

Ⅲ－②－7

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2位 (全4要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (抗 CD20 抗体製剤 : 遺伝子組換え) 静注用</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサシ 静注用 100 mg/ml</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腎移植学会 (選定理由) 本申請の対象臓器である腎移植を専ら扱う学会であるため。 日本小児腎不全学会 (選定理由) 小児における腎移植を専門に扱う学会であるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	小児腎移植における抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	抗ドナー抗体関連型拒絶反応の治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 375mg/m<sup>2</sup> 静脈内点滴投与1～4回</li> <li>・ 抗ドナー抗体又は抗HLA抗体・組織学的所見などをモニターしながら1週間毎に4回まで追加投与</li> <li>・ リツキサンは生理食塩水または5%ブドウ糖液で10倍に希釈調整する</li> </ul>
	備考 （該当する場合はチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等） 本文内容を参照
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>約7人          &lt;推定方法&gt;          20歳未満の死体腎移植患者（11人；2011年）および生体腎移植患者（71人；2011年）（文献1表6参照）の8%は抗体関連拒絶反応を生じる可能性があり（文献2）、<math>82 \times 0.08 = 6.56</math>人で約7人リツキシマブ投与の適応である。</p>	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する）</p> <p>&lt; CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8回とする。</li> </ul> <p>&lt;免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m<sup>2</sup>を 1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</li> </ul> <p>&lt;ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。</li> </ul> <p>&lt;インジウム (<sup>111</sup>In)イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y)イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m<sup>2</sup>を1回、点滴静注する。</li> </ul> <p>尚、リツキサンは生理食塩水または5%ブドウ糖液で10倍に希釈調整する</p>	
「医療上の	1. 適応疾病の重篤性	

<p>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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  (上記の基準に該当すると考えた根拠)  腎臓移植後に拒絶反応が発症し、現在承認されているステロイドのパルス療法やカルシニューリン阻害薬の増量では治療できない拒絶反応が発症することも稀ではない。特に、抗ドナー抗体関連型拒絶反応はステロイドに不応性で、移植後早期または維持期の移植腎喪失の主因の一つであり（文献 2~10）、特に低体重児で移植を受けた患児は術後腹膜透析が不可能になることから致命的になることが成人より多い。また仮に治癒したとしても、移植グラフト機能が著しく障害されたり、慢性拒絶反応に移行したりしやすく <b>mobidity</b> も極めて低い状態となるため、アの基準に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <input type="checkbox"/> イ 欧米等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  <input type="checkbox"/> ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)  我が国で保険収載されている免疫抑制薬として、ステロイド、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェテチルなどの核酸合成阻害薬、抗胸腺細胞抗体であるサイモグロブリンがあるが、これらの薬剤は抗体関連拒絶反応の主因である抗体産生を十分に抑制することはできないため、アの基準に該当すると考えた。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1845 1375 2029"> <tr> <td data-bbox="403 1845 507 1939"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1845 1375 1939">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1939 507 2029">米国</td> <td data-bbox="507 1939 762 2029">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1939 1375 2029">承認なし</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）		米国	販売名（企業名）	承認なし
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）						
米国	販売名（企業名）	承認なし					

を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			

欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国	<input checked="" 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に下線）
米国	ガイドライン名	The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline.（文献11）
	効能・効果（または効能・効果に	Section1 免疫抑制療法、Chapter6 急性拒絶反応の治療、6.4において、抗体関連型拒絶反応を治療するには、コルチコステロイ

の標準的使用内容を記載する。）		関連のある記載箇所)	ドの併用又は非併用下で、以下の治療法を単独または複合で使用することを推奨する (Level 2C):
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	未記載
		ガイドラインの根拠論文	V. Zarkhin: A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. American Journal of Transplantation 2008; 8: 2607-2617(文献3)
		備考	
	英国	ガイドライン名	不明 (成人のガイドラインに記載しているが特に小児に特化しているものはない。)
		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	
	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)	

		記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	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	
	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 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	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	

### 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>

【PubMedでの検索】2014年8月22日

#### 1. 検索式

(Rituximab) AND (pediatric) AND (kidney transplantation)

#### 2. 検索結果 63件

3. このうち nephrotic syndrome, focal glomerulosclerosis, virus infection を除き、antibody mediated rejection に関する 5 件（原著 7 件、Review 2 件）を選択した。

国内の文献は

日本小児腎不全学会雑誌から検索して 1 件を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607-2617 (文献 3)

抗体関連拒絶反応を起こした 20 人の小児腎移植患者を対象に rituximab 投与例と ATG、ステロイドで治療したコントロール群と比較した。rituximab 投与例(375mg/m<sup>2</sup>を拒絶反応診断時、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に投与)では拒絶反応の生検上のスコアの改善が優っており、C4d の染色の再出現はコントロール群が 30%にもかかわらず、rituximab 投与群ではなかった。

2) Gulleroglu K et al: Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: One center experience. Exp Clin Transplant 11: 404-407, 2013(文献 4)

7 人の小児腎移植患者のうち、ステロイドパルス療法および IVIG を行い、3 人の患者は回復した。4 人に対して、plasmapheresis を 5 セッション行い、反応がなかった 3 人に

対して rituximab375mg/m<sup>2</sup> を 2~4 回投与した。抗ドナー抗体は 4 人存在し、2 人は抗体関連型拒絶反応が再発して、移植腎機能が廃絶した。1 人は 16 か月後、移植腎の間質の線維化、尿細管萎縮が明らかになった。

2) Twombly K, et al: Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: A single center experience. *Pediatr Transplant* 2013; 17: E149–E155 (文献 5)

3 例の抗体関連拒絶反応を生じた小児死体腎移植患者のうち 1 例に Plasma exchange, steroid pulse, IVIg, rituximab375mg/m<sup>2</sup> を 2 回投与し、感染症なく予後良好である。

3) Kranz B et al: Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011 26:1149–1156 (文献 6)

3 例の小児腎移植患者に腎不全を起こした 4 回の抗体関連拒絶反応に対し、steroid pulse, IVIg, rituximab, IVIg, plasmapheresis, rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (1 回投与) の治療を行い、3 例とも腎機能回復したがその後 1 例は腎機能廃絶した。

4) Billing H et al: IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transplant Int* (2012); 25 ; 1165–1173. (文献 7)

小児腎移植患者 20 例の維持期に起きた抗体関連拒絶反応に対して、IVIg, rituximab375mg/m<sup>2</sup> を 1 回投与し、14 人はこれに反応し、ドナー特異的抗体 (DSA) は 60% 以上まで減少し、傍尿細管毛細血管 (PTC) における C4d の染色性は 40% から 12% まで減弱した。

<日本における臨床試験等\* >

1) 三浦 健一郎他：腎移植後拒絶反応に対する rituximab 投与後、サイトメガロウイルス (CMV) 初感染が遷延した 1 女児例 (原著論文/症例報告). *日本小児腎不全学会雑誌* 27 : 174-175、2007 (文献 8)

※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) Pape L, Becker JU, Immenschuh S et al.: Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 28 May 2014. (Review) (文献 4) IVIG と一緒に rituximab (375mg/m<sup>2</sup> を 1~4 回、4 週ごとに投与する) を投与すれば、抗体関連型拒絶反応に有効である。(文献 9)

## (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) Refractory Rejection, Acute rejection in pediatric transplantation, chapter 35. *Kidney transplantation in children, Kidney Transplantation,*

Principles and Practice 6<sup>th</sup> edition, pp.621, Edit Peter J Morris and Stuart J Knechtle, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2008 (文献 10)

プラズマフェレーシス、IVIg および rituximab を投与すると抗体関連の拒絶反応は治療できる。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

特になし

<日本におけるガイドライン等>

2) 日本移植学会、保険診療委員会、ガイドライン委員会：腎臓移植におけるリツキサンの使用ガイド（抗 HLA 抗体陽性）（インダクション、レスキュー/小児用）（文献 12）

#### (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) 抗体関連型拒絶反応通常ステロイドパルス療法は無効であることが多く、サイモグロブリン(ATG)は T 細胞のポリクロナール抗体であるので、抗体が産生される B cell に直接作用するものではない。rituximab は直接抗体を産生する plasma cell には効かないまでも、plasma cell の前段階の B cell, pre-B cell に有効であり、その結果、移植腎を救うために、他の治療薬がない現状では抗体関連型拒絶反応に実際に投与している。

成人)

#### (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>

1) 本剤の無作為化比較試験は存在しないものの、上記のガイドラインや総説、さらには国内の使用経験より腎臓移植後の抗体関連型拒絶反応に対する治療に関する有効性が認められており要望は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 要望する用法・用量は、海外で推奨されている量であるとともに、国内での使用例もこれに準拠した用法・用量を投与しており、副作用、効果の面で妥当であると考えられる。

2) 成人の ABO 血液型不適合腎移植における導入療法としてリツキサンの治療では 1 回投与量 375mg/m<sup>2</sup> を移植 14 日前と 1 日前の 2 回投与されている。現在集計が行われており、重篤な副作用、合併症は報告されておらず、概ね良好成績である。ABO 血液型不適合腎移植の抗体関連型拒絶反応は抗ドナー血液型抗体と糸球体毛細血管および細動脈の血管内皮に存在する血液型抗原が免疫反応を生じることが機序であると考えられている（文献 8）。一方 HLA 抗

原は血液型抗原に比較し、幅広くすべての組織に分布し、抗原量も多く、抗ドナーHLA 抗体との免疫学的反応も激烈である。そのため用法・容量は海外の文献と同様に1回投与量を 375mg/m<sup>2</sup>を治療の反応により4回まで投与が可能になるように要望する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) ABO 血液型不適合移植よりも DSA 抗体陽性腎移植のほうがはるかに抗体関連拒絶反応を生じる可能性が高く、生着率も低下しており、免疫学的なリスクは高いため、リツキシマブは投与すべきであった。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実際に CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療にも小児に rituximab 375mg/m<sup>2</sup>、1~8 回投与されており、抗体関連型拒絶反応の治療 (rituximab 375mg/m<sup>2</sup>、1~4 回投与) にも応用できると考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

抗 HLA 抗体は文字通り HLA に対する抗体で、輸血、妊娠、移植の既往によって生じるものである。また donor に対する特異的抗体は donor specific antibody(DSA)と呼ばれ、ほとんどは donor の HLA に対する抗体を指す。HLA 抗原のほか MICA など HLA とは関連のない抗原もあるが、DSA は通常抗ドナーHLA 抗体である。ドナーの HLA にはない抗 HLA 抗体が存在する 경우가あがるが、通常はそれによる抗体関連型拒絶反応にはならない。

#### 6. 参考文献一覧

- 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 (2013) 2012 年実施症例の集計報告. 移植 2013 ; 48 : 346~361
- 2) Faguer S, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. Transplantation. 2007; 83: 1277~1280
- 3) Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607-2617
- 4) Gulleroglu K et al: Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: One center experience. Exp Clin Transplant 11: 404-407, 2013
- 5) Twombly K, et al: Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: A single center experience. Pediatr Transplant 2013: 17: E149-E155
- 6) Kranz B et al: Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 2011 26:1149-1156

- 7) Billing H et al: IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transplant Int* (2012); 25 ; 1165–1173.
- 8) 三浦 健一郎他：腎移植後拒絶反応に対するrituximab投与後、サイトメガロウイルス(CMV)初感染が遷延した1女児例. *日本小児腎不全学会雑誌*27 : 174-175、2007
- 9) Pape L, Becker JU, Immenschuh S et al.: Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 28 May 2014
- 10) Refractory Rejection, Acute rejection in pediatric transplantation, chapter 35. *Kidney transplantation in children, Kidney Transplantation, Principles and Practice* 6<sup>th</sup> edition, pp.621, Edit Peter J Morris and Stuart J Knechtle, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2008
- 11) The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S131–S155
- 12) 日本移植学会、保険診療委員会、ガイドライン委員会：腎臓移植におけるリツキシマブ使用ガイド（抗HLA抗体陽性）（インダクション、レスキュー/小児用）.
- 13) 高橋公太：ABO血液型不適合腎移植への挑戦－免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及－、*日本臨床腎移植学会雑誌*1 : 3～16, 2013