

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(肺移植)

【薬剤】

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

商品名：サイモグロブリン点滴静注用 25mg

【背景】

サイモグロブリンは、ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G に属するたんぱく質である。

国内においては 2008 年に中等度以上の再生不良貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の効能・効果で承認され、2011 年に腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果で追加承認された**(1)**。

本剤は、国内においては肺移植における導入療法及び急性拒絶反応の治療としての適応は取得されていないが、国際心肺移植学会の統計によると世界的に 10%を超える肺移植症例で急性拒絶反応の予防を目的とした導入療法として利用されている**(2)**。なお肝移植においても適応外での使用が報告されている**(3)**。

またその効果については、ヒト抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ATG)としては、研究者による自家製の ATG(サイモグロブリンと同一ではない)を用いた報告もあり、ATG(サイモグロブリンと特定されていない)を肺移植後の導入療法で使用した場合、ATG は移植後早期の急性拒絶反応の発症率を低下させた**(4,5)**、daclizumab に比べ有意に急性拒絶反応の重症度を下げた**(6)**、ATG の導入療法は良好な 1 年生存率を達成した**(10)**という報告がある。

【作用機序】

サイモグロブリンは、T 細胞表面抗原(CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR α β)ならびに白血球表面抗原(CD11a)に対して高い親和性を示すポリクローナル抗体であり、これらの抗原に結合して、主に T 細胞に細胞障害性を示す**(1)**。

【薬物動態】

腎移植後の急性拒絶反応の治療として、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7~14 日間、1 日目は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度(C_{max})は投与日数 10 日(23 例)で 135 μ g/mL、14 日(10 例)で 171 μ g/mL であった**(1)**。

また、腎移植レシピエントに 1.25 mg/kg/日を投与したとき、総血清ウサギ IgG 濃度は 10~40 μ g/mL を示し、半減期は 2~3 日であった**(10)**。

【効能・効果】

サイモグロブリンは腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して適応を取得しており、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用することとされている**(1)**。

肺移植後の急性拒絶反応の治療に対しての適応は取得していない。しかし、肝移植においてはステロイド抵抗性あるいは重度の急性拒絶反応に対する治療としてサイモグロブリンが推奨されており**(11)**、また、肺移植においても抗

体関連型急性拒絶反応にたいしてサイモグロブリンの使用をする施設が増えている(**pc**)。サイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、1例にサイモグロブリンの治療経験が報告されており、移植後 ECMO を必要とするほど状態の悪化した患者に対してもサイモグロブリンの効果が示唆された(**pc**) (別記実態調査書参照)。

導入療法についても適応は取得していないが、海外では、導入療法でサイモグロブリンを使用した場合、急性拒絶反応の発現が減少するという報告が記載されている(**12**)。また、導入療法としてサイモグロブリンを no induction と比較した試験において、サイモグロブリン群では 5 年生存率が有意に高かったとの報告(**13**)もある。

【安全性】

<禁忌>

(1) サイモグロブリンの試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者、(2) 重症感染症(肺炎、敗血症等)を合併している患者、(3) 妊婦、(4) 弱毒生ワクチンを投与中の患者

<原則禁忌>

(1) サイモグロブリン又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者、(2) ウイルス感染症の患者、(3) 細菌感染症の患者、(4) 真菌感染症の患者

<副作用>

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例 160 例中 159 例(99.4%)に 3,443 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱 145 例(90.6%)、熱感 120 例(75.0%)、白血球減少 120 例(75.0%)、CRP 増加 113 例(70.6%)、好中球減少 87 例(54.4%)等であった。

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された 82 例中 82 例(100%)に 940 件の副作用(関連性が unlikely のものを含む)が認められた。主な副作用は、悪寒 40 例(48.8%)、疼痛 38 例(46.3%)、白血球減少 32 例(39.0%)、腹痛 31 例(37.8%)、高血圧 30 例(36.6%)、末梢性浮腫 28 例(34.1%)、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各 22 例(26.8%)、発熱 20 例(24.4%)、貧血 19 例(23.2%)等であった。

<重大な副作用>

(1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(0.4%)、(2) 重度の infusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)(頻度不明)、(3) 感染症(肺炎、敗血症等)(11.2%)、(4) 発熱性好中球減少症(頻度不明)、(5) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)、(6) BK ウイルス腎症(頻度不明)、(7) 間質性肺炎(2.1%)、(8) 血小板減少(31.0%)、(9) 出血傾向、(10) 重篤な肝障害(6.2%)、(11) リンパ増殖性疾患(1.2%)、(12) 急性腎不全

【用法・用量】

<肺移植時の導入療法に対して>

サイモグロブリン 1~1.5 mg/kg/日を 3~4 日間投与する。

(肺移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

海外の成書では肝移植時の導入療法として 1.5 mg/kg/日を 10～14 日間投与すると記載されている(11)。
肺移植では、導入療法の有効性を検討した米国の報告において、1.5mg/kg/日(最大投与量 150g)として、再還流直前あるいは直後に初回投与し、以降 3-4 日間投与を行われており、対象群(無導入療法群)と比較して合併症の発症率に差はなかったとされている(5,14)。

以上より、肺移植時の導入療法の用法・用量としては、1 日 1 回 1.5 mg/kg を 3-4 日間投与と設定することが妥当と考えた。

＜肺移植後の急性拒絶反応の治療に対して＞

サイモグロブリン 1.5mg/kg/日を 7～14 日間投与する。

(背景及び周辺情報)

日本では肺移植後の急性拒絶反応では適応を取得しておらず、適応を取得している腎移植後の急性拒絶反応の治療では、1 日 1 回 1.5 mg/kg を 7～14 日間投与することと添付文書に記載されている(1)。同様に海外(英国、米国)でも腎移植後の急性拒絶反応の治療では、1 日 1 回 1.5 mg/kg を 7～14 日間投与することと添付文書に記載されている(10)。

(肺移植後の急性拒絶反応治療の用法用量設定根拠)

海外の成書には、ステロイド抵抗性あるいは重度(未治療)の急性拒絶反応に対する治療としてサイモグロブリンが推奨されている(11)。

肺移植において有用性を検討したシステマティックな研究は認めないが、肺移植後は他臓器と比較して急性拒絶反応が重篤化しやすく、生着の可否が生命予後に直結することを考慮すると少なくとも腎移植と同等かそれ以上の投与が必要となると考えられる。

日本における使用実態調査の結果、症例数はわずか 1 例と少ないが、海外とほぼ同じ用法・用量で使用されており効果があったことから、日本においても 1 日 1 回 1.5 mg/kg を 7～14 日間投与することが妥当と考えた。

＜小児及び高齢者への投与＞

小児及び高齢者における推奨用量は成人と同じとする(10)。

＜薬剤の調製及び投与方法＞

通常、1 日 1 回体重 1kg あたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 1～1.5mg を、1 バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 25mg)あたり、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 50mL で希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する(1)。

アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。試験投与は通常、本剤 1 バイアルを日局注射用水 5mL にて溶解後、その 0.5mL(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mg)を 100mL の生理食塩液で希釈して、1 時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること(1)。

なおマイアミ大学では、サイモグロブリン投与前に、プレメディケーションとして、アセトアミノフェン 650mg(経口投与)、ジフェンヒドラミン 50mg(静投)、及びメチルプレドニゾロンまたはヒドロコルチゾンを投与している。さらに感染予防として、

適宜抗菌剤、抗真菌剤、または抗ウイルス剤を投与する。また、末梢静脈ラインを用いる場合には生食 500 ml に溶解の上、ヒドロコルチゾン(20mg)及びヘパリン(1000units)を加えた上でゆっくり投与を行うことが望ましい。

【参考文献】

1. サイモグロブリン医薬品インタビューフォーム：2012 年 10 月改訂(改訂第 6 版)(サノフィ株式会社)
2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct;31(10):1073-86.
3. サイモグロブリンの国内使用実態調査結果(肝移植後の急性拒絶反応に対する治療)：日本移植学会
4. Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, et al. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant*. 2008;22:603-8.
5. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ 3rd, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:547-53.
6. Burton CM, Andersen CB, Jensen AS. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jun;25(6):638-47.
7. Mullen JC, Oreopoulos A, Lien DC, et al. A randomized, controlled trial of daclizumab vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007 May;26(5):504-10.
8. Uemura T, Schaefer E, Hollenbeak ES, et al. Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globulin, daclizumab, and corticosteroid. *Transpl Int*. 2011 Jul;24(7):640-50.
9. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. *Transplant Proc* 29(7A):1997;13S-15S.
10. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
11. Busuttil RW, Klintmalm GB, *Transplantation of the Liver 2nd Edition*, Elsevier Saunders, 2005
12. Goldfarb SB, Gaynor JW, Fuller S, et al. Induction therapy with antithymocyte globulin before reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1110-4.
13. McCurry KR, Iacono A, Zeevi A, et al. Early outcomes in human lung transplantation with Thymoglobulin or Campath-1H for recipient pretreatment followed by posttransplant tacrolimus near-monotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Aug;130(2):528-37.
14. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, DeVito Dabbs AJ, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jul;30(7):743-54.

サイモグロブリンの肺移植後急性拒絶反応に対する使用例調査（岡山大学）

レシピエントの背景

年齢：52歳 性別：男性
原疾患：特発性肺線維症（UIP）
併存症：特記事項なし
血清ウイルス抗体：CMV-IgG(+), EVB-VCA(+)

ドナー情報

性別：女性
血清ウイルス抗体：陽性なし
虚血時間：6時間47分
血液型：A+
HLA 不適合数：4/6

サイモグロブリン使用前の治療など

導入療法：タクロリムス、MMF、メチルプレドニゾロン
サイモグロブリン使用前の治療：メチルプレドニゾロン（パルス）、シクロスポリン、MMF、IVIG、血漿交換、リツキシマブ
過去の拒絶反応回数：なし（初回）

サイモグロブリンの使用状況

ステロイド抵抗性：あり
病理学所見：pulmonary capillaritis
1回投与量：1.5mg/kg
投与期間：7日間
併用療法：プレドニゾロン、シクロスポリン、MMF

サイモグロブリンの有効性

有効性：有効
急性拒絶反応の再発：なし
治療後の状態：2ヶ月後生着、生存

有害事象

有害事象名：CMV 血清抗原陽性化
重症度：軽度
転帰：軽快

因果関係：可能性大

本剤以外の要因：併用免疫抑制剤

本症例の経過

両側脳死肺移植後 6 日目に、右肺下葉の炎症像出現に始まり、重症急性拒絶反応を発症した。ステロイドパルス療法に反応なく、急速にグラフト機能不全が進行し、術後 16 日目に VV-ECMO を装着した。種々の感染症鑑別を行い除外診断した。血清のドナー特異的抗体が陽性となっており、肺生検の結果、毛細血管炎の所見であったことから、抗体関連型拒絶反応として治療を開始した。カルシニューリン阻害剤、MMF、ステロイドによる維持免疫抑制療法に加え、計 10 回の血漿交換療法、IVIG 療法、リツキシマブ投与を行ったが寛解に至らなかった。以上の投薬を行った後、サイモグロブリン 1.5mg/kg/日、7 日間投与を行ったところ、炎症反応の沈静化、グラフト機能の顕著な改善が得られ、サイモグロブリン投与開始後 3 日目に ECMO 離脱が可能となった。サイモグロブリン投与開始後 34 日目には人工呼吸器を離脱した。

移植後 3 ヶ月現在、酸素に依存することなく、日常生活レベルの活動は自律した状態まで回復している。