

## 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-②-9
	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陽性腎移植における術前脱感作治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1) 抗ドナー抗体陽性腎臓移植の導入療法 腎移植原則 1 週間前にリツキサン 375mg/m <sup>2</sup> 静脈内点滴投与 1 回 (全身状態により適宜減量) ・リツキサンは生理食塩水または 5%ブドウ糖液で 10 倍に希釈調製する
	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          &lt;推定方法&gt;          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」<sup>企業見解文献-1</sup>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」<sup>企業見解文献-1</sup>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 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」<sup>企業見解文献-1</sup>より、レシピエントの術前既存抗体検査のリンパ球クロスマッチ、フローサイトメトリー法における T 細胞陽性及び擬陽性が生体腎及び献腎の合計で 49 例、B 細胞陽性及び擬陽性が生体腎及び献腎の合計で 88 例であり、T 細胞が陽性であれば通常は B 細胞陽性になるため（開発要望書）、抗ドナー抗体陽性腎移植患者は 88 例と推定した。フローサイトメトリー法において B 細胞の陽陰性が判定されたのは 968 例であり、B 細胞の陽性及び擬陽性の割合は 9.1%（88 例/968 例）であった。          ④ 2013 年に腎移植を実施した 1586 例のうち 20 歳未満の腎移植実施例数は 92 例（上述②）であり、③より術前の抗ドナー抗体陽性腎移植患者割合は 9.1%であったことから、約 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                      ）  <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                      ）          （特記事項等）</p>
<p>企業としての開</p>	<p><input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし          （開発が困難とする場合、その特段の理由）          「希少疾病用医薬品の該当性」に記載した通り、本疾患の国内患者数は約 10 人と非常に少数である。また、リツキシマブ（以下、本薬）の ABO 血液型不適合（ABO incompatible, ABOi）腎移植における術前脱感作療法について、現在適応追加一変承認申請中であることから、ABOi 腎移植症例は本開発要望の</p>

<p>発 の 意 思</p>	<p>対象外となることから、臨床試験の登録患者数はさらに限られることが予想される。なお、ABOi 腎移植は腎移植全体の約 25% (374 例/1516 例) <small>企業見解文献-1</small> であることから臨床試験の登録対象患者数は 7 例～8 例と想定される。</p> <p>また、抗ドナー抗体の検査が実施され陽性例と確認されている生体腎移植が 56 例 (/1366 例中 721 例のデータ、7.8%)、献腎移植で 3 例 (/150 例中 39 例のデータ、7.7%) と報告 <small>企業見解文献-1</small> されており、抗ドナー抗体陽性例とした場合、対象患者はさらに少なくなることも予想される。</p> <p>更に、抗ドナー抗体が陽性であるかについては、移植の実施が予定される場合に初めて判明する事項であり、あらかじめ医療機関及び対象患者を予測することが困難である。</p> <p>小児腎移植における抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作治療に本薬を投与し、その有効性及び安全性を確認する臨床試験の実施及び開発は、対象患者数が少なく、対象医療機関や対象患者の絞り込みも困難であり、開発が困難であると考えらる。</p>
<p>「 医 療 上 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</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p>□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> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>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 <small>企業見解文献-2</small>、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 <small>企業見解文献-3</small>。</p> <p>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 血液型及びヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 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 <small>企業見解文献-4</small>、HLA が完全に一致しない場合もある。</p> <p>適応免疫において、抗体、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC)、T 細胞抗原受容体が抗原認識に使われる分子であり <small>企業見解文献-5</small>、T 細胞により認識される細胞結合性抗原の提示は、MHC 遺伝子にコードされる特殊な蛋白質によって行われる <small>企業見解文献-6</small>。ヒト MHC 分子は HLA と呼ばれており、個体間での HLA 対立遺伝子の違いが他の個体からの移植片の拒絶反応を起こす重要な決定因子である <small>企業見解文献-6</small>。</p> <p>抗ドナー抗体の 90%以上が抗 HLA 抗体であるといわれており <small>企業見解文献-7</small>、術前に抗 HLA 抗体が陰性である症例に比べて、陽性である症例で術後、高率に</p>

について記載する。)

拒絶反応を発現するといわれている<sup>企業見解文献-8</sup>。一般的に抗 HLA 抗体は、移植や輸血、妊娠など自分以外の抗原に曝露された既往歴のある患者に多い<sup>企業見解文献-9</sup>。HLA は分子構造の違いにより、クラス I とクラス II に分類され、抗 HLA クラス I 抗体陽性症例は女性、出産、輸血に関係し<sup>企業見解文献-8</sup>、予後が不良な<sup>企業見解文献-10</sup>超急性拒絶反応が予見される<sup>企業見解文献-11</sup>。抗 HLA クラス II 抗体は移植腎機能の悪化に関係し、両者が陽性の場合には移植腎の機能廃絶に陥る率が高いとされている<sup>企業見解文献-8</sup>。したがって、抗 HLA 抗体陽性のレシピエントにおいては、移植前の脱感作療法による抗体関連型拒絶反応 (antibody mediated rejection, AMR) 発現リスクを低下させることが重要となる。

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死的であると考えられる。また、抗ドナー抗体陽性のレシピエントに対して適切な脱感作療法を施行し、腎移植後の拒絶反応を抑制することは、移植腎の機能を維持し移植腎の廃絶を防止するためにも重要である。抗ドナー抗体による AMR が発現した場合、難治性となる場合が多く、移植腎機能の悪化が不可逆的となり、移植腎を廃絶した場合には、日常生活に著しい影響を及ぼすことになると考えられることから、適応疾病の重篤性は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)

パネルリンパ球抗体 (panel reactive antibody, PRA) 陽性では約 80% に拒絶反応をみとめ、そのほとんどが AMR 又は血管型拒絶反応であるとの報告がある<sup>企業見解文献-7、12</sup>。

抗ドナー抗体陽性患者では、移植前の抗ドナー抗体の除去、移植後の抗ドナー抗体産生の抑制を目的として移植前の脱感作療法及び移植後の免疫抑制療法が行われる。

脱感作療法では、血漿交換による抗ドナー抗体の除去、T 細胞及び B 細胞抑制のため免疫抑制剤が投与される。本薬は、CD20 陽性 B 細胞を特異的に傷害し、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、これらの CD20 陽性 B 細胞を枯渇することにより、新たに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。

	抗ドナー抗体陽性患者の脱感作療法において、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、抗ドナー抗体陽性患者に対する脱感作療法で、血漿交換や免疫抑制剤等と併用することで、移植後のAMRを抑制でき、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える。
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〕		
		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	
<p>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。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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	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	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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pre-transplant to suppress panel reactive anti- HLA antibodies in individuals with high panel reactive antibody (PRA) levels to human leukocyte antigens (HLA).</u>  Covered ICD-9 Codes: 996.81  COMPLICATIONS OF TRANSPLANTED  KIDNEY, 996.83 COMPLICATIONS OF  TRANSPLANTED HEART, V42.0 KIDNEY  REPLACED BY TRANSPLANT, V42.1  HEART REPLACED BY TRANSPLANT,  V49.83 AWAITING ORGAN TRANSPLANT  STATUS</li> <li>• <u>Renal transplant</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <u>prophylaxis - reduction of renal transplant rejection (pre and post) by reducing HLA/ABO antibodies in highly sensitized patients</u></li> <li>b. <u>acute rejection - reducing HLA/ABO</u></li> </ul> </li> </ul>	

		<u>antibodies</u>
英国	ガイドライ ン名	Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (January 2011, The British Transplantation Society) <small>企業見解文献-13、開発要望文献-3</small> (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)	<p>5.2 Modulation with Immunosuppression</p> <p>A chimeric humanised monoclonal antibody specific for the B cell surface antigen CD20 (rituximab) has shown potential in modulating antibody in some auto-immune diseases (19) and may have a role in modulating alloantibody. <u>Recently it has been reported to reduce HLA alloantibody levels in five of the nine renal patients treated (20). Rituximab has also been used as part of a protocol including plasmapheresis, IVIg and splenectomy for successful pretransplant HLA antibody removal (21).</u></p> <p>7.1 Selected Clinical Studies</p> <p>7.1.2 Living Donor Transplantation</p> <p>2. <u>The Mayo Clinic, USA, has reported on patients transplanted after combinations of IVIg, rituximab and plasmapheresis (90-3). In a recent report, 119 positive crossmatch patients were compared with 70 negative crossmatch patients. They found that increasing levels of DSA were associated with an increased risk for acute AMR, but not of transplant glomerulopathy, which developed at a similar rate in patients with low or high levels of pre-transplant DSA. Death censored graft survival at 5 years was about 60% in patients with positive AHG enhanced T cell CDC crossmatch, and over 90% in those with positive flow cytometric crossmatches. Patient survival is not stated.</u></p> <p>7.1.3 IVIg</p> <p>3. The Cedars-Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, USA, have published their</p>

			<p>experience of using IVIg prior to HLAI transplantation. (31, 39). Patients received living donor or deceased donor transplants. <u>In the most recent report, 76 patients were transplanted with IVIg 2 g/kg and rituximab. Twenty eight (37%) experienced acute rejection, and the patient and graft survival rates at 24 months were 95% and 84% respectively.</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>5.3 Intravenous Immunoglobulin (IVIg) The dosage of IVIg varies quite widely. It has been administered at 2 g/kg in adults, 500 mg/kg in a paediatric patient (37) and 500 mg/kg spread over 7 days to cover PP (29). In a report on patients awaiting cardiac transplantation (34) comparing PP with IVIg at a dose of 2 g/kg, the two methods reduced alloantibody (principally to HLA Class I) to a similar degree, but PP required more time. <u>A large series of patients were transplanted across HLA antibody barriers after receiving IVIg 3g/kg (days 1 and 30), and rituximab (1g, day 15). The early acute rejection rate was 37%, and 2 year graft survival was 84% (39).</u> The consensus is that IVIg used alone to modulate antibody production should be administered at a dose of 2 g/kg, at monthly intervals if more than one dose is required (30-32). When used either to augment antibody removal by PP or to restore resistance to infection, doses of 250-500 mg/kg may be used, or 100 mg/kg after each session of PP (40).</p> <p>7.1 Selected Clinical Studies 7.1.2 Living Donor Transplantation 1. Removal of HLA antibodies before LDT was first reported in 2000 by the Johns Hopkins University, USA, and in a number of publications since then (3, 35, 86). Alternate day PP (1-1.5 plasma volumes per session using a centrifugal separator) and IVIg (Cytogam®, MedImmune, Gaithersburg, MD, USA, 100 mg/kg after each session) were</p>

			<p>administered. In the initial report there were 18 patients, 8 of whom had positive CDC XM and 10 of whom had negative CDC/positive FC XM. Immunosuppression was given with tacrolimus, mycophenolate mofetil, prednisolone and daclizumab. Post transplant, PP was administered on days 2, 4, and 6, and augmented according to antibody screening data. Five patients developed acute vascular rejection and were treated with steroids and further PP. Recent reports indicate 62 patients transplanted, with 3 yr graft survival of 86.7% and 3 yr patient survival of 94.4%. <u>The protocol has become individualised according to perceived immunological risk, and includes rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> body surface area) in selected patients.</u> Treatment of severe AMR now includes splenectomy (79) as well as ATG, PP and IVIg.</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>3. 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. <small>企業見解文献-14</small></p> <p>20. 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. <small>企業見解文献-15</small></p> <p>21. Gloor JM, Lager DJ, Moore JB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. Transplantation 2003; 75(7): 971-977. <small>企業見解文献-16</small></p> <p>35 Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation</p>

		<p>2000; 70(6): 887-895. 企業見解文献-17</p> <p>39. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation 2010; 89(9): 1095-1102. 企業見解文献-18、開発要望文献-4</p> <p>86 Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Hum Immunol 2005; 66(4): 364-370. 企業見解文献-19</p> <p>90. 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-20</p> <p>91. Gloor JM, DeGoey S, Ploeger N, et al. Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. Transplantation 2004; 78(2): 221-227. 企業見解文献-21</p> <p>92. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. Am J Transplant 2010; 10(3): 582-589. 企業見解文献-22</p> <p>93. Burns JM, Cornell LD, Perry DK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. Am J Transplant 2008; 8(12): 2684-2694. 企業見解文献-23</p>
	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30日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”HLA”、”kidney”、”transplant”、”rituximab”にて検索し、156報を得た。また別に”kidney”、”transplant”、”donor”、”specific”、”antibody”、”rituximab”にて検索し、149報を得た。ここから、英語以外の文献、要望書に示された文献を除き、小児（20歳未満）に関する報告がある海外及び国内の概ね20例以上の症例に関する集計、又は群間比較の検討を行っている後方視的試験3報、海外の症例報告3報を選択し、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海外の前方視的試験の8報、海外及び国内の概ね20例以上の症例に関する集計、又は群間比較の検討を行っている後方視的試験24報、海外の症例報告16報を選択し、以下に記載した。（国内の症例報告（6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。）

<海外における臨床試験等>

#### 1) 前方視的試験

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. van den Hoogen MWF, Kamburova EG, Baas MC, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant.* 2015; 15(2): 407-416. 企業見解文献-24

#### 【ICH-GCP 準拠試験】

van den Hoogen らは、腎移植症例における本薬の導入療法の効果及び安全性を検討するため、単施設ランダム化プラセボ対照二重盲検試験を行った。280例の成人腎移植症

例を、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を単回投与する群（年齢：50.8±13.2 歳）とプラセボ群（年齢：49.8±12.3 歳）にランダム化割付した。PRA 値が 85%以上の症例は除外され、全例が CDC クロスマッチ（complement-dependent cytotoxicity crossmatch, CDCXM）陰性であった。本薬群では、移植術中に本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を静注した。本薬の静注は忍容性があったが、本薬群 138 例中 6 例で全量投与ができなかった。6 例の内訳は、投与中の有害事象による中止 3 例、投与前の麻酔の問題による中止 2 例、投与中に盲腸に腫瘤が見つかったための中止 1 例であり、1 例は手術中にアナフィラキシー様症状を発現したが、問題なく回復した。投与の一時中断は主に低血圧によるものであり、本薬群の 7 例（5.1%）、プラセボ群の 5 例（3.5%）で認められた（p=0.57）。末梢血中 B 細胞数は、移植 6 ヶ月後時点で本薬群とプラセボ群を比較し、本薬投与群でほぼ枯渇していた（CD19 陽性細胞数中央値；0.6 /μL vs. 141 /μL; p<0.001）。移植 6 ヶ月後時点までに生検により確認された急性拒絶反応は、本薬群で 23 例（16.7%）、プラセボ群で 30 例（21.1%）であった（p=0.25）。

筆者らは、移植回数 2 回以上、又は PRA>6%の症例を免疫学的高リスク症例（62 例）、移植回数 1 回かつ PRA≤6%の症例を免疫学的低リスク症例（218 例）として層別解析を行った。プラセボ群の免疫学的高リスク症例（34 例）は、プラセボ群の低リスク症例（108 例）、本薬群の高リスク症例（28 例）及び低リスク症例（110 例）と比較し、急性拒絶反応発現率が有意に高かった（38.2% vs. 15.7%、17.9%、16.4%、p=0.004）。この効果は、移植 2 年後まで継続した。免疫学的高リスク症例のみで解析した場合、プラセボ群と比較して、本薬群で 6 ヶ月以内の生検により確認された急性拒絶反応発現率が低くなる傾向が認められた（17.9% vs. 38.2%、p=0.06）。

拒絶反応のほとんどは細胞性拒絶反応であり、本薬群では、プラセボ群と比較して AMR の発現率は低くなる傾向が認められた（2.9% vs. 7.7%、p=0.11）。

生存率及び生着率は本薬群とプラセボ群で同等であった。本薬群の 1 例で進行性多巣性白質脳症を発現し短期間で死亡したが、全体的な感染症及び悪性腫瘍の発現率には有意差はなかった。移植 6 ヶ月後までの期間で、本薬群ではグレード 2 以上の白血球数減少症（19.0% vs. 1.4%、p<0.001）、好中球数減少症（24.3% vs. 2.2%、p<0.001）の発現率が有意に高かった。

2. Vo AA, Zeevi A, Choi J, et al. A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. *Transplantation*. 2015; 99(2): 299-308. 企業見解文献-25

Vo らは、高感作腎移植症例に対する AMR の予防として C1 阻害剤（Berinert）を使用する、単施設ランダム化プラセボ対照探索的 I/II 相試験を行った。選択基準（18 歳～65 歳）に該当し、PRA>50%であり、ドナー特異的抗体（donor specific antibody, DSA）陽性、フローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch, FCMX）陽性の高感作症例 20 例（年齢不明）に対して、静注免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin, IVIG）+本薬±血漿交換による脱感作を移植 180 日前から行った後、C1 阻害剤（20 IU/kg/回）を投与する群（10 例、平均年齢：46±14 歳）とプラセボ群（10 例、平均年齢：47±16

歳)にランダム化し、手術中、及び術後に7回(2回/週)、投与を行った。C1阻害剤群の方が重篤な有害事象の発現頻度が低かった(10% vs. 20%)。移植腎の機能遅延はC1阻害剤群で1例、プラセボ群で4例認められた。C1阻害剤群では、試験期間中のAMR発現は認められなかったが、試験期間後に2例でAMRの発現を認めた。プラセボ群では、3例でAMRを認め、そのうち1例は試験期間中の発現であった。生存率はC1阻害剤群で100%、プラセボ群で90%であった。プラセボ群にて、1例が外科的合併症により移植後に死亡した。死亡打ち切りの生着率は両群ともに100%であった。

3. Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014; 98(3): 312-319. 企業見解文献-26

Voらは、高感作症例に対する脱感作療法における本薬の効果を検討するため、多施設共同I/II相プラセボ対照探索試験を行った。献腎移植待機者リストの中で、PRA>50%であり、DSA陽性、FCMX陽性の高感作症例90例が登録され、そのうち選択基準(18歳~65歳)に合致した15例がIVIG+本薬群とIVIG+プラセボ群にランダム化された(年齢に関する詳細不明)。IVIGは1日目及び30日目に2.0 g/kg(最高140 g/回)投与し、本薬は15日目に1 g静注した。ランダム化された15例のうち13例(プラセボ群7例、本薬群6例)で移植が行われた。移植を行った各群1例ずつにおいて、全ての検査時点でクロスマッチ(crossmatch, XM)陰性、かつDSA未検出であった。

移植までの平均期間はプラセボ群7ヵ月、本薬群6ヵ月でほぼ同等であった。

当初は盲検化試験であったが、3例の重篤な有害事象(AMR)が観察されたため、患者登録は中止され、盲検化は解除された。AMRを発現した3例はいずれもプラセボ群であり(43%)、本薬群のAMR発現率は0例(0%)であった( $p=0.06$ )。移植腎の廃絶はプラセボ群の2例で認められ、本薬群では認められなかった。本薬群の1例で、移植腎機能を保持したまま死亡した。プラセボ群で認められた3例のAMRのうちの2例は移植1~4週後の急激なDSA再上昇に関連すると考えられた。一方、本薬群では、DSAの再上昇は認められなかった。各群1例を除いて生検が行われたが、それ以外のAMRは認められなかった。移植6ヵ月後、12ヵ月後の移植腎機能(血清クレアチニン値)はそれぞれ、プラセボ群で $1.7\pm 0.5$  mg/dL、 $2.0\pm 0.6$  mg/dL、本薬群で $1.1\pm 0.4$  mg/dL( $p=0.026$ )、 $1.1\pm 0.4$  mg/dL( $p=0.046$ )であり、IVIG+本薬の脱感作は、移植後の腎機能を有意に改善していた。

プラセボ群の6例(86%)(8件)、及び本薬群の3例(50%)で重篤な有害事象が認められた( $p=ns$ )。本薬群の1例は、12ヵ月時点において、免疫抑制プロトコールの合併症と考えられるノカルジア脳膿瘍により死亡した。

4. Chung BH, Choi BS, Oh EJ, et al. Clinical impact of the baseline donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody measured by Luminex single antigen assay in living donor kidney transplant recipients after desensitization therapy. *Transpl Int*. 2014; 27(1): 49-59. 企

Chung らは、生体腎移植を施行した 154 例のうち ABOi 症例を除く 129 例を対象とし、脱感作療法による HLA-DSA への影響を評価するため、前方視的に観察した。PRA-Luminex screening  $\geq 20\%$  又は XM 陽性であった 45 例のうち、Luminex single antigen (LSA) にて HLA-DSA 陽性 (平均蛍光強度 (mean fluorescence intensity, MFI)  $> 1000$ ) であった 25 例を 3 群 (strong (6 例); MFI  $> 10000$ 、moderate (8 例); MFI 5000-10000、weak (11 例); MFI 1000-5000) に分けた。また、残りの DSA 陰性の 104 例を negative 群とした。脱感作療法は、strong 群及び moderate 群で本薬+IVIG+血漿交換を行い、weak 群は本薬単独投与を行った。なお、XM 陽性であった weak 群 1 例は、strong 群及び moderate 群と同様の脱感作療法を行った。また、DSA 陰性だが PRA Screening  $> 50\%$  であった 11 例は本薬を単独投与した。脱感作療法を行わなかった weak 群 2 例を含む 95 例を非脱感作群とした。本薬は、 $375\text{mg}/\text{m}^2$  を strong 群及び moderate 群は移植 3~2 週前に 1 回静注、weak 群は移植 10~7 日前に 1 回静注した。免疫抑制療法は、タクロリムス (tacrolimus, Tac) 又はシクロスポリン A (cyclosporine A, CyA)、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil, MMF)、プレドニゾロン (prednisolone, PSL)、バシリキシマブ (basiliximab, BXM) を用いた。strong 群、moderate 群、weak 群で、平均年齢は  $41.4 \pm 7.4$  歳、 $49.9 \pm 9.6$  歳、 $46.6 \pm 8.0$  歳、追跡期間中央値は  $21.8 \pm 8.4$  カ月、 $19.7 \pm 4.6$  カ月、 $21.3 \pm 8.4$  カ月であった。XM 陽性は 13 例で確認された。

脱感作療法後、strong 群、moderate 群及び weak 群における移植時 MFI レベルに有意差はみられなかった。移植 1 年後の eGFR 値は、moderate 群、weak 群及び negative 群と比べて strong 群で有意に低かったが、全例で生着が確認された。

腎生検を施行した 33 例のうち 25 例で拒絶反応 (急性 AMR 5 例、細胞性拒絶反応 20 例) が確認され、急性 AMR 4 例 (strong 群のみ)、細胞性拒絶反応 4 例 (strong 群及び moderate 群: 各 1 例、weak 群: 2 例) は HLA-DSA 陽性例であった。急性拒絶反応及び急性 AMR の発現率は strong 群で有意に高く、XM 陰性例のみを対象とした検討においても strong 群で急性 AMR の発現率は有意に高かった。一方、細胞性拒絶反応においては MFI レベルによる差はみられなかった。急性 AMR の予測因子を検討した結果、MFI  $> 10,000$ 、FCXM、CDCXM の順に急性 AMR の発現が高くなる可能性が示された。拒絶反応発現時に de novo DSA が確認された症例は、急性 AMR 3 例/5 例 (strong: 2 例、negative: 1 例)、細胞性拒絶反応 2 例/20 例 (negative のみ) であった。プロトコール生検を施行した 47 例のうち、無症候性の拒絶反応が確認された症例は、3 例 (strong: 1 例、moderate: 2 例) であった。HLA-DSA 陰性例のうち、突然の心停止により 1 例が死亡した。

5. Marfo K, Ling M, Bao Y, et al. Lack of effect in desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab in highly sensitized patients. *Transplantation*. 2012; 94(4): 345-351. 業見解文献-28

Marfo らは、IVIG と本薬の脱感作療法の効果を検討するため、献腎移植待機者リストで5年以上待機している PRA>50%の高感作症例を対象とした前方視的コホート研究を行った。脱感作療法は IVIG (2 g/kg、最高 12 g/回) を 2 回、本薬 (375 mg/m<sup>2</sup>) を 1 回静注した。40 例が選択基準 (65 歳以下) に合致しており、そのうち 13 例が脱感作療法を行い、11 例 (85%、平均年齢 : 44±8 歳) が脱感作療法を完了した。観察期間平均値 334±82 日時点において、脱感作症例のうち 2 例 (18%) で移植を実施したのに対し、脱感作療法を行わなかった 27 例では 14 例 (52%、平均年齢 : 49±11 歳) で移植を実施した。脱感作療法をせずに移植を実施した 14 例と比較して、脱感作療法を行った症例はより高い Class I (99% vs. 80%)、Class II (98% vs. 69%) PRA レベルを示しており、脱感作療法により PRA レベルが減少することはなかった。脱感作療法を行い移植した 2 例のうち、1 例は 0 ミスマッチドナー、もう 1 例は 3 種類の DSA が認められ、mean fluorescence intensity (MFI) が 5000 以下の症例であった。脱感作療法を行った症例について、入院や感染症に対する治療を必要とする重篤な有害事象は認められなかった。

6. 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<sup>-15</sup> (英国ガイドラインの引用文献番号 20)

Vieira らは、慢性透析患者 (PRA>50%) にリツキサンを単回投与する、第 I 相用量漸増探索試験を行い、本薬の安全性、薬物動態、薬力学作用を報告した。9 例 (年齢範囲 : 30~55 歳) が登録され、50 mg/m<sup>2</sup>、150 mg/m<sup>2</sup>、375 mg/m<sup>2</sup> の 3 群でそれぞれ 3 例ずつ静注した。

ヒストプラズマ症感染、カテーテル感染 (2 件)、及び投与中の発熱 (38.7°C) の 4 件の重要な有害事象が発現した。本薬投与の 2 日後、CD19 陽性細胞数は減少していた (投与前 181±137 vs. 投与後 12±5.6, p=0.006)。9 例中 2 例 (22%) で PRA の変化が認められなかった。他の 7 例では投与 6 ヶ月後において、1 例は PRA 蛍光強度が 87% から 51% に減少し、5 例は特異抗体の消失を意味するヒストグラムアーキテクチャの変化を示し、1 例は PRA 価が 1:64 から 1:16 に減少した。更に、7 例中 1 例で XM 陰性に変化し、生体腎移植を成功させた。

7. Rostaing L, Congy N, Aarnink A, et al. Efficacy of immunoadsorption to reduce donor-specific alloantibodies in kidney-transplant candidates. Exp Clin Transplant. 2015; 13 Suppl 1: 201-206. 企業見解文献<sup>-29</sup>

Rostaing らは、免疫吸着 (immunoadsorption, IA) と本薬投与により HLA 不適合 (HLA incompatible, HLAi) 腎移植を行った 6 例の高感作症例について報告した。6 例中 5 例が 2 回目の移植であり、全例が少なくとも 1 種類の DSA を有していた。脱感作療法は、移植 40 日前に IVIG (1 g/kg)、移植 30 日前及び 15 日前に本薬 (375 mg/m<sup>2</sup>) を静注した。移植 10 日前から、Tac (0.1 mg/kg、1 日 2 回) 及び MMF (1 g、1 日 2 回) の投与を開

始した。IA は、移植 17～10 日前から開始し、DSA MFI が 3000 以下になるまで施行した。年齢中央値は 52 歳（範囲：32～62 歳）であった。観察期間中央値 11 ヶ月（7～15 ヶ月）時点で、生存率は 100%、生着率は 84%であった。6 例中 3 例で急性 AMR を、1 例で慢性 AMR を発現した。急性拒絶反応を認めなかった 2 例は、共に IA 後に DSA が顕著に減少していた。

8. 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

-30

Vo らは、HLA 感作又は DSA 陽性 20 例を対象とした単施設オープンラベル第 I/II 相探索的試験を行い、IVIG+本薬による脱感作療法の安全性、抗 HLA 抗体価の減少率、及び移植率の改善について検討した。本薬は、初回 IVIG 投与日を day0 とし、1g/body を day7 及び day22 に 2 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、プレドニゾン（prednisone, PDN）、MMF、アレムツズマブを用いた。年齢範囲は 22～61 歳、平均追跡期間は 22.1±6.0 ヶ月であった。

20 例全例において脱感作療法により PRA レベルは 50%以下に低下し、脱感作療法前（77±19%）と比べて投与後（44±30%）で有意に低下した（ $p<0.001$ ）。

20 例中 16 例（献腎：6 例、生体腎：10 例）が移植を施行し、残り 4 例のうち 3 例は現時点も待機中である。移植時の PRA は、<20% 4 例、20～50% 2 例、>50% 10 例であった。移植時に CDCXM 及び FCXM がいずれも陽性であった症例は 3 例、CDCXM 陽性かつ FCXM 陰性例 2 例、CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性例 8 例、いずれも陰性であった症例は 3 例であった。献腎移植症例の脱感作療法前の待機期間は 144±89 ヶ月（範囲：60-324 ヶ月）であったが、脱感作療法後 5±6 ヶ月（範囲：2～18 ヶ月）で移植を施行した。全リンパ球中の CD19 陽性細胞数の割合は、本薬投与前（6.12±0.18%）と比べて投与後（0.90±0.02%）で有意に低下した（ $p<0.001$ ）。移植 12 ヶ月後の生存率は 100%、生着率は 94%であった。移植 1 年後の腎機能が良好であった生体腎移植例 1 例で、退院後に免疫抑制剤を減量した結果、重度の拒絶反応を発現し移植腎が廃絶となった。移植症例の 50%で急性拒絶反応が発現し、31%が C4d 陽性の AMR であった。拒絶反応は移植後 1 ヶ月以内の発現が多く、ほとんどが治療により回復した。移植 6 ヶ月後以降は 2 例で AMR を発現し、免疫抑制剤の投与量不足によるものであった。AMR を発現した 4 例において DSA レベルを検討したところ、3 例で AMR 発現に伴い DSA レベルが上昇したが、治療後に減少した。de novo DSA は検出されなかった。

進行性多巣性白質脳症を示す神経症状を呈する症例は認められなかった。移植後にウイルス感染症を発現する症例は認められなかった。7 例で尿路感染症が発現したが、経口の抗生物質投与により回復した。入院を必要とした症例はおらず、高感作群における発現率に違いはみられなかった。他の感染症、輸注反応、IVIG 及び本薬投与に関連した副作用も発現しなかった。

## 2) 後方視的試験

1. Santos C, Costa R, Malheiro J, et al. Kidney transplantation across a positive crossmatch: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2014; 46(6): 1705-1709. 企業見解文献-31

Santos らは FCXM 陽性腎移植又は臍腎同時移植症例 16 例を対象とし、脱感作群及び非脱感作群（各 8 例）に分け、移植後成績を評価する後方視的試験を行った。脱感作群 8 例中 1 例が 15 歳であった。IVIG+血漿交換+本薬による脱感作療法を行い、本薬は 375 mg/m<sup>2</sup>を移植 1 ヶ月前及び移植 4 日後に 2 回静注した。免疫抑制療法は、Tac 又は CyA、MMF 又はアザチオプリン(azathioprine, AZ)、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone, MP)、PSL、抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin, ATG)、BXM 又は declizumab を用いた。追跡期間は 28.8 ヶ月であった。本症例は 1 回の移植歴を有し、移植前 PRA Peak 値 16%、FCXM 陽性の生体腎移植症例であった。

MFI 値は、移植前 13063 から移植後 4970 まで低下し、AMR は発現しなかった。また、移植腎も生着しており、重篤な感染症、日和見感染、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus, CMV) 感染、BK ウイルス腎症は認められなかった。

2. Vo AA, Wechsler EA, Wang J, et al. Analysis of subcutaneous (SQ) alemtuzumab induction therapy in highly sensitized patients desensitized with IVIG and rituximab. *Am J Transplant.* 2008; 8(1): 144-149. 企業見解文献-32

Vo らは、脱感作療法及びアテムツズマブによる導入療法を行った高感作症例の移植後の成績を評価するため、後方視的解析を行った。FCXM 又は CDCXM 陽性で IVIG 及び本薬による脱感作療法を行った高感作症例のうち移植施行後にアテムツズマブを静注投与した 54 例(生体腎移植 29 例/献腎移植 25 例)を対象とした。本薬は、700~1000mg を 1 回静注した(投与時期不明)。免疫抑制剤は、Tac、PDN、MMF、アテムツズマブを用いた。年齢範囲は 16~75 歳(小児例数不明)、平均追跡期間は 13.9±7.13 ヶ月であった。

移植 12 ヶ月後の生存率は 98%、生着率は 96%であった。移植時 PRA が>50%であった症例は 40 例(75%)、PRA が 20~50%であった症例は 11 例(20%)、PRA が<20%であった症例は 3 例(5%)であった。移植時に CDCXM 及び FCXM いずれも陽性であった症例は 21 例(39%)、CDCXM 陽性かつ FCXM 陰性は 2 例(4%)、CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性は 15 例(27%)、いずれも陰性であった症例は 16 例(30%)であった。急性拒絶反応は 35%に発現し、20%は C4d 陽性 AMR であった。2 例で移植腎廃絶となった。1 例は腎機能不良による廃絶、もう 1 例は移植約 4 ヶ月後に重篤な白血球数減少を発現し、フィルグラスチム投与後に発現した AMR により臍臓及び腎臓の廃絶となった。リンパ球絶対数(1000/μL)を測定した結果、移植前が 1.68±1.7、移植 1 日後が 0.17±0.19、移植 30 日後が 0.18±0.2、移植 180 日後が 0.24±0.29、移植 365 日後が 0.14±0.26 であり、リンパ球絶対数はアテムツズマブ投与直後に低下し、移植 365 日後まで持続して低値であった。

感染症は 8 例 (15%) に発現し、5 例でポリオーマ BK ウイルス血症、2 例で CMV 血症、1 例でポリオーマ BK ウイルス血症及び CMV 血症がみられた。BK ウイルス腎症を発現した症例はいなかった。アレムツズマブ投与に関連した有害事象を発現した症例はいなかった。多くの症例で骨髄抑制 (白血球数<3000、ヘマトクリット値<30%、及び/又は血小板数<100,000) が発現し、MMF の 2~4 週間の減量又は中止により治療した。重篤な白血球数減少を 1 例で認めた。

以下、参考として成人データを示す。

1. Riella LV, Safa K, Yagan J, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation*. 2014; 97(12): 1247-1252. 企業見解文献-33

Riella らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後長期成績を評価するため、後方視的解析を行った。IVIG+血漿交換による脱感作療法を行った CDCXM 陽性 39 例を対象とし、そのうちの 25 例に本薬 375 mg/m<sup>2</sup>を移植前日に 1 回静注した。免疫抑制療法は、Tac、MMF、コルチコステロイド (corticosteroid, CS)、ATG 又は BXM を用いた。抗 HLA 抗体検査は 29 例を対象に Luminex screen を用いて実施し、MFI $\geq$ 1,500 を DSA 陽性とした。平均年齢は 43.1 $\pm$ 13 歳、追跡期間中央値は 5.24 年であった。

脱感作療法により平均 PRA は 47.8 $\pm$ 31%から 34.1 $\pm$ 31%まで低下した。1 年生存率及び 3 年生存率はいずれも 95%、5 年生存率は 86%であった。24 例 (61%) で AMR を発現し、そのうち、本薬投与例は 18 例であった。細胞性拒絶反応は 9 例 (23%) で発現した。追跡期間中に実施した腎生検において、15 例で慢性拒絶反応/移植腎糸球体炎が確認された。6 例が移植腎廃絶となり、うち 4 例は慢性 AMR による廃絶であった。

感染症として、BK ウイルス血症及び呼吸器感染症が各 7 例 (17.9%)、尿路感染症 6 例 (15.3%)、菌血症 5 例 (12.8%)、CMV 疾患 2 例 (5.1%)、心内膜炎 1 例 (2.6%) に発現した。BK ウイルス血症を発現した 7 例中 4 例で BK ウイルス腎症へと進行し、うち 3 例が廃絶となった。皮膚癌 (扁平上皮及び基底細胞型) 4 例 (10.3%)、腎細胞癌及び血管肉腫が各 1 例 (2.6%) に発現した。7 例で死亡が確認され、感染症による呼吸不全 3 例、心血管系疾患に伴う死亡 2 例、末期転移性疾患による死亡 1 例、原因不明 1 例であった。移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTL) は認められなかった。

2. Turza KC, Shafique M, Lobo PI, et al. Infectious complications in living-donor kidney transplant recipients undergoing multi-modal desensitization. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014; 15(3): 182-186. 企業見解文献-34

Turza らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後感染症発現率への影響を評価するため、生体腎移植を施行した 75 例を、FCXM 陽性のため脱感作療法を行った 25

例（脱感作群）と FCXM 陰性のため脱感作療法を行わなかった 50 例（非脱感作群）に分け、後方視的試験を行った。脱感作群の全例に本薬、IVIg、血漿交換、MMF による脱感作療法を行った。本薬は  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を静注した（投与時期、投与回数不明）。免疫抑制療法は、Tac、MMF、PDN、ATG を用いた。

脱感作群及び非脱感作群の平均年齢は、それぞれ  $42.1\pm 18.3$  歳、 $42.1\pm 18.4$  歳であった。

脱感作群 25 例全例において、移植時 FCXM 陰性となった。移植 1 年後の生存率は、両群ともに 100%、移植 1 年後の生着率は、脱感作群 96%（24 例）、非脱感作群 98%（49 例）であった。移植腎廃絶となった症例は脱感作群 1 例、非脱感作群 2 例であった。脱感作群の 1 例は、移植 8 日後に急性 AMR（Banff 分類 grade II）及び難治性の急性尿細管損傷を発現したため、移植 42 日後に移植腎を摘出した。非脱感作群では、1 例で移植 4 日後に認められた急性移植腎血栓症と広範囲にわたる皮質及び髄質の壊死により廃絶となった。もう 1 例は移植 23 か月後に廃絶となった。拒絶反応は、脱感作群 7 例（28%）、非脱感作群 4 例（8%）に発現した（ $p=0.03$ ）。

脱感作療法に関連した注入反応として、IVIg 治療中に、入院を要する発熱及び悪寒が 1 例で発現した。移植後 1 年以内に 1 件以上の感染症を発現した症例は、脱感作群 9 例（36%）、非脱感作群 14 例（28%）であり（ $p=0.1$ ）、追跡期間中に 1 件以上の感染症を発現した症例は、それぞれ 14 例（56%）、18 例（36%）であった（ $p=0.6$ ）。感染症に罹患した症例 1 例あたりの感染症平均罹患数は、 $1.6\pm 0.7$  件、 $1.4\pm 0.7$  件、感染症罹患までの平均期間は、 $6.1\pm 10.1$  カ月、 $3.0\pm 5.9$  カ月であった（ $p=0.07$ ）。日和見感染症は、脱感作群 5 例（20%）、非脱感作群 4 例（8%）で確認され（ $p=0.1$ ）、脱感作群の 1 例で移植 3 カ月後にノカルジア肺炎を発現した。ウイルス感染症は、脱感作群 4 例（16%、CMV 肺炎（移植 11 カ月後）、ピコナウイルス性肺炎（移植 9 カ月後）、アデノウイルス性腎炎（移植 6 カ月後）、帯状疱疹（移植 12 カ月後））、非脱感作群 4 例（8%、BK ウイルス腎症が 2 例、アデノウイルス性胃腸炎とアデノウイルス性爪囲炎が各 1 例）で確認された（ $p=0.4$ ）。局在性の感染症は、脱感作群 13 例（56%）、非脱感作群 15 例（30%）で確認された（ $p=0.08$ ）。全身性の感染症発現頻度は、両群とも 4%であった。脱感作群 1 例で症候性のノゾ菌性菌血症が発現し、非脱感作群では、尿路性敗血症 1 例、症候性のレンサ球菌性菌血症 1 例が発現した。

3. Barbosa D, Kahwaji J, Puliyananda D, et al. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIg and rituximab. *Transplantation*. 2014; 97(7): 755-761. 企業見解文献-35

Barbosa らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後 BK ウイルス血症の感染リスクを評価するため、後方視的解析を行った。2007 年から 2011 年までに移植した ABOi 移植を除く 471 例について、IVIg+本薬による脱感作を行った脱感作群（187 例）と脱感作を行わなかった非脱感作群（284 例）に分け、比較した。脱感作療法は、IVIg を 1 カ月で 2 回投与する間に、本薬  $1\text{g}/\text{body}$  を 1 回静注した。免疫抑制療法は全例に行い、Tac 又は CyA、ミコフェノレート、PDN、抗インターロイキン（interleukin, IL）-2

受容体拮抗薬を用いた。脱感作群及び非脱感作群の平均年齢は、それぞれ 47.1±13.1 歳、51.0±14.7 歳 (p=0.004)、追跡期間は 742 日 (範囲：382～1067 日)、731 日 (範囲：402～1119 日) であった。移植前 PRA>80% であった症例は、129 例 (69%)、2 例 (1%) であった (p<0.001)。

生存率は、脱感作群 97% (182 例)、非脱感作群 96% (274 例) であった (p=0.45)。生着率は、脱感作群 90% (168 例)、非脱感作群 92% (260 例) であった (p=0.39)。拒絶反応は、脱感作群 52 例 (28%)、非脱感作群 47 例 (17%) で発現した (p=0.001)。

BK ウイルス血症は、脱感作群 37 例 (20%)、非脱感作群 27 例 (10%) で発現し (p<0.001)、治療介入なく回復した症例はそれぞれ 10 例 (26%)、8 例 (30%) であった (p>0.99)。

BK ウイルス血症を発現した症例のうち、各群 4 例ずつ計 8 例が移植腎廃絶となった。廃絶の原因は、BK ウイルス関連腎症 (脱感作群 1 例、非脱感作群 2 例)、慢性腎障害 (1 例、0 例)、腎機能喪失 (0 例、1 例)、拒絶反応 (1 例、1 例)、シドホビル毒性 (1 例、0 例) であった。拒絶反応は、脱感作群 15 例 (41%)、非脱感作群 5 例 (19%) で発現した (p=0.1)。BK ウイルス関連腎症は、脱感作群 4 例 (2%)、非脱感作群 3 例 (1%) で発現した (p=0.28)。BK ウイルス血症発現に関する単変量解析では、IVIG+本薬 (ハザード比 (hazard ratio, HR) : 2.27, 信頼区間 (confidence interval, CI) : 1.38-3.73, p=0.001) とリンパ球を枯渇させる導入療法 (HR : 2.14, CI : 1.25-3.66, p=0.005) において、BK ウイルス血症発現 (BK ウイルス>500 copies/mL) との関連性が認められた。多変量解析においては、IVIG+本薬のみが BK ウイルス>500 copies/mL (HR : 2.13, CI : 1.21-3.77, p=0.009)、及び BK ウイルス>10,000 copies/mL (HR : 4.29, CI : 1.97-9.34, p<0.001) の予測因子となった。移植日から BK ウイルス血症診断までの期間、診断から治療までの期間、又は BK ウイルス血症発現期間は、2 群間で有意差はみられなかった。BK ウイルス血症を発現した患者において、ウイルス負荷>25,000 copies/mL であった症例の割合は、脱感作群 20 例 (54%)、非脱感作群 5 例 (19%) であった (p=0.005)。脱感作群で BK ウイルス血症を発現した 37 例に対してウイルス負荷 peak 値への影響を検討したところ、移植時の DSA の有無、XM 陽性、HLA ミスマッチ数の有意な影響は認めなかった。拒絶反応後に BK ウイルス血症を発現した症例において、ウイルス負荷 peak 値は高い傾向にあったが (190,000 vs. 15,625 copies/mL, p=0.1)、拒絶反応発現前のウイルス負荷 peak 値に有意差はみられなかった。単変量解析の結果、BK ウイルス血症は拒絶反応の時間依存的な予測因子であった (HR : 2.15, 95%CI : 1.05-4.40, p=0.04)。また、脱感作、年齢、HLA マッチ数にて補正した多変量解析の結果、BK ウイルス血症は拒絶反応の予測因子となり得る可能性が示された (HR : 2.03, 95%CI : 0.99-4.16, p=0.05)。

4. Al Meshari K, Pall A, Chaballout A, et al. Outcome of desensitization in human leukocyte antigen- and ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single-center experience in more than 100 patients. *Transplant Proc.* 2013; 45(4): 1423-1426. 企業見解文献-36

Al Meshari らは、高感作症例に対する移植後成績を評価するため、後方視的解析を行った。DSA 陽性 HLAi 又は ABOi 生体腎移植症例 124 例を対象とし、DSA 陽性 21 例を

低リスク群、DSA 陽性+FCXM 陽性 42 例を中リスク群、DSA 陽性+FCXM 陽性+T-cell CDCXM 陽性又は DSA 陽性+ FCXM 陽性+移植歴があり HLA ミスマッチ数が多い症例 61 例を高リスク群とした。DSA は MFI $\geq$ 1000 (Luminex 法) を陽性例とした。全例に IVIG による脱感作療法を行い、中リスク群には本薬、高リスク群には本薬+血漿交換を追加した。本薬は、500mg/body を移植 14 日前に 1 回静注した。なお、ABOi 症例に対しては 500mg/body を移植 7 日前に 1 回静注した。免疫抑制療法は、Tac、MMF、MP、PDN、ATG を用いた。平均年齢は、43 歳 (範囲：15~83 歳)、追跡期間中央値は 23 カ月 (範囲 1~53 カ月) であった。

生存率は 98%、移植腎生着率は 96% であった。移植腎廃絶は 5 例 (早期 AMR : 2 例、FSGS の再発 : 1 例、腎血管血栓症 : 1 例、volume depletion : 1 例) であった。急性細胞性拒絶反応は 15 例 (12%) に発現し、うち 4 例は無症候性であった。AMR は 5 例 (4%) に発現し、うち 1 例は無症候性であった。腎機能を保持したまま 2 例 (車の事故及び脳卒中) が死亡した。

5. Klein K, Susal C, Schäfer SM, et al. Living donor kidney transplantation in patients with donor-specific HLA antibodies enabled by anti-CD20 therapy and peritransplant apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14(1): 199-202. 企業見解文献-37

Klein らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後成績を評価するため、後方視的解析を行った。Luminex 法にて DSA が確認された ABO 血液型適合生体腎移植症例 23 例を対象とした。IA 又は血漿交換+本薬による脱感作療法を行い、本薬は 375mg/m<sup>2</sup> を移植前直近の IA 又は血漿交換直後に 1 回静注した。免疫抑制療法は、ATG 又は BXM をはじめとした併用療法を行った。CDCXM 陽性は 11 例、CDCXM 陰性かつ酵素結合免疫吸着法 (enzyme-linked immunosorbent assay , ELISA) XM 陽性は 1 例で確認された。追跡期間中央値は 12 カ月 (範囲：3~41 カ月) であった。

移植前後の MFI 中央値は、HLA class I が 2,627 (範囲：1,050-19,008)、HLA class II が 4,798 (範囲：1,082~14,509) であり、移植時の MFI 中央値は、それぞれ 265 (範囲：0~1,199) 及び 600 (範囲：0~6,588) であった。移植 2 年後の生着率は 100% であった。急性細胞性拒絶反応及び急性抗体関連型変化の発現は各 1 例 (4%)、急性細胞性拒絶反応及び AMR の発現は 4 例で確認された。移植 360 日後に Luminex 法を実施した 14 例のうち、移植前の ELISA 法によるスクリーニングで抗 HLA 抗体が確認された 4 例で DSA 残存が確認され、うち 1 例は de novo DSA であった。これら 4 例全例が移植後 1 年以内に急性 AMR を発現し、うち 2 例は慢性 AMR 発現のため移植 750 日後と移植 810 日後に移植腎廃絶となった。de novo DSA が確認された 1 例は生着していた。移植前の CDC-PRA が 48% であり移植 360 日後に DSA 消失が確認された 1 例で、移植後 1 年以内に可逆性の急性 AMR を発現した。

尿路感染症 9 例 (39%)、細菌性肺炎 6 例 (26%)、血流感染 4 例 (17%)、CMV 感染 4 例が発現した。また、血漿中 BK ウイルス複製 (>104 copies/mL) が 3 例で確認されたが、BK ウイルス腎症の徴候はみられなかった。

6. Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K, et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. *Ann Transplant.* 2012; 17(4): 82-91. 企業見解文献-38

Al-Jedai らは、脱感作療法を行った後に移植を実施した高感作症例と透析を継続した症例における費用について後方視的解析を行った。抗 HLA 抗体かつ XM 陽性例 35 例 (Group A)、透析を行っている 49 例 (Group B) を対象とした。Group A の 35 例は、CDCXM 陽性 19 例を高リスク群、CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性 16 例を中リスク群に分けた。全例で本薬、IVIg、ATG による脱感作療法を行い、本薬は、500mg/body を移植 2 週前に 1 回静注した。高リスク群には IA 又は血漿交換を追加した。免疫抑制療法は、Tac、MMF、MP、PDN を用いた。年齢中央値は Group A が 47.0 歳、Group B が 49.5 歳であり、追跡期間はいずれも 2 年以上であった。

Group A で移植を施行した 25 例 (71.4%) のうち、移植 1 年以内に急性 AMR を発現した症例は 7 例であった。

7. Baek CH, Yang WS, Park KS, et al. Infectious risks and optimal strength of maintenance immunosuppressants in rituximab-treated kidney transplantation. *Nephron Extra.* 2012; 2(1): 66-75. 企業見解文献-39

Baek らは、本薬を投与した腎移植症例に対する移植後感染症リスクを評価するための後方視的試験を行った。HLA 感作又は ABOi 生体腎移植を施行した 80 例のうち、副作用や妊娠により免疫抑制剤の変更を行った 13 例を除く 67 例 (Group 1) と、脱感作療法を行わずに生体腎移植を施行した 87 例 (Group 2) を対象とした。Group 1 では、移植前より本薬、二重膜濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis, DFPP)、Tac、MMF、MP、血漿交換による脱感作療法を行った。本薬は、47 例 (FCXM 陽性症例含む) が 500mg/body、33 例が 200mg/body を移植 10~7 日前に 1 回静注した。免疫抑制療法は、Tac、MMF、MP、BXM を用いた。FCXM は、MFI $\geq$ 2.0 を陽性とした。年齢は Group A が 44.88 $\pm$ 11.65 歳、Group B が 42.72 $\pm$ 10.39 歳であり、平均追跡期間はそれぞれ 12.63 $\pm$ 7.59 カ月及び 11.10 $\pm$ 8.16 カ月であった。

生着率は、Group 1 で 98.5%、Group 2 で 100%であった (p=0.435)。1 例 (Group 1) で、移植後に発現した予想外の血管のねじれのため移植腎廃絶となった。超急性拒絶反応又は AMR の発現はみられなかった。急性細胞性拒絶反応は Group 1 で 3 例 (4.5%)、Group 2 で 8 例 (9.2%) に発現した (p=0.351)。慢性拒絶反応は、1 例 (Group 2) で発現した。移植 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、1 年後及び 2 年後の血清クレアチニン値は、両 Group で有意差はみられなかった。

感染症は、各 35 例 (52.2%、40.2%) に発現した (p=0.138)。発現例数が多かった感染症は、CMV 感染 (Group 1 : 11 例 (16.4%) /Group 2 : 5 例 (5.7%)、p=0.031)、BK ウイルス感染 (9 例 (13.4%) /7 例 (8.0%)、p=0.277)、尿路感染症 (6 例 (9.0%) /14 例 (16.1%)、

p=0.192)、肺炎 (6 例 (9.0%) / 1 例 (1.1%)、p=0.043)、敗血症 (4 例 (6.0%) / 2 例 (2.3%)、p=0.404) であり、CMV 感染症と肺炎は Group 1 において有意に発現頻度が高かった。その他、カンジダ感染、単純ヘルペスウイルス感染、腹腔内感染もみられたが、有意差はみられなかった。悪性腫瘍は、2 例 (Group 1) で発現した。1 例は、移植 8 ヶ月後に前胸壁に皮膚癌 (扁平上皮癌) を発現し、生検切除により除去された。もう 1 例は、移植後にカルシウム値上昇が認められ、超音波及び副甲状腺スキャンにより副甲状腺腺腫が疑われた。移植 5 ヶ月後に副甲状腺摘出術を施行し、摘出後に副甲状腺癌と診断された。3 例 (Group 1) で死亡が確認された。尿路性敗血症に関連した敗血症性ショックによる死亡 1 例、僧帽弁置換術を施行したにもかかわらずアスペルギルス性感染性心内膜炎のコントロール不良による死亡 1 例、肺炎は軽快したにもかかわらず原因不明の代謝性アシドーシスによる死亡 1 例であった。

8. Trivedi HL, Vanikar AV, Gumber MR, et al. Abrogation of antibodies improves outcome of renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 241-247. 企業見解文献 40

Trivedi らは、通常の免疫抑制療法を使用せずに移植前にドナー特異性輸血、末梢血幹細胞及びドナー脂肪性組織由来の間葉系幹細胞を用いる clonal stimulation deletion (CSD) を用いたプロトコールによる移植後成績を評価するための後方視的解析を行った。生体腎移植を施行した 54 例を対象とし、放射線照射したリンパ球を用いて CSD を行った 29 例を Group 1、ボルテゾミブを用いて CSD を行った 25 例を Group 2 に分けた。全例で移植前後に  $\gamma$ ATG、シクロホスファミドを投与し、本薬は  $375 \text{ mg/m}^2$  を移植後に 1 回静注した (投与時期不明)。また、Group 1 では移植後に IVIG、Group 2 では移植前後にボルテゾミブを追加した。免疫抑制剤は、Tac 又は CyA、MMF、PDN、MP を用いた。抗 HLA 抗体は LABScreen 法により MFI > 1,000 を陽性とした。平均年齢は  $28.7 \pm 8.4$  歳、平均追跡期間は Group 1 が  $3.28 \pm 0.12$  年、Group 2 が  $2.11 \pm 0.72$  年であった。

移植 2 年後の生存率及び生着率は、両 Group とともに 100% であった。拒絶反応を発現した症例は Group 1 で 7 例 (24.1% : AMR 3 例、AMR と細胞性拒絶反応発現 4 例)、Group 2 で 5 例 (20% : AMR 2 例、細胞性拒絶反応 1 例、AMR と細胞性拒絶反応発現 2 例) であったが、いずれも回復した。移植後に DSA 消失が確認され、拒絶反応も発現しなかった症例は、23 例 (Group 1 : 10 例 (34.5%)、Group 2 : 13 例 (52.0%))、拒絶反応は発現しなかったが DSA 上昇が確認された症例は、19 例 (12 例 (41.4%)、7 例 (28.0%))、移植後に DSA 上昇が確認され拒絶反応を発現した症例は、12 例 (Group 1 : 7 例 (24.1%)、Group 2 : 5 例 (20.0%)) であった。多変量解析の結果、全ての拒絶反応発現 (急性 AMR、急性細胞性拒絶反応、急性 AMR+細胞性拒絶反応) において 2 群間に有意差が認められ、Group 1 において成績は良かった ( $p < 0.0001$ )。

ドナー特異性輸血及び幹細胞投与に関する有害事象は発現しなかった。Group 1 において、4 例 (13.8%) で軽度の骨髄抑制が確認されたが、サイトカイン刺激により回復した。Group 2 において発現した有害事象は中等度で可逆性の下痢及び悪心 (Grade 1) であった。移植後に悪性腫瘍を発現した症例はいなかった。

9. Jordan SC, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Desensitizing the broadly human leukocyte antigen-sensitized patient awaiting deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44(1): 60-61. 企業見解文献-41

Jordan らは、献腎移植待機患者に対する脱感作療法の有効性を評価するための後方視的解析を行った。算出 PRA > 80% で DSA 陽性及び感作歴（移植歴、輸血及び/又は妊娠歴）を有する献腎移植待機症例で DFPP 及び本薬による脱感作療法を実施した 108 例を対象とした。本薬は、初回 IVIG 投与日を day1 とし 1g/body を day15 に 1 回静注した。

80 例（74%）で献腎移植を施行し、うち 42 例は移植時 FCXM 陽性であった。移植時に T-cell 及び B-cell FCXM 陰性が確認された 28 例（平均算出 PRA : 91）のうち、検体を回収できた 25 例全例において脱感作療法前の FCXM 陰性が確認された。19 例（24%）で AMR 又は細胞性拒絶反応が発現し、発現までの平均期間は移植後 109 日（範囲：3～535 日）であった。なお、細胞性拒絶反応を発現した 8 例は FCXM 陰性例であった。HLA ミスマッチ数が 0 であった 10 例（平均算出 PRA : 90）において、1 例で移植 101 日後に AMR が発現し、1 例で移植 404 日後に細胞性拒絶反応が発現した。ノンコンプライアンスのため、1 例が移植 139 日後に移植腎廃絶となった。同期間に移植を行った非脱感作群 190 例における AMR 発現率は 1% 未満であった。DSA 陽性かつ FCXM 陰性症例における AMR の発現頻度は低かった。

また、Lai らは、脱感作療法を行った献腎移植症例の移植後成績を評価するための後方視的解析を行った 企業見解文献-42。本薬及び IVIG による脱感作療法を実施した献腎移植待機症例 108 例を対象とした。本薬は、初回 IVIG 投与日を day1 とし、1g/body を day15 に 1 回静注した。

献腎移植を施行した症例は 80 例であった。移植時に FCXM 陽性であった症例 42 例（53%）のうち、19 例（24%）で AMR、細胞性拒絶反応、又は AMR+細胞性拒絶反応を発現した。拒絶反応の平均発現日数は移植後 109 日（範囲：3～535 日）であった。なお、7 例は移植 42 日以内での発現であった。また、2 例で移植 144 日後及び移植 249 日後に遅発性の拒絶反応を発現した。1 例は AMR 発現前に PCR 検査にて CMV が検出され、もう 1 例では AMR 診断時に CMV が検出された。移植時に FCXM 陽性であり AMR を発現した 1 例において、AMR 診断前（移植 535 日後）に PCR 検査にてパルボウイルス B19 が検出された。移植時に FCXM 陽性であった 1 例でノンコンプライアンスにより移植 139 日後に移植腎廃絶となった。移植時に FCXM 陰性であった 28 例（35%）のうち 8 例で細胞性拒絶反応が発現し、平均発現日数は移植後 58 日（範囲：15-773 日）であった。AMR は発現しなかった。HLA ミスマッチ数が 0 であった 10 例のうち、1 例で移植 101 日後に AMR を発現した。また、別の 1 例で移植 404 日後に細胞性拒絶反応を発現した。

10. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc*

Kahwaji らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後感染症発現リスクを評価するための後方視的解析を行った。本薬及び IVIG による脱感作療法を実施した HLA 感作症例又は ABOi 症例 170 例 (RIT 群) と、脱感作療法を実施しなかった ABO 適合症例 191 例 (non-RIT 群) を対象とした。ABOi 症例は 26 例であり、うち 6 例は HLA 感作例であった。本薬は、HLA 感作症例で IVIG を 1 ヶ月に 2 回投与する間に、1g/body を 1 回静注、ABOi 症例で移植 3 週前に 1g/body を 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、PDN、抗 IL-2 受容体拮抗薬を用いた。RIT 群 65 例 (38%) で T-cell FCXM 陽性が確認された。HLA 感作症例でデータを入手できた 142 例中 92 例 (65%) で DSA の存在が確認され、Class I 及び Class II 陽性 54 例、Class I 陽性 21 例、Class II 陽性 17 例であった。Luminex 法による DSA 強陽性 (MFI>10,000) が確認された症例は 21 例であった。年齢中央値は、RIT 群 47.5 (範囲: 36~57) 歳、non-RIT 群 53 (範囲: 42-63) 歳、追跡期間中央値は、それぞれ 403.5 日 (範囲: 283~653 日)、598 日 (範囲: 368~819 日) であった。RIT 群の 93 例 (54.7%) は PRA>80% であったが、non-RIT では全例が PRA≤80% であった。

生存率は、RIT 群 97.1% (165 例)、non-RIT 群 96.3% (183 例) であり (p=0.70)、生着率は、90.6% (154 例)、89.0% (170 例) であった (p=0.62)。拒絶反応は、RIT 群 47 例 (27.7%、AMR: 26 例、細胞性拒絶反応: 14 例、AMR+細胞性拒絶反応: 7 例)、36 例 (18.9%、うち 31 例は細胞性拒絶反応) で発現した (p=0.05)。拒絶反応発現までの平均期間は、RIT 群が移植後 143 日、non-RIT 群が移植後 281 日であり、RIT 群で有意に短かった (p=0.03)。単変量及び多変量解析の結果、本薬投与は感染症発現率に影響を示さなかった。また、PRA、追跡期間、拒絶反応等のいずれも感染症発現率の影響因子とはならなかった。

RIT 群 88 例 (51.8%) で 163 件、non-RIT 群 103 例 (53.9%) で 208 件の感染症が確認され (p=0.68)、移植後 3 ヶ月以内の発現が最も多かった。死亡例は RIT 群 5 例、non-RIT 群 7 例であった。感染症による死亡は、両群ともに各 2 例であり、細菌性感染症に起因する敗血症による死亡 2 例 (各群 1 例)、コクシジオイデス症による死亡 1 例 (RIT 群)、クリプトコッカス症関連による死亡 1 例 (non-RIT 群) であった。Non-RIT 群の 1 例で、EB ウイルス陰性の二次性 PTLD の発現が確認された。入院を要する重篤な感染症は、RIT 群 39 例 (23%) で 51 件、non-RIT 群 49 例 (26%) で 67 件確認された。敗血症の発現頻度は、10 件、24 件と non-RIT 群で有意に高く (p=0.04)、真菌性尿路感染症の発現頻度は、5 件、0 件と RIT 群で有意に高かった (p=0.03)。その他、腎盂腎炎、膿瘍、肺炎等が確認された。細菌性感染症は、RIT 群 59 例 (34.7%)、non-RIT 群 75 例 (39.1%) で発現 (p=0.27) し、感染症の中で最も発現頻度が高かった。また、細菌性感染症の 50% は尿路感染症であった。ウイルス性感染症は、RIT 群 37 例 (21.8%)、non-RIT 群 48 例 (25.1%) で発現した (p=0.45)。CMV 血症は 17 例 (10.0%)、29 例 (15.2%) で発現し (p=0.14)、BK ウイルス血症は 18 例 (10.6%)、11 例 (5.8%) で発現した (p=0.09)。ウイルス性感染症のうち重篤なものは non-RIT 群で発現頻度が高かった。B 型肝炎及び C

型肝炎に関する感染症及び多巣性白質脳症は発現しなかった。バルガンシクロビルを投与した CMV 血症症例のうち、CMV 感染症を発現した症例は、17 例 (10%)、22 例 (22%) と non-RIT 群で有意に高かった ( $p=0.01$ )。また、組織浸潤性の CMV 疾患を発現した症例は、RIT 群が 1 例、non-RIT 群が 13 例であった。RIT 群で最も多かったウイルス感染症は、BK ウイルスによるものであった。BK ウイルス関連腎症に至った症例は、RIT 群が 2 例、non-RIT 群が 1 例であり、BK ウイルス血症の 1 例は、治療介入なしで回復した。真菌性感染症は、各 10 例 (5.9%、5.2%) で発現した ( $p=0.46$ )。発現時期は移植後 6 ヶ月以内が最も多く、尿路感染症と口腔カンジダ症の発現頻度が高かった。

11. Amante AJ, Ejercito R. Management of highly sensitized patients: capitol medical center experience. *Transplant Proc.* 2008; 40(7): 2274-2280. 企業見解文献-44

Amante らは、脱感作療法を行った高感作献腎移植症例の移植後の成績を評価するため、後方視的解析を行った。抗 HLA-PRA 高値 (PRA>10%) を示した 33 例を対象とした。脱感作療法は、PRA が 10~30% の症例に対し本薬単独投与、PRA が 31~40% の症例で本薬+IVIG 投与、PRA が >40% の症例で本薬+IVIG +血漿交換を実施した。本薬は  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 回 (PRA が 10~30% の症例の 3 例のみ) 又は 3 回静注 (1 週間間隔) した。免疫抑制剤は、Tac、PDN、MMF (一部で ATG 又はキャンパスを併用) を用いた。平均年齢は  $41.8\pm 11$  歳 (範囲: 24~61 歳) であった。PRA>30% の症例は 27 例 (82%) であり、うち 6 例は PRA>70% であった。

脱感作療法により PRA が低下した症例は 31 例で、全例で腎移植を施行した。なお、残りの 2 例の脱感作療法後の PRA は 84.9% 及び 99.7% であり、1 例は移植歴を有する症例、もう 1 例は 10 回を超える輸血歴を有する症例であった。本薬投与前後の平均 PRA を比較した結果、Class I (投与前:  $22.5\pm 3.3$ /投与後:  $13.2\pm 2$ 、 $p=0.01$ ) 及び Class II ( $47.3\pm 5.4/24.8\pm 3.9$ 、 $p=0.01$ ) とともに投与後の平均 PRA 値は有意に低下した。本薬投与後 (R) 又は本薬+IVIG+血漿交換追加後 (RIP) の平均 PRA レベルを比較した結果、Class I (R:  $13.2\pm 2$ /RIP:  $5.6\pm 1.2$ 、 $p=0.01$ ) 及び Class II (R:  $24.8\pm 3.9$ /RIP:  $10.3\pm 1.9$ 、 $p=0.01$ ) とともに RIP 後において有意な低下がみられた。脱感作療法前と RIP 後の平均 PRA 値を比較した結果、Class I (脱感作療法前:  $22.5\pm 3.3$ /RIP 後:  $5.6\pm 1.2$ 、 $p=0.01$ ) 及び Class II (脱感作療法前:  $47.3\pm 5.4$ /RIP 後:  $10.3\pm 1.9$ 、 $p=0.01$ ) とともに RIP 後の平均 PRA 値が有意に低下した。移植 6 ヶ月後の腎生着率及び生存率は 100% であった。移植 2 ヶ月後に 1 例で拒絶反応の所見が確認された。

移植 6 ヶ月後に BK ウイルス感染症が 3 例に発現した。

12. Rostaing L, Maggioni S, Hecht C, et al. Efficacy and safety of tandem hemodialysis and immunoadsorption to desensitize kidney transplant candidates. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13 Suppl 1: 165-169. 企業見解文献-45

Rostaing らは、移植待機症例に対する血液透析及び IA の有効性及び安全性を評価す

るための後方視的解析を行った。ABOi 又は HLAi 生体腎移植症例 20 例 (ABOi : 14 例、ABOi+HLAi : 6 例) を対象とした。全例で本薬+血漿交換+IA による脱感作療法を実施した。ABOi+HLAi 症例には IVIG を追加投与し、DSA レベルにより IA の回数を変更した (MFI>10000 : 9 回、MFI<10000 : 6 回)。本薬は、ABOi 症例で 375 mg/m<sup>2</sup> を移植 30 日前に 1 回、ABOi+HLAi 症例で 375 mg/m<sup>2</sup> を移植 30 日前と 15 日前に 2 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、PDN、MMF を用いた。追跡期間は 2 年以上であった。

生存率は 100%、生着率は 90% であった。2 例で移植腎廃絶となった。1 例は、移植 1 日後に腎血管血栓症を発現し、移植腎摘出に至った。もう 1 例は、移植 2 日後に腎血管血栓症を発現し手術により回復したが、移植 10 日後に血栓性微小血管障害 (血小板減少、分裂赤血球性貧血) を発現した。腎生検の結果、急性液性/血管性拒絶反応が確認され (抗 A 抗 B 血液型抗体価は 4 倍以下)、治療により回復傾向を認めたが、徐々に腎機能が悪化し、移植 15 ヶ月後に透析を再開した。2 例で移植 10 日後と移植 15 日後に急性細胞性拒絶反応を発現したが、治療により回復した。1 例で移植 10 日後に急性液性/血管性拒絶反応を発現し、本薬を含む治療により回復した。

13. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation*. 2013; 95(6): 852-858. 企業見解文献  
-46

Vo らは、高感作症例に対する脱感作療法の有効性及び移植後成績を評価するための後方視的解析を行った。DSA 陽性 (PRA>80%) 症例のうち IVIG+本薬による脱感作療法を実施した 207 例 (生体腎移植 56 例/献腎移植 151 例) を対象とした。本薬は、初回 IVIG 投与日を day1 とし、1g/body を day15 に 1 回静注した。平均追跡期間は 30±17 ヶ月であった。

腎移植を施行した症例は 146 例 (生体腎移植 : 45 例 (80%)、献腎移植 : 101 例 (67%)) であった。腎移植を施行できなかった 61 例のうち、44 例 (72%) は、移植歴を有する症例であった。移植 48 ヶ月後の生存率は、生体腎移植症例 100%、献腎移植症例 95% であった。移植 48 ヶ月後の生着率は、生体腎移植症例 95%、献腎移植症例 87.5% であった。急性拒絶反応は 42 例 (29%) で発現した。32 例が C4d 陽性 AMR、10 例が C4d 陰性急性細胞性拒絶反応であった。11 例 (8%) で移植腎廃絶となり、8 例は急性拒絶反応による廃絶、うち 5 例は AMR によるものであった。

移植施行例で 5 例が死亡した。うち 1 例は拒絶反応により廃絶となった症例であった。また、移植を施行しなかった 61 例のうち、2 例が死亡した。発現した有害事象は、過去に報告された事象と同様であった。

14. Huh KH, Kim BS, Yang J, et al. Kidney transplantation after desensitization in sensitized patients: a Korean National Audit. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(5): 1549-1557. 企業見解文献-47

Huh らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後成績を評価するための後方視

的試験を行った。CDCXM 又は FCXM 陽性又は DSA 陽性の生体腎移植症例 86 例を対象とした。DSA は、ELISA 法 (50.8%) 又は Luminex 法 (47.7%) により確認した。ELISA 法では Lambda Antigen Tray における吸光度が positive control 値の 20% を超えた場合、及び GTI Quick ID における吸光度が negative control 値の 2 倍であった場合を DSA 陽性とした。Luminex 法では、MFI>1,000 を DSA 陽性とした。脱感作療法として、全例で血漿交換を行い、51 例 (59.3%) で IVIG を追加した。本薬は 58 例 (67.4%) に 1 回 (41 例、47.4%) 又は 2 回 (17 例、19.8%) 静注した (投与量及び投与時期不明)。免疫抑制剤は、Tac、ミコフェノレート、PSL、抗 CD25 抗体、ATG 又は OKT-3 を用いた。平均年齢は 43.3±11.6 歳、追跡期間中央値は 744.5 日 (範囲：9～3529 日) であった。

CDCXM 陽性は 31 例 (36%)、CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性は 47 例 (53.5%) であった。DSA は 33 例 (50.8%) で検出され、そのうち 7 例 (8.1%) は CDCXM 及び FCXM いずれも陰性であった。86 例中 1 例 (1.2%) が移植歴及び早期の拒絶反応既往歴を有する PRA 高値 (DSA 陰性) の症例であった。

1 年生着率は 97.7%、3 年生着率は 93.8% であった。3 年生存率は 98% であった。急性拒絶反応は 18 例 (20.9%) で発現し、急性細胞性拒絶反応が 8 例 (9.3%)、急性 AMR が 2 例 (2.3%)、急性細胞性拒絶反応+急性 AMR が 2 例 (2.3%)、臨床所見のみが 6 例 (7.0%) であった。15 例は治療により回復した。急性拒絶反応の発現時期中央値は、15.5 日 (範囲：3～3529 日) であった。拒絶反応を発現しなかった症例の割合は、移植 1 年後で 80.8%、3 年後で 76.0% であった。急性拒絶反応を発現した 18 例と発現しなかった 68 例で比較すると、DSA (拒絶あり 83.3%/拒絶なし 43.4%、 $p=0.013$ ) 及び PRA II ( $43.3\pm 34.4$  /  $14.0\pm 28.6$ 、 $p=0.002$ ) が急性拒絶反応を発現した症例で有意に高かった。CDCXM 陽性及び CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性例による拒絶反応発現率に有意差はみられなかった。T-cell CDCXM 陽性例は B-cell CDCXM 陽性例と比較して、拒絶反応を発現していない症例の割合が有意に高く ( $p=0.045$ )、DSA 陰性例においても DSA 陽性例と比較して同様に高かった ( $p=0.015$ )。また、移植 12 ヶ月後の平均 eGFR 値 ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) は、CDCXM 陽性例 ( $58.0\pm 16.0$ ) が FCXM 陽性例 ( $69.9\pm 15.9$ ) に比べて有意に低かった ( $p=0.010$ )。同様に、DSA 陽性例 ( $62.0\pm 14.0$ ) は DSA 陰性例 ( $77.5\pm 18.5$ ) に比べて有意に低かった ( $p=0.006$ )。4 例 (4.7%) で移植腎廃絶となり、拒絶反応による廃絶 3 例、BK ウイルス腎症による廃絶 1 例であった。DSA 陽性例における廃絶率は高い傾向にあったが ( $p=0.083$ )、CDCXM 陽性例及び CDCXM 陰性かつ FCXM 陽性例における廃絶率に相違はみられなかった ( $p=0.912$ )。

敗血症により 1 例が死亡した。感染症は 13 例 (15.1%) に発現し、CMV 疾患 3 例、BK ウイルス腎症 2 例、肺炎 3 例、水痘 3 例、帯状疱疹 2 例であった。なお、本薬、IVIG、ポリクローナル抗体に関連した感染症は発現しなかった。外科治療を要する出血が 4 例 (4.7%) に発現した。

15. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation*. 2010; 89(11): 1403-1410. 企業見解文献-48

Loupy らは、高感作症例に対する脱感作療法による献腎移植後成績を評価するための後方視的解析を行った。ABO 血液型適合献腎移植を施行した 806 例のうち、DSA 陽性であった 54 例 (6.7%) を対象とした。脱感作療法として IVIG 投与のみ実施した 36 例を Group 1、IVIG+本薬+血漿交換を実施した 18 例を Group 2 とした。本薬は、原則として  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を移植 4 日後に 1 回静注し、CD19 陽性細胞数により移植 21 日後以降に追加した。免疫抑制剤は、CyA 又は Tac、MMF、PDN、ATG 又は BXM を用いた。DSA は Luminex 法により確認し、MFI>300 を DSA 陽性とした。年齢は Group 1 が  $46\pm 12$  歳、Group 2 が  $45\pm 12$  歳、平均追跡期間はそれぞれ  $35.4\pm 17$  日と  $19.5\pm 9.3$  日であった。Class I 又は Class II MFImax 値は、Peak 時で Group 1 が  $8747\pm 779$ 、Group 2 が  $8837\pm 1198$ 、移植時がそれぞれ  $5314\pm 807$  と  $5150\pm 1477$  であった。

1 例あたりの本薬累積投与量は  $1000\pm 400\text{mg}$  であった。初回投与までの平均日数は  $5.1\pm 3.8$  日、2 回目投与までの平均日数は  $25.2\pm 13.4$  日であった。移植時に XM 陽性は、Class I が 15 例 (41.7%)、Class II が 7 例 (38.9%) に確認され、DSA 陽性が確認された症例は、Class I が 26 例/27 例 (96.2%)、Class II が 14 例/14 例 (100%) であった。

移植 3 ヶ月後の平均 eGFR 値 ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) は、Group I が  $47.5\pm 15.7$ 、Group II が  $63.9\pm 15.8$  であり ( $p=0.001$ )、移植 1 年後の平均 eGFR 値は、それぞれ  $43.1\pm 16.2$  と  $53.8\pm 15.6$  であった ( $p=0.04$ )。

移植 1 年後の蛋白尿発現率は、Group I が  $0.30\pm 0.34\text{g}/\text{L}$ 、Group II が  $0.10\pm 0.08\text{g}/\text{L}$  であった ( $p=0.05$ )。急性 AMR は 10 例 (7 例、3 例) に発現した。Group I の 7 例は移植 8、38、58、60、108、235 及び 1,055 日後に発現し、Group II の 3 例では移植 8、61 及び 183 日後に発現した。6 例 (Group I : 4 例、Group II : 2 例) で移植腎廃絶となり、移植から 3 年後及び 4 年後に発現した慢性拒絶反応による廃絶は 4 例 (Group I : 3 例、Group II : 1 例)、動脈血栓症による廃絶 1 例 (Group I)、自己免疫性腎症の再発による廃絶 1 例 (Group II) であった。移植 3 ヶ月後に実施した生検の結果、C4d スコア、IF/TA スコア及び移植腎糸球体症の割合は、Group II と比較して Group I で高い傾向にあった。慢性 AMR 発現率は、移植 3 ヶ月後 (Group I が 8 例/30 例 (27%)、Group II が 0 例/15 例 (0%)、 $p=0.02$ ) 及び移植 1 年後 (それぞれ 12 例/29 例 (41.3%) と 2 例/14 例 (13.3%)、 $p=0.03$ ) とともに Group I で有意に高かった。無症候性の AMR 発現率は、移植 3 ヶ月後 (Group I が 13 例/30 例 (43.3%)、Group II が 1 例/15 例 (6.6%)、 $p=0.04$ ) 及び移植 1 年後 (それぞれ 13 例/29 例 (44.8%) と 1 例/14 例 (7.1%)、 $p=0.02$ ) とともに Group I において有意に高かった。移植 3 ヶ月に DSA が確認された症例は、Group I が 22 例/26 例 (84.6%)、Group II が 5 例/12 例 (41.7%) であり ( $p<0.01$ )、移植 1 年後の DSA 陽性例は、それぞれ 21 例/28 例 (75%) と 4 例/14 例 (28.5%) であった ( $p<0.01$ )。移植 3 ヶ月後の Class II MFImax は Group II ( $354\pm 315$ ) と比べて Group I ( $2269\pm 569$ ) で有意に高く ( $p=0.02$ )、移植 1 年後においても Group I で高い傾向にあった ( $2918\pm 533$  と  $299\pm 168$ 、 $p=0.06$ )。移植 3 ヶ月後及び移植 1 年後の Class I MFImax 値は、両 Group ともに差はみられなかった。移植日から移植 1 年後までに MFImax 値が低下した症例は、Group I で  $44\pm 13\%$ 、Group II で  $80\pm 8\%$  であった ( $p=0.02$ )。

死亡例は各 Group 1 例ずつであった。Group I の 1 例は敗血症による死亡、Group II の 1 例は、廃絶後に発現した大脳出血による死亡であった。重篤な感染症は 29 例 (54%) に 32 件発現し、両 Group における発現率に差はみられなかった。ウイルス性感染症は 8 例に発現し、CMV 感染 3 例、BK ウイルス腎症 3 例、腎症を伴わない BK ウイルス血症 2 例であった。細菌性感染症は 24 件発現し、腎盂腎炎 13 件、間質性肺炎 7 件 (うち 1 件で結核を併発、もう 1 件でカリニ肺炎を併発)、細菌性大腸炎 2 件、創感染 2 件であった。敗血症性ショックは 6 例 (11%) で発現し、うち 4 例は AMR の臨床所見が確認されたことから本薬を含む AMR 治療を行った症例であった。発現時期は、移植後 6 ヶ月以内が 3 例、移植 2 年後が 1 例、2 例は移植 2 年後以降であった。1 例で子宮頸癌を発現したが、外科的処置により治療した。

16. Jung CW, Park KT, Jun H, et al. A single-center experience of overseas kidney transplant for immunologically high-risk patients. *Exp Clin Transplant*. 2015; 13 Suppl 1: 251-255. 企業見解文献-49

Jung らは、高感作症例に対する脱感作療法による移植後成績を評価するための後方視的解析を行った。生体腎移植を施行した 33 例を対象とし、PRA $\geq$ 50%、HLA ミスマッチ数 4 つ以上、ABOi 症例のいずれか 1 つ以上に該当する 22 例 (66.7%) をハイリスク群とした。脱感作療法は、IVIG+本薬+血漿交換を組み合わせて実施し、本薬は、ABOi 症例の全例 (9 例) 及びハイリスク群の一部に静注した (投与時期、投与回数、投与量不明)。免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitor, CNI)、代謝拮抗薬、PSL、ATG 又は BXM を用いた。DSA は Luminex 法により確認した。年齢は 38.8 $\pm$ 10.5 歳、平均追跡期間は 12.87 $\pm$ 11.7 ヶ月であった。12 例が PRA $\geq$ 50%であった。

1 例で移植腎機能の遅延が認められた。ABOi 症例の移植 1、6 及び 12 ヶ月後の平均 eGFR 値 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は、それぞれ 79.2 $\pm$ 38.1、67.8 $\pm$ 20.9、62.1 $\pm$ 27.4 であり、短期成績は ABO 血液型適合移植例と同様であった。ハイリスク群の移植 1、6 及び 12 ヶ月後の平均 eGFR 値 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は、それぞれ 85.4 $\pm$ 30.3、68.7 $\pm$ 16.8、63.2 $\pm$ 22.5 であった。急性腎機能障害又は腎機能障害の疑いがみられた 5 例で腎生検を実施した結果、急性尿細管壊死が 1 例、急性拒絶反応が 4 例で確認された。ボーダーライン急性細胞性拒絶反応は 2 例、ボーダーライン急性 AMR が 2 例で確認された。重篤な急性 AMR は 2 例で発現し、1 例は PRA I/II $>$ 50%の症例で移植 17 ヶ月後に発現し、もう 1 例は ABOi 症例で移植 3 週間後に発現した。2 例とも治療により腎機能は回復傾向にあったが、慢性活動性 AMR を発現し移植腎廃絶となった。

CMV 感染症、CNI 毒性、BK ウイルス血症は各 1 例に発現した。

17. 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-50

Scemla らは、本薬を投与した高感作症例に対する感染症発現リスクを評価するための後方視的解析を行った。脱感作療法又は AMR の治療として本薬を投与した 38 例（本薬群）及び DSA 陽性歴を有し本薬を投与しなかった 26 例（Control 群）を対象とした。また、本薬群 38 例のうち、移植時 DSA 陽性かつ脱感作療法に本薬を投与した症例は 22 例、AMR の治療として投与した症例は 16 例であった。脱感作療法は、IVIG+本薬+血漿交換を組み合わせ、本薬は、 $375\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 週間に 1 回ずつ CD19 陽性細胞数が  $5/\text{mm}^3$  未満となるまで静注し、平均投与回数は、 $1.4\pm 0.7$  回であった。免疫抑制剤は、Tac 又は CyA、MMF、PDN、BXM 又は ATG を用いた。DSA は Luminex 法により確認した。

年齢は、本薬群  $44\pm 10.8$  歳、Control 群  $47.1\pm 10.8$  歳であり、追跡期間は、 $764\pm 345$  日、 $1037\pm 491$  日であった。献腎移植例は、それぞれ 34 例（89.5%）、26 例（100%）であり移植前の HLA 免疫化割合は、64%、59%であった。

献腎移植症例の生着率は 87.5%であり、本薬群は 89.5%（34 例）、Control 群は 84.6%（22 例）であった。8 例が移植腎廃絶となり、うち 5 例は急性拒絶反応に起因した廃絶であった。両群における全リンパ球数及び好中球数は同等であった。末梢血 CD19 陽性細胞数は本薬投与後に枯渇状態となり、追跡期間終了時においても標準値へ回復しなかった（ $5.9\pm 14/\mu\text{L}$ ）。また、本薬は末梢血 CD4 陽性細胞数へ影響しなかった。血清 IgG 値は全測定期間において両群ともに標準範囲内であった。移植 3 ヶ月後の平均血清クレアチニン値は、感染症非発現例（ $143\pm 59\mu\text{mol}/\text{L}$ ）と比べて感染症発現例（ $118\pm 39\mu\text{mol}/\text{L}$ ）で有意に低かった（ $p=0.04$ ）。移植 12 ヶ月後においても同様に感染症発現例で有意に低かった（発現例： $118\pm 41\mu\text{mol}/\text{L}$ 、非発現例： $149\pm 57\mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $p=0.02$ ）。拒絶反応は感染症発現例 16 例（41%）、感染症非発現例 8 例（32%）に発現したが、有意差はみられなかった。

本薬群 21 例（53.8%）、Control 群 18 例（72%）の計 39 例で 84 件の感染症が発現した。両群における細菌性、ウイルス性、真菌性感染症の発現率に差は認められず、いずれの群においても細菌性感染症発現が多い傾向にあった（本薬群 18 例、Control 群 15 例）。細菌性感染症では、敗血症、尿路感染症、肺炎の発現率が高かった。ウイルス性感染症は、両群ともに 4 例ずつの症例に発現し、BK ウイルス腎症は 5 例で発現した。B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus, HBV）又は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus, HCV）に関する臨床症状又はウイルス学的な悪化は認められなかった。真菌性感染症は、本薬群 3 例（7.9%）、Control 群 2 例（7.7%）で発現し、ほとんどがニューモシスティス感染症（本薬群 3 例、Control 群 1 例）であった。多くは、トリメトプリム・スルファメトキサゾールによる予防投与を中止した後の発現であった。患者背景及び本薬投与の有無について感染症発現との関連性は認められなかった。

4 例が追跡期間中に死亡し、3 例は感染症（腹膜炎、肺炎及び敗血症が各 1 例）による死亡であった。感染症以外の合併症は 27 例（本薬群 17 例、Control 群 10 例）で発現した。手術に関連する合併症が 21 例、循環器系疾患が 9 例、悪性腫瘍が 4 例であり、いずれも 2 群間の発現率に有意差はみられなかった。本薬群の 2 例で HHV8 複製に起因したカポジ肉腫が発現した。

### 3) 症例報告

1. Munoz AS, Rioveros AA, Cabanayan-Casasola CB, et al. Rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2008; 40(7): 2218-2221. 企業見解文献-51

PRA > 30% であり、妊娠歴 3 回以上、又は XM 陽性歴のある 7 例を対象とした症例報告。7 例中 1 例が 17 歳であった。本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を移植 1 日前に 1 回静注し、免疫抑制剤は、Tac 又は CyA、MMF 又はミコフェノール酸ナトリウム、PDN、アレムツズマブを用いた。本症例は 2 回の移植歴を有し、移植前 PRA 値は Class I 82%、Class II 100% であったが、移植前 DSA は陰性であり XM 陽性歴も無かった。急性 AMR の発現は認められなかった。本薬の投与中、投与後に副作用は認められず、試験期間中に感染症は認められなかった。

2. Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, et al. Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2012; 93(1): 87-92. 企業見解文献-52

ABOi 移植症例 19 例を対象とした症例報告。19 例中 3 例が PRA50%以上の HLA 陽性例 (XM は陰性) であった。IA+血漿交換療法+IVIG による脱感作療法を施行し、本薬は 375mg/m<sup>2</sup> を移植 30 日前に 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、PSL、BXM を用いた。年齢範囲は 19~69 歳であった (小児例数不明)。観察期間中央値 40 ヶ月時点において、生存率及び生着率はともに 100%であった。HLA 陽性例の 3 例に、拒絶反応は認められなかった。

3. Pradhan M, Raffaelli RM, Lind C, et al. Successful deceased donor renal transplant in a sensitized pediatric recipient with the use of plasmapheresis. *Pediatr Transplant.* 2008; 12(6): 711-716. 企業見解文献-53

高感作献腎移植症例 1 例 (11 歳) を対象とした症例報告。血漿交換療法+IVIG による脱感作療法を施行し、本薬は 375mg/m<sup>2</sup> を献腎ドナー待機中の移植 4 ヶ月前に 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP、ATG を用いた。本症例は、移植歴及び輸血歴を有する高感作症例であったが、脱感作療法により移植時 PRA0%、FCXM 陰性となり、献腎移植を施行した。移植後、抗 HLA 抗体価の上昇は認められたが、17 ヶ月後の時点で腎機能は正常であり、急性拒絶反応も認められなかった。

以下、参考として成人データを示す。

文献番号	背景情報	脱感作・免疫抑制	本薬用法・用量	有効性	安全性
54	CDCXM 陰性、HLAFCXM 陽性の生	PSL、Tac、MMF を移植 10 日前から投与した。DFPP を 4 回施行し、その後	移植 1 ヶ月前に 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回静注。	移植 61 日後にクレアチニン値の上昇が認められたため、生検を行ったが、拒絶反応の兆候は認められ	カンピロバクター性の下痢及び膀胱炎を認めた。

	体腎移植 1 例	IVIG を投与した。移植直前に MP、BXM を投与し、BXM は初回投与 4 日後にも同量投与した。		なかった。移植 4 カ月後においても、クレアチニン値は安定しており、DSA 量も上昇せず、追加の DFPP を必要としなかった。	
55	MFI > 1500 の DSA 存在下で、肝腎同時移植（肝臓は 6 回目、腎臓は 2 回目）を行った 1 例	移植日及び移植 2 日後に ATG を投与した。免疫抑制目的で Tac 及びステロイドを投与した。	移植 5 日後に 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回静注。	移植後、抗体価の下がらない抗ドナー抗体が認められたことから、本薬を追加投与し、血漿交換を行った。本薬及び血漿交換は、抗 HLA 抗体の減少には効果がなかったが、末梢血 B 細胞数は 0.5% 未満に減少した。移植 2 週後に胆汁うっ滞及び胆管壊死を認め、AMR が疑われた。HLA 抗体価の上昇、治療抵抗性により、移植 4 週後に脾摘を行い、HLA 抗体価は減少したが、その 1 週後には細胞性拒絶反応を肝臓で発現し、IVIG、血漿交換、エベロリムスにより治療した。腎臓はクレアチニン < 1 mg/dL まで回復した。移植 10 週後に再度抗 HLA 抗体が認められ、腎臓、肝臓共に急性細胞性拒絶反応が疑われたため、ボルテゾミブ及び血漿交換で治療した。その後も抗体価が上昇することはあったが、AMR は発現せず、移植 4 年後においても腎臓、肝臓共に正常な機能を保ちながら生存していた。	移植 1 年後以降に胃腸出血及び胃腸炎を認め、入院した。
56	AHG-CDC 又は FCXM により陽性と判断されるか、又は PRA80% 以上の高感作症例 7 例	移植前に血漿交換及び IVIG (100 mg/kg) を投与した。免疫抑制療法は移植 14 日前から Tac、MMF、PDN を投与した。導入療法として BXM を移植日及び移植 4 日後に投与した。	7 例中 6 例で移植 14 日前に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	XM 陽性であった 6 例は、移植時には脱感作療法により XM 陰性となっていた。移植前 PRA ≥ 80% であった 1 例も、PRA レベルは低下していた。平均観察期間 33.2 ± 5.4 カ月において、急性拒絶反応は認められておらず、生存率、生着率は共に 100% であった。	本薬の投与による副作用は認められなかった。1 例で手術部位出血を認めたが、再手術により回復した。2 例で尿路感染症、1 例で敗血症を認めたが、いずれもコントロール可能であった。移植 12 カ月後に BK ウイルス血症を 1 例で認めたが、移植腎機能に問題はなく、ウイルス血症は Tac の減少によりコントロール可能であった。CMV 感染症は全例で認められていない。
57	生体腎移植を行った高感作症例 7 例。7 例中 2 例はクラス I、クラス II ともに PRA 高値であった。PRA 平均値はクラス I が 31%、クラ	移植 3 日前から Tac、MMF の投与を開始。導入療法として、移植後 3 日間、ATG を投与した。	全例で移植前日に 600 mg (375mg/m <sup>2</sup> ) を静注。	7～12 カ月後時点において、全例で腎機能を正常に保っている。急性拒絶反応は移植 7 日後に 1 例、移植 13 日後に 1 例認められた。	周術期に外傷性、尿管性、呼吸器性の感染症は認められなかった。移植 4 カ月後に 1 例で肺アスペルギルス感染を認めたが、アムホテリシン B により回復した。

	ス II が 51% であった。				
58	高感作症例 17 例	IVIG を 2 回、アレムツズマブ又はダクリズマブを導入療法として投与。免疫抑制療法として Tac、MMF、PDN を投与した。	移植前の IVIG の 2 回投与の間に 1 g/回を 1 回静注。(14 例に対して移植を実施。8 例に対して脱感作療法で 1 回静注、6 例に拒絶反応治療目的で 1~2 回追加)	本薬を 1 回のみ投与した 8 例中 5 例で移植 2~3 ヶ月後に CD19 陽性細胞数の回復を認めたが、残りの 3 例は低値を維持していた。	移植を行った 14 例において、CMV 感染は認められなかった。その他のウイルス感染症は、移植 4 ヶ月後に 2 例で認められた。1 例は EBV 及び BKV 感染を認め、もう 1 例は B19 陽性であった。いずれも抗ウイルス剤の投与により、2~3 ヶ月後には陰性化した。
59	生体腎移植を施行した PRA 高値の高感作症例 7 例(クラス I 及びクラス II が高値 3 例、クラス I が高値 2 例、クラス II が高値 2 例)	IA を 2~10 回施行した。導入療法として ALG を投与した。免疫抑制療法は Tac 又は CyA、MMF、MP を投与した。	移植日に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	急性拒絶反応は 3 例で、それぞれ移植 8 日後、10 日後、14 日後に認められたが、いずれも治療により回復した。	—
60	献腎移植を行った XM 陽性の 2 例	Tac、MMF、MP、IL-2R 抗体を投与した。	375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回、移植前の血漿交換により CDCXM が陰性になった直後に静注。	1 例目は移植 3 日後及び 8 日後の生検で急性拒絶反応を認め、AMR の基準を満たしていたため、血漿交換により治療した。その他に、拒絶反応を 2 回発現し、いずれも MP で治療し、移植 27 ヶ月後時点において移植腎機能は正常であった。 2 例目は、移植 13 日後及び、24 日後の生検で急性拒絶反応を認めたが、細胞性であり、MP による治療で回復した。その後拒絶反応の発現はなく、移植 21 ヶ月後時点で移植腎機能は正常であった。	—
61	FCXM 陽性例 16 例	IVIG を 2 回、アレムツズマブを導入療法として投与。免疫抑制療法は Tac、MMF、PDN を投与した。	1 g/回を移植前の 2 回の IVIG 投与の間に 2 回静注。	脱感作療法を行った 16 例中 6 例で XM 陰性 (MCS < 50) となった。残りのうちの 5 例は MCS が 78 から 192 であり、これらの 2 群では AMR を発現しなかった。残りの 5 例は MCS が 242 から 267 であり、これらのうち 3 例で AMR を認めた。1 年生存率は 100%、生着率は 94% であった。	—
62	HBs 抗原陽性ドナーから陰性レシピエントの腎移植 4 例中、2 例が DSA 陽性。	IVIG、血漿交換、BXN による導入療法、Tac、MMF、CS による免疫抑制療法を施行した。	詳細な記述なし	4 例中 1 例で急性拒絶反応を認めたが、治療により回復した。	全例で肝機能検査値の上昇は認められなかったが、全例で HBcIgG の陽性化が認められた。
63	CDCXM 陰	MMF、Tac、PSL を移	200 mg を移植	1 例で移植時に比較して 1	—

	性、クラス I 又は II の PRA 陽性、かつ DSA 陽性 (MFI >1000) の 5 例	植 6 日前から、血漿交換を 2 回、IVIG を 2 回投与。移植日及び移植 4 日後に BXM を投与した	前日に静注。	カ月後に DSA が上昇したが、急性拒絶反応は発現しなかった。他の 4 例は移植後 1 カ月間 DSA は減少していたが、急性 AMR 及び急性細胞性拒絶反応と AMR の混合型をそれぞれ 1 例認めた。移植 1 年後時点において、全例で腎機能は正常であった。	
64	CDCXM 又は FCXM 陽性 (2 例)、又は移植歴があり、PRA $\geq$ 50% (12 例) の高感作症例 14 例	ATG による導入療法を行った。移植 7 日前から Tac、MMF、MP を投与した。	14 例中 2 例で移植 7 日前と 1 日前に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	本薬を投与した 2 例では、末梢血中 CD19 陽性細胞数が減少した。14 例中 4 例で急性拒絶反応を認め、そのうち 2 例が AMR であった。生存率は 100% であった。	—
65	CDCXM 又は FCXM 陽性 (6 例)、又は移植歴があり、PRA $\geq$ 50% (4 例) の高感作症例 10 例	移植 14 日前から血漿交換、IVIG を開始、移植 7 日前から Tac、MMF、MP による免疫抑制療法を開始した。移植当日と 4 日後に BXM を投与した。	10 例中 2 例で移植 7 日前と 1 日前に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	本薬を投与した 2 例は、XM 陰性にはならなかったが、PRA は減少し、DSA は検出されなくなった。末梢血中 CD19 陽性細胞数も減少していた。10 例中 2 例で急性拒絶反応を認めたが、いずれも本薬非投与例であった。	本薬の投与に関連する副作用は認められなかった。10 例中 1 例で、移植 6 カ月後に BK ウイルス血症を認めたが、コントロール可能であった。CMV 感染症は認められなかった。
66	XM 陽性の 5 例及び、DSA を有する 2 例の計 7 例	移植 18 日前から MMF 及び Tac を投与した。移植 16 日前から血漿交換及び IVIG を施行した。MP は移植時より投与した。3 例で移植日及び 4 日後に BXM を投与した。	5 例で移植 19 日前及び 1 日前に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	全例で移植腎機能を維持し生存。AMR は本薬を投与した 1 例に認められたが、治療により回復した。	本薬に関連した有害事象は認められなかった。創傷感染が 1 例に認められたが、コントロール可能であった。
67	XM 陽性歴のある 3 例	ATG、IVIG、Tac、MMF、PDN を投与した。	移植前に 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回又は 2 回静注。	移植 6 日後 (症例 1)、8 カ月後 (症例 2)、10 日後及び 10 カ月後 (症例 3) にそれぞれ AMR を発現した。症例 1 と症例 3 で移植腎の廃絶を認めた。	—
20 英国 ガイド ライン の引用 文献番 号 90	CDCXM 陽性の 14 例	血漿交換、IVIG により抗体価を減少させ、移植時に脾摘を行った。ATG により導入療法、移植 4 日前から MMF、移植後から Tac、CS を投与した。	移植 4 日後に 375 mg/m <sup>2</sup> を静注。	観察期間平均値 448 日時点において、14 例中 12 例 (86%) が生存している。1 例は移植 201 日後に事故死し、もう 1 例は AMR 後に移植腎を廃絶し、その後死亡した。別の 1 例は慢性腎症により移植腎を廃絶した。他の 11 例 (79%) は腎機能を維持していた。14 例中 6 例で AMR を認めた。そのうち 2 例 (14%) が臨床的に AMR と判定され、残りの 4 例 (29%) は生検のみにより AMR と診断された。AMR は移植後 14 日以内に認められた。臨床的 AMR を認めた 2 例は、いずれも腎廃絶に至った。	拒絶反応以外に、14 例中 3 例で合併症を認めた。1 例は AMR の治療中に尿性敗血症、横隔膜下膿瘍、創傷感染を認めた。2 例目及び 3 例目は生検で AMR と診断され、その治療中に合併症を認め、2 例目は CMV 肺炎及び呼吸不全、3 例目はノカルジア肺感染を認めた。いずれも治療により回復した。
21 英国 ガイド ドラ	CDCXM 陽性の 12 例	血漿交換、IVIG により移植前に抗体価を減少させた。移植時に脾摘を施行した。	移植前に 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回静注 (投与時期不明)。	全例で、脱感作療法後に CDCXM 陰性となり、移植 4 カ月後まで陰性を維持していたが、DSA は多く	—

イン の引 用文 献番 号 91		移植後は ATG、Tac、 MMF、PDN を投与し た。		の症例で陽性であった。 4 例 (33%) で AMR を認 めたが、全例で治療により 回復した。超急性拒絶反応 は全例で認められなかつ た。	
------------------------------	--	-------------------------------------	--	--	--

<日本における臨床試験等※>

1) 前方視的試験

なし。

2) 後方視的試験

1. Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Changes in anti-HLA antibody titers more than 1 year after desensitization therapy with rituximab in living-donor kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 2010; 23(4): 220-223. 企業見解文献-68

Takagi らは、本薬を用いた脱感作療法を実施した高感作症例における抗 HLA 抗体価の変化を評価するための後方視的解析を行った。腎移植を施行した 165 例のうち 48 例が DSA 陽性であり、移植前後の抗 HLA 抗体価が追跡可能であった 35 例 (ABOi 症例 10 例含む) を対象とした。35 例のうち小児は 2 例 (いずれも 19 歳) であった。DFPP、本薬による脱感作療法を実施し、本薬は 200 mg/body 又は 500 mg/body (いずれかは不明) を移植 7 日前に静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP、BXM を用いた。DSA は Luminex 法により測定した。定量解析は MESF 法を用いて実施し、MESF>3000 を DSA 及び非 DSA 陽性とした。FCXM は 2 例とも陰性であった。

小児の 1 例目は、移植前の抗 HLA Class I 抗体が陽性であったが、移植 1 年後に de novo DSA 抗体 (Class II) が確認された。AMR を発現したが移植腎の廃絶には至らなかった。2 例目は、移植前抗 HLA Class I 及び Class II 抗体陽性の症例であったが、移植後はいずれも消失した。De novo DSA 抗体の発現も確認されず、拒絶反応は発現しなかった。

以下、参考として成人データを示す。

1. Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches. *Hum Immunol.* 2013; 74(9): 1111-1118. 企業見解文献-69

Yamanaga らは、DSA 陽性症例に対する移植後 1 年以内の慢性 AMR 発現頻度を評価するための後方視的試験を行った。生体腎移植症例 321 例を対象とし、DSA 陽性 26 例 (HLA-i 群) と DSA 陰性 295 例 (ABO-Id/C 群: 207 例、ABO-i 群: 88 例) に分けた。脱感作療法は本薬+DFPP を実施し、本薬は、200mg/body を移植 14 日前及び 1 日前に 2 回又は移植 1 日前に 1 回静注した。なお、ABO-i 症例のうち B 型 又は C 型肝炎を有する 5 例は、本薬投与の代わりに脾摘を施行し、ABO 血液型抗体価が 16 倍未満であった

16例は本薬を投与せず、脾摘も施行しなかった。免疫抑制剤は、Tac 又は CyA、MMF、MP、PSL、BXM を用いた。DSA は Luminex 法により測定し、MFI>1000 を DSA 陽性とした。平均年齢は、HLA-i 群 51.3±9.6 歳、ABO-i 群 50.1±12.7 歳、ABO-Id/C 群 43.3±16.0 歳であった。HLA-i 群は ABO-Id/C 群に比べて有意に平均年齢 (p=0.01)、女性の割合 (21 例 (80.8%)、82 例 (39.6%)、p<0.001)、本薬投与又は脾摘施行例 (23 例 (88.5%)、0 例 (0%)、p<0.001)、HLA DR ミスマッチ数 (1.54±0.51、1.13±0.60、p<0.001) が有意に高かった。また、ABO-i 群と比較しても HLA-i 群で女性の割合が有意に高かった (21 例 (80.8%)、31 例 (35.2%)、p<0.001)。HLA-i 症例は全例において感作歴 (移植歴、妊娠歴、輸血歴) のいずれかを有していた。

移植腎廃絶となった症例はなかった。移植 1 年後の平均 eGFR 値 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は、HLA-i 群 41.9±12.6、ABO-i 群 42.3±11.3、ABO-Id/C 群 47.0±15.8 であり、いずれも有意差はみられなかった。移植 6 ヶ月後に腎生検を施行した 274 例の結果、慢性活動性 AMR 発現率は ABO-i 群 (3 例/76 例、3.9%) 及び ABO-Id/C 群 (1 例/174 例、0.6%) と比べて HLA-i 群 (4 例/24 例、16.7%) で有意に高く (いずれも p<0.05)、オッズ比 (95% CI) は、HLA-i 群と ABO-i 群で 4.9 (1.0-23.6)、HLA-i 群と ABO-Id/C 群で 34.6 (3.7-324.9) であった。移植 1 年後に腎生検を施行した 249 例の結果、慢性活動性 AMR 発現率は ABO-i 群 (3 例/65 例、4.6%) 及び ABO-Id/C 群 (4 例/161 例、2.5%) と比べて HLA-i 群 (8 例/23 例、34.8%) で有意に高く (いずれも p<0.001)、オッズ比 (95% CI) は、HLA-i 群と ABO-i 群で 11.0 (2.6-46.6)、HLA-i 群と ABO-Id/C 群で 20.9 (5.6-77.7) であった。慢性活動性細胞性拒絶反応及び CNI 毒性の発現率について、移植 6 ヶ月後及び移植 1 年後に各群間で有意差はみられなかった。HLA-i 群 26 例を T-cell 及び B-cell FCXM の結果により 3 群 (T(+)B(+) : 6 例、T(-)B(+) : 12 例、T(-)B(-) : 8 例) に分類し検討した結果、T(+)B(+)において平均本薬投与量が多い傾向にあり (T(+)B(+) : 366.7±81.6、T(-)B(+) : 283.3±133.7、T(-)B(-) : 200±151.2、p=0.08) 移植前 MFImax の平均値が有意に高かった (T(+)B(+) : 10654±3060、T(-)B(+) : 8637±5119、T(-)B(-) : 3786±2077、p<0.01)。HLA-i 群 26 例において、移植後 1 年以内に急性 AMR が 2 例/26 例 (7.7%) 及び慢性活動性 AMR が 9 例/25 例 (36.0%) が発現したが、FCXM の状態による差はみられなかった。なお、慢性活動性 AMR 発現 9 例のうち 3 例は本薬非投与群 (3 例/3 例)、6 例は本薬投与群 (6 例/22 例) であった (p=0.04)。その他、FCXM 陽性、移植前後の MFI、HLA Class I 及び Class II 陽性、DFPP の有無、性別、ドナーとの関係、ABO-i、感作歴は慢性活動性 AMR 発現に影響しなかった。HLA-i 群で移植 1 年後に DSA 陽性であった症例は、Class I 陽性が 16 例中 1 例 (6.3%)、Class II 陽性が 13 例中 10 例 (76.9%) であった (p<0.001)。また、Class II 陽性例のうち DRB±DQB 陽性症例 (4 例/5 例、80%) は、DQB 陽性症例 (0 例/4 例、0%) に比べて慢性活動性 AMR の発現率が有意に高かった (p=0.04)。移植後に持続的に DSA が検出された症例の慢性活動性 AMR 発現率は 50% (5 例/10 例) と高い傾向にあった。Class II DSA が陰性化した症例において慢性活動性 AMR を発現した症例は 0 例/3 例 (0%) であったが、Class I DSA が陰性化した症例においては 5 例/15 例 (33.3%) で慢性活動性 AMR を発現した。

ウイルス性感染症は、CMV 感染症 (HLA-i 群 9 例、ABO-i 群 25 例、ABO-Id/C 群 48 例)、疱疹 (それぞれ 0 例、0 例、2 例)、アデノウイルス性膀胱炎 (それぞれ 0 例、1

例、3例)、水痘帯状疱疹(それぞれ1例、5例、6例)、BKウイルス腎症(それぞれ0例、0例、1例)が発現したが、各群間で発現率に有意差はみられなかった。

2. Ishida H, Inui M, Furusawa M, et al. Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation-single-center study. *Transpl Immunol.* 2013; 28(2-3): 93-99. 企業見解文献-70

Ishidaらは、低用量本薬投与による遅発性好中球減少症(late-onset neutropenia, LON)発現頻度を評価するための後方視的解析を行った。腎移植を施行した172例のうち、小児例(23例)、献腎移植例(13例)、追跡不能症例(12例)、グラフトロス(4例)を除く120例を対象とし、4群(Group 1(22例):本薬(+)かつLON(+), Group 2(30例):本薬(+)かつLON(-), Group 3(15例):本薬(-)かつLON(+), Group 4(53例):本薬(-)かつLON(-))に分類した。慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)ステージ5の症例10例を対照群(Group 5)とした。脱感作療法実施例は、血漿交換を行い、DSA陽性例、ABOi症例、ABO少数ミスマッチ症例、FSGS症例の52例(43%)で本薬を移植10日前から5日前に150mg/m<sup>2</sup>を1回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP、BXMを用いた。DSAはLuminex法により測定し、MFI>800をDSA陽性とした。平均年齢は、Group 1が48±14歳、Group 2が50±13歳、Group 3が45±17歳、Group 4が53±21歳、Group 5が38±7歳であった。

DSA陽性例はGroup 1で5例(23%)、Group 2が8例(27%)であり、Group 3~5においては0例又は未実施であった。ELISA法にて血清BAFFレベルを測定した結果、移植6ヵ月後の血清BAFFレベルは、Group 5(312±101pg/mL)と比べてGroup 1(951±204pg/mL, p=0.006)、Group 2(574±156pg/mL, p=0.03)、Group 3(568±167pg/mL, p=0.03)で有意に増加した。また、移植1年後(Group 1:854±198pg/mL、Group 5:299±80pg/mL, p=0.003)及び移植1.5年後(780±108pg/mL、300±92pg/mL, p=0.01)においては、Group 5と比べてGroup 1のみでBAFFの有意な上昇を認めた。移植1年以内における急性拒絶反応率と血清BAFFレベルの関係についてGroup 1にて検討した結果、有意差はみられなかった。移植後の血清APRILレベルを測定した結果、Group 1~4において、Group 5と比べて有意に高かった。その他のサイトカイン(IL-2、IL-6、IL-10、TNFα、TNFβ)においては、各Group間で有意差はみられなかった。移植1年後のAMR及び細胞性拒絶反応発現率は、Group 1が1例(4%)と3例(14%)、Group 2が2例(7%)と3例(10%)、Group 3が0例(0%)と2例(13%)、Group 4が3例(6%)と5例(9%)であり、各Group間で発現率に有意差はみられなかった。移植後にde novo DSAが検出された症例は、Group 1が1例、Group 2が1例、Group 3が0例、Group 4が2例であり、いずれもClass IIであり、各Group間で有意差はみられなかった。Group 1でLONを繰り返し発現した4例(LON平均期間:1.9ヵ月、平均回数:3回)における血清BAFFレベルを測定した結果、移植前の平均値は320±123pg/mLと低値であったが、移植6ヵ月後には1075±276pg/mLまで上昇し、移植1.5年後においても1305±303pg/mLと高値を維持していた。これらの症例において拒絶反応所見を示した症例はいなかった。Group 1及びGroup 3において、LON発現時の好中球数が500cells/μL未満であった17例と500cells/μL

以上 1000cells/ $\mu$ L 未満であった 20 例について、末梢血 B 細胞数を検討した結果、好中球数 500cells/ $\mu$ L 未満の症例において低値である傾向があったが、有意差はみられなかった ( $22\pm 4$ cells/ $\mu$ L vs.  $51\pm 11$ cells/ $\mu$ L、 $p=0.07$ )。同様に血清 BAFF レベルについて検討した結果、好中球数 500cells/ $\mu$ L 未満の症例において高値であったが、有意差はみられなかった ( $1056\pm 249$ pg/mL vs.  $420\pm 134$ pg/mL、 $p=0.013$ )。

LON 診断時の全白血球数は、Group 1 が  $1820\pm 450/\mu$ L、Group 2 が  $4320\pm 1270/\mu$ L、Group 3 が  $1750\pm 650/\mu$ L、Group 4 が  $4800\pm 2130/\mu$ L、Group 5 が  $5750\pm 3200/\mu$ L であり、好中球数は Group 1 が  $340\pm 170/\mu$ L、Group 2 が  $3200\pm 1010/\mu$ L、Group 3 が  $830\pm 160/\mu$ L、Group 4 が  $3800\pm 1090/\mu$ L、Group 5 が  $4200\pm 810/\mu$ L であった。移植から LON 発現までの期間は、Group 1 で  $6\pm 2$  カ月、Group 3 で  $4\pm 3$  カ月であり、LON 発現期間はそれぞれ  $2\pm 1.1$  カ月と  $2.7\pm 1.3$  カ月であった。

3. Hirai T, Kohei N, Omoto K, et al. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. *Transpl Int.* 2012; 25(9): 925-934. 企業見解文献-71

Hirai らは、DSA の有無による拒絶反応発現率への影響を評価するための後方視的試験を行った。2001 年から 2004 年に ABO 血液型適合腎移植を施行した 152 例のうち、CDCXM 陰性かつ DSA が確認された 24 例を Group 1、いずれも陰性であった 128 例を Group 2 に分けた。また、2005 年から 2009 年に ABO 血液型適合腎移植を施行した 169 例のうち、DSA が確認された 52 例を Group 3、DSA 陰性であった 117 例を Group 4 とした。脱感作療法は Group 3 のみ DFPP+本薬を実施し、本薬は 200mg/body を移植 7 日前に 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac 又は CyA、MMF 又はミゾリビン (mizoribine, MZ)、MP を用いた。DSA は Luminex 法により測定し、MFI>800 を DSA 陽性とした。平均年齢は、Group 1 が  $43.0\pm 11.6$  歳、Group 2 が  $38.7\pm 13.3$  歳、Group 3 が  $40.6\pm 12.8$  歳、Group 4 が  $43.8\pm 12.7$  歳であった。追跡期間は、Group 1 が  $101\pm 18$  カ月、Group 2 が  $106\pm 16$  カ月、Group 3 が  $54\pm 15$  カ月、Group 4 が  $49\pm 20$  カ月であった。

Group 1 及び Group 3 において FCXM を測定した結果、B-cell FCXM 陽性例は Group 1 が 6 例 (25.0%)、Group 3 が 18 例 (34.6%) であり、T-cell FCXM は全例で陰性であった。DSA 検出数は、Group 1 が  $1.0\pm 0.5$ 、Group 3 が  $1.0\pm 0.6$  であった ( $<0.001$ )。抗 HLA 抗体 Class I 陽性症例数は、Group 1 が 19 例 (79.2%)、Group 3 が 36 例 (69.2%) であり、Class II 陽性症例数は、Group 1 が 12 例 (50.0%)、Group 3 が 24 例 (46.2%) であった。Class I 及び Class II のいずれも陽性であった症例は、Group 1 が 7 例 (29.2%)、Group 3 が 8 例 (15.4%) であった。

腎機能の遅延はいずれの症例でもみられなかった。移植 5 年後の腎生着率は、Group 1 が 83.3%、Group 2 が 93.0%、Group 3 が 98.1%、Group 4 が 94.2% であり、Group 1 で有意に低かった ( $p=0.032$ )。移植後の血清クレアチニン平均濃度 (mg/dL) は、移植 1 年後で Group 1 が  $1.35\pm 0.08$ 、Group 2 が  $1.36\pm 0.04$ 、Group 3 が  $1.21\pm 0.09$ 、Group 4 が  $1.24\pm 0.04$  であり、移植 4 年後まで有意差はみられなかった。移植 5 年後における血清クレアチニン平均濃度 (mg/dL) は、Group 1 が  $1.88\pm 0.30$ 、Group 2 が  $1.34\pm 0.05$ 、Group 3 が  $1.10\pm 0.07$ 、

Group 4 が  $1.20 \pm 0.05$  となり、Group 1 において有意に高かった ( $p=0.025$ )。中等度又は重度の蛋白尿の検出頻度は、他の Group と比べて Group 1 で高く、移植 3 年後 (Group 1 が 16.7%、Group 2 が 8.3%、Group 3 が 7.7%、Group 4 が 2.6%) まで有意に高かった ( $p=0.035$ )。急性拒絶反応を発現した症例は全例で治療により回復した。Group 1 の 6 例及び Group 2 の 7 例で、慢性拒絶反応により腎機能を喪失した。Group 2 及び Group 3 の各 1 例でノンコンプライアンスにより移植腎廃絶となった。Group 4 では IgA 腎症の再発及び BK ウイルス腎症により 2 例が移植腎廃絶となった。Group 1 及び Group 2 における急性 AMR/慢性 AMR の発現率を検討した結果、Group 1 が 6 例 (25.0%) と 5 例 (3.9%)、Group 2 が 5 例 (3.9%) と 8 例 (6.3%) であり、Group 1 で有意に発現率が高かった (いずれも  $p<0.001$ )。また、本薬及び DFPP による脱感作療法を施行した Group 3 と Group 1 を比較したところ、いずれの発現率も Group 3 で有意に低下した (急性 AMR : 25.0%/3.8%、 $p=0.005$ 、慢性 AMR : 33.3%/7.7%、 $p=0.004$ )。Group 3 及び Group 4 における急性 AMR 及び慢性 AMR の発現率に有意差はみられなかった。Group 1 及び Group 2 における細胞性拒絶反応/慢性細胞性拒絶反応の発現率を検討した結果、Group 1 が 8 例 (33.3%) / 3 例 (12.5%)、Group 2 が 12 例 (9.3%) / 1 例 (0.8%) となり、細胞性拒絶反応発現の中でも type I/II の発現が有意に高く (29.2% vs. 8.6%、 $p=0.004$ )、慢性細胞性拒絶反応の発現率は Group 1 で有意に高かった (12.5% vs. 0.8%、 $p=0.001$ )。本薬及び DFPP による脱感作療法を施行した Group 3 と Group 1 を比較したところ、細胞性拒絶反応の発現率は Group 3 で有意に低下した (33.3% vs. 1.9%、 $p<0.001$ )。Group 3 及び Group 4 における細胞性拒絶反応及び慢性細胞性拒絶反応の発現率に有意差はみられなかった。Group 1 及び Group 3 における DSA 陽性例の割合は、移植 1 年後の Group 1 が 36.4%、Group 3 が 28.8% ( $p=0.616$ )、移植 2 年後の Group 1 が 45.5%、Group 3 が 30.6% ( $p=0.345$ )、移植 3 年後の Group 1 が 52.9%、Group 3 が 16.2% ( $p=0.005$ )、移植 4 年後の Group 1 が 63.6%、Group 3 が 18.2% ( $p=0.009$ ) であった。

Group 1 及び Group 3 における安全性を評価した結果、CMV 血症は Group 1 の 5 例 (20.8%)、Group 3 の 3 例 (5.8%) で発現し、Group 1 で有意に発現率が高かった ( $p=0.047$ )。その他、CMV 感染症はそれぞれ 4 例 (16.7%) と 3 例 (5.8%)、BK ウイルス感染症はそれぞれ 0 例 (0%) と 1 例 (1.9%)、白血球減少はそれぞれ 4 例 (16.7%) と 12 例 (23.1%) に発現したが有意差はみられなかった。EB ウイルス感染症の発現はみられなかった。BK ウイルス感染症を発現した 1 例は、MMF 減量により回復した。移植前 CMV 抗原の有無による CMV 感染症及び CMV 血症への影響はみられなかった。CMV 感染症症状として、Group 1 では胃炎 1 例、肝炎 1 例、発熱 2 例が発現し、Group 3 では胃炎 1 例、発熱 2 例が発現した。いずれも MMF の減量、ガンシクロビル投与又は IVIG 投与により治療した。白血球減少は、MMF の減量又は顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 製剤の投与により回復した。Group 2 及び Group 4 の各 5 例が腎機能を保持したまま死亡した。

4. 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-72

Kohei らは、B 細胞を標的とした免疫療法による細胞性拒絶反応発現率への影響を評価するための後方視的解析を行った。生体腎移植を施行した 185 例を対象とし、脾摘を行った ABOi 症例 45 例 (ABO-I-SPX 群)、脾摘の代わりに本薬を投与した ABOi 症例 57 例 (ABO-I-RIT 群)、ABO 血液型適合移植を施行した 83 例 (ABO-C 群) に分けた。ABOi 症例には DFPP を実施した。本薬は 200mg/body を移植 7 日前に 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP、BXM を用いた。DSA は Luminex 法により測定した。平均年齢は、ABO-I-SPX 群 40.4±12.3 歳、ABO-I-RIT 群 44.0±14.8 歳、ABO-C 群 40.4±12.6 歳であった。DSA 陽性例は、それぞれ 15 例 (33.3%)、18 例 (31.6%)、24 例 (28.9%) であった。移植前 T-cell CDCXM 及び T-cell FCXM は全例で陰性であった。

移植 6 年後の生存率は、全群において 100% であった。移植 1 年後の生着率は、ABO-I-SPX 群 95.6%、ABO-I-RIT 群 98.1%、ABO-C 群 100% であり、移植 5 年後の生着率は、それぞれ 91.1%、98.1%、90.3% であった。移植 6 ヶ月後の血清クレアチニン平均値は、それぞれ 1.31mg/dL、1.26mg/dL、1.42mg/dL であり、移植 2 年後の血清クレアチニン平均値は、それぞれ 1.13mg/dL、1.11mg/dL、1.30mg/dL であった。各群の腎機能について有意差はみられなかった。移植 6 ヶ月時点での AMR 発現症例数は、ABO-I-SPX 群 6 例 (13.3%)、ABO-I-RIT 群 2 例 (3.5%)、ABO-C 群 9 例 (10.8%)、移植 2 年後ではそれぞれ 0 例 (0%)、0 例 (0%)、2 例 (2.4%) であった。慢性 AMR 発現症例数は、ABO-I-SPX 群 0 例 (0%)、ABO-I-RIT 群 1 例 (1.8%)、ABO-C 群 0 例 (0%) であり、移植 6 ヶ月時点における AMR 及び慢性 AMR の発現頻度に有意差はみられなかった。一方、移植 2 年後の慢性 AMR 発現症例は、ABO-I-SPX 群 4 例 (8.8%)、ABO-I-RIT 群 2 例 (3.5%)、ABO-C 群 24 例 (28.9%) であり、ABO-C 群と比べて ABO-I-SPX 群 ( $p=0.009$ ) 及び ABO-I-RIT 群 ( $p=0.0001$ ) で発現率は有意に低かった。末梢血 T 細胞 (CD4 陽性細胞数) 及び B 細胞 (CD19 陽性細胞数) の割合を検討した結果、移植 6 ヶ月後及び移植 2 年後の CD19 陽性細胞数は ABO-I-RIT 群で有意に低値であった。T 細胞は各群ともに移植前後で変化はみられなかった。移植 2 年後に de novo 抗体が確認された症例は、ABO-I-SPX 群 1 例 (2.2%)、ABO-I-RIT 群 1 例 (1.7%)、ABO-C 群 15 例 (18.1%) であり、ABO-C 群と比べて ABO-I-SPX 群 ( $p=0.010$ ) 及び ABO-I-RIT 群 ( $p=0.029$ ) で発現率は有意に低かった。移植 2 年後に de novo 抗体を含む DSA が確認された症例は、2 例 (4.4%)、2 例 (3.5%)、29 例 (34.9%) であり、ABO-C 群と比べて ABO-I-SPX 群 ( $p=0.0001$ ) 及び ABO-I-RIT 群 ( $p<0.0001$ ) で発現率は有意に低かった。移植後に DSA 残存が確認された症例で慢性 AMR を発現した症例は、ABO-I-SPX 群 2 例 (4.4%)、ABO-I-RIT 群 2 例 (3.5%)、ABO-C 群 19 例 (22.9%) であり、ABO-C 群と比べて ABO-I-SPX 群 ( $p=0.007$ ) 及び ABO-I-RIT 群 ( $p=0.002$ ) で発現率は有意に低かった。また、移植後に de novo 抗体が確認された症例で慢性 AMR を発現した症例は、ABO-I-SPX 群 0 例 (0%)、ABO-I-RIT 群 0 例 (0%)、ABO-C 群 8 例 (9.6%) であり、ABO-C 群と比べて ABO-I-SPX 群 ( $p=0.032$ ) 及び ABO-I-RIT 群 ( $p=0.016$ ) で発現率は有意に低かった。ABO-I-SPX 群 8 例 (機能喪失:4 例 (8.9%)、急性拒絶反応:2 例 (4.4%)、慢性拒絶反応:2 例 (4.4%))、ABO-I-RIT 群 2 例 (機能喪失:1 例 (1.7%)、慢性拒絶反応:1 例 (1.7%))、ABO-C 群 17 例 (機能喪失:9 例 (10.8%)、死亡:1 例 (1.2%)、慢性拒絶反応:8 例 (10.2%)) で移植腎が廃絶

した。

ABO-C 群の 1 例が循環器疾患のため移植 7 年後に死亡した。白血球減少は、ABO-I-SPX 群 1 例 (2.2%)、ABO-I-RIT 群 14 例 (24.6%)、ABO-C 群 3 例 (3.6%) で発現し、ABO-I-RIT 群は ABO-C 群に比べて発現率が有意に高かった ( $p=0.0002$ )。発現率が高かった有害事象は、帯状疱疹 (ABO-I-SPX 群 0 例 (0%)、ABO-I-RIT 群 1 例 (1.9%)、ABO-C 群 1 例 (1.2%))、CMV 感染症 (それぞれ 6 例 (13.3%)、2 例 (3.5%)、9 例 (10.8%))、肝障害 (それぞれ 1 例 (2.2%)、1 例 (1.9%)、4 例 (4.8%))、貧血 (それぞれ 4 例 (9.9%)、7 例 (12.3%)、3 例 (3.6%)) であった。

5. Hirai T, Ishida H, Toki D, et al. Comparison of the acute rejection incidence rate in spousal donor transplantation before and after anti-CD20 antibody (rituximab) protocol as desensitization therapy. *Ther Apher Dial.* 2011; 15(1): 89-97. 企業見解文献-73

Hirai らは、本薬を用いた脱感作療法を実施した高感作症例における急性拒絶反応の発現頻度を評価するための後方視的解析を行った。親族間移植を施行した 279 例 (RDT 群) と配偶者間移植を施行した 100 例 (SDT 群) を対象とした。また、ABOi 又は HLA 感作症例を高リスク群 (RDT : 136 例 (48.7%)、SDT : 67 例 (67.0%)、 $p=0.002$ ) とし、DFPP±本薬による脱感作療法を実施した。本薬は 104 例に 200mg/body を 1 回静注した (投与時期不明)。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP、BXM を用いた。DSA は Luminex 法により測定し、PRA $\geq$ 10%を DSA 陽性とした。年齢は、RDT 群 32.7 $\pm$ 13.1 歳、SDT 群 53.7 $\pm$ 8.4 歳であった。PRA 陽性例は、RDT 群が 40 例/164 例 (24.3%)、SDT 群が 25 例/49 例 (51.0%) であった ( $p<0.001$ )。ABOi 症例の割合 (RDT 群 : 75 例 (26.9%) /SDT 群 : 41 例 (41.0%)、 $p=0.009$ )、HLA-AB ミスマッチ数 (1.4 $\pm$ 0.8/2.1 $\pm$ 1.0、 $p<0.001$ ) 及び HLA-DR ミスマッチ数 (0.7 $\pm$ 0.5/1.4 $\pm$ 9.0、 $p<0.001$ ) は、RDT 群と比べて SDT 群で有意に高かった。

急性拒絶反応は、RDT 群 68 例 (24.4%)、SDT 群 37 例 (37.0%) で発現した ( $p=0.002$ )。急性 AMR は、それぞれ 28 例 (10.0%) と 13 例 (13.0%) で発現し ( $p=0.413$ )、細胞性拒絶反応は、それぞれ 29 例 (10.4%) と 15 例 (15.0%) で発現した ( $p=0.217$ )。低リスク群 (ABO 血液型適合及び HLA 感作なし) における急性拒絶反応発現率は、RDT 群 (41 例/143 例、28.7%) に比べて SDT 群 (16 例/33 例、48.5%) で有意に高かった ( $p=0.028$ )。細胞性拒絶反応発現率は SDT 群において高い傾向にあったが (RDT 群 : 16.8%、SDT 群 : 30.3%、 $p=0.076$ )、急性 AMR 発現率は両群において同等であった (それぞれ 2.8% と 6.1%、 $p=0.352$ )。高リスク群における急性拒絶反応発現率 (RDT 群 : 21.3%、SDT 群 : 31.3%、 $p=0.119$ )、細胞性拒絶反応発現率 (それぞれ 3.7% と 7.5%、 $p=0.241$ )、急性 AMR 発現率 (それぞれ 17.6% と 16.4%、 $p=0.827$ ) は、RDT 群と SDT 群で有意差はみられなかった。急性拒絶反応のリスク因子を検討した結果、低リスク群において単変量解析ではレシピエント年齢 (高齢、 $p=0.004$ )、性別 (男性、 $p=0.02$ ) 及び HLA ミスマッチ数 ( $p=0.007$ )、多変量解析ではレシピエント性別 ( $p=0.011$ )、HLA ミスマッチ数 ( $p=0.045$ ) がリスク因子であった。高リスク群においては、レシピエント年齢が単変量解析 ( $p=0.019$ ) 及び多変量解析 ( $p=0.003$ ) とともにリスク因子であった。

ABOi ( $p=0.350$ )、PRA 陽性 ( $p=0.402$ )、術前 DSA 陽性 ( $p=0.313$ ) はいずれも急性拒絶反応のリスク因子とはならず、DFPP の回数も関連しなかった ( $p=0.137$ )。単変量解析の結果、急性拒絶反応発現率は BXM ( $p=0.043$ ) 及び本薬 ( $p<0.001$ ) の投与により有意に低下した。また、多変量解析においても本薬は急性拒絶反応発現率を有意に低下させた ( $p<0.001$ )。高リスク群において、本薬投与の有無における急性拒絶反応の発現率を検討したところ、本薬投与症例において急性拒絶反応の発現率は有意に低下し ( $p<0.001$ )、RDT 群及び SDT 群別に検討した結果においても本薬投与症例において発現率は有意に低下した (RDT 群： $p<0.001$ 、SDT 群： $p=0.038$ )。また、細胞性拒絶反応発現率は本薬投与群にて有意に低下したが (本薬投与群：20.2%、本薬非投与群：36.4%、 $p=0.010$ )、急性 AMR 発現率に差はみられなかった (12.5%、22.2%、 $p=0.067$ )。移植腎廃絶となった症例は 14 例 (RDT 群 10 例、SDT 群 4 例) であり、急性拒絶反応による廃絶 3 例 (それぞれ 2 例と 1 例)、ノンコンプライアンスによる廃絶 2 例 (各 1 例)、慢性拒絶反応による廃絶 9 例 (それぞれ 7 例と 2 例) であった。移植 5 年後の生着率は、RDT 群 94.5%、SDT 群 96.4% であった ( $p=0.621$ )。低リスク群における移植 5 年後の生着率は、RDT 群 94.7%、SDT 群 100% であり、高リスク群はそれぞれ 94.6%、94.7% であった。両群ともに急性拒絶反応を発現した症例において生着率は低かった (RDT 群：拒絶反応あり 84.7%、拒絶反応なし 97.6%、 $p=0.002$ 、SDT 群：拒絶反応あり 90.5%、拒絶反応なし 96.6%、 $p=0.076$ )。

RDT 群の 1 例が突然死のため死亡した。

6. Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(12): 1466-1470. 企業見解文献-74

Takagi らは、低用量本薬を用いた脱感作療法を実施した生体腎移植症例における移植後成績を評価するための後方視的試験を行った。腎移植を施行した 144 例を対象とし、脱感作療法に本薬を投与した 78 例 (Rit 群) と本薬を投与しなかった 66 例 (Non-Rit 群) に分けた。なお、本薬は ABOi 症例及び DSA 陽性例に対して投与した場合を対象とし、AMR の治療及びその他の疾患の治療として本薬を投与した症例は除外した。脱感作療法は、DFPP、本薬又は IVIG を実施し、本薬は 500 mg/body (27 例)、300 mg/body (1 例) 又は 200 mg/body (50 例) を移植 7 日前に 1 回静注した。免疫抑制剤は、Tac、MMF 又は MZ、MP、BXM を用いた。DSA は Luminex 法により 37 例で測定した。年齢は、Rit 群  $41.6\pm 14$  歳、Non-Rit 群  $43.0\pm 11$  歳であり、追跡期間はそれぞれ  $39\pm 10$  カ月、 $39\pm 9.9$  カ月であった。ABOi 症例は Rit 群 46 例、Non-Rit 群 1 例であり ( $p<0.05$ )、HBV キャリア例は Rit 群 16 例、Non-Rit 群 7 例であった。ABOi 症例のうち活動性 C 型肝炎に罹患していた 1 例については、本薬の代わりに高用量 IVIG を投与した (Non-Rit 群)。また、DSA は Rit 群 48 で確認されたが、Non-Rit 群では確認されなかった。

拒絶反応は、Rit 群 12 例 (16.4%)、Non-Rit 群 19 例 (31.7%) で発現した ( $p<0.05$ )。急性細胞性拒絶反応は、Rit 群 6 例 (8.2%)、Non-Rit 群 14 例 (23.3%) で発現した ( $p<0.05$ )。AMR (6.8% vs. 8.3%、 $p=0.75$ )、慢性 AMR (6.8% vs. 3.3%、 $p=0.46$ )、慢性細胞性拒絶反応 (1.4% vs. 3.3%、 $p=0.59$ ) の発現率は、2 つの群で有意差はみられなかった。本薬投

与量（500mg/body 又は 200mg/body）別における拒絶反応発現率を検討した結果、AMR（500mg：11%、200mg：4%、 $p=0.36$ ）及び細胞性拒絶反応（500mg：11%、200mg：6%、 $p=0.67$ ）で有意差はみられなかった。ABO 適合例における拒絶反応発現率は、Rit 群 1 例/50 例（2.0%）、Non-Rit 群 17 例/50 例（34.0%）であった。なお、ABO 適合例のうち Rit 群においては AMR、慢性 AMR、慢性細胞性拒絶反応を発現した症例はいなかった。移植後血清クレアチニン値は、Rit 群  $1.31\pm 0.48\text{mg/dL}$ 、Non-Rit 群  $1.27\pm 0.43\text{ mg/dL}$  であり有意差はみられなかった（ $p=0.60$ ）。移植 2 年後の生着率は、Rit 群 99%、Non-Rit 群 100% であり（ $p=0.91$ ）、移植 2 年後の生存率は、それぞれ 100% と 98% であった（ $p=0.28$ ）。移植 9 ヶ月後に発現した AMR により、Rit 群の 1 例が移植腎廃絶となった。また、献腎移植を施行した Non-Rit 群 1 例において、移植 38 ヶ月後に慢性腎障害のため廃絶となった。Luminex 法にて DSA を検出した 37 例（ABO 適合：26 例、ABOi：11 例）のうち、32 例（86.5%）で移植後 DSA は消失した。また、追跡期間中において、移植前に HLA Class I 陽性であった 14 例中 13 例（93%）、HLA Class II 陽性であった 24 例全例において抗 HLA 抗体は消失した。移植後に抗 HLA 抗体が消失した症例のうち 2 例で AMR が発現した。1 例は、ステロイドパルス及び  $\gamma$ -グロブリン療法にて回復したが、もう 1 例は慢性 AMR へ移行した。

CMV 感染症は、Rit 群 20 例（26%）、Non-Rit 群 17 例（26%）で発現し、全例において CMV IgG 陽性ドナーからの移植例であった。移植日から CMV 感染症発現までの期間は、Rit 群  $86\pm 65$  日、Non-Rit 群  $71\pm 67$  日であった（ $p=0.53$ ）。BK ウイルス感染症は、Rit 群 2 例（2%）、Non-Rit 群 0 例（0%）に認めた（ $p=0.50$ ）。白血球減少（grade 2 又は grade 3）は、Rit 群 18 例（23%）、Non-Rit 群 9 例（14%）で発現した（ $p=0.25$ ）。HBV キャリアであった症例のうち、Rit 群 1 例において HBV の再活性化が確認されたが、エンテカビル投与により改善した。Non-Rit 群の 1 例で、自己腎の腎癌のため移植 9 ヶ月後に死亡した。

7. Sato Y, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of tonsillectomy before kidney transplantation in patients with IgA nephropathy. *Transpl Immunol.* 2014; 30(1): 12-17. 企業見解文献-75

Sato らは、IgA 腎症症例における移植前の扁桃の影響を評価するための後方視的解析を行った。腎生検にて原疾患が IgA 腎症と診断された 78 例を対象とし、腎移植前に扁桃摘を施行した 28 例を Group 1、扁桃摘を施行しなかった 50 例を Group 2 に分けた。DFPP±本薬による脱感作療法を実施し、本薬は 48 例（Group 1：21 例（75%）、Group 2：27 例（54%））に静注した（投与時期、投与回数、投与量不明）。免疫抑制剤は、Tac、MMF、MP を用いた。平均年齢は、Group 1 が  $39.6\pm 11.3$  歳、Group 2 が  $41.6\pm 12.1$  歳であり、平均追跡期間は、それぞれ  $26.4\pm 10.7$  カ月と  $45.6\pm 26.1$  カ月であった。ABOi 症例は Group 1 が 5 例（18%）、Group 2 が 13 例（26%）であり、DSA が検出された症例は、それぞれ 4 例（14%）と 6 例（12%）であった。

移植腎廃絶となった症例はいなかった。急性拒絶反応は、15 例（Group 1：3 例（6.6%）、Group 2：12 例（24%））で発現した（ $p=0.2$ ）。病理学的所見による細胞性拒絶反応は、Group 1 に 1 例（3.6%）、Group 2 に 9 例（18%）で発現し（ $p=0.07$ ）、AMR はそれぞれ 2

例 (7%)、と 6 例 (12%) で発現した ( $p=0.5$ )。移植後の血清クレアチニン値は、Group 1 が  $1.23\pm 0.34$  mg/dL、Group 2 が  $1.16\pm 0.35$ mg/dL ( $p=0.34$ ) であり、eGFR 値は、それぞれ  $49.5\pm 11.0$  mL/min と  $53.0\pm 14.7$ mL/min であった。移植後腎機能について、2 つの Group で有意差はみられなかった。IgA 腎症が再発した症例は 12 例、再発までの期間は  $18.6\pm 15.8$  カ月であったが、2 つの Group で有意差はみられなかった (Group 1 が  $15.5\pm 8.7$  カ月、Group 2 が  $20.2\pm 18.6$  カ月、 $p=0.63$ )。IgA 再発のリスク因子を多変量解析にて検討した結果、ABOi 移植 ( $p=0.02$ )、急性拒絶反応発現率 ( $p=0.002$ ) 及び HLA-DR ミスマッチ数 ( $p=0.003$ ) がリスク因子となった。なお、本薬による導入療法はリスク因子とはならなかった ( $p=0.25$ )。

Group 2 の 1 例で腎細胞癌のため死亡した。

※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

### 1) システマティック・レビュー/メタ・アナリシス

1. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation*. 2014; 98(8): 794-805. 企業見解文献-76

#### 高感作症例

9 報 (ランダム化比較試験 2 報、後方視的コホート研究 7 報) にて、高感作移植症例への本薬の投与が報告されている。2 報は T 細胞 CDCXM 陽性症例、2 報は単抗原分析 (single-antigen analysis) により DSA が検出された症例、4 報は PRA 高値例、そして 1 報は XM 陽性、DSA 検出、PRA 上昇、かつ急性拒絶による廃絶歴のある症例に対して、本薬の効果を調査している。

#### CDCXM 陽性例におけるリツキシマブ

後方視的コホート研究の 2 報で、CDCXM 陽性例に対する IVIG と本薬の併用療法について検討している。Stegall ら (26) は、61 例において、本薬、低用量 IVIG 及び血漿交換 (32 例、内 19 例は脾摘実施)、高用量 IVIG のみ (13 例)、又は本薬、低用量 IVIG、血漿交換及び移植前 ATG (16 例) の 3 つの脱感作療法を比較した。本薬を投与された症例で有意に XM 陰性を認め (84.4%、38.5%、87.5%;  $p<0.05$ )、また本薬投与例で有意に AMR 発現率が低く (36.7%、80.0%、28.6%;  $p<0.05$ )、移植腎機能は各グループ間で同等であった。本薬を投与した 2 群で血漿交換を行ったことから、本薬を追加したことによる効果については判別が困難であった。

Umanath ら (45) は、CDCXM 陽性で本薬及び高用量 IVIG を投与した 15 例と、高用量 IVIG のみを投与した歴史的対照 12 例を比較した。本薬の追加は、無拒絶生着期間を有意に延長したが、1 カ月、12 カ月時点の移植腎機能には違いはなかった。

#### XM 陰性、DSA 陽性例におけるリツキシマブ

後方視的コホート研究の2報で、単抗原分析 (single-antigen analysis) により DSA が検出された症例に対する本薬の効果について報告している。

これらのうち規模が大きい研究は東京女子医科大学からの報告であり、低レベル DSA 症例に対して、本薬、血漿交換、BXM により脱感作を行った 74 例と、BXM のみを投与した 39 例を比較した (27)。本薬は急性 AMR (14.9% vs. 30.8%)、及び 6 ヶ月時点での T 細胞介在性拒絶反応 (0.0% vs. 41.0%) の発現率を有意に減少させた。観察期間中において、本薬群での拒絶反応無発現率が 71.6% であることに對して、本薬非投与群では 17.9% であった。6 ヶ月後以降において、慢性 AMR 発現率も本薬投与群で低かった (18.9% vs. 51.3%)。慢性 AMR の発現率の差は、de novo DSA の発現 (0.0% vs. 12.8%) が本薬により抑制されたことによると考えられる。更に、両群における移植後の急速な DSA 量の低下後、本薬群では低値を維持したが、本薬非投与群では年々増加した。

本薬非投与群の 7 例 (17.9%) で腎廃絶を認め、これらはすべて慢性 AMR によるものであった。これは、本薬群の廃絶率 6.8% と比較して有意に高い値であり、本薬群の廃絶の主な理由は急性拒絶反応が 1 例、腎機能を維持したままの死亡が 4 例であった。2 群間で移植腎機能に差は認められず (腎機能を維持したまま死亡した症例は含めていない)、生存率にも差はなかった。同じ研究の以前の報告では、CMV ウイルス血症が本薬群で減少したが (5.8% vs. 20.8%、 $p=0.047$ )、CMV 感染症発現率の減少には至らなかった (5.8% vs. 16.7%、 $p=0.127$ ) (28)。

2 報目の研究では、Loupy ら (51) は DSA 陽性の献腎移植例に脱感作療法として本薬、血漿交換及び IVIG 投与を移植後に行った 43 例を、IVIG のみを投与した 53 例と比較した。1 年時点において、急性 AMR 発現率は 2 群間で同等であったが (23% vs. 24%)、DSA 陽性率 (56% vs. 77%、 $p=0.04$ ) 及び慢性 AMR 発現率 (28% vs. 50%、 $p=0.04$ ) は本薬投与により有意に減少し、移植腎機能も有意に改善した。以前の少数例の報告では、生存率、生着率及び有害事象発現率に差はなかった (29、52)。また、この研究でも、本薬と血漿交換それぞれの効果を検討することは困難であった。

#### **PRA 高値症例におけるリツキシマブ**

4 報 (ランダム化比較試験 1 報、後方視的コホート研究 3 報) において、PRA 高値の症例への本薬の投与が報告された。Vo ら (53) は小規模ランダム化比較試験を abstract 形式のみで公表し、PRA が 80% 以上の症例における本薬+IVIG とプラセボ+IVIG を比較した。両群で DSA は減少し、15 例の登録症例中 11 例で移植を実施した (本薬群 6 例、プラセボ群 5 例)。6 ヶ月後の時点で、プラセボ群では DSA がリバウンドする傾向が認められた ( $p=0.09$ )。この研究は、プラセボ群において AMR が 3 件、廃絶が 2 件認められたことから中止された。本薬群では AMR も ( $p=0.02$  vs. プラセボ群)、廃絶も ( $p=0.08$  vs. プラセボ) 認められず、細胞性拒絶反応の発現率にも差はなかった。また Vo ら (54、55) は PRA が 80% の症例において、本薬と IVIG で治療した 122 例と IVIG のみで治療した 30 例を後方視的に比較した。観察期間 3 年において生存率には差はなかったが、急性拒絶反応率 (39.3% vs. 70.0%、 $p=0.002$ )、急性 AMR

発現率 (27.9% vs. 50.0%、 $p=0.02$ ) 及び死亡打ち切りによる生着率 (88% vs. 52%、 $p<0.0001$ ) は、本薬群の有効性を示す有意差を認めた。細胞性拒絶反応発現率に有意差はなかった (11.4% vs. 20.0%)。以前の同グループからの abstract では、本薬群でウイルス感染が有意に減少すること (8% vs. 14%、 $p=0.02$ ) 及び 24 ヶ月時点において移植腎機能に差が無いことが報告されている (55)。

Laftavi ら (58、59) も、PRA>80%の症例に本薬による脱感作を行った 14 例と本薬を投与しなかった 23 例を比較し、本薬が有効であることを報告している。5 年生存率に差はなかったが、本薬は DSA 産生の抑制 (0% vs. 35%、 $p=0.02$ )、生着率 (92% vs. 43%、 $p<0.01$ ) 及び AMR (0% vs. 25%) 及び急性細胞性拒絶 (0% vs. 35%、 $p=0.0004$ ) の発現の減少と関連し、有害事象は増加しなかった。

一方、Song ら (30) は、低 PRA 値 ( $\geq 50\%$ ) の感作症例コホートにおいて、本薬の使用は効果が無いことを報告している。感作レベルが低いことにより、効果が認められなかったことも考えられるが、T 細胞枯渇抗体がプロトコールに含まれていなかったこと、及び移植前のクラス I PRA 値が本薬群で有意に高かったことが解釈を難しくしている。

#### 複数の定義による高感作症例におけるリツキシマブ

1 つのランダム化比較試験では、様々な定義による高感作症例を対象に試験が行われた (31,60,61)。治療の安全性、毒性の検討を目的としたオープンラベルの試験的研究では、有効性解析には焦点は置かれなかった。複数の治療群 (ボルテゾミブ+ATG、本薬+ボルテゾミブ+ATG、本薬+ATG、ATG のみ) が設定された試験であったが、2 群のみが筆者らの選択基準に合致しており (本薬+ATG 及び ATG のみ)、両群の症例数は各 10 例であった。1 年観察時点において、急性拒絶反応発現率は本薬+ATG が 0% 及び ATG のみが 20% であり、denovoDSA 発現率はそれぞれ 30% と 30% であった。生存率、及び生着率 (いずれも、100%)、腎機能、又は感染率を含む有害事象発現率については両群に差は認められなかった。原著では、統計解析が全 4 群間で行われ、本薬+ATG 群と ATG のみ群間の直接比較は行われなかった。筆者らは、本薬 (及び/又はボルテゾミブ) の追加は、忍容性があり、研究は継続可能であると結論付けている。

#### ABOi 及び高感作症例

2 つの後方視的コホート研究は、ABOi 症例と高感作症例を対象とした (32、33)。選択基準が不均一であったことから、効果に関する結論を得ることはできなかったが、これらの研究データから、感染症発現と本薬投与の関係が評価可能であった。2 つの報告において、各コホート間で感染症発現率に有意差はなかったが、Grim らの報告で感染症発現率が高かった (本薬群 48% vs. 11%、 $p=0.107$ )。注目すべき点は、本薬群の三分の一が糖尿病であったことである。全体として、認められた感染症は皮膚及び軟組織 (8 例)、血液 (5 例)、食道炎 (3 例)、腹膜炎 (3 例)、肺炎 (1 例)、及び大腸炎 (1 例) であった。筆者らは、本薬により感染症が増加し、患者の予後改善が認められなかったことから、報告の中の患者に対する本薬の使用を中止すべきと結論付

けている。

#### 文献

26. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006; 6(2): 346-351. 企業見解文献-77
27. Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, et al. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. *Transpl Int* 2014; 27(4): 371-382. 企業見解文献-78
28. Hirai T, Kohei N, Omoto K, et al. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. *Transpl Int* 2012; 25(9): 925-934. 企業見解文献-71
29. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/Anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation* 2010; 89(11): 1403-1410. 企業見解文献-48
30. Song YH, Huh KH, Kim YS, et al. Impact of pretransplant rituximab induction on highly sensitized kidney recipients: comparison with non-rituximab group. *J Korean Surg Soc* 2012; 82(6): 335-339. 企業見解文献-79
31. Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13(12): 3142-3154. 企業見解文献-80
32. Nishida H, Ishida H, Tanaka T, et al. Cytomegalovirus infection following renal transplantation in patients administered low-dose rituximab induction therapy. *Transpl Int* 2009; 22(10): 961-969. 企業見解文献-81
33. Grim SA, Pham T, Thielke J, et al. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21(5): 628-632. 企業見解文献-82
45. Umanath K, Shaffer D, Feurer I, et al. Rituximab significantly improves rejection free graft survival when added to high dose IVIG in patients with positive crossmatch undergoing kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(suppl3): 228. 企業見解文献-83
51. Amrouche L, Loupy A, Suberbielle C, et al. Post-transplant desensitization with IVIg/anti-CD20/plasmapheresis in DSA+ kidney recipients decreases CAMR incidence. *Am J Transplant* 2012; 12(suppl 3): 151. 企業見解文献-84
52. Loupy A, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Prophylactic anti-CD20 combined with plasmapheresis (PP) reduces chronic AMR in kidney transplant recipients (KTR) with preexisting DSAs. *Am J Transplant* 2009; 9(suppl 2): 273. 企業見解文献-85
53. Vo A, Choi J, Lukovsky M, et al. Interim analysis of a double-blinded placebo controlled trial of IVIG v. IVIG+Rituximab for desensitization of highly-HLA sensitized (PRA >80%) (HS) deceased donor (DD) candidates. *Am J Transplant* 2013; 13(suppl 5): 76-77.

54. Vo A, Choi J, Kahwaji J, et al. Long term outcomes of highly-HLA sensitized (PRA>80%) (HS) patients receiving desensitization with IVIG or IVIG+Rituximab: A retrospective, single-center analysis. *Am J Transplant* 2013; 13(suppl 5): 284. 企業見解文献-87
55. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Comparison of desensitization using high-dose (HD) IVIG vs. HD-IVIG+Rituximab in highly-sensitized patients with PRAs >eighty percent (HS). *Am J Transplant* 2010; 10(suppl 4): 221-222. 企業見解文献-88
58. Laftavi M, Patel S, Kohli R, et al. Combined induction therapy with rabbit antithymocyte globulin (rATG) and rituximab (RTX) in highly sensitized kidney recipients: long-term outcomes. *Am J Transplant* 2013; 13(suppl 5): 427. 企業見解文献-89
59. Laftavi MR, Seepana V, Alnimri M, et al. Highly sensitized kidney recipients (PRA>80%) benefit from rabbit antithymocyte globulin (rATG) and rituximab induction therapy. *Am J Transplant* 2011; 11 (suppl 2): 487-488. 企業見解文献-90
60. Ejaz N, Shields A, Alloway R, et al. A prospective, randomized pilot study of B-cell targeted induction therapy in sensitized kidney transplant recipients: final report. *Am J Transplant* 2013; 13(suppl 5) : 84. 企業見解文献-91
61. Schmidt N, Shields AR, Alloway RR, et al. Randomized controlled trial of B-cell targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients: preliminary results. *Am J Transplant* 2012; 12(suppl 3): 56. 企業見解文献-92

## 2) Peer-reviewed journal の総説

1. Chouhan KK, Zhang R. Antibody induction therapy in adult kidney transplantation: A controversy continues. *World J Transplant.* 2012; 2(2): 19-26. 企業見解文献-93

### リツキシマブ

本薬は、主に B 細胞に発現している CD20 に対するキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は 1997 年に難治性の B 細胞性リンパ腫を適応症として承認され、自己免疫疾患へ適応を拡大している。腎臓移植領域においては、本薬は AMR の治療や、ABOi 及び／又は HLAi 移植における脱感作に使用されている (69、70)。高木らは、本薬による脱感作療法を行い、全例で移植前に 3~4 回の DFPP を行った 78 例の ABOi 及び／又は HLAi 移植症例について報告した。本薬を投与していない 66 例の適合移植症例と比較し、本薬投与群では急性細胞性拒絶反応の発現頻度が有意に低かった (8.2% vs. 23.3%,  $p<0.05$ ) が、AMR の発現率に有意差はなかった (6.8% vs. 8.3%,  $p=0.75$ )。本薬による脱感作後 2 年以上にわたり、抗 HLA 抗体 class 1 及び class 2 は、それぞれ 70%、及び 83% 減少していた。CMV 感染 (26% vs. 29%,  $P=1.0$ )、又は白血球減少症 (23% vs. 14%,  $p=0.25$ ) の発現率に有意差はなく、2 年生存率 (100% vs. 98%,  $p=0.28$ ) 及び 2 年生着率 (99% vs. 100%,  $p=0.91$ ) は両群とも良好であった (70)。したがって、本薬は ABOi 又は HLAi 移植における脱感作療法において、安全かつ有効である。

69 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-30

70 Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(12): 1466-1470. 企業見解文献-74

2. Jordan SC, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Novel immunotherapeutic approaches to improve rates and outcomes of transplantation in sensitized renal allograft recipients. *Discov Med*. 2012; 13(70): 235-245. 企業見解文献-94

### 脱感作と AMR の治療におけるリツキシマブ

本薬（抗 CD20、抗 B 細胞）は、脱感作療法及び AMR の治療に組み入れられている興味深い薬剤である。脱感作療法及び AMR の治療に本薬を使用した症例が報告されている（Kahwaji et al., 2009; Jordan et al., 2010; Kaposztas et al., 2009）。本薬は単剤で使用されることは稀であり、高用量 IVIG、又は血漿交換＋低用量 IVIG と併用される（Marfo et al., 2011; Jordan et al., 2011a; Montgomery et al., 2000; Vo et al., 2008; 2010）。筆者らは脱感作療法として、高用量 IVIG（2 g/kg）＋本薬（1 g/body）を併用で投与し、その後追加で IVIG（2 g/kg）を投与した症例を経験している。このプロトコールの結果は、論文で報告している（Reinsmoen et al., 2012; Vo et al., 2008; 2010）。高用量 IVIG に本薬を追加投与するプロトコールは、献腎ドナー、生体ドナー移植共に、移植率を大きく改善することが分かった。NIH ランダム化比較試験（IGO2）より、筆者らは、IVIG 治療とプラセボを比較し、2 年間以上の観察期間で、高 HLA 感作症例（PRA > 80%）の移植率を 17% から 35% に増加させる（ $p=0.01$ ）ことを発見した（Jordan et al., 2004）。また、IVIG プロトコールに本薬を追加することにより、献腎移植における移植率は 73% に増加した（Reinsmoen et al., 2008）。この結果は、UNOS 移植リストにおける献腎移植待機中の高 HLA 感作症例の 1 年間あたりの移植率が 10% 程度であることと比較された（Jordan et al., 2011e）。筆者らは、脱感作療法への本薬の追加が効果を高めることを確認するため、高用量 IVIG +/- 本薬脱感作療法のプラセボ対照多施設共同ランダム化比較試験を検討している（NCT01178216）。

- Kahwaji J, Tong K, Jordan SC, et al. Rituximab: An emerging therapeutic agent for kidney transplantation. *Transplant Res Risk Manag* 2009; 1:15-29. 企業見解文献-95
- 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-96
- 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-97
- Marfo K, Lu A, Ling M, et al. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 922-936. 企業見解文献-98

- Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2011; 11(2): 196-202. 企業見解文献-99
  - Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation 2000; 70 (6): 887-895. 企業見解文献-17
  - 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-30
  - Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation 2010; 89(9): 1095-1102. 企業見解文献-18、開発要望文献-4
  - Reinsmoen N, Lai CH, Vo A, et al. Evolving paradigms for desensitization in managing broadly HLA sensitized transplant candidates. Discov Med 2012; 13(71): 267-273. 企業見解文献-100
  - Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15(12): 3256-3262. 企業見解文献-101
  - Reinsmoen NL, Lai CH, Vo A, et al. Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. Transplantation 2008; 86(6): 820-825. 企業見解文献-61
3. Jordan SC, Kahwaji J, Toyoda M, et al. B-cell immunotherapeutics: emerging roles in solid organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2011; 16(4): 416-424. 企業見解文献-102

### 腎移植におけるリツキシマブ

本薬は末梢血中 B 細胞数を完全に、長期間減少させる。Genberg ら (29) は、腎臓移植症例に本薬を単回 (375 mg/m<sup>2</sup>) 投与した後の薬力学を評価した。末梢血中 B 細胞は、1-3 日後に急速に除去される。B 細胞数は 1 年後まで回復せず、2 年間抑制されていた。これは、リンパ腫又は関節リウマチの症例、若しくは筆者らの施設で本薬を単回投与した症例よりも長い (12、13)。B 細胞リンパ球減少は、腎臓移植例ではベースラインより認められることに注意すべきである。B 細胞の回復の遅延は、維持期の免疫抑制療法による可能性もある。B 細胞の除去は脾臓においても起こるが、一様ではない。これは、脱感作療法を行った症例の脾臓における本薬の効果を検討した Ramos ら (30) により説明された。Ramos らは、4 つのグループの症例から摘出された脾臓中の B 細胞を測定した：外傷により脾摘を行った症例 (コントロール)、血漿交換、低用量 IVIG による脱感作後に脾摘を行った症例 (PLEX/IVIG)、血漿交換、低用量

IVIG、本薬による脱感作後に脾摘を行った症例 (PLEX/IVIG/本薬)、及び本薬、低用量 IVIG、 $\gamma$ ATG を投与したが、脾摘を行わなかった症例 (combination)。Combination 群の脾摘は、難治性の AMR が発現し、血漿交換に不応性であった場合に施行した。CD20 陽性細胞数は、本薬を投与した症例において有意に減少した。また、2つの本薬治療群における CD20 陽性細胞数の枯渇に差はなかった。 $\gamma$ ATG、免疫抑制維持療法、本薬の投与に関わらず、プラズマ細胞を認めた。

本薬のメモリーB 細胞 (CD27 陽性細胞) 数への効果は興味深い。Ramos ら (30) は、IVIG/PLEX/本薬群において、メモリーB 細胞が減少する傾向があることを示した。他の研究では、本薬による B 細胞の減少は、メモリーB 細胞の回復の遅延、及び病原性 B 細胞の減少と関連があるとされた (31、32)。

### 脱感作療法プロトコールにおけるリツキシマブの使用

HLA 感作症例の移植は、重大かつ困難な挑戦である。感作症例は、非感作症例よりも待機者リストに残る期間が有意に長く、そのため罹患率、死亡率、コストが増加する。移植した場合には、拒絶反応が高率に発現し、生着率は低い (6、7)。この問題を打破するため、いくつかの脱感作療法プロトコールが考案された (6、7、8、12、13、14)。最近のデータは、高用量 IVIG 又は低用量 IVIG+血漿交換を使用するプロトコールが、FDA がこの分野で承認している薬剤が含まれていない場合であっても、標準治療として受入可能と考えられることを示唆している (6、7、15)。

本薬は、AMR の治療において成功したこと、及び自己免疫疾患症例において IVIG との相乗効果が認められたことにより、脱感作療法プロトコールにおける使用も興味深い薬剤である。脱感作療法において、本薬の効果が説明されたプロトコールが発表されている (12、13、14)。本薬は、通常血漿交換及び/又は IVIG と併用される (6、7、15)。ある施設では、XM 陰性の 5 例に対する、本薬単剤による脱感作療法の効果を報告している (32)。

筆者らのグループは、最近、脱感作療法において本薬と IVIG を併用した経験を報告した (12、13、14)。最初の試験では (12)、20 例に IVIG (2 g/kg) 投与後、本薬 (1 g) を 1 週間隔で 2 回静注する脱感作療法を行った。IVIG (2 g/kg) の最終投与は本薬の最終投与の 1 週間後に行った。その後、生体又は献腎ドナーの XM が陰性又は受入可能な症例のみ移植を行った。80%の症例がこのプロトコールにより移植を行った。献腎ドナー待機症例は、移植までの平均待機期間は 144 ヶ月であったが、本治療開始後は平均 5 ヶ月であった。急性拒絶反応の発現率は 50%であったが、1 年時点の生存率、生着率はそれぞれ 100%、94%であった。その後、このプロトコールは、2 回の IVIG 投与の間に本薬 (1 g) を 1 回静注するよう変更された。これは、本薬の単回投与により、B 細胞数が長期間にわたり枯渇したためである。その後の報告は、脱感作治療における本薬の重要性を支持しているが、プラセボ対照比較試験は行われていない (13、14)。筆者らは、IVIG 脱感作治療に本薬又はプラセボを併用し、本薬の効果を検討するため、多施設共同盲検化プラセボ対照試験を実施中である (NCT01178216)。

- 1 Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010; 237(1): 264-283. 企業見解文献-103
- 6 Zachary AA, Eng HS. Desensitization: achieving immune detente. *Tissue Antigens* 2010; 77(1): 3-8. 企業見解文献-104
- 7 Marfo K, Lu A, Ling M, et al. Desensitization protocols and their outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 922-936. 企業見解文献-98
- 8 Mao Q, Terasaki PI, Cai J, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 864-871. 企業見解文献-105
- 12 Vo AA, Lukovsky M, ion during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359(3): 242-251. 企業見解文献-30
- 13 Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(9): 1095-1102. 企業見解文献-18、開発要望文献-4
- 14 Reinsmoen NL, Lei CH, Vo A, et al. Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. *Transplantation* 2008; 86: 820-825. 企業見解文献-61
- 15 Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24 (Suppl 1): S7-S27. 企業見解文献-106
- 24 Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22(47): 7359-7368. 企業見解文献-107
- 25 Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806. 企業見解文献-108
- 26 Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2): 613-620. 企業見解文献-109
- 27 Sfikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, et al. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2007; 123(1): 66-73. 企業見解文献-110
- 28 Kahwaji J, Tong C, Jordan SC, et al. Rituximab: an emerging therapeutic agent for kidney transplantation. *Transplant Res Risk Manag* 2009; 1 : 15-29. 企業見解文献-95
- 29 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-111
- 30 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

- 31 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
- 32 Kopchaliiska D, Zachary AA, Montgomery RA, et al. Reconstitution of peripheral allospecific CD19+ B-cell subsets after B-lymphocyte depletion therapy in renal transplant patients. *Transplantation* 2009; 87(9): 1394-1401. 企業見解文献-114
4. Mohamed MA, Lorentzen D, Kim J, et al. Desensitization across the HLA barrier in kidney transplantation. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 929-936. 企業見解文献-115

### 5.3 リツキシマブと新規薬剤

本薬はキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体であり、リンパ腫の治療薬として承認されている。いくつかの試験、本薬が AMR のような自己免疫疾患の治療に効果的であることを示唆している (11,56-59)。脱感作療法の一部としての本薬の使用は、Vo らによって試みられた (60)。オープンラベル、第 I/II 相、単施設試験では、高感作症例の 20 例が移植前処理として IVIG と本薬を併用した。Vo らは、移植前の PRA が移植後 PRA と比較して有意に減少していたことを報告した (移植前 77% vs. 移植後 44%、 $p < 0.001$ )。更に、移植までの期間が 144 カ月から 5 カ月に短縮されたことも示している。Vo らは、IVIG と本薬の併用が生体及び献腎移植を待つ症例に期待できる結果を示唆していると結論付けた。この試験に続いて、2 つ目のオープンラベル試験が大規模に行われた (11)。Ashley らは、移植前 T 細胞 FCXM 陽性 (B 細胞 XM 陰性) であり、PRA が 30% 以上の症例 76 例を登録した。移植前に、IVIG (2 g/kg、1 日目、30 日目) 及び本薬 (1 g、15 日目) による脱感作を行った。死亡を打ち切りとしない 24 カ月時点の生存率、及び生着率はそれぞれ 95% 及び 84% であった。献腎ドナー待機時間は、95 か月から 4.2 カ月に改善された。IVIG/本薬レジメンによる移植前クラス I の平均 PRA は部分的に減少したが (脱感作前 79.7% vs. 脱感作後 67.1%、 $p = 0.0001$ )、移植を施行した。脱感作前のクラス I の PRA の減少は有意であったが、脱感作後のクラス I の PRA は有意に上昇し続けた。急性拒絶反応発現率は 37% であり、そのうち 29% は AMR であった。Ashley らは、IVIG + 本薬は抗 HLA 抗体の減少において有用であり、それに伴い、移植率を改善すると結論付けている。この併用が長期間の生着率において有用であるか、検討されるべきである。IVIG との併用における本薬の効果を検討した検出力が高い盲検下比較臨床試験がないことから、移植前脱感作療法における本薬の有用性は依然調査中である。

(中略)

結論として、高用量 IVIG 及び低用量 IVIG + 血漿交換の効果は、論文にて十分説明されている。しかし、これらの研究のほとんどが、症例数に限りがあり、コントロール群がなく、ランダム化比較試験ではない。HLA 不一致のドナーからの移植は可能となってきたが、近年の脱感作戦略では、XM 陽性症例における長期の結果は、必

要最小限であると示唆される。その他の調査では、拒絶反応の治療や症例の長期観察が含まれている。

11. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation: Transplantation 2010; 89(9): 1095-1102. 企業見解文献-18、開発要望文献-4
  56. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantaion: 1. safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics: Transplantation 2004; 77(4): 542-548. 企業見解文献-15
  57. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin: N Engl J Med 2006; 355(17): 1772-1779. 企業見解文献-116
  58. 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-117、開発要望文献-2
  59. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease in transplantation: Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2(4): 221-230. 企業見解文献-118
  60. 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-30
5. Marfo K, Lu A, Ling M, et al. Desensitization protocols and their outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(4): 922-936. 企業見解文献-98

## 抗体産生抑制

### リツキシマブ（抗 CD20）

本薬は、マウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、前駆 B 細胞及び成熟 B 細胞上の CD20 に結合する (6)。本薬は再発、難治性の B 細胞性リンパ腫の治療薬として FDA に承認されており、また PTLD の治療にも使用されている。PTLD の治療における投与量は、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回静注する。本薬は適応外で不適合腎移植 (ABOi 又は XM 陽性) における脱感作プロトコール、又は AMR の治療として、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 回投与で使用されている。プラズマ細胞及び pro-B 細胞の表面に CD20 は発現しておらず、同種抗体の産生の阻害という本薬治療の効果を低下させている。本薬は、体内で 1 カ月は検出され、B 細胞の回復には治療完了から 6~12 カ月を要する。

6. 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-119

6. Jordan SC, Peng A, Vo AA. Therapeutic strategies in management of the highly HLA-sensitized and ABO-incompatible transplant recipients. *Contrib Nephrol.* 2009; 162: 13-26. 企業見解文献-120

#### 脱感作療法における IVIG±リツキシマブ

IVIG 単剤で効果が認められなかった症例、又は抗 HLA 抗体価が高値の症例のため、筆者らのグループ (Cedars-Sinai Medical Center) は Genentech, Inc と共同で新しいプロトコルを開発した。新プロトコルは IVIG (2 g/kg) の後にキメラ型モノクローナルである本薬 (抗 CD20、抗 B 細胞) を 1 週間間隔で 2 回 (1 g) 投与する。更に IVIG 2 g/kg を本薬の最終投与の 1 週後に投与する。このプロトコルは、高用量 IVIG を投与する脱感作療法に比べ、16 週間から 4~5 週間に期間を短縮する。筆者らはこのプロトコルによる臨床第 I/II 相試験を終了し、登録症例の 80% (16 例/20 例) で移植が可能であった。残りの症例は献腎ドナー待機者であった。拒絶反応発現率は 50% であったが、1 年生存率、生着率はそれぞれ 100%、94% であった。献腎移植を受けた症例の、IVIG+本薬の脱感作療法を受けるまでの待機期間は 144±89 カ月 (範囲 60~324 カ月) であったが脱感作治療後から移植までは 4.9±5.9 カ月 (範囲 1.5~18 カ月) であった。

この試みは治療期間に加え費用も減らせる上、予後も改善させることが期待されている (39)。しかし、多施設共同比較試験による検討が必要である。

- 39 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-30

7. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(3): 421-432. 企業見解文献-121

#### その他の脱感作療法

リンパ腫の治療薬として承認されている、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である本薬は、効率的に B 細胞を除去する (52)。CD20 は早期の B 細胞に発現するが、プラズマ細胞には発現しない。本薬は 3 つのメカニズムにより B 細胞を除去する: 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)、アポトーシスである。末期腎不全患者の研究では、筆者らは本薬が安全に投与可能であり、悪性リンパ腫治療に用いられるよりも少ない用量で使用可能であったことを確認した (53)。用量は TNF- $\alpha$  の分泌及び ex vivo T 細胞免疫反応の最小効果 (54) と関連した。B 細胞の回復について、1 回の投与後でも、2 年間は CD27 陽性メモリー B 細胞が低下している (55)。本薬投与は劇的にネオ抗原に対する反応性を低下させるが、既存の記憶応答には影響を与えない (56)。最後に、筆者らは本薬を静注した患者にお

ける XM 及び PRA の定量方法として、プロナーゼ処理により細胞表面 CD20 を除去する方法又は血清中に含まれている本薬を免疫磁気ビーズにより吸着させる方法を報告した (57,58)。

筆者らの小規模第 I 相試験では、single-antigen HLA beads によるデータにより、ほとんどの症例で、PRA 及び／又は抗体特異性が減少することを示した (59)。他の報告もほとんどが小規模であるが、腎臓 (60) 又は肝臓 (61、62) の ABOi 移植において、脾摘の代替法として (63、64) 本薬に注目している。最も大規模な報告は、IA、IVIG と本薬を併用し、脾摘を行わなかった 11 例の報告で、11 例全例で移植腎機能が正常であった (64)。しかし、最近の報告では、このような移植における本薬の必要性に疑問を呈している (65)。本薬に関する主な問題点は、コントロール対照比較臨床試験が無いことである。正常な B 細胞の働きをするヒト CD20 陽性細胞を発現する系統のマウスが出現したことにより、将来、作用機序の研究が促進すると考えられる (66)。これらの動物が本薬を投与されると、ヒトに投与した時と同様、B 細胞が除去される。将来的には、現在関節リウマチ治療の早期臨床試験中であるヒト化抗 CD20 抗体である 2H7 により臨床試験は進められることが予想される。

52. Pescovitz MD. The use of rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody, in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8(1): 9–21. 企業見解文献-122
53. 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-15
54. Agarwal A, Vieira CA, Book BK, et al. Rituximab, anti-CD20, induces in vivo cytokine release but does not impair ex vivo T-cell responses. *Am J Transplant* 2004; 4(8): 1357–1360. 企業見解文献-123
55. Sidner RA, Book BK, Agarwal A, et al. In vivo human B-cell subset recovery after in vivo depletion with rituximab, anti-human CD20 monoclonal antibody. *Hum Antibodies* 2004; 13(3): 55–62. 企業見解文献-124
56. 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
57. Book BK, Agarwal A, Milgrom AB, et al. New crossmatch technique eliminates interference by humanized and chimeric monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 640–642. 企業見解文献-126
58. Bearden CM, Book BK, Sidner RA, et al. Removal of therapeutic anti-lymphocyte antibodies from human sera prior to anti-human leukocyte antibody testing. *J Immunol Methods* 2005; 300(1-2): 192–199. 企業見解文献-127
59. Kaplan I, Houp JA, Leffell MS, et al. A computer match program for paired and unconventional kidney exchanges. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2306–2308. 企業見解文献-128
60. Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, et al. Preconditioning regimen consisting of

- anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 2004; 18(3): 254–260. 企業見解文献-129
61. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. Transplant Proc 2005; 37(2): 1205-1206. 企業見解文献-130
62. Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABOincompatible living-related liver transplantation. Transplantation 2005; 79(1): 12–16. 企業見解文献-131
63. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. Am J Transplant 2004; 4(8): 1315-1322. 企業見解文献-132
64. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant 2005; 5(1): 145–148. 企業見解文献-133
65. Gong Q, Ou Q, Ye S, et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. J Immunol 2005; 174(2): 817–826. 企業見解文献-134
8. Magee CC. Transplantation across previously incompatible immunological barriers. Transpl Int. 2006; 19(2): 87-97. 企業見解文献-135

### リツキシマブ

本薬は、遺伝子組換えにより作製され、正常又は腫瘍化 B 細胞の表面に発現している CD20 に結合するマウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は、非ホジキンリンパ腫に対して承認されているが、関節リウマチ等の自己免疫疾患に対しては現在試験中である。本薬が上記のような治療に有用であるかは興味深い問題である。なお、抗 HLA IgG を産生する形質細胞には、CD20 が発現していないことに注目する必要がある。それにもかかわらず、二つのメカニズムにより、本薬は同種免疫応答を低下させると考えられる。一つは、新規同種抗体産生形質細胞への分化阻害（前駆 B 細胞の除去に由来する）であり、二つ目は B 細胞による抗原提示と T 細胞の刺激の阻害である。

透析中の高感作症例 9 例における本薬の第 I 相試験において、B 細胞は持続的に枯渇した (15)。PRA の減少がわずかであった症例も数例で確認された。1 例でヒストプラズマ症を認めた。最近では、少なくとも 2 つの状況下で、本薬が移植症例に適応外で使用されている。一つ目は移植前血漿交換プロトコールに併用され、二つ目は、移植後の難治性急性 AMR 治療に併用されている (11)。本薬は高価である。これらの領域で効果を確立するためには、対照群を設定したランダム化比較試験が必要である。

11. Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6): 535-542. 企業見解文献-136

15. 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-15

### (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) Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. *Brenner & Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; p2515-2555. 企業見解文献-137

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 plasmacytes 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.<sup>25,26</sup> It is typically administered intravenously at 375mg/m<sup>2</sup> 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、本薬がアロ（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、DSA を低下させ（高感作患者において移植を可能にする）、急性 AMR を回復させる<sup>25,26</sup>。本薬は、通常、375mg/m<sup>2</sup> 又は 1g を 2 週間以上の間隔で、2 回静注される。

2) Gilbert SJ, Weiner DE. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*, Sixth ed.

Chapter 61 Selection of Prospective Kidney Transplant Recipients and Donors  
IMMUNOLOGIC CONSIDERATIONS BEFORE TRANSPLANTATION p547

Patients with a high PRA are disadvantaged and often have prolonged waiting times because of the limited number of compatible donors. Strategies to lower a patient's PRA to increase the probability of finding a suitable donor are constantly evolving. Noninvasive strategies, such as enrollment in a living donor-paired exchange program, have increased access for mismatched living donor pairs (see later). Strategies to decrease or eliminate anti-HLA or anti-ABO antibodies may include targeting of either the antibodies or the B cell/ plasma cell clones that produce the antibodies. Use of plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) has been used successfully to greatly reduce or eliminate anti-HLA antibodies. Rituximab and bortezomib (and, rarely, splenectomy) have been used to target B cells and plasma cells. Although these strategies have allowed successful transplantation with ABO-incompatible or positive crossmatch donors, the risk for antibody-mediated rejection and graft loss remains increased.

(要約)

抗 HLA 抗体及び抗 ABO 抗体低下と除去の戦略は、抗体又は B 細胞/抗体を産生する形質細胞クローンを標的とする。血漿交換と IVIG は抗 HLA 抗体の低下又は除去に使用する。本薬及びボルテゾミブ（まれに脾摘）は、B 細胞及び形質細胞を標的として使用する。これらの戦略により、AMR 及び移植片廃絶の可能性が高い ABOi 又は XM 陽性ドナーによる移植が可能となる。

Chapter 63 Immunosuppression in Transplantation

INDUCTION THERAPY p568

More aggressive approaches to induction therapy have been used in patients with high levels of anti-HLA antibodies, donor-specific antibodies, or previous humoral rejection. These include plasmapheresis and intravenous immune globulin (IVIG) to reduce the levels of preformed antibodies, and rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, to selectively deplete B cells.

(要約)

抗 HLA 抗体価が高値、DSA を有する、又は過去に液性拒絶経験した患者では、より強力な寛解導入を用いる。それは、抗体価を低下させるために血漿交換と IVIG を投与し、B 細胞を特異的に傷害するキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である本薬を投与する。

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)

本薬（リツキサシ）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、本薬は前駆細胞から 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 DSA の減少が認められている。本薬は、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 AMR 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。本薬の投与により Infusion reaction 発現の可能性はあるが、通常、premedication で予防できる。まれな症例ではあるが、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）を認める。

- 3 ) Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology, 5th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; p1131-1266. 企業見解文献-139

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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup>

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.

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-118
12. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008(3); 359: 242-251. 企業見解文献-30

(要約)

本薬は、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<sup>11</sup>。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、本薬は、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用、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。本薬の静注後、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、本薬は活性化 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）

本薬は、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<sup>12</sup>。本薬は、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。

#### Chapter 101 Immunosuppressive Medications in Kidney Transplantation

##### Intravenous Immunoglobulin p1151

In combination with plasma exchange, IVIG appears to offer significant benefits in the desensitization of positive-crossmatch and ABO-incompatible patients to allow successful transplantation as well as in the treatment of antibody-mediated rejection. Alone or in combination with rituximab, IVIG has been successful in the desensitization of highly sensitized wait-listed patients to increase the chances of finding a compatible donor.

（要約）

血漿交換と IVIG 併用による脱感作療法は、AMR の治療と同様に、XM 陽性患者及び ABOi 患者における移植成功への有益な方法である。IVIG 単剤又は本薬との併用により、高感作待機患者の脱感作が可能となり、適合ドナー増加にも寄与している。

#### Chapter 104 Prophylaxis and Treatment of Kidney Transplant Rejection

##### Prevention of Acute Antibody-Mediated rejection: Desensitization p1181

The patient who has donor-specific antibodies or is blood type incompatible with the donor before transplant has a near-universal risk of developing acute antibody-mediated rejection after transplant without pretransplant therapeutic intervention. "Desensitization" protocols may permit transplantation of these donor-recipient combinations. Desensitization protocols typically involve removal of preformed antibody with plasma exchange and/or suppression of antibody production and action with intravenous immunoglobulin (IVIG) or B cell inhibition with rituximab. Several different desensitization strategies were adopted by transplant centers over the previous decade and are generally influenced by factors such as type of transplant (living vs. deceased donor) and the degree of HLA-antibody reactivity that one is attempting to overcome. In the case of living donation the crossmatch barriers are known in advance, allowing for protocols of plasma exchange followed by low-dose (100-200 mg/kg) IVIG to be used and transplant to be pursued when the desired crossmatch results are obtained. Protocols consisting of monthly high-dose IVIG (1 to 2 g/kg) infusions with or without rituximab<sup>24</sup> have been used in situations where pretransplant plasma

exchange is not feasible, such as in sensitized patients without living donor options awaiting deceased donor kidneys.

Desensitization strategies have allowed for transplantation to occur for sensitized patients who otherwise may not be afforded the opportunity. In return, however, these procedures are generally met with high rates of acute rejection, ranging from 20% to 70% (depending on a variety of factors including specific protocol, induction immunosuppression, and immunologic risk), are often humoral in nature, and frequently progress to chronic antibody-mediated injury.<sup>25-26</sup> Despite these pitfalls, short-term graft survival after desensitization has been acceptable,<sup>25</sup> and data suggest a survival benefit out to 8 years for desensitized patients undergoing transplant compared with matched controls undergoing dialysis while on the waiting list.<sup>27</sup> Thus HLA desensitization for highly sensitized transplant candidates may be a reasonable option, and referral to a transplant center with experience in this field is warranted. Common desensitization agents and protocols are listed in Table 104-2.

Table 104-2 Agents used for Desensitization and Treatment of Antibody-Mediated Rejection.

Treatment	Mechanism	Protocol (Desensitization)	Dose (Antibody-Mediated Rejection)
Rituximab	Anti-CD20 B cell inhibition	375 mg/m <sup>2</sup> (day 15) combined with IVIG 1-2 g/kg (days 1 and 30)	375 mg/m <sup>2</sup> with plasma exchange and IVIG

24. 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-30

(要約)

DSA を有する患者、又は血液型不適合患者は、一般的に移植前の治療介入無しでは移植後に急性 AMR を発現するリスクがある。これらのドナーとレシピエントの組み合わせでは、脱感作療法により移植が可能となる。脱感作療法は、一般的に既存抗体を除去する血漿交換、及び/又は抗体産生及び抗体活性を抑制する IVIG、又は B 細胞傷害作用を有する本薬を含む。過去 10 年以上において、移植センターでは様々な脱感作療法が採用されたが、一般的に移植タイプ (生体又は死亡又は脳死ドナー)、抗 HLA 抗体反応性の程度といった因子により影響される。生体ドナーにおける XM の不一致は既知であり、血漿交換や低用量 IVIG (100-200mg/kg) による脱感作プロトコールが使用され、目的とする XM の結果が得られた場合に移植が実施される。生体ドナーの選択肢がない献腎ドナー待機高感作患者のように移植前に血漿交換ができない場合は、1 ヶ月に 1 回の高用量 IVIG (1-2g/kg) が、本薬の併用なし又は併用<sup>24</sup>により投与される。

<日本における教科書等>

## 1) 腎移植のすべて

### VI 腎疾患と特殊な腎移植

#### 抗ドナー抗体を有する腎移植

#### 抗 HLA 抗体陽性例に対する対策 p235 企業見解文献-7

抗 HLA 抗体陽性例に対し、術前より長期にわたり免疫抑制薬を行うことはしばしば行われている。特に B cell function を抑制するために MMF は有用と考えられる。しかしながら免疫抑制薬単独での脱感作療法には限界があり、RIT (リツキシマブ) 投与による術前脱感作も行われているが、単独投与による脱感作率は高いものではない。多くの場合、以下に述べる血漿交換、静脈内免疫血清グロブリン (IVIG) 療法などとの併用が行われている。

IVIG 療法は、本来、感染防御、自己免疫疾患などに行われてきた治療法の 1 つである。Glutz ら<sup>6)</sup>は 19 名の PRA 陽性患者血清に血清グロブリン製剤を加えると PRA は有意に低下することを確認した。彼らは更に IVIG にて %PRA を低下させた 10 症例に対し、腎移植を行い FK506、MMF、ステロイドにて免疫抑制し、2 例が graft loss (1 例は動脈血栓、1 例は拒絶反応) となったものの、残りの 8 症例は拒絶も受けず、全く問題無なく生着中と報告している<sup>7)</sup>。更に最近、Vo らのグループは、抗 HLA 抗体陽性例 (クロスマッチ陽性例) に対し、術前 RIT (リツキシマブ) 投与、IVIG を組み合わせた脱感作療法を行い良好な成績を報告している<sup>8)</sup>。20 名の患者に脱感作療法を行い、16 名 (80%) の患者が腎移植を受けて、1 年後の時点で全員が生存し、移植腎生着率は 94%であったとしている。この報告が極めて重要である点は、高感作状態であっても、そのほとんどで脱感作が可能であり、移植も安全に行えることが証明されたことである。今後、高感作症例への腎移植の道が大きく開けたことになる。

8) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008 17; 359(3): 242-251. 企

業見解文献-30

### VIII 免疫抑制療法 免疫抑制療法総論

#### 導入期、維持期

#### 現代の腎移植における免疫抑制療法 p259 企業見解文献-140

また、B リンパ球表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体リツキシマブ (RIT) は、B cell リンパ腫に対する治療薬であるが、近年抗体産生を抑制する目的で ABO 血液型不適合移植、あるいは抗 HLA 既存抗体陽性者に対する腎移植に使用される場合がある。

#### ABO 血液型不適合移植あるいは抗 HLA 既存抗体陽性者に対するプロトコール p262

従来不可能とされていた ABO 血液型不適合移植や抗 HLA 既存抗体陽性者は、移植前の抗体除去と脾摘、脱感作療法、抗凝固療法の施行により可能となった。通常、

の腎移植症例と比較しても遜色ない成績を収めるようになってきた。現在の当施設における不適合移植の免疫抑制プロトコールを図 6 (省略) に示す。ABO 血液型不適合移植の場合、処置前の血液型抗体価に応じて術前に 1~4 回の二重濾過血漿交換 (DFPP) を施行し、血液型抗体価 32 倍以下に低下させることを目標にする。以前は移植時に脾摘を同時に行っていたが、近年ではこれに代わり RIT 200mg を移植 14 日前と 7 日前に投与している。また術後も定期的に抗体価を測定し、有意な上昇があれば DFPP を施行する。

以上のプロトコールにより、通常の移植と比較し遜色のない良好な腎移植後短期の成績を収めるようになってきている。抗 HLA 既存抗体陽性症例においても ABO 血液型不適合移植に準じた免疫抑制プロトコールを応用し移植が可能である。

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-141

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

B. 抗 HLA 抗体陽性腎移植における免疫グロブリン療法 p302

従来は禁忌であった抗 HLA 抗体陽性症例においても、ABO 血液型不適合症例に準じた脱感作療法が行われている。しかし脱感作率は高いものではなく、多くの場合は経静脈性免疫グロブリン投与 intravenous immunoglobulin (IVIG) などとの併用が行われている。

免疫グロブリンの作用機序は、①マクロファージ Fcγ レセプターのブロックによる抗体依存性細胞傷害の抑制、②補体介在性傷害の減弱、免疫複合体介在性炎症の抑制や IL-1 産生の抑制といった抗炎症作用、③抗イディオタイプ作用や B 細胞の Fcγ レセプター IIb を介した抗体産生抑制作用などがあげられる。

Jordan らのグループは抗 HLA 抗体陽性例 (クロスマッチ陽性例) 20 例に対して術前リツキシマブ (1g×2 回 ; day7, 22) と IVIG (2g/kg/回 ; day 0, 30) を組み合わせた脱感作療法を行い、16 例 (80%) で腎移植が可能となり、1 年後の生存率 100%、生着率は 94%であったと報告している<sup>3)</sup>。彼らは更にリツキシマブの投与を 1 回に減量したプロトコールを高感作症例 76 例に行い、全例で移植が可能となり、24 ヶ月までの生存率は 95%、生着率は 84%、12 ヶ月および 24 ヶ月における平均血清クレアチニン値はそれぞれ  $1.5 \pm 1.1 \text{ m/dl}$ 、 $1.3 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$  であったと報告している<sup>4)</sup>。このように高感作状態であってもそのほとんどが脱感作可能であり、移植を安全に行うことが可能となっている。

3) 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-30

4) Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89(9): 1095-1102. 企業見解文献-18、開発要望文献-4

3) 榎野博史、秋沢忠男. 腎疾患・透析最新の治療 2014-2016. 企業見解文献-142

V 腎移植

2 免疫抑制薬の進歩と使用法 p362

上記4剤の併用療法により腎移植後の短中期生着成績は向上し、また抗CD20ヒト/マウスキメラ抗体である rituximab を併用することで、従来は禁忌であった ABO 血液型不適合症例や抗 HLA 抗体陽性症例においても、高い生着率を得ることができるようになっている<sup>3)</sup>。現在の課題は長期にわたる移植腎生着率の向上であり、具体的には慢性移植腎機能障害の軽減を図るため慢性拒絶反応抑制と CNI 慢性腎毒性の軽減があげられ、新規免疫抑制薬の開発に期待が寄せられている。

3) 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

4) 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)

治療 p67 企業見解文献-143

超急性拒絶反応に対する有効な治療法は確立されておらず、発症すると多くは移植腎喪失に陥る。そのため十分な術前の脱感作療法が重要であるが、発症した場合は抗凝固療法と抗体除去療法を中心とした治療を行わなければならない。拒絶反応の種類は抗体関連型拒絶反応であるため、責任細胞と考えられる B リンパ球に対して、リツキシマブの投与や、メチルプレドニゾロンによるパルス療法、抗体除去を目的とした全血漿交換 (PEX)、機序としては不明な点も多いが大量ガンマグロブリン療法を行うこともある。PEX の際に使用する新鮮凍結血漿 (FFP) は必ず AB 型を使用することに注意する必要がある。塩酸グスペリムスは B リンパ球の抑制作用を有するため使用することもある。また、エクリズマブはヒト化 C5 モノクローナル抗体であり、C5 の C5a と C5b への分解を阻害することで、C5a や C5b-9 の産生が抑制されるため、補体活性化を抑制することで予防に用いることもあるが<sup>1)</sup>、TMA に対する治療としても報告されている<sup>2)</sup>。プロテオソーム阻害薬のボルテゾミブは形質細胞に対する阻害作用により、抗体産生を抑制する。形質細胞は CD20 抗原を発現していないため、リツキシマブによる除去を受けず、抗体関連型拒絶反応を疑う症例に有用と考えられる。ただし、これらの保険適用がない薬剤の使用にあたっては、十分な患者に対する説明を行い、同意を取得するとともに、施設における未承認薬使用の手続きを怠らないようにする。

抗凝固療法として遺伝子組み換えトロンボモジュリンの使用は、抗血栓、抗炎症作用だけでなく、補体調節因子としての機能もあり、血管内皮細胞傷害に対する治療効果が期待される<sup>3)</sup>。

## 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) の予防 p80 企業見解文献-144

主に既存抗体陽性腎移植について述べる。

上記 DSA 検査にて移植前に存在が判明していれば、元来禁忌であった。しかし効果的な免疫抑制薬の使用や理論に基づいたストラテジーによって、現在は既存抗体陽性腎移植も約 5%に施行されている<sup>7)</sup>。基本は既存抗体除去と抗体産生細胞除去/抑制である。使用する薬剤は、B 細胞抑制効果のあるミコフェノール酸モフェチルを通常の腎移植より移植前より長期間使用し脱感作を行い（術前 2~4 週間前より使用）、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの投与、血漿交換などを行うが、各施設によってプロトコールは異なる。

### 拒絶反応 慢性抗体関連型拒絶反応

#### 治療 p91. 企業見解文献-145

いまだ確実な治療があるわけではない。そのため抗体産生を予防することが重要で、代謝拮抗薬を併用した免疫抑制療法を継続すべきである。

そのうえで、flowPRA などの感度の高い HLA 抗体検査でモニタリングし、抗体陽性化あるいは病理学組織所見が確認された時点で治療を検討する。治療法は表 1 に示すようなものが報告されている<sup>1)</sup>。急性拒絶反応に準じた速やかな抗体除去・抗体産生抑制・抗凝固・抗血小板療法などの総合的治療を検討するべきである。

#### 表 1 慢性抗体関連型拒絶反応に対する治療法

- 1 抗体の除去、中和：血漿交換、免疫吸着、静注用免疫グロブリン、脾臓摘出
2. 抗 B 細胞療法：ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、静注用免疫グロブリン、脾臓摘出
3. 抗プラズマ細胞療法：ボルテゾミブ
4. 抗 T 細胞療法：抗胸腺細胞グロブリン（ATG）などの T 細胞除去薬
5. タクロリムスペースのレジメンへの変更
6. ターミナル補体経路阻害薬：エクリズマブ

#### 5) 安田隆、平和伸仁、小山雄太編. 臨床腎臓内科学

##### IV 腎移植

##### 3 腎移植ドナーおよびレシピエントの術前評価

##### 腎移植の適応～レシピエント～

#### ③免疫学的条件 p223 企業見解文献-146

最近では DSA 陽性例すなわち、ABO 不適合やクロスマッチ陽性例に対しても移植が可能となってきた。具体的には循環血液中の抗体を術前の血漿交換や二重濾過膜血漿交換で除去すると同時に、脾臓摘出や幼若 B 細胞の細胞表面抗原に対する抗体

である抗 CD20 抗体（リツキシマブ）の投与によって、今後産生される抗体を抑制することで抗体を除去し、超急性拒絶反応（HAR）を起こさず管理することができるようになってきている。現在では ABO 不適合移植は腎移植全体の約 25%を占めるまでに至り<sup>12)</sup>、成績も ABO 適合移植と遜色がない。ちなみに生体腎移植では ABO 不適合での除外はないが、献腎移植では ABO 適合が必須条件である。

いまだに ABO 不適合や非血縁関では移植ができないと誤解している患者および医療者がいることも事実であり、引き続き啓発が必要であると考えられる。

#### 4 移植に用いられる免疫抑制薬の使用の基本

##### 1 免疫抑制薬の効果と特徴

#### 4 抗体製剤 ③リツキシマブ p232 企業見解文献-147

B リンパ球表面に存在する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体である。従来は B cell リンパ腫に対する治療として用いられてきた。近年では抗体産生を抑制する目的で ABO 不適合腎移植に用いられることがあり、ルーチンで行われていた脾臓摘出を行わず良好な成績が得られるようになってきている。また、既存抗体陽性症例にも使用される場合がある。ただし、まだ保険適用は認められていない。

### （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

#### 1) 国内症例報告

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。

文献番号	背景情報	脱感作・免疫抑制	本薬用法・用量	有効性	安全性
148	生体腎移植を行った XM 陽性例 1 例	DFPP 及び IVIG により脱感作療法を施行した。Tac、MMF、BXM、MP による免疫抑制及び導入療法を施行した。	移植前に 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 回静注。	患者の免疫状態に合わせた免疫抑制療法を施行することで、拒絶反応は発現しておらず、移植 18 ヶ月後時点において、腎機能を正常に保っていた。	移植後 2 ヶ月以内に 3 回（手術部位、多菌性肝膿瘍、CMV）感染症を発現したが、治療により回復した。
149	生体腎移植を行った FCXM 陽性で、PRA	移植 4 週前から、MMF、MP を投与した。FCXM が陰性になるまで DFPP 又	150 mg/m <sup>2</sup> を移植 2 週前と移植当日に静注。	観察期間 31 ヶ月及び 5 ヶ月において、2 例ともに移植腎機能を維持し生存。2 例で急性期に拒絶反応は	1 例で移植 2～3 ヶ月後に LON を認めたが、G-CSF の投与により回復した。

	class I が 87.1%、74.7%であった 2 例	は血漿交換を施行した。移植 3 日前から CNI を投与した。BXM を投与した。		認められなかった。	
150	心停止ドナー移植を行った FCXM、及びフローPRA 陽性の 1 例	血漿交換により脱感作療法を行った。CyA、MMF、MP、BXM による導入療法を施行した。	200 mg を移植直前に静注。	移植 11 日後の生検で、AMR の疑いが認められたため、本薬と血漿交換により治療した。移植 39 日後の生検でも同様の所見であったが、C4d が 11 日後と同様陰性であったことから、治療はせずに、移植 40 日後に退院した。移植後 7 ヶ月後の時点で、腎機能は正常を保っていた。	—
151	FCXM 陽性、フローPRA 陽性、DSA 軽度陽性で ABOi 腎移植を行った 1 例	移植 4 週間前から Tac、MMF、PSL を投与した。DFPP 及び血漿交換を施行した。IVIG を投与した。	100 mg を移植 2 週間と移植前日に静注。	退院から 6 ヶ月後（移植から 8 ヶ月後）時点で自覚症状はなく、経過良好であった。	移植 4 日後に可逆性後頭葉白質脳症を認め、エベロリムスの導入、Tac を CyA に変更することで改善し、移植 55 日後に退院した。
152	DSA 陽性例 2 例、DSA 陽性かつ ABOi 腎移植の 2 例	移植 7 日前から Tac、MMF、MP、BXM を投与した。血液透析、DFPP、血漿交換を施行した。全例で脾摘。1 例で IVIG を投与した。	100 mg/m <sup>2</sup> を移植 7 日前に静注。1 例は移植前日に 100 mg/m <sup>2</sup> を追加静注。	本薬投与後、末梢血中 CD19 陽性細胞は全例で 1%以下に減少したが、減少速度には個人差を認めた。脾臓中の CD20 陽性細胞は著明に減少し、白脾髄も著明に萎縮していた。リンパ節でも CD20 陽性細胞の減少がみられたが、脾臓ほどの減少はなく、リンパ節中の B 細胞は残存していた。末梢血中の CD19 陽性細胞数は 2 例で 1%を超え回復傾向であるが、残りの 2 例は 1%以下の状態が続いている。本薬投与と抗体除去後、フローPRA 及び FCXM の反応性は低下したが、完全な陰性化は得られなかった。4 例中 3 例で抗 HLA 抗体によるものと考えられる AMR が発現したが、血漿交換及び IVIG 投与により救済可能であった。移植後観察期間 7~21 ヶ月時点で全例生着中であり、良好な腎機能を保持していた。	アデノウイルス感染、血腫、移植後新規発症糖尿病、創傷部感染が各 1 例、CMV 感染症が 50 歳以上の 2 例で認められたが、治療に難渋することはなかった。現時点では無顆粒球症の発症は全例で認められていない。
153	FC T cell XM 陽性かつ CDC T cell XM 陰性腎移植例 12 例	献腎移植の 1 例を除く 11 例で IVIG、血漿交換により脱感作療法を施行した。全例で移植 1 週間前から Tac、MMF、MP を投与した。1 例で脾摘を施行した。	12 例中 9 例で投与した。最初の 2 例は移植 8 日前に 375 mg/m <sup>2</sup> 、移植前日に 100 mg/m <sup>2</sup> を静注した。献腎移植を行った 1 例は移植 3 日後に 100 mg/body を静注した。残りの 6 例のうち 4 例は、50 mg/m <sup>2</sup> を移植 7 日前と前日に、2 例は 100 mg/body を移	献腎移植の 1 例で、移植 13 日後に急性拒絶を発現したが、治療により軽快した。本薬を術前投与した 8 例中 2 例において急性 AMR が発現した。それぞれ移植 7 日後、3 日後に発現したが、いずれも治療により改善した。全例、中期の移植腎機能は良好であるが、1 例で慢性 AMR への移行の徴候が認められた。末梢血 CD19 陽性細胞数は長期にわたり抑制され、1 例で 34 ヶ月後に 1.1% に回復したが、その他の症例は全て 1%未満を継続していた。	日和見感染症は本薬投与の 3 例の CMV 感染のみであった。本薬投与の 2 例で grade 3 の好中球減少を認めたが、G-CSF の投与により軽快した。

			植 8 日前と前日に静注した。		
--	--	--	-----------------	--	--

(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 >

「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、本薬は「小児腎移植における抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作治療」において有用であると考えられる。

「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、成人に関する海外での前方視的試験、国内外で実施された後方視的検討及び症例報告においても有用性が認められ、報告数は限られているが小児患者を対象とした報告においても有用性が認められている<sup>企業見解文献-31,32,51,52,53,68</sup>。

また、小児患者に限定された内容ではないが、「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、国内外の成書で、AMR 及び移植片の廃絶の可能性が高い DSA 陽性や ABOi 移植等の拒絶反応発現リスクが高い患者に対し、移植前に血漿交換や IVIG と本薬を併用することで腎移植が可能となり、移植後の成績も通常の移植例と遜色ないことが示されている。

本薬は 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。移植前の脱感作療法時に本薬を投与することで、移植前の既存抗体産生の抑制及び移植後の de novo 抗体産生抑制により、移植後の AMR の抑制が期待できる。本薬投与の目的は、成人患者と小児患者で異なるものではない。

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陽性腎移植における術前脱感作治療」は妥当であると考えられる。

< 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) に示した内容から、投与時期、投与量、投与回数の観点から検討した。

小児患者に対する海外の報告では、本薬は 375 mg/m<sup>2</sup> を移植 1 ヶ月前及び移植 4 日後に 2 回静注した報告<sup>企業見解文献-31</sup>、本薬は、700~1000mg を 1 回静注した報告<sup>企業見解文献-32</sup>、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を移植 1 日前に 1 回静注した報告<sup>企業見解文献-51</sup>、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を移植 30 日前に 1 回静注した報告<sup>企業見解文献-52</sup>、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を献腎ドナー待機中の移植 4 ヶ月前に 1 回静注した報告<sup>企業見解文献-53</sup> があり、国内の報告では本薬 200 mg/body 又は 500 mg/body を移植 7 日前に静注した報告がある<sup>企業見解文献-68</sup>。

本薬は、B 細胞を特異的に傷害するモノクローナル抗体であり、薬理作用の発現は成人患者と小児患者で異なるものでない。本薬投与により、抗ドナー抗体陽性患者の脱感作療法で、既存抗体の産生や活性化抑制、また移植後の de novo 抗体産生の抑制を図ることは小児患者においても、抗ドナー抗体による抗体関連型拒絶反応の抑制が期待できると考え

る。

小児患者に対する報告は限られており、用法・用量に関して確定的な見解を示すことは困難であるが、小児患者においても拒絶反応発現のリスクが高い腎移植においては患者の状態（DSA、XM、PRA 等）に合わせた脱感作療法が行われるべきであり、小児の腎移植が施行される医療機関においては、患者の状態に合わせた脱感作療法が施行されると考えられ、開発要望書により提案されている「腎移植原則 1 週間前にリツキサシ 375mg/m<sup>2</sup> 静脈内点滴投与 1 回まで（全身状態により適宜減量）」の用法・用量は設定可能であると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

腎移植において、ABO 血液型と HLA 主要組織適合遺伝子複合体抗原の適合性は重要であるが、生体腎移植の場合には一致しない場合も多く、その際には、抗ドナー抗体（抗 ABO 血液型抗体及び抗 HLA 抗体）が拒絶反応発現のリスクとなる。

抗ドナー抗体陽性患者においては、移植前に抗ドナー抗体の除去と移植後の産生を抑制するため脱感作療法が行われ、移植後は免疫抑制療法により拒絶反応の抑制が図られる。

「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、脱感作療法では、抗体除去のために血漿交換を行い、免疫機能に関与する T 細胞及び B 細胞を抑制するため、本薬、CNI、代謝拮抗薬、副腎皮質ホルモン剤、IVIG、抗 CD25 抗体等が併用される。

副腎皮質ホルモン剤はインターロイキン 2 (IL-2) の産生抑制による T リンパ球増殖の抑制とマクロファージでの IL-1 及び IL-6 遺伝子の阻害により免疫抑制を示すほか炎症局所への単球の浸潤阻害や血管の透過性低減により抗炎症効果をもたらす。CNI は、シクロフィリンと結合し複合体を形成しカルシニューリンに結合することで IL-2 等のサイトカイン産生を抑制して、T 細胞活性化のシグナル伝達を阻害する。代謝拮抗剤であるミコフェノール酸モフェチルは、プリン de novo 系合成経路を阻害し、核酸合成を抑制することにより選択的に T リンパ球及び B リンパ球の増殖を抑制する。抗 CD25 抗体は活性化 T リンパ球表面の IL-2 受容体- $\alpha$  鎖 (CD25) に結合し、IL-2 の受容体への結合を阻害することによりリンパ球の分化・増殖を抑制する。

一方、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 細胞を枯渇状態にする。本薬は、抗体産生細胞への直接的な作用はないが、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。

以上より、抗ドナー抗体陽性患者に対する脱感作療法は、それぞれの薬剤の作用機序から組み合わされており、本薬も移植後の拒絶反応を抑制するため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、小児に関する報告数は限られているが、脱感作療法で本薬を使用することが有用であるとの報告があり、小児に限定されたものではないが、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おり、本薬の薬理作用の発現は成人患者と小児患者で異なるものでないことか

ら、抗ドナー抗体陽性の小児患者における腎移植時の術前脱感作治療において本薬は有用であると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) ABOi 腎移植の脱感作療法において、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 2 回（移植前 14 日及び移植前日）投与する治験を実施し終了した。抗ドナー抗体陽性患者における腎移植時の脱感作療法で本薬を投与する目的は、ABOi 移植時の脱感作療法と同一であり、移植前に B 細胞を枯渇させ、移植後の de novo 抗 HLA 抗体産生を抑制することにある。本薬投与後に B 細胞が急速に低下することは、悪性リンパ腫及び自己免疫疾患を対象とした臨床試験で確認されており、ABOi 腎移植に対する治験でも同様の B 細胞減少が確認された（社内データ）。開発要望書にも記載されているとおり、ABOi 腎移植に対する治験と同様の投与方法で本薬を投与下場合には、抗ドナー抗体陽性患者においても腎移植が実施可能で、AMR の抑制が期待できると考える。
- 2) 「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 10 例と推測される。患者数が少なく、抗ドナー抗体陽性を有するレシピエントがどの医療機関において移植を実施するか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陽性腎移植における術前脱感作治療での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と追跡調査結果. 移植 2014; 49: 240-260.   |
| 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 | 米田龍生, 吉田克法. 腎臓. 日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2014, pp26-36. Available from : <a href="http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf">http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf</a> |

企業見解文献 5	抗体と抗原. 松島綱治, 山田幸宏監訳 分子細胞免疫学 原著第 5 版, エルゼビア・ジャパン (東京), 2008, pp45-67.
企業見解文献 6	主要組織適合遺伝子複合体. 松島綱治, 山田幸宏監訳 分子細胞免疫学 原著第 5 版, エルゼビア・ジャパン (東京), 2008, pp68-85.
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, pp235-236.
企業見解文献 8	古澤美由紀, 石田英樹. 組織適合性検査: クロスマッチテスト. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp64-65.
企業見解文献 9	Mahanty HD, Cherikh WS, Chang GJ, et al. Influence of pretransplant pregnancy on survival of renal allografts from living donors. <i>Transplantation</i> . 2001; 72(2): 228-232.
企業見解文献 10	寺岡慧. 腎移植の免疫反応. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp242-253.
企業見解文献 11	Ani Chandraker, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh. 腎不全治療における移植. 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, pp2016-2022.
企業見解文献 12	Tanabe K, Ishida H, Omoto K, et al. Antibody-mediated rejection: a single center experience at Tokyo Women's Medical University. <i>Clin Transpl</i> . 2006; 363-369.
企業見解文献 13	The British Transplantation Society Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. British Transplantation Society, 2011. Available from : <a href="https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/AiT%20guidelines%20Jan%202011%20FINAL.pdf#search='The+British+Transplant+Society%3A+Guidelines+for+Antibody+Incompatible+Transplantation.'">https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/AiT%20guidelines%20Jan%202011%20FINAL.pdf#search='The+British+Transplant+Society%3A+Guidelines+for+Antibody+Incompatible+Transplantation.'</a> (開発要望-3 と同じ)
企業見解文献 14	Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2004; 4(7): 1033-1041.
企業見解文献 15	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. <i>Transplantation</i> 2004; 77(4): 542-548.
企業見解文献 16	Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. <i>Transplantation</i> 2003; 75(7): 971-977.
企業見解文献 17	Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. <i>Transplantation</i> 2000; 70(6): 887-895.

企業見解文献 18	Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. <i>Transplantation</i> 2010; 89(9): 1095-1102. (開発要望-4と同じ)
企業見解文献 19	Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Factors associated with and predictive of persistence of donor-specific antibody after treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. <i>Hum Immunol</i> 2005; 66(4): 364-370.
企業見解文献 20	Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, et al. Overcoming a positive crossmatch in livingdonor kidney transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2003; 3(8): 1017-1023.
企業見解文献 21	Gloor JM, DeGoey S, Ploeger N, et al. Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living donor kidney transplantation. <i>Transplantation</i> 2004; 78(2): 221-227.
企業見解文献 22	Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2010; 10(3): 582-589.
企業見解文献 23	Burns JM, Cornell LD, Perry DK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2008; 8(12): 2684-2694.
企業見解文献 24	van den Hoogen MWF, Kamburova EG, Baas MC, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. <i>Am J Transplant</i> . 2015; 15(2): 407-416.
企業見解文献 25	Vo AA, Zeevi A, Choi J, et al. A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. <i>Transplantation</i> . 2015; 99(2): 299-308.
企業見解文献 26	Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. <i>Transplantation</i> . 2014; 98(3): 312-319.
企業見解文献 27	Chung BH, Choi BS, Oh EJ, et al. Clinical impact of the baseline donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody measured by Luminex single antigen assay in living donor kidney transplant recipients after desensitization therapy. <i>Transpl Int</i> . 2014; 27(1): 49-59.
企業見解文献 28	Marfo K, Ling M, Bao Y, et al. Lack of effect in desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab in highly sensitized patients. <i>Transplantation</i> . 2012; 94(4): 345-351.
企業見解文献 29	Rostaing L, Congy N, Aarnink A, et al. Efficacy of immunoadsorption to reduce donor-specific alloantibodies in kidney-transplant candidates. <i>Exp</i>

	Clin Transplant. 2015; 13 Suppl 1: 201-206.
企業見解文献 30	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 31	Santos C, Costa R, Malheiro J, et al. Kidney transplantation across a positive crossmatch: A single-center experience. Transplant Proc. 2014; 46(6): 1705-1709.
企業見解文献 32	Vo AA, Wechsler EA, Wang J, et al. Analysis of subcutaneous (SQ) alemtuzumab induction therapy in highly sensitized patients desensitized with IVIG and rituximab. Am J Transplant. 2008; 8(1): 144-149.
企業見解文献 33	Riella LV, Safa K, Yagan J, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. Transplantation. 2014; 97(12): 1247-1252.
企業見解文献 34	Turza KC, Shafique M, Lobo PI, et al. Infectious complications in living-donor kidney transplant recipients undergoing multi-modal desensitization. Surg Infect (Larchmt). 2014; 15(3): 182-186.
企業見解文献 35	Barbosa D, Kahwaji J, Puliyanda D, et al. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. Transplantation. 2014; 97(7): 755-761.
企業見解文献 36	Al Meshari K, Pall A, Chaballout A, et al. Outcome of desensitization in human leukocyte antigen- and ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single-center experience in more than 100 patients. Transplant Proc. 2013; 45(4): 1423-1426.
企業見解文献 37	Klein K, Susal C, Schäfer SM, et al. Living donor kidney transplantation in patients with donor-specific HLA antibodies enabled by anti-CD20 therapy and peritransplant apheresis. Atheroscler Suppl. 2013; 14(1): 199-202.
企業見解文献 38	Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K, et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. Ann Transplant. 2012; 17(4): 82-91.
企業見解文献 39	Baek CH, Yang WS, Park KS, et al. Infectious risks and optimal strength of maintenance immunosuppressants in rituximab-treated kidney transplantation. Nephron Extra. 2012; 2(1): 66-75.
企業見解文献 40	Trivedi HL, Vanikar AV, Gumber MR, et al. Abrogation of antibodies improves outcome of renal transplantation. Transplant Proc. 2012; 44(1): 241-247.
企業見解文献 41	Jordan SC, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Desensitizing the broadly human leukocyte antigen-sensitized patient awaiting deceased donor kidney transplantation. Transplant Proc. 2012; 44(1): 60-61.
企業見解文献 42	Lai CH, Cao K, Ong G, et al. Antibody testing strategies for deceased donor

	kidney transplantation after immunomodulatory therapy. <i>Transplantation</i> . 2011; 92(1): 48-53.
企業見解文献 43	Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2011; 6(12): 2894-2900.
企業見解文献 44	Amante AJ, Ejercito R. Management of highly sensitized patients: capitol medical center experience. <i>Transplant Proc</i> . 2008; 40(7): 2274-2280.
企業見解文献 45	Rostaing L, Maggioni S, Hecht C, et al. Efficacy and safety of tandem hemodialysis and immunoadsorption to desensitize kidney transplant candidates. <i>Exp Clin Transplant</i> . 2015; 13 Suppl 1: 165-169.
企業見解文献 46	Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. <i>Transplantation</i> . 2013; 95(6): 852-858.
企業見解文献 47	Huh KH, Kim BS, Yang J, et al. Kidney transplantation after desensitization in sensitized patients: a Korean National Audit. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2012; 44(5): 1549-1557.
企業見解文献 48	Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. <i>Transplantation</i> . 2010; 89(11): 1403-1410.
企業見解文献 49	Jung CW, Park KT, Jun H, et al. A single-center experience of overseas kidney transplant for immunologically high-risk patients. <i>Exp Clin Transplant</i> . 2015; 13 Suppl 1: 251-255.
企業見解文献 50	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. <i>Transplantation</i> . 2010; 90(11): 1180-1184.
企業見解文献 51	Munoz AS, Rioveros AA, Cabanayan-Casasola CB, et al. Rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients. <i>Transplant Proc</i> . 2008; 40(7): 2218-2221.
企業見解文献 52	Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, et al. Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. <i>Transplantation</i> . 2012; 93(1): 87-92.
企業見解文献 53	Pradhan M, Raffaelli RM, Lind C, et al. Successful deceased donor renal transplant in a sensitized pediatric recipient with the use of plasmapheresis. <i>Pediatr Transplant</i> . 2008; 12(6): 711-716.
企業見解文献 54	Greenberg A, Macphee I, Popoola J, et al. HLA antibody-incompatible kidney transplantation between Jehovah's witnesses-a case report. <i>Transplant Proc</i> . 2013; 45(5): 2069-2071.

- 企業見解文献 55 Koch M, Gräser C, Lehnhardt A, et al. Four-year allograft survival in a highly sensitized combined liver-kidney transplant patient despite unsuccessful anti-HLA antibody reduction with rituximab, splenectomy, and bortezomib. *Transpl Int*. 2013; 26(8): e64-e68.
- 企業見解文献 56 Jin MK, Cho JH, Kwon O, et al. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2012; 44(1): 200-203.
- 企業見解文献 57 Yin H, Wan H, Hu XP, et al. Rituximab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(13): 1928-1932.
- 企業見解文献 58 Ge S, Pao A, Vo A, et al. Immunologic parameters and viral infections in patients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Transpl Immunol*. 2011; 24(3): 142-148.
- 企業見解文献 59 Yin H, Hu XP, Li XB, et al. Protein A immunoadsorption combined with rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(22): 2752-2756.
- 企業見解文献 60 Beimler JH, Morath C, Schmidt J, et al. Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab. *Transplantation*. 2009; 87(5): 668-671.
- 企業見解文献 61 Reinsmoen NL, Lai CH, Vo A, et al. Acceptable donor-specific antibody levels allowing for successful deceased and living donor kidney transplantation after desensitization therapy. *Transplantation*. 2008; 86(6): 820-825.
- 企業見解文献 62 Celebi ZK, Sengul S, Soypacaci Z, et al. Kidney transplantation from hepatitis B (HB)-positive donors to HB negative recipients: anti-HB Core immunoglobulin G became positive in all recipients after the transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45(3): 923-925.
- 企業見解文献 63 Keven K, Sengul S, Celebi ZK, et al. Kidney transplantation in immunologically high-risk patients. *Transplant Proc*. 2013; 45(3): 919-922.
- 企業見解文献 64 Zhang W, Chen D, Chen Z, et al. Successful kidney transplantation in highly sensitized patients. *Front Med*. 2011; 5(1): 80-85.
- 企業見解文献 65 Yoon HE, Hyoun BJ, Hwang HS, et al. Successful renal transplantation with desensitization in highly sensitized patients: a single center experience. *J Korean Med Sci*. 2009; 24 Suppl: S148-S155.
- 企業見解文献 66 Kim SM, Lee C, Lee JP, et al. Kidney transplantation in sensitized recipients; a single center experience. *J Korean Med Sci*. 2009; 24 Suppl: S143-S147.
- 企業見解文献 67 Matignon M, Tagnaouti M, Audard V, et al. Failure of anti-CD20 monoclonal antibody therapy to prevent antibody-mediated rejection in three crossmatch-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39(8):

	2565-2567.
企業見解文献 68	Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Changes in anti-HLA antibody titers more than 1 year after desensitization therapy with rituximab in living-donor kidney transplantation. <i>Transpl Immunol.</i> 2010; 23(4): 220-223.
企業見解文献 69	Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches. <i>Hum Immunol.</i> 2013; 74(9): 1111-1118.
企業見解文献 70	Ishida H, Inui M, Furusawa M, et al. Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation-single-center study. <i>Transpl Immunol.</i> 2013; 28(2-3): 93-99.
企業見解文献 71	Hirai T, Kohei N, Omoto K, et al. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. <i>Transpl Int.</i> 2012; 25(9): 925-934.
企業見解文献 72	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 73	Hirai T, Ishida H, Toki D, et al. Comparison of the acute rejection incidence rate in spousal donor transplantation before and after anti-CD20 antibody (rituximab) protocol as desensitization therapy. <i>Ther Apher Dial.</i> 2011; 15(1): 89-97.
企業見解文献 74	Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation. <i>Transplantation.</i> 2010; 89(12): 1466-1470.
企業見解文献 75	Sato Y, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of tonsillectomy before kidney transplantation in patients with IgA nephropathy. <i>Transpl Immunol.</i> 2014; 30(1): 12-17.
企業見解文献 76	Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. <i>Transplantation.</i> 2014; 98(8): 794-805.
企業見解文献 77	Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. <i>Am J Transplant</i> 2006; 6(2): 346-351.
企業見解文献 78	Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, et al. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. <i>Transpl Int</i> 2014; 27(4): 371-382.
企業見解文献 79	Song YH, Huh KH, Kim YS, et al. Impact of pretransplant rituximab induction on highly sensitized kidney recipients: comparison with non-rituximab group. <i>J Korean Surg Soc</i> 2012; 82(6): 335-339.

企業見解文献 80	Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2013; 13(12): 3142-3154.
企業見解文献 81	Nishida H, Ishida H, Tanaka T, et al. Cytomegalovirus infection following renal transplantation in patients administered low-dose rituximab induction therapy. <i>Transpl Int</i> 2009; 22(10): 961-969.
企業見解文献 82	Grim SA, Pham T, Thielke J, et al. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. <i>Clin Transplant</i> 2007; 21(5): 628-632.
企業見解文献 83	Umanath K, Shaffer D, Feurer I, et al. Rituximab significantly improves rejection free graft survival when added to high dose IVIG in patients with positive crossmatch undergoing kidney transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2012; 12(suppl 3): 228.
企業見解文献 84	Amrouche L, Loupy A, Suberbielle C, et al. Post-transplant desensitization with IVIg/anti-CD20/plasmapheresis in DSA+ kidney recipients decreases CAMR incidence. <i>Am J Transplant</i> 2012; 12(suppl 3): 151.
企業見解文献 85	Loupy A, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Prophylactic anti-CD20 combined with plasmapheresis (PP) reduces chronic AMR in kidney transplant recipients (KTR) with preexisting DSAs. <i>Am J Transplant</i> 2009; 9(suppl 2): 273.
企業見解文献 86	Vo A, Choi J, Lukovsky M, et al. Interim analysis of a double-blinded placebo controlled trial of IVIG v. IVIG+Rituximab for desensitization of highly-HLA sensitized (PRA >80%) (HS) deceased donor (DD) candidates. <i>Am J Transplant</i> 2013; 13(suppl 5): 76-77.
企業見解文献 87	Vo A, Choi J, Kahwaji J, et al. Long term outcomes of highly-HLA sensitized (PRA>80%) (HS) patients receiving desensitization with IVIG or IVIG+Rituximab: A retrospective, single-center analysis. <i>Am J Transplant</i> 2013; 13(suppl 5): 284.
企業見解文献 88	Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Comparison of desensitization using high-dose (HD) IVIG vs. HD-IVIG+Rituximab in highly-sensitized patients with PRAs >eighty percent (HS). <i>Am J Transplant</i> 2010; 10(suppl 4): 221-222.
企業見解文献 89	Laftavi M, Patel S, Kohli R, et al. Combined induction therapy with rabbit antithymocyte globulin (rATG) and rituximab (RTX) in highly sensitized kidney recipients: long-term outcomes. <i>Am J Transplant</i> 2013; 13(suppl 5): 427.
企業見解文献 90	Laftavi MR, Seepana V, Alnimri M, et al. Highly sensitized kidney recipients (PRA>80%) benefit from rabbit antithymocyte globulin (rATG) and rituximab induction therapy. <i>Am J Transplant</i> 2011; 11 (suppl 2): 487-488.

- 企業見解文献 91 Ejaz N, Shields A, Alloway R, et al. A prospective, randomized pilot study of B-cell targeted induction therapy in sensitized kidney transplant recipients: final report. *Am J Transplant* 2013; 13(suppl 5) : 84.
- 企業見解文献 92 Schmidt N, Shields AR, Alloway RR, et al. Randomized controlled trial of B-cell targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients: preliminary results. *Am J Transplant* 2012; 12(suppl 3): 56.
- 企業見解文献 93 Chouhan KK, Zhang R. Antibody induction therapy in adult kidney transplantation: A controversy continues. *World J Transplant.* 2012; 2(2): 19-26.
- 企業見解文献 94 Jordan SC, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Novel immunotherapeutic approaches to improve rates and outcomes of transplantation in sensitized renal allograft recipients. *Discov Med.* 2012; 13(70): 235-245.
- 企業見解文献 95 Kahwaji J, Tong K, Jordan SC, et al. Rituximab: An emerging therapeutic agent for kidney transplantation. *Transplant Res Risk Manag* 2009; 1: 15-29.
- 企業見解文献 96 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 97 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 98 Marfo K, Lu A, Ling M, et al. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 922-936.
- 企業見解文献 99 Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(2): 196-202.
- 企業見解文献 100 Reinsmoen N, Lai CH, Vo A, et al. Evolving paradigms for desensitization in managing broadly HLA sensitized transplant candidates. *Discov Med* 2012; 13(71): 267-273.
- 企業見解文献 101 Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3256-3262.
- 企業見解文献 102 Jordan SC, Kahwaji J, Toyoda M, et al. B-cell immunotherapeutics: emerging roles in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011; 16(4): 416-424.
- 企業見解文献 103 Townsend MJ, Monroe JG, Chan A. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010; 237(1): 264-283.
- 企業見解文献 104 Zachary AA, Eng HS. Desensitization: achieving immune detente. *Tissue*

- Antigens 2010; 77(1): 3-8.
- 企業見解文献 105 Mao Q, Terasaki PI, Cai J, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 864-871.
- 企業見解文献 106 Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24 (Suppl 1): S7-S27.
- 企業見解文献 107 Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22(47): 7359-7368.
- 企業見解文献 108 Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-2806.
- 企業見解文献 109 Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-620.
- 企業見解文献 110 Sfrikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, et al. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2007; 123(1): 66-73.
- 企業見解文献 111 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 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 Kopchaliiska D, Zachary AA, Montgomery RA, et al. Reconstitution of peripheral allospecific CD19+ B-cell subsets after B-lymphocyte depletion therapy in renal transplant patients. *Transplantation* 2009; 87(9): 1394-1401.
- 企業見解文献 115 Mohamed MA, Lorentzen D, Kim J, et al. Desensitization across the HLA barrier in kidney transplantation. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 929-936.
- 企業見解文献 116 Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1772-1779.
- 企業見解文献 117 Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(9):

1277-1280. (開発要望-2 と同じ)

- 企業見解文献 118 Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease in transplantation: *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(4): 221-230.
- 企業見解文献 119 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 120 Jordan SC, Peng A, Vo AA. Therapeutic strategies in management of the highly HLA-sensitized and ABO-incompatible transplant recipients. *Contrib Nephrol.* 2009; 162: 13-26.
- 企業見解文献 121 Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(3): 421-432.
- 企業見解文献 122 Pescovitz MD. The use of rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody, in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8(1): 9-21.
- 企業見解文献 123 Agarwal A, Vieira CA, Book BK, et al. Rituximab, anti-CD20, induces in vivo cytokine release but does not impair ex vivo T-cell responses. *Am J Transplant* 2004; 4(8): 1357-1360.
- 企業見解文献 124 Sidner RA, Book BK, Agarwal A, et al. In vivo human B-cell subset recovery after in vivo depletion with rituximab, anti-human CD20 monoclonal antibody. *Hum Antibodies* 2004; 13(3): 55-62.
- 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 Book BK, Agarwal A, Milgrom AB, et al. New crossmatch technique eliminates interference by humanized and chimeric monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 640-642.
- 企業見解文献 127 Bearden CM, Book BK, Sidner RA, et al. Removal of therapeutic anti-lymphocyte antibodies from human sera prior to anti-human leukocyte antibody testing. *J Immunol Methods* 2005; 300(1-2): 192-199.
- 企業見解文献 128 Kaplan I, Houp JA, Leffell MS, et al. A computer match program for paired and unconventional kidney exchanges. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2306-2308.
- 企業見解文献 129 Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, et al. Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18(3): 254-260.
- 企業見解文献 130 Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1205-1206.
- 企業見解文献 131 Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABOincompatible living-related liver

- transplantation. *Transplantation* 2005; 79(1): 12-16.
- 企業見解文献 132 Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004; 4(8): 1315-1322.
- 企業見解文献 133 Tydén G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5(1): 145-148.
- 企業見解文献 134 Gong Q, Ou Q, Ye S, et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J Immunol* 2005; 174(2): 817-826.
- 企業見解文献 135 Magee CC. Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transpl Int.* 2006; 19(2): 87-97.
- 企業見解文献 136 Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6): 535-542.
- 企業見解文献 137 Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. *Brenner & Rector's The Kidney.* 9th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; pp2515-2555.
- 企業見解文献 138 Gilbert SJ, Weiner DE. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases,* Sixth ed. Philadelphia(PA): Saunders /Elsevier; pp542-581.
- 企業見解文献 139 Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology,* 5th ed. Philadelphia(PA): Elsevier/Saunders; pp1131-1266.
- 企業見解文献 140 牛込秀隆, 吉村了勇. 導入期, 維持期. 高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社 (東京), 2009, pp258-263.
- 企業見解文献 141 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 142 井手健太郎, 大段秀樹. 免疫抑制薬の進歩と使用法. 槇野博史, 秋沢忠男, 山縣 邦弘編集 *腎疾患・透析最新の治療*, 南江堂 (東京), 2014-2016, pp361-363.
- 企業見解文献 143 工藤浩也, 小池淳樹. 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 *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 144 谷澤雅彦, 川西邦夫. 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 *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, pp77-88.
- 企業見解文献 145 北島和樹, 川西邦夫. 拒絶反応 慢性抗体関連型拒絶反応. 木村健二郎, 力石辰也監修 *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, pp90-95.
- 企業見解文献 146 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, pp220-229.
- 企業見解文献 147 中澤龍斗. 移植に用いられる免疫抑制薬の使用の基本. 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, pp230-233.
- 企業見解文献 148 Tanimine N, Ide K, Yamashita M, et al. Kinetics of cellular and humoral immunity in a successful case of positive crossmatch kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2011; 43(6): 2411-2414.
- 企業見解文献 149 Uchida J, Machida Y, Iwai T, et al. Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titer kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42(10): 3998-4002.
- 企業見解文献 150 Masutani K, Kitada H, Noguchi H, et al. Subclinical peritubular capillaritis in serial graft biopsies in cadaveric kidney transplant recipient with pre-transplant anti-HLA antibodies. *Clin Transplant.* 2009; 23 Suppl 20: 34-38.
- 企業見解文献 151 Ueda N, Kawamura M, Nakazawa S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after kidney transplantation: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2014; 60(8): 387-392.
- 企業見解文献 152 齋藤満, 佐藤滋, 井上高光, et al. 既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植 Highly sensitized 腎移植における rituximab の予防的投与効果. *移植.* 2006; 41(6): 559-565.
- 企業見解文献 153 三浦正義, 下田直彦, 原田浩, et al. 既存抗体陽性症例に対する腎臓移植・肝臓移植・心臓移植 既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. *移植.* 2006; 41(6): 551-558.