

**ABO 血液型不適合腎移植における
リツキシマブ脱感作療法ガイド**

日本移植学会

日本 ABO 血液型不適合移植研究会

日本臨床腎移植学会

平成 28 年 5 月 2 日作成 第 1.0 版

目 次

1. 治療の背景.....	2
2. 治療の目的.....	2
3. リツキシマブの概要.....	2
4. 対象患者.....	4
5. 治療の方法.....	5
6. 観察及び検査項目.....	6
7. 予想される利益及び不利益（副作用）.....	7
8. 有害事象ならびに副作用発生時の取扱い.....	8
9. 記録の保存.....	8
10. 参考文献.....	8

1. 治療の背景

1982年のAlexandreの報告、1989年高橋らの本邦第一例目の報告以来、ABO血液型不適合腎移植においては、術前の抗血液型抗体除去と脾臓摘出が必須とされていたが、Tydénらの報告（文献1）以来、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）術前投与と血漿交換等による抗血液型抗体の術前除去により脾摘を回避したABO血液型不適合移植が実施されるようになった。わが国でも2004年の齋藤・高橋の実施報告（文献2）以降、その数は増加している。

日本ABO血液型不適合移植研究会が実施しているアンケート調査結果（文献3）によると、1989年以降2012年12月末までに2,434例のABO不適合腎移植が実施されており、そのうちリツキシマブが使用された1,203例のうち1,147例（95%）では脾摘が実施されていない。リツキシマブ使用による脾摘回避ABO血液型不適合腎移植の成績が公表されており、その成績をみるとABO血液型適合腎移植と遜色がなく、リツキシマブの高い有用性が報告されている（文献4）。

リツキシマブは、マウスとヒトのキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であり、B細胞表面のCD20抗原に結合して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用あるいは補体依存性細胞傷害作用等により、血液中、脾臓、リンパ節に存在するpro-B細胞から成熟B細胞までを特異的に傷害することが知られている。B細胞成熟の場である脾臓の摘出はそれ自体が生体侵襲となり、脾臓摘出により易感染性になるという報告（文献5）もあるため、脾臓摘出に代えてリツキシマブを用いてB細胞を除去することは、合理的と考えられる。

2. 治療の目的

ABO血液型不適合生体腎移植において、リツキシマブを含む脱感作療法を行うことにより、抗体産生担当細胞である形質細胞の前駆細胞であるB細胞を減少させ、抗体産生を抑制し、移植後の抗体関連型急性拒絶反応を抑制すること。

治療にあたり、リツキシマブの最新の添付文書及びリツキサン注適正使用ガイドを参照すること。

3. リツキシマブの概要

薬剤名：リツキサン注10mg/mL、リツキシマブ（遺伝子組換え）、略号－

製造販売元：全薬工業株式会社

薬効分類：抗悪性腫瘍剤 抗CD20モノクローナル抗体

作用機序：補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用

適応症（抜粋）：

下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植

用法・用量（抜粋）：

- ・ < ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合 >

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注する。
ただし、患者の状態により適宜減量する。

- ・ 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

用法・用量に関連する使用上の注意（抜粋）：

- ・ ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は $25\text{mg}/\text{時}$ とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は $100\text{mg}/\text{時}$ 、その後は最大 $200\text{mg}/\text{時}$ までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、 $100\text{mg}/\text{時}$ まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること。
- ・ ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。

投与時期については、下記を目安とする。

- ・ ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する*。

※ 移植術の2週間前及び移植術の前日を目安に各1回投与する。合計、最大で2回投与する。

禁忌：本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

主な臨床使用成績：成人症例において著しく有効である。小児患者への投与について、使用経験は少ないが考慮できる。（文献 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9）

副作用：Infusion reaction、感染症、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪、進行性多巣性白質脳症（PML）、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜症状、間質性肺炎、等

相互作用、使用上の注意事項：

初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、投与30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の処置を行う。

高齢者への投与：一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に

観察しながら慎重に投与すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与：

- ・本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- ・授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

小児等への投与（抜粋）：

ABO血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

薬剤の保管上の注意：凍結を避けて冷所（2～8℃）に保存

承認条件（抜粋）：

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*詳細は添付文書を参照のこと。

4. 対象患者

(1) 対象患者

ABO血液型不適合腎移植を予定する末期腎不全患者

(2) 禁忌

次の患者には投与しないこと。

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者には投与しないこと。

(3) 慎重投与

次の患者には慎重に投与すること。

① 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。

② 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。

③ 肺浸潤、肺機能障害のある患者（画像上肺浸潤がある、あるいは呼吸機能障害がある患者）又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があら

われ、肺機能を悪化させるおそれがある。

④ 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤のある患者
好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。

⑤ 降圧剤による治療中の患者

本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。

⑥ 薬物過敏症の既往歴のある患者

⑦ アレルギー素因のある患者

(4) 患者又は代諾者による同意

本治療を受けるにあたり、十分な説明を受けた後、その内容・危険性を理解し、患者本人の自由意思で治療を受けることを原則とする。未成年患者あるいは有効なインフォームド・コンセントを得ることが困難であると考えられる患者が対象の場合は、患者の意思及び利益を代弁することができる代諾者の同意があること。

本治療では、未成年者や有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる患者を対象に加える。本治療の対象疾患の特性から、このような患者が治療対象であると判断されるためである。

なお、代諾者としては、患者の家族構成等を勘案して、患者の意志及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

代諾者として考えられる者：患者の父母、配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者に準ずると考えられる者

患者本人及び代諾者への説明にあたっては、本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上のリスクとベネフィットを十分に説明する。特に、感染症、伝達性海綿状脳症（TSE）、高頻度に発現する副作用、ワクチン接種、避妊に関する説明を考慮する。

5. 治療の方法

(1) リツキシマブの用法・用量は「**3. リツキシマブの概要**」を参照。

(2) 抗体除去療法は健康保険収載の範囲内、すなわち移植前4回、移植後2回の範囲内で実施し、機器及び方法は各医療機関に委ねる。

(3) 脱感作療法は各医療機関のプロトコールによる。

(4) 移植後の免疫抑制療法は各医療機関のプロトコールによる。

(5) 免疫抑制療法による有害事象が出現した場合の減量・休薬・同系統の薬剤への変更

等は、各医療機関の判断により対応する。

(6) 治療のアウトライン

- ① 全身感染症がないことを確認
- ② 末梢血B細胞（CD19陽性細胞及び／又はCD20陽性細胞）を測定
- ③ リツキシマブ静脈内点滴投与
- ④ 経過観察

(7) リツキシマブ投与方法

- ① リツキシマブ投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行う。副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。
- ② 心電図モニター・血圧モニター・経皮的酸素分圧モニターを装着し持続静脈点滴ラインを確保する。
- ③ 初回投与時は、最初の1時間は25mg／時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg／時に上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg／時まで速度を上げることができる。

なお、2回目の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始できる。

- ④ 点滴静注開始後、血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現する場合はあるので本剤の注入速度を守ること。これらの症状は注入速度を上げた直後から30分以内に発現しやすいので、十分観察すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるか若しくは点滴静注を中止する。重篤な症状の場合は直ちに点滴静注を中止し、適切な処置を行う。また、点滴静注を再開する場合は症状が完全に消失した後、投与中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ⑤ 注入速度を守り、投与中から投与終了後1時間はバイタルサリンのモニタリング、自他覚症状の観察を十分に行う。
- ⑥ 投与経験ある医師の指導のもと、上記の投与方法を看護師、担当医に周知徹底して実施する。

6. 観察及び検査項目

- (1) ABO血液型不適合腎移植の脱感作療法においてリツキシマブを投与した患者は、製造販売元が実施する使用成績調査の対象となる。製造販売元から提供される使用成績調査計画書及び実施要綱も参考に、医療機関での通常診療における観察及び検査を実施すること。

(2) 通常の観察及び検査項目としては以下の内容が考えられる。

- ① 患者背景：原因疾患、術前腎機能値、術前合併疾患の有無
- ② ドナー：年齢、性別
- ③ 基本情報：身長・体重・栄養状態
- ④ 血液生化学検査、リンパ球サブセット、尿検査、感染症検査、血液型抗体価
- ⑤ 医師・看護記録、手術記録

* 観察及び検査スケジュール表

期間	腎移植前			腎移植後			
	投与前	投与後	移植前日 (当日)	入院中	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
同意	○						
患者背景	○						
血圧、脈拍数	○	○	○	○	○	○	○
末梢血 B リンパ球数、 白血球分画、血小板数	○	○ 3,7,14 日	○	○ 週一回	○	○	○
血液型抗体価	○	○ 適宜	○	○ 適宜	○	○	○
感染症検査	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査、尿検査	○	○ 適宜	○	○ 適宜	○	○	○
有害事象				← ○ →			

7. 予想される利益及び不利益（副作用）

(1) 予想される利益

抗体関連型拒絶反応の抑制

(2) 予想される不利益（副作用）

ABO 血液型不適合腎移植に対する国内臨床試験の安全性評価症例 20 例中、リツキシマブの副作用は 90.0% (18/20 例) に認められた。主な副作用は、発熱 (40.0%)、サイトメガロウイルス感染 (25.0%)、サイトメガロウイルス血症 (15.0%)、尿路感染 (15.0%)、悪寒 (15.0%)、血圧上昇 (15.0%) 等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少 (85.0%)、免疫グロブリン G 減少 (85.0%)、白血球減少 (60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%)、免疫グロブリン A 減少 (55.0%)、好中球減少 (40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%) 等であった。

リンパ腫に対するリツキシマブ投与例で B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪が報告されていることを考慮し、患者の状態を十分に観察する。

治療にあたり、リツキシマブの最新の添付文書及びリツキサン注適正使用ガイドを参照すること。

8. 有害事象ならびに副作用発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の患者への対応

診療担当者等は、有害事象を認めた時は、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録に記載する。また、リツキシマブの投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、患者及び代諾者にその旨を伝える。

なお、「有害事象」とは、リツキシマブとの因果関係の有無を問わず、リツキシマブが投与された患者について、投与開始後に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気と定義される。また、有害事象のうち、リツキシマブとの因果関係が否定できない事象を、「副作用」とする。

(2) 製造販売元及び共同販売会社が行う、副作用症例報告の収集及び安全管理情報の収集等に協力する。

(3) ABO血液型不適合腎移植に関する市販直後調査及び使用成績調査

承認日から6ヵ月間、製造販売元及び共同販売会社による市販直後調査が実施されリツキシマブの安全性情報が収集される。

また、ABO血液型不適合腎移植については、承認後6ヵ月後を目途に使用成績調査の開始が計画されており、製造販売元及び共同販売会社による、患者背景、リツキシマブの安全性及び有効性に関するデータ収集が行われる。

9. 記録の保存

診療責任者は、治療等の実施に係わる重要な文書を、各施設の規定に従い保管する。

10. 参考文献

1. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003; 76(4): 730-731.
2. Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, et al. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation*. 2006; 13(2): 111-117.

3. 齋藤和英、高橋公太. わが国におけるABO血液型不適合腎移植の統計調査2013. 今日の移植. 2014; 27(2): 124-136.
4. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2013; 27(1): 1-8.
5. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med.* 2006; 119(3): 276.e1-7.
6. 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.
7. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(7): 2394-2400.
8. Tydén G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2011; 15(5): 502-504.
9. Aikawa A, Kawamura T, Shishido S, et al. ABO-incompatible living-donor pediatric kidney transplantation in Japan. *Clinics.* 2014; 69(Suppl 1): 22-27.