後から血清 LDH は 徐々に低下し、血小板数 は増加し始めた。移植 12 日後から血液透析は不要 となり、移植 13 日後から 尿量が増加、移植 22 日後 には 0.9mg/dL になった。 移植 34 日後の生検で軽 度な動脈内膜炎及び糸球 体腎炎、びまん性の中等 度から重度の毛細肝炎を 認め、AVR 及び AAMR type II と診断され、免疫 抑制療法を継続した。後 方視的に LAB screen single antigen 検査を実施 し、DSA 関連拒絶反応と 診断した。	記載なし。
156	1 例 31 歳男性 移植 5 時間後 に超急性拒絶 反応	R 200mg×1、PP	血尿が消失、血流も改善 し、移植腎を救済できた。 移植 7 日後、徐々に尿量 が増加、Scr が低下し、腎 機能が回復した。移植 8 ヵ月後の Scr は 0.9mg/dL であった。	術後経過中、帯状 疱疹を患ったが、 静注アシクロビル による 11 日間の 治療で回復した。
157	cAMR 1 例 30 代女性 移植から cAMR 発現ま での期間：5 年	R 200mg×1、PP×2、ス テロイドパルス(3 日)	入院時に 2.4mg/dL であ った Scr 値は退院後の外 来受診時 (治療開始から 22 日目) には 1.88mg/dL まで低下を認めた。	記載なし。
158	aAMR 1 例 53 歳男性	R 100mg/body×1 併用	R を含む治療を施行した が、治療効果に乏しかっ た。	口腔内ヘルペス感 染、及び狭心症に 対する抗血栓療法

	移植から aAMR 発現ま での期間：3 日	PP×3、ステロイドパル ス、IVIg5g	移植 20 日後より PP×3、 ステロイドパルス×1、 IVIg、DSG 投与を追加 し、徐々に尿量増加し、 腎機能は回復、移植 24 日 後に PP を離脱した。術後 60 日に SCr 1.9mg/dL で退 院し、移植 7 ヶ月後まで 腎機能は安定している。	導入後に移植腎血 腫を合併した。
159	AMR 1 例 24 歳女性 Banff score g3 移植から AMR 発現ま での期間：11 年	R の用法・用量は記載 なし。ステロイドパル ス、PP	治療 8 ヶ月後の再生検に より、糸球体係蹄内に管 内性細胞増多は残存する が、PTCitis は改善が見ら れた。蛋白尿は現在 0.1g/ 日程度に減少している。	記載なし。
160	aAMR 1 例 45 歳女性 移植から aAMR 発現ま での期間：14 日	R 200mg×1 (移植 20 日後)	移植 6 日後に aAMR を生 じたがステロイドパルス にて改善した。CNI を CyA から Tac に変更し た。再度 14 日目に Scr が 2.52mg/dL まで上昇、ス テロイドパルスが無効 で、PP は一時的効果があ るが、尿量及び Scr は安 定せず、移植 20 日後に R を静注、その後 Scr は 1.40mg/dL まで改善し、 移植後 60 日で退院した。 移植後 6 ヶ月経過時点で Scr 1.15mg/dL、尿蛋白も 陰性であった。	移植後 10 ヶ月経 過した現在まで、 遅発性好中球減少 症などの R 使用に 伴う合併症を経験 していない。

略語：aAMR, 急性抗体関連型拒絶反応；AMR, 抗体関連型拒絶反応；AVR, 急性血管拒絶反応；
cAMR, 慢性抗体関連型拒絶反応；CMV, サイトメガロウイルス；CNI, カルシニューリ
ン阻害剤；CyA, シクロスポリン；DFPP, 二重濾過血漿交換療法；DSG, デオキシスバ
ガリン；IVIg, 静注免疫グロブリン；LDH, 乳酸脱水素酵素；MFI, mean fluorescence
intensity；MP, メチルプレドニゾロン；R, リツキシマブ；PP, 血漿交換；OKT3, ムロ
モナブ-CD3；Scr, 血清クレアチニン；SPx, 脾臓摘出；Tac, タクロリムス。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

米国では、2009 年に公表された Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the monitoring, management, and treatment of kidney transplant recipients において、小児の事例を基に AMR 治療におけるリツキシマブの使用が推奨されており、公的保険である Medicare において、保険者によっては AMR におけるリツキシマブの使用が保険償還されている。また、英国においては、2011 年に The British Transplantation Society の Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation、UK Renal Association の Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient. UK Renal Association. 5th Edition, にお

いて AMR に対する治療薬剤の 1 つとして示されている。

また、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の (1) から (3)、及び (5) に示した内容から、小児腎移植時の報告は限られているものの、リツキシマブの作用機序は成人と小児で異なるものでなく、小児及び成人で示された抗体関連型拒絶反応に対する治療で本薬を使用した場合の有用性は示されており、「小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応」において有用性が期待できる。

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の (1) 及び (5) で示したとおり、海外では前方視的試験が実施されリツキシマブの有用性が示されており^{企業見解文献-19,23}、海外の後方視的検討及び症例報告、及び国内の症例報告^{企業見解文献-147} においても有用性が認められている。

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の (2) では、小児に限定された内容ではないが、Hychko G et al. のメタアナリシスでリツキシマブの有用性が示されているほか、総説において抗体関連型拒絶反応の治療におけるリツキシマブの使用が示されている。

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」においても、小児に限定された内容ではないが、国内外の成書で、抗体関連型拒絶反応の治療に対してリツキシマブが使用されることが示されている。

リツキシマブは B 細胞表面に発現する CD20 抗原を標的としたモノクローナル抗体であり、B 細胞を傷害し、一時的に体内の B 細胞を枯渇状態にすることから、成人及び小児にかかわらず本薬の作用が発現すると考える。抗体産生細胞には、CD20 は発現していないが、pre-B 細胞から抗体産生細胞の前段階である成熟 B 細胞の表面には CD20 が発現しており、これらの CD20 陽性 B 細胞を枯渇することにより、新たな抗体産生細胞へ分化を阻害する。AMR が発現した場合には、血漿交換の実施や IVIG の投与により抗ドナー抗体の除去及び抑制を図るとともに、リツキシマブにより新たな抗体産生細胞への分化を抑制し、抗原の種類にかかわらず新たな抗体産生の抑制が期待できる。

以上より、要望効能・効果である「小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応」は妥当であると考ええる。

< 要望用法・用量について >

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の (1) から (3)、及び (5) に示した内容において、海外で実施された前方視的試験では、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回^{企業見解文献-23}、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間 (day 1,8,15,22) 静注する方法が報告^{企業見解文献-19} されている。成人の場合では、 500mg を 1 回^{企業見解文献-24}、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回^{企業見解文献-25} 又は 4 回^{企業見解文献-8} 投与されていた。

後方視的試験及び解析では、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ が 2 回～4 回投与されていた^{企業見解文献-29}。成人の場合には、ほとんどの報告 (成人及び小児を含む) で $375\text{mg}/\text{m}^2$ が 1 回～5 回投与されており、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 回投与の報告が 14 報中 2 報^{企業見解文献-30,38}、 $500\text{mg}/\text{body}$ ^{企業見解文献-27} を 1 回投与の報告が 1 報確認された。また、遅発性 AMR と診断されて 7 日以内に静注を開始し、CD19 細胞数が 1%未満、CD20 細胞数が枯渇 (0%) するまで 1 週間毎に再静注し

た報告^{企業見解文献³⁷}もあった。

症例報告では、375mg/m²を1回静注^{企業見解文献-40,41,42,47}、375mg/m²を2回静注^{企業見解文献-39,44,45}、375mg/m²を1週間間隔で4回投与^{企業見解文献-46}、650mg/m²を1回静注^{企業見解文献-43}の報告があり、成人に関する症例報告では、多くの場合の投与量が375mg/m²であり、投与回数は1回から4回の範囲であった。また、200mg^{企業見解文献-52}、500mg^{企業見解文献-51,58,64,70}又は700mg及び800mg^{企業見解文献-58}を1回投与した報告、500mgを2回投与した報告^{企業見解文献-51,68}も確認された。なお、小児又は小児を含む報告においても375mg/m²が1回～4回投与^{企業見解文献-39,40,41,42,44,45,46,47}されており、1報で650mg/m²を1回投与した報告^{企業見解文献-43}を確認したが、成人と異なる傾向はないと考えられた。

日本からの報告^{企業見解文献-147}では、小児患者への用法・用量は確認できなかったが、成人においては、100mgを1回から2回投与^{企業見解文献-150,158}、200mgを1回から2回投与の報告^{企業見解文献-149,151,152,153,155,156,157,160}、500mgを4回投与の報告^{企業見解文献-154}があり、海外の報告と比較し投与量が少ないと考えられた。

報告の偏りや、小児患者が成人患者と比較して少なく、日本からの報告も限定的であることを考慮する必要があるほか、抗体関連型拒絶反応の治療（抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療）については、施設や患者の状態に合わせた治療が施行されることを考慮する必要がある。開発要望及び本企業見解で示した報告が、抗体関連型拒絶反応の治療（抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療）を行っている代表的な施設からの報告であり、抗体関連型拒絶反応の治療の現状を反映していると考えられる。

開発要望及び本企業見解より、開発要望で示された用法・用量のとおり、リツキシマブの投与量を375mg/m²とし、投与回数は患者の状態に合わせて投与されるべきであると考えられ、「375mg/m² 1回～4回 静脈内点滴投与する。抗ドナー抗体又は抗HLA抗体・組織学的所見などをモニターしながら1週間毎に4回まで追加投与」と設定することは可能であると考えられた。

<臨床的位置づけについて>

腎移植後の拒絶反応は、移植24時間以内に発現する超急性拒絶反応、1週間以内に発現する促進型急性拒絶反応、1週間以降に発現する急性拒絶反応、3ヵ月以降に発現する慢性拒絶反応に分類される。^{企業見解文献-161}

超急性拒絶反応は移植前よりレシピエント血液中にドナー抗原に対する抗体が存在する場合に惹起され、予後は不良である。促進型急性拒絶反応は超急性拒絶反応と同様の機序で惹起される可能性が高い。急性拒絶反応は、形態学的に尿細管間質型と血管型に分けられ、前者は早期に診断治療が行われ他場合には治療に良好に反応するが、後者は治療抵抗性である。T細胞が主体を占めることが多いが、液性抗体が関与する場合もあり、高度の拒絶反応の場合には液性抗体の関与が多いとされている。慢性拒絶反応は移植腎機能低下が徐々に進行し、最終的に移植腎機能の廃絶に至り、血管内皮上のclass I抗原に対する抗体産生が原因と考えられている。

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示したとおり、超急性拒絶反応、急性拒絶反応又は慢性拒絶反応にかかわらず、抗体関連型拒絶反応に対する治療

において本薬が使用され、有用性が示されている。

本薬はB細胞表面に発現しているCD20抗原に特異的に結合するキメラ型モノクローナル抗体であり、本薬とCD20が結合することでB細胞を傷害し一時的に体内のB細胞を枯渇状態にし、成熟B細胞から抗体産生細胞への分化を阻害することで、新たな抗ドナー抗体の産生を抑制する。

本薬は、抗体産生細胞への直接的な作用はないが、血漿交換、IVIG投与と併用して使用され、抗体関連型拒絶反応の治療に欠かせない薬剤である。

「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示したとおり、小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療に関する報告は限られているが、本薬の作用機序は成人と小児でことなるものではなく、成人及び小児に対する報告から、本薬の抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療に対する有用性は示されていると考える。抗体関連型拒絶反応に対して、血漿交換やIVIG等と本薬を併用した場合に有用であり、総説、ガイドライン及び成書でも本薬の使用が解説されていることから、小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療に対して本薬は有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 「希少疾病用医薬品の該当性」の項に記載したとおり、日本国内における1年間の患者数は4例から10例と推測される。患者数が少なく、腎移植後抗体関連型拒絶反応の発現の予測が困難であるため、大規模な検証的試験の実施は困難であると考えられる。小規模な単一アーム試験での有効性及び安全性に関する検討の可能性も考えられるが、患者数が少ないうえに、治験対象患者の予測がつかないため被験者登録が困難となることが予想され、治験の実行可能性に懸念がある。

5. 備考

<その他>

上述のとおり、小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療におけるリツキシマブ投与については、有効性及び安全性が認められていることから、早期承認にむけて、公知申請の可能性をご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

- | | |
|----------|---|
| 企業見解文献 1 | 日本移植学会・日本臨床腎移植学会、腎移植臨床登録集計報告（2014）2013年実施症例の集計報告. 移植. 2014; 49: pp240-260. |
| 企業見解文献 2 | Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson. 腎臓の細胞および分子生物学. 福井次矢, 黒川清監修 ハリソン内科学 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル（東京）. 2013: pp1976-1984. |
| 企業見解文献 3 | Joanne M. Bargman, Karl Skorecki. 慢性腎臓病. 福井次矢, 黒川清監修 ハリソン内科学 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル（東京）. 2013: pp2001-2012. |
| 企業見解文献 4 | 日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2014. Available from : |

	http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf
企業見解文献 5	西慎一. 抗体除去療法. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp80-81.
企業見解文献 6	齋藤和英. 生体腎移植における ABO 血液型一致, 不一致, 不適合. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 227-231.
企業見解文献 7	田邊一成. 抗ドナー抗体を有する腎移植. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 235-236.
企業見解文献 8	Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. <i>Transplantation</i> . 2007; 83(9): 1277-1280. <small>開発要望文献-2</small>
企業見解文献 9	Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. <i>Contrib Nephrol</i> . 2009; 162: 61-74.
企業見解文献 10	Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. <i>Am J Transplant</i> . 2012; 12(2): 469-476.
企業見解文献 11	大段秀樹, 井手健太郎. T 細胞依存性および非依存性 B 細胞免疫応答とその抑制法. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 264-267.
企業見解文献 12	古澤美由紀, 石田英樹. 組織適合性検査: クロスマッチテスト. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 64-65.
企業見解文献 13	矢田純一. 医系免疫学改訂 11 版, 中外医学社 (東京), 2009, pp157-202.
企業見解文献 14	八木澤隆. ステロイド. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 268-270.
企業見解文献 15	打田和治. カルシニューリン阻害薬 (CNI): シクロスポリン (CYA). 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 277-280.
企業見解文献 16	打田和治. カルシニューリン阻害薬 (CNI): タクロリムス (FK506) 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 281-284.
企業見解文献 17	白川浩希, 田邊一成. 代謝拮抗薬: ミコフェノール酸モフェチル (MMF). 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 275-276.
企業見解文献 18	The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the monitoring, management, and treatment of kidney transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> . 2009; 9(Supp 3). <small>開発要望文献-11</small>

- 企業見解文献 19 Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 2607-2617. 開発要望文献-3
- 企業見解文献 20 Baker R, Jardine A, Andrews P. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient. UK Renal Association. 5th Edition, Final Version (5th February 2011)
- 企業見解文献 21 Gloor J, Cosio F, Lager DJ, et al. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008; 8(7): 1367-1373.
- 企業見解文献 22 Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 2005; 5(11): 2611-2618.
- 企業見解文献 23 Billing H, Rieger S, Süsal C, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int.* 2012; 25(11): 1165-1173. 開発要望文献-7
- 企業見解文献 24 Mulley WR, Hudson Fj, Tait BD, et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation.* 2009; 87(2): 286-289.
- 企業見解文献 25 Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, et al. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004; 4(6): 996-1001.
- 企業見解文献 26 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/ IVIg/ anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009; 9(5): 1099-1107.
- 企業見解文献 27 Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3): 1246-1251.
- 企業見解文献 28 Kaposztas Z, Podder H, Mauyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant.* 2009; 23(1): 63-73.
- 企業見解文献 29 Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, et al. Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11(5): 404-407. 開発要望文献-4
- 企業見解文献 30 Belliere J, Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, et al. Low- versus high-dose rituximab for antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2013; 26(2): e12-e14.
- 企業見解文献 31 Touzot M, Couvrat-Desvergnés G, Castagnet S, et al. Differential modulation of donor-specific antibodies after B-cell depleting therapies to cure chronic antibody mediated rejection. *Transplantation.* 2015; 99(1): 63-68.
- 企業見解文献 32 Immenschuh S, Zilian E, Dammrich ME, et al. Indicators of treatment responsiveness to rituximab and plasmapheresis in antibody-mediated

rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99(1): 56-62.

企業見解文献 33 Chung BH, Kim Y, Jeong HS, et al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transpl Immunol*. 2014; 31(3): 140-144.

企業見解文献 34 An GH, Yun J, Hong YA, et al. The effect of combination therapy with rituximab and intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 828732.

企業見解文献 35 Hong YA, Kim HG, Choi SR, et al. Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection. *Transplant Proc*. 2012; 44(1): 182-184.

企業見解文献 36 Kahwaji J, Najjar R, Kancherla D, et al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. *Clin Transplant*. 2014; 28(5): 546-553.

企業見解文献 37 Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation*. 2014; 97(12): 1240-1246.

企業見解文献 38 Smith RN, Malik F, Goes N, et al. Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts. *Transpl Immunol*. 2012; 27(2-3): 107-113.

企業見解文献 39 Filler G, Grimmer J, Ball E, et al. Using individual DSA titers to assess for accommodation after late humoral rejection. *Pediatr Transplant*. 2014; 18(4): E109-E113.

企業見解文献 40 Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Broking E, et al. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(7): 1149-1156. 開発要望文献-6

企業見解文献 41 Billing H, Rieger S, Ovens J, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86(9): 1214-1221

企業見解文献 42 Westphal S, Hansson S, Mjornstedt L, et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. *Transplant Proc*. 2006; 38(8): 2659-2660.

企業見解文献 43 Nguyen S, Gally B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on a steroid minimization regimen. *Pediatr Transplant*. 2014; 18(5): 463-468.

企業見解文献 44 Claes DJ, Yin H, Goebel J. Protective immunity and use of bortezomib for antibody-mediated rejection in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr*

	Transplant. 2014; 18(4): E100-E105.
企業見解文献 45	Twombly K, Thach L, Ribeiro A, et al. Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. <i>Pediatr Transplant.</i> 2013; 17(7): E149-E155. 開発要望文献-5
企業見解文献 46	Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, et al. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2005; 24(9): 1337-1342.
企業見解文献 47	Nigos JG, Arora S, Nath P, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: a single-center experience with a bortezomib-based regimen. <i>Exp Clin Transplant.</i> 2012; 10(6): 609-613.
企業見解文献 48	Larpparisuth N, Premasathian N, Vareesangthip K, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of late acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: a single-center experience. <i>Transplant Proc.</i> 2014; 46(2): 477-480.
企業見解文献 49	Montgomery, RA; Simpkins, CE; Warren DS, et al. Anti-CD20 rescue therapy for kidneys undergoing antibody-mediated rejection (Abstract #365). <i>Am J transplant.</i> 2004; 4(supp 8): 258.
企業見解文献 50	Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, et al. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: a single-center experience. <i>Transplant Proc.</i> 2014; 46(2): 474-476.
企業見解文献 51	Leyva S, Marino LA, Alberu J, et al. Bortezomib for acute humoral rejection treatment at the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran in Mexico City: an update. <i>Clin Transpl.</i> 2010: 369-382.
企業見解文献 52	Kim MG, Kim YJ, Kwon HY, et al. Outcomes of combination therapy for chronic antibody-mediated rejection in renal transplantation. <i>Nephrology (Carlton).</i> 2013; 18(12): 820-826.
企業見解文献 53	Steinmetz OM, Lange-Hüsken F, Turner JE, et al. Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection. <i>Transplantation.</i> 2007; 84(7): 842-850.
企業見解文献 54	Tanriover B, Wright SE, Foster SV, et al. High-dose intravenous immunoglobulin and rituximab treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a cost analysis. <i>Transplant Proc.</i> 2008; 40(10): 3393-3396.
企業見解文献 55	Fehr T, Rusi B, Fischer A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. <i>Transplantation.</i> 2009; 87(12): 1837-1841.
企業見解文献 56	Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. <i>Transplant Proc.</i> 2009; 41(3): 855-858.

企業見解文献 57	Tzvetanov I, Spaggiari M, Oberholzer J, et al. Cell population in spleens during antibody-mediated rejection: pathologic and clinical findings. <i>Transplantation</i> . 2012; 94(3): 255-262
企業見解文献 58	Tzvetanov I, Spaggiari M, Jeon H, et al. The role of splenectomy in the setting of refractory humoral rejection after kidney transplantation. <i>Transplant Proc</i> . 2012; 44(5): 1254-1258.
企業見解文献 59	Wade E, Goral S, Kearns J, et al. Experience with antibody-mediated rejection in kidney allograft recipients. <i>Clin Transpl</i> . 2006:439-446.
企業見解文献 60	Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, et al. Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. <i>Transplantation</i> . 2007; 83(1): 99-100.
企業見解文献 61	Rostaing L, Congy N, Aarnink A, et al. Efficacy of immunoadsorption to reduce donor-specific alloantibodies in kidney-transplant candidates. <i>Exp Clin Transplant</i> . 2015; 13(Supp 1):201-206.
企業見解文献 62	Gonzalez-Roncero F, Suner M, Bernal G, et al. Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports. <i>Transplant Proc</i> . 2012; 44(9): 2690-2694.
企業見解文献 63	Ferrero RM, Rincon A, Bucalo L, et al. Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience. <i>Transplant Proc</i> . 2010; 42(8): 2848-2850.
企業見解文献 64	Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. <i>Transplantation</i> . 2010; 89(3): 277-284.
企業見解文献 65	Shelton E, Yong M, Cohn S. Late onset <i>Pneumocystis pneumonia</i> in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection. <i>Nephrology (Carlton)</i> . 2009; 14(7): 696-699.
企業見解文献 66	Gatault P, Jollet I, Paintaud G, et al. Very low residual concentrations of rituximab long after infusion still induce positive B-cell complement-dependent cytotoxicity-crossmatch. <i>Hum Immunol</i> . 2013; 74(12): 1616-1618.
企業見解文献 67	Josephson MA. Late kidney dysfunction in a kidney transplant recipient. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2014; 9(3): 590-597.
企業見解文献 68	Vega J, Goecke H, Carrasco A, et al. Rituximab in the treatment of acute cellular rejection of renal allograft with CD20-positive clusters in the infiltrate. <i>Clin Exp Nephrol</i> . 2011; 15(2): 308-311.
企業見解文献 69	Troxell ML, Norman D, Mittalhenkle A. Glomerular fibrin thrombi in ABO and crossmatch compatible renal allograft biopsies. <i>Pathol Res Pract</i> . 2011; 207(1): 15-23
企業見解文献 70	Halim MA, Al-Otaibi T, Al-Waheeb S, et al. Late acute antibody mediated

	rejection after nine years of renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010; 21(6): 1111-1114.
企業見解文献 71	Yang YW, Lin WC, Wu MS, et al. Early diagnosis and successful treatment of acute antibody-mediated rejection of a renal transplant. Exp Clin Transplant. 2008; 6(3): 211-214.
企業見解文献 72	Kumar D, Gourishankar S, Mueller T, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2009; 11(2): 167-170.
企業見解文献 73	Ibernon M, Gil-Vernet S, Carrera M, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. Transplant Proc. 2005; 37(9): 3743-3745.
企業見解文献 74	Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. Transplantation. 2002; 73(6): 907-910.
企業見解文献 75	Shimizu T, Tanabe T, Omoto K, et al. Clinicopathologic analysis of acute vascular rejection cases after renal transplantation. Transplant Proc. 2012; 44(1): 230-235.
企業見解文献 76	Hychko G, Mirhosseini A, Parhizgar A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab in Antibody-mediated Renal Allograft Rejection. Int J Organ Transplant Med. 2011; 2(2): 51-56.
企業見解文献 77	Bett D, Balla A, Patel S, et al. Cycled Rituximab is Necessary for the Treatment of Donor Specific Antibody Mediated Rejection. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 684A
企業見解文献 78	Scemla A, Loupy A, Candon S, et al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study.118 Transplantation. 2010; 90(11): 1180-1184.
企業見解文献 79	Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation. 2012; 94(8): 775-783.
企業見解文献 80	Macaluso J, Killackey M, Paramesh A, et al. Comparative study of bortezomib therapy for antibody mediated rejection (Abstract #431).Am J Transplant. 2011; 11(Supp 2): 160.
企業見解文献 81	Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Outcome and therapeutic approaches in acute rejection with vascular lesions and DSAs (Abstract #546). Am J Transplant. 2011; 11(Supp 2): 193.
企業見解文献 82	Waiser J, Schutz M, Liefeldt L, et al. Treatment of antibody-mediated renal allograft rejection with bortezomib or rituximab (Abstract #1504). Am J Transplant. 2010; 10(Supp 4): 466-467.
企業見解文献 83	Hychko G, Hollenbeak C, Parhizgar A, et al. A systematic review and

meta-analysis of rituximab in refractory antibody-mediated renal allograft rejection (Abstract #666). *Am J Transplant*. 2010; 10(Supp 4): 237.

企業見解文献 84 Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(3): 417-424. 開発要望文献-9

企業見解文献 85 Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(4): 221-230.

企業見解文献 86 Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National Conference to Assess Antibody-Mediated Rejection in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4(7): 1033-1041.

企業見解文献 87 Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(7): 733-744.

企業見解文献 88 Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl Int*. 2013; 26(6): 563-575.

企業見解文献 89 Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Fort M, et al. Treatment of symptomatic transplant glomerulopathy with rituximab. *Transpl Int*. 2009; 22(9): 906-913.

企業見解文献 90 Pascual J, Perez-Saez MJ, Mir M, et al. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26(4): 280-290.

企業見解文献 91 Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(10): 2035-2048.

企業見解文献 92 Woodle ES, Light J, Rubin M, et al. Proteasome inhibition therapy for antibody mediated rejection: initial report from a multicenter collaborative (Abstract #146). *Am J Transplant* 2010; 10(Supp 4): 83-84.

企業見解文献 93 Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation*. 2010; 90(12): 1486-1492.

企業見解文献 94 Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-mediated rejection: pathogenesis, prevention, treatment, and outcomes. *J Transplant*. 2012; 2012: 201754.

企業見解文献 95 Celik A, Saglam F, Cavdar C, et al. Successful therapy with rituximab of refractory acute humoral renal transplant rejection: a case report. *Transplant Proc*. 2008; 40(1): 302-304.

企業見解文献 96 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*. 2004; 77(4): 542-548.

- 企業見解文献 97 Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher.* 2012; 27(4): 173-177.
- 企業見解文献 98 van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy.* 2011; 3(7): 871-880.
- 企業見解文献 99 Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85(12): 1745-1754.
- 企業見解文献 100 Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med.* 2003; 349(2): 125-138.
- 企業見解文献 101 Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ, et al. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. *Am J Transplant.* 2005; 5(9): 2248-2252.
- 企業見解文献 102 Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; 6(10): 2418-2428.
- 企業見解文献 103 Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(5): 308-318.
- 企業見解文献 104 Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int.* 2012; 25(6): 623-632.
- 企業見解文献 105 Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16(5): 625-633.
- 企業見解文献 106 Wu GD, He Y, Chai NN, et al. Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization. *Transpl Immunol.* 2008; 19(3-4): 178-186.
- 企業見解文献 107 Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010; 10(1): 89-98.
- 企業見解文献 108 Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol.* 2010; 47(2): 187-198.
- 企業見解文献 109 Everly MJ, Rebellato LM, Ozawa M, et al. Beyond histology: lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection. *Transplantation.* 2010; 89(8): 962-967.
- 企業見解文献 110 Jordan SC, Vo AA, Tyan D et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant.* 2005; 9(3): 408-415.
- 企業見解文献 111 Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 84(Supp 12): S33-S36.
- 企業見解文献 112 Ramos EJ, Pollinger HS, Stegall MD, et al. The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. *Am J Transplant.*

- 2007; 7(2): 402-407.
- 企業見解文献 113 Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 3044-3056.
- 企業見解文献 114 Levesque MC, St Clair EW. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1): 13-21.
- 企業見解文献 115 Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M, et al. Single dose of Rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc.* 2007; 39(10): 3460-3462.
- 企業見解文献 116 Vo AA, Cao K, Lai C-H, et al. Characteristics of patients who developed antibody mediated rejection (AMR) post-transplant after desensitization with IVIG + rituximab: analysis of risk factors and outcomes. *Am J Transplantation (Abstract #494).* 2009:334.
- 企業見解文献 117 Liu C, Noorchashm H, Sutter JA, et al. B lymphocyte-directed immunotherapy promotes longterm islet allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med.* 2007; 13(11): 1295-1298.
- 企業見解文献 118 Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, et al. Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with rituximab and IV immunoglobulin therapy. *Am J Transplant.* 2009; 9(8): 1961-1966.
- 企業見解文献 119 Sureshkumar KK, Hussain SM, Carpenter BJ, et al. Antibody-mediated rejection following renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(7): 913-921.
- 企業見解文献 120 Stegall MD, Gloor JM. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15(1): 8-10.
- 企業見解文献 121 Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 2003; 76(4): 730-731.
- 企業見解文献 122 Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(8): 1017-1023.
- 企業見解文献 123 Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(4): 1240-1242.
- 企業見解文献 124 Crespo M, Arostegui JJ, Esforzado N, et al. A liver graft does not always protect a kidney graft from acute humoral rejection in combined transplantation. *Transplant Int.* 2005; 18: 44.
- 企業見解文献 125 Bearden CM, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage

- phiX174. *Am J Transplant*. 2005; 5(1): 50-57.
- 企業見解文献 126 Dragun D, Rudolph B. Novelities in diagnostics and therapy of antibody mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(Supp 8): viii50-viii53.
- 企業見解文献 127 Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006; 6(5 pt 1): 859-866.
- 企業見解文献 128 Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int*. 2006; 19(8): 621-628.
- 企業見解文献 129 Mitsuhashi N, Fujita R, Ito S, et al. Delayed-onset neutropenia in a patient receiving rituximab as treatment for refractory kidney transplantation. *Transplantation*. 2005; 80(9): 1355.
- 企業見解文献 130 Nishio M, Endo T, Fujimoto K, et al. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2005; 75(6): 527-529.
- 企業見解文献 131 Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th Edition. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; pp2515-2555.
- 企業見解文献 132 Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, et al. Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant*. 2008; 8(3): 492-496.
- 企業見解文献 133 Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, et al. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation*. 1997; 63(11): 1628-1633.
- 企業見解文献 134 Longo D, Fauci A, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. New York: McGraw-Hill Professional; pp2327-2333.
- 企業見解文献 135 Gilbert SJ, Weiner DE. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*, Sixth Edition. Philadelphia(PA): Saunders /Elsevier; pp542-581.
- 企業見解文献 136 Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology*, 5th Edition. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; pp1131-1266.
- 企業見解文献 137 Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008; 359(3): 242-251.
- 企業見解文献 138 Steinmetz OM, Panzer U, Kneissler U, et al. BCA-1/CXCL13 expression is associated with CXCR5-positive B-cell cluster formation in acute renal transplant rejection. *Kidney Int*. 2005; 67(4): 1616-1621.
- 企業見解文献 139 Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, et al. Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant*. 2005; 19(1): 137-140.
- 企業見解文献 140 井手健太郎, 大段秀樹. 腎移植免疫抑制療法における最近の進歩. 富野康日己, 成田一衛, 柏原直樹, 編集. *Annual review 腎臓*, 中外医学社(東

- 京) , 2011, pp301-306.
- 企業見解文献 141 工藤浩也. 拒絶反応 超急性拒絶反応 (ABO 不適合移植). 木村健二郎, 力石辰也, 監修. 小池淳樹, 柴垣有吾, 白井小百合, 編集. 病理からアプローチする腎移植マネジメント, メジカルビュー社 (東京), 2015, pp66-69.
- 企業見解文献 142 谷澤雅彦. 拒絶反応 急性抗体関連型拒絶反応. 木村健二郎, 力石辰也, 監修. 小池淳樹, 柴垣有吾, 白井小百合, 編集. 病理からアプローチする腎移植マネジメント, メジカルビュー社 (東京), 2015, pp77-81.
- 企業見解文献 143 谷澤雅彦, 柴垣有吾. 腎移植ドナーおよびレシピエントの術前評価. 安田隆, 平和伸仁, 小山雄太, 編集. 臨床腎臓内科学, 南山堂(東京), 2013, pp237-252.
- 企業見解文献 144 柴垣有吾. 8. 腎移植へのアプローチ. レジデントのための腎臓病マニュアル第 2 版. 深川雅史, 吉田裕明, 安田隆, 編集. 医学書院 (東京). 2012, pp265-294.
- 企業見解文献 145 井出健太郎, 大段秀樹. リツキシマブ (rituximab) とボルテゾミブ (bortezomib) .腎と透析. 2013; 75(1): pp28-32.
- 企業見解文献 146 両角國男, 武田朝美. 2. 液性拒絶反応 (抗体関連型拒絶反応) . Annual Review 腎臓. 2006: pp172-179.
- 企業見解文献 147 中川由紀, 池田正博, 田崎正行ら. 腎移植における抗ドナー抗体陽性症例の治療戦略. 今日の移植. 2011; 24(2): pp197-204.
- 企業見解文献 148 Shimizu T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Clinicopathological analysis of acute vascular rejection cases after renal transplantation. Clin Transplant. 2010; 24 (Supp 22): 22-26.
- 企業見解文献 149 石田英樹. 移植腎長期生着のリスクファクター 慢性抗体関連型拒絶反応. 今日の移植. 2010; 23(1): pp102-107.
- 企業見解文献 150 角田洋一, 奥見雅由, 市丸直嗣ら. リツキシマブによる抗体抑制—腎移植を中心に ABO 血液型不適合腎移植および抗体関連型拒絶反応に対するリツキシマブの使用経験. 今日の移植. 2009; 22(2): pp204-208.
- 企業見解文献 151 Fujimoto T, Nakada Y, Yamamoto I, et al. A refractory case of subclinical antibody-mediated rejection due to anti-HLA-DQ antibody in a kidney transplant patient. Nephrology (Carlton). 2015; 20(Supp 2): 81-85
- 企業見解文献 152 Niikura T, Yamamoto I, Nakada Y, et al. Probable C4d-negative accelerated acute antibody-mediated rejection due to non-HLA antibodies. Nephrology (Carlton). 2015; 20(Supp 2): 75-78.
- 企業見解文献 153 Yamanaga S, Watarai Y, Takeda A, et al. Acute antibody-mediated rejection possibly due to anti-human leukocyte antigen DQB1 antibodies after renal transplantation - case report. Transplant Proc. 2014; 46(2): 640-643.
- 企業見解文献 154 Miura M, Fujita H, Suzuki A, et al. A case of progressive thrombotic microangiopathy after ABO-incompatible renal transplantation. Clin

- Transplant. 2011; 25(Supp 23): 19-22.
- 企業見解文献 155 Matsuo N, Yamamoto H, Kobayashi A, et al. A case of accelerated acute rejection after ABO-compatible living unrelated kidney transplantation. Clin Transplant. 2009; 23(Supp 20): 23-26.
- 企業見解文献 156 Kawase T, Tojimbara T, Niki R, et al. Successful third kidney transplantation with intensive immunosuppression in a highly sensitized recipient. Transplant Proc. 2008; 40(7): 2428-2430.
- 企業見解文献 157 谷口歩, 今村亮一, 岩西利親ら. 生体腎移植後 5 年目に抗体関連型拒絶反応と診断された一例. 大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌. 2013; 36(1): pp85-89.
- 企業見解文献 158 今福礼, 富川伸二, 田中希穂ら. 透析歴 35 年で献腎移植を施行しドナー特異的抗 HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応を合併した 1 例. 今日の移植. 2013; 26(6): pp543-545.
- 企業見解文献 159 伊藤由美, 河野恵美子, 吉田一浩ら. C4d 陽性の抗体関連型拒絶反応の 1 例. 今日の移植. 2013; 26(2): pp188-194.
- 企業見解文献 160 寺西淳一, 服部裕介, 山岸拓也ら. 抗体関連型拒絶反応に対してリツキシマブを使用し奏効した 1 例. 腎移植・血管外科. 2008; 20: pp34-38
- 企業見解文献 161 寺岡慧. 腎移植の免疫反応. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp 242-253.