

ABO血液型不適合肝移植における
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

日本肝移植研究会

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.....	3
4. 対象患者.....	5
5. 治療の方法.....	6
6. 観察及び検査項目.....	7
7. 予想される利益及び不利益（副作用）.....	8
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.....	9
10. 参考文献.....	9

1. 治療の背景

肝移植においてドナーに対する抗体を有する（感作と呼ぶ）患者において、脱感作療法を行わずに移植を行うと、難治性の抗体関連型拒絶反応を高率に発症し死に至ることが知られている。特に ABO 血液型不適合移植は欧米の成人移植では禁忌とされていた。生体肝移植では臓器提供の意思があっても高い確率で ABO 血液型不適合移植となることから、救命のために、我が国でその克服に力が注がれてきた。2014 年の日本肝移植研究会が実施しているアンケート調査結果では、我が国の肝移植において不適合移植は 11.6%であった（文献 1）。

2000 年以前はカルシニューリン阻害薬とステロイドと代謝拮抗薬の組み合わせで脾臓摘出と血漿交換を追加してきた。年少児では比較的成績が良かったが、年長児から成人になると、その生着率は 20%であった。2000 年以降、術後に門脈あるいは肝動脈から肝臓に薬剤を注入する方法が日本で開発され生着率が 60%に改善した。さらに、2004 年頃から B 細胞に対するマウスとヒトのキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）が組み合わせられるようになった。このプロトコールは Japan protocol として世界中で認知されている（文献 2）。日本血液型不適合移植研究会の 2011 年統計では 258 例の成人 ABO 血液型不適合移植症例でリツキシマブが使用され、その優れた効果が報告されている（文献 3）。2012 年統計では 259 例の成人移植で使用されている（文献 4）。2006 年以降の我が国のほぼすべての成人症例でリツキシマブが使用され、抗体関連型拒絶反応の発生率が有意に抑制されている（文献 3, 4）。2013 年の国内 ABO 血液型不適合肝移植成人患者 33 例について、1 年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は 91%、1 年時点の生存率は 82%であった。また、小児患者 4 例では、観察期間（中央値 477.5 日、範囲：283～617 日）における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ 100%であった（文献 5）。

リツキシマブは、抗体産生細胞である形質細胞以外の B 細胞の表面に発現する CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体である。術前に B 細胞を減少させることで移植術後の感作時に新たな抗体産生が抑制されると考えられている（文献 6）。

2. 治療の目的

ABO 血液型不適合生体肝移植において、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ソ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 375mg/m²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25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/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、100mg/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血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する*。

※ 移植術2週間以上前を目安に1回点滴静注した後、各医療機関の規定に則り抗体価及びB細胞数を確認し、各医療機関における移植術実施基準を参考に追加投与を検討する。リツキシマブの投与は移植前に最大2回とする。移植前の抗体価が128倍以上の場合、移植前のB細胞数（白血球数×白血球分画のリンパ球割合×CD19陽性細胞割合）が5個/μL以上の場合には追加投与を考慮する。なお、緊急を要する場合等においては、医師の

判断により追加投与できる。

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：成人症例において有効性が認められている。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, 5, 6）

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ので、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。
- ・ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

*詳細は添付文書を参照のこと。

4. 対象患者

(1) 対象患者

ABO血液型不適合肝移植を予定する患者

(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（一過性の血圧下降があらわれることがある）

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（肝性脳症患者）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) 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

(2) リツキシマブの投与方法

- 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 リツキシマブは生理食塩液又は5%ブドウ糖液10倍希釈で薬剤部調製
- ③ **Infusion reaction**に迅速に対応するために
静脈ライン確保（生理食塩液500mL）、心電図、酸素飽和度モニター、血圧モニター下
- ④ 投与30分前 解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤を投与。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。
- ⑤ 投与開始0～1時間 25mg／時
- ⑥ 投与開始1～2時間 100mg／時
- ⑦ 投与開始2時間以後 200mg／時
- ⑧ 注入速度を守り、投与中から投与終了後1時間はバイタルサインのモニタリング、自覚症状の観察を十分に行う。
- ⑨ 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。
- ⑩ 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。

(3) 併用薬（療法）についての規定

- ① 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。

- ② 脱感作療法は各医療機関のプロトコールによる。
- ③ 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。
- ④ 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。

(4) 減量及び休薬についての規定

減量及び休薬に関する規定はない。

なお、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が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。

6. 観察及び検査項目

- (1) ABO血液型不適合肝移植の脱感作療法においてリツキシマブを投与したすべての患者は、承認条件に基づき、製造販売元が実施する使用成績調査の対象となる（承認日から承認条件解除までの期間）。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、術前肝機能値、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	肝移植前			肝移植後			
	投与前	投与後 (14 日前)	移植前日 (当日)	入院中	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
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）

日本肝移植研究会2012年集計で259例に対する使用が報告され、腎障害 1例、肺水腫 1例、敗血症 1例、好中球減少 1例であった（文献4）。

成人症例及び小児症例の37例において、リツキシマブの副作用は51.4%（19/37例）に認められた。2例（5.4%）以上に認められた副作用は、サイトメガロウイルス血症（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）、貧血（5.4%）、悪寒（5.4%）であった（文献5）。リツキシマブを投与した小児症例4例のうち、3例（75%）にinfusion reactionが発現しており、十分に注意する（文献5）。

B型肝炎症例では移植患者全例に抗ウイルス治療をするが、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、有害事象を認めたときは、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血液型不適合肝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血液型不適合肝移植については、製造販売後、一定数の症例に係わるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査（全例調査）の実施が義務付けられ、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. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2015; 50(2-3): 156-169.
2. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M and Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology. 2008; 47(1): 143-152.
3. 江川裕人. 日本における ABO 血液型不適合肝移植の統計 2012. 高橋公太／田中紘一編 日本 ABO 血液型不適合移植研究会, 19-29, 2013.
4. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, Kawagishi N, Ohdan H, Kasahara M and Umeshita K. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. Am J Transplant. 2014; 14(1): 102-114.
5. 江川裕人, 尾形哲, 山本雅一, 高原武志, 若林剛, 藤山泰二, 高田泰次, 保田裕子, 八木孝仁, 岡島英明, 海道利実, 上本伸二, 伊藤孝司, 吉村了勇, 吉住朋晴, 調憲,

前原喜彦, 阪本靖介, 猪股裕紀洋, 篠田昌宏, 板野理, 北川雄光, 川岸直樹, 石山宏平, 井手健太郎, 大段秀樹, 水野修吾, 伊佐地秀司, 浅岡忠史, 永野浩昭, 梅下浩司, 日高匡章, 江口晋, 小倉靖弘. Rituximab投与ABO血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究. 移植. 2015; 50(1): 62-77.

6. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hayashino A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K and Uemoto S. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2007; 13(4): 579-588.