

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) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 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陽性腎移植における術前脱感作治療
	用法・用量 （要望する用法・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週間前にリツキサシ 375mg/m ² 静脈内点滴投与1回 （全身状態により適宜減量） ・ リツキサシは生理食塩水または5%ブドウ糖液で10倍に希釈調整する
	備 考 （該当する場合はチェックする。）	<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><u>約 5 人</u> <推定方法> 血液型不適合例を除いた適合の生体腎移植で抗ドナー抗体陽性腎移植のリツキサシの導入療法を行うものは、術前の既存抗体陽性生体腎移植患者（フローサイトメトリー T-cell 陽性および疑陽性 45 人および Bcell 陽性および疑陽性 93 人（文献 1、表 13 参照）、のべ 138 人であるが、通常 T-cell が陽性であれば B-cell 陽性になるため、計 93 人である。20 歳未満の小児の割合は 5.1% であるため（文献 2、表 6 参照）$93 \times 0.051 = 4.74$ で約 5 人である。</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>< CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常成人には、リツキサシ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8回とする。 <p><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 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常、リツキサシ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常成人には、リツキサシ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 <p><インジウム (¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 通常成人には、リツキサシ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。 <p>尚、リツキサシ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>	

<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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>死体臓器提供の少ない我が国において、生体腎臓移植件数は漸増しているが、抗ドナー抗体(DSA)陽性を有するレシピエントへの腎臓移植が回避できない場合も少なくない。その場合、ABO血液型不適合腎臓移植と同様、移植後後の抗体関連拒絶反応を回避するために導入薬としてリツキシマブは必須である（文献3~5）。</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</p> <p><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</p> <p>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)</p> <p>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、該当国の承認内容を記載する。)</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>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考</p>	<p>承認なし</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名（企業</p>	<p>承認なし</p>

		名)	
		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、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<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に下線）		
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	
英国	ガイドライン名	The British Transplant Society: Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (文献3)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	7.1 Selected Clinical Studies 7.1.2 Living Donor Transplantation. 1. Recent reports indicate 62 patients transplanted, with 3yr graft survival of 86.7% and 3 yr patient survival of 94.4%. 7.1.3 IVIg 3. Patients received living donor or deceased donor transplants. 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 (文献4).
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	7.1.2 Living Donor Transplantation. The protocol has become individualized according to perceived immunological risk, and includes rituximab (375 mg/m ² body surface area) in selected patients. 7.1.3 IVIg IVIg 2g/kg x 2 + rituximab(1g x 2doses) (文献4)
	ガイドラインの根拠論文	Vo AA et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly-HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation 89:1095-102, 2010.(文献4)
	備考	投与量は体表面積あたりになっており (375 mg/m ²) 小児においても B 細胞性非

			ホジキンリンパ腫で成人と体表面積当たり同じ投与量が投与されている。 文献4の対象患者は17~82歳であり、小児も含まれている。
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		
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】2013年12月26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 4 件（原著 3 件、Review 1 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 2 件を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Quinlan C et al: Pediatric renal transplantation in a highly sensitized Child - 8 years on : Case Rep Transplant.2011:1-4, 2011. (文献 3)

2 回の腎移植を経て、panel reactive antibody (PRA) 95%の 12 歳の患児に対して、rituximab375mg/m²を週 1 回投与で 4 週間かけて 4 回投与した。その他に IVIG、血漿交換を術前に行い、術後 plasmapheresis、IVIG,さらに rituximab375mg/m²投与を 1 回投与した。術前 CDC リンパ球交叉試験は陰性であったが、flowcytometry 交叉試験では陽性であった。しかし拒絶反応もなく、腎機能正常で 8 年経過している。

<日本における臨床試験等* >

1) 黒田奈緒など、リツキシマブを投与した小児腎移植患者 10 症例の安全性に関する検討 日本小児腎不全学会雑誌 2009 年 29 巻 195 ~197(文献 4)
移植前抗ドナー抗体 (抗 HLA クラス II 抗体) 陽性であり、flowcytometry 交叉試験陽性であったので、2 重ろ過プラズマフェレーシス (DFPP) を 3 回、IVIG そして rituximab200mg 1 回投与した。移植後抗体関連型拒絶反応の生検像であったが、ステロイドパルス、DFPP を 2 回、IVIG を行い、急性期を乗り切った。

2) 梶保祐子など、抗ドナー抗体陽性のため術前処置を行って、二次生体腎移植に臨んだ 1 例。小児腎不全学会雑誌 2009 年 29 巻 186~188 (文献 5)
抗ドナーHLA 抗体陽性患者 5 例、2 次移植高感作 2 例を含む 10 例を対象とした。移植前に rituximab100~200mg を投与した。好中球減少症が 8 例、CMV 感染症 3 例の他、敗血症 2 例が認められた。

※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) Otukesh H et al; Treatment update of sensitized pediatric kidney transplant recipients : A review. Exp Clin Transplant (2012); 10: 523-530. (文献 6)

Rituximabはclonal B cell expansionを阻害し、結果としてDSAを抑制するため、plasmapheresis, CMVig, 脾摘のような他の治療と組み合わせて投与すべきである。RituximabはDSAを低く維持し、その効果は6か月まで継続する。しかし重症感染症は認められない。Montgomeryらが提唱するように脱感作にはIVIg, plasmapheresisとともに加えるべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

特になし

(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 >

小児に特化したものはない。

<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 7）

（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) 成人の ABO 血液型不適合腎移植ですでに治験は終了しており、その結果はまだ報告されていないが、腎臓に関しては小児においても ABO 血液型不適合腎移植のみならず、ドナー抗体陽性例の腎移植また抗体関連型拒絶反応の治療にも十分適応があると考えられる。

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、抗ドナー抗体陽性腎臓移植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験では 1 回投与量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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抗ドナー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、移植前にリツキシマブは投与すべきである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ABO 血液型不適合腎移植ですでに治験は終了しており、それに順じた投

与法で抗ドナー抗体抗体陽性腎移植も可能であると考えられる。

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) 7.1 Selected Clinical Studies. The British Transplant Society: Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. British Transplantation Society, 2011
- 4) Vo AA et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly-HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation 89:1095-102, 2010.
- 5) Quinlan C et al: Pediatric renal transplantation in a highly sensitized Child - 8 years on : Case Rep Transplant.2011:1-4, 2011.
- 6) 黒田奈緒など、リツキシマブを投与した小児腎移植患者 10 症例の安全性に関する検討 日本小児腎不全学会雑誌 2009 年 29 巻 195~197
- 7) 梶保祐子など、抗ドナー抗体陽性のため術前処置を行って、二次生体腎移植に臨んだ 1 例. 小児腎不全学会雑誌 2009 年 29 巻 186~188
- 8) Otukesh H et al; Treatment of sensitized pediatric kidney transplant recipients : A review. Exp Clin Transplant (2012); 10: 523-530.
- 9) 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).
- 10) 高橋公太：ABO 血液型不適合腎移植への 8 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