

## 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(脾島移植)

### 【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 に属するたん白質である。

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)。

### 【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  $\alpha \beta$ )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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、14 日(10 例)で 171  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、半減期は 2~3 日であった(7)。

### 【効能・効果】

日本において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する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)。

海外ではヒト抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ATG)として自家製の rabbit ATG(RATG, サイモグロブリンと同一ではない)を用いる施設もあり、RATG を肝移植後の導入療法で使用した場合、安全性を損なうことなく急性拒絶反応を効果的に抑制すると報告されている(2-9)。またカルシニューリン阻害剤の投与を遅らせることで腎機能の保護作用が期待し得る(3,6)。C 型肝炎患者に対する肝移植においても安全に投与できるとする報告もあるが(4,5,9)、これには否定的な意見も見られる(8)。

脾島移植におけるサイモグロブリンの有効性については後述の【背景及び周辺情報】に記載する。

## 【安全性】(1)

### <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。

また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### <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】

### <脾臓移植時の導入療法に対して>

全投与量:6.0 mg/kg を、累積投与時間を 48 時間として投与する。

(薬剤の調製及び投与方法)

サイモグロブリン 0.5 mg/kg(患者体重)となる投与量を生理食塩水 500ml に溶解し、ヘパリン 1000 ユニットとヒドロコルチゾン 25 mg を加えて、初回膵島移植 12 時間以上前から静脈内投与する(膵島移植はこの初回投与量投与終了後に行う)。この初回投与に続いて、サイモグロブリン 1.83 mg/kg の投与を 24 時間毎に 3 クール行う(1 クールは 12 時間かけて投与する)。各クール用サイモグロブリン 1.83 mg/kg は生理食塩水 500 ml に溶解し、ヘパリン 1000 ユニットとヒドロコルチゾン 25 mg を加える。初回投与を含め計 4 クールを合計したサイモグロブリン(初回が 0.5 mg/kg、続く 3 クールの各クールが 1.83 mg/kg)の全投与量は 6.0 mg/kg となり、累積投与時間は 48 時間となる。

<腎移植後膵島移植の初回膵島移植に対して>

全投与量:6.0 mg/kg を、累積投与時間を 48 時間として投与する。  
ただし、腎移植のための導入療法として 1 年以内に抗体の減感作療法が行われていた場合、サイモグロブリンの総投与量は 3mg/kg を上限とする。

(薬剤の調製及び投与方法)

導入療法は膵島単独移植の初回移植と同様サイモグロブリンを使用する。ただし、腎移植のための導入療法として 1 年以内に抗体の減感作療法(depleting antibody induction therapy)が行われていた場合(OKT3、rabbit ATG、or Campath)、サイモグロブリンの総投与量は 3mg/kg を上限とする。

具体的な投与法は、0.5mg/kg サイモグロブリンを移植 12 時間前から投与し、続いて 1.0mg/kg ATG を移植後 12 時間かけて投与、その後 12 時間休薬し 1.5mg/kg サイモグロブリンを移植後 12 時間かけて投与する(Total 3.0mg/kg)。mPSL の投与は通常の場合に準ずる。

(注)以前にサイモグロブリンを使用している場合に対しては、バシリキシマブが使用される。

なお、発熱・過敏症状の予防のため、初回サイモグロブリン(0.5 mg/kg)投与の 1 時間前、2 回目のサイモグロブリン(1.83 mg/kg)投与開始時および以降 12 時間毎に、サイモグロブリンの投与終了時までメチルプレドニゾロン(ソル・メドロール®)1 mg/kg の静脈内投与を計 7 回行う。

また、症状に応じて以下の薬剤を屯用する。

アセトアミノフェン(ピリナジン®、カロナール®など)発熱時 500 mg、4 時間毎

ジフェンヒドロアミン(トラベルミン®)嘔気時 50 mg、4 時間毎

メクロプラミド(プリンペラン®)嘔気時 10 mg、8 時間毎

【背景及び周辺情報】

膵島移植は、提供された膵臓から特殊な技術を用いて膵島組織を分離し、それを点滴の要領でインスリン依存状態患者の門脈内に輸注する低侵襲治療である。現在、欧米においては膵島移植を一般医療として確立するための最終段階である Phase III の治験を行うべく、Clinical Islet Transplantation Consortium(CITC)が組織され、臨床試験が実施されている(CIT-07)。その中では、導入療法にこれまで使われてきた抗 IL-2 モノクローナル抗体にかわり初回の導入療法としてサイモグロブリンと可溶性 TNF-alphaレセプター製剤であるエタネルセプトが使用されている。その有効性については、ミネソタ大学からこの導入療法を用いることにより膵島移植を実施した 8 例全てでインスリン離脱が得られ、インスリン離脱率が向上し、インスリン離脱達成後のインスリン離脱期間の延長が報告されている(10, 11)。また、プリティッシュコロンビア大学からも膵島移植の術後免疫抑制剤として ATG を使用しインスリン離脱率 64%と報告されている(12)。

#### 【用法用量設定根拠】

初回移植時の導入療法における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG)の使用は、膵島に対する自己免疫反応の抑制、拒絶反応の予防、移植直後におけるカルシニューリン阻害剤 (CNIs)の減量、制御性 T 細胞の誘導、移植膵島に対する非特異的免疫反応の抑制などにより、移植膵島の生着率を向上させることを目的としている。ATG の投与量についてはミネソタ大学、プリティッシュコロンビア大学および CLINICAL ISLET TRANSPLANTATION PROTOCOL; CIT-07 に準じて総投与量 6mg/kg に設定した。

#### 【小児及び高齢者への投与】

膵島移植において小児及び高齢者への投与の経験は報告されていない。

#### 【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. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, et al. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation*. 2003;75:1396-9.
3. Tchervenkov JI, Tzimas GN, Cantarovich M, et al. The impact of thymoglobulin on renal function and calcineurin inhibitor initiation in recipients of orthotopic liver transplant: a retrospective analysis of 298 consecutive patients. *Transplant Proc*. 2004;36:1747-52.
4. Kamar N, Borde JS, Sandres-Saune K, et al. Induction therapy with either anti-CD25 monoclonal antibodies or rabbit antithymocyte globulins in liver transplantation for hepatitis C. *Clin Transplant*. 2005;19:83-9.
5. De Ruvo, N, Cucchetti A, Lauro A et al. Preliminary results of a "prope" tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. *Transplantation*. 2005;80:8-12.
6. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1039-44.
7. Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, et al. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin

- inhibitors. *Liver Transpl.* 2008;14:66-72.
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;24:640-50.
  9. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM et al. Immunosuppression Induction With Rabbit Anti-Thymocyte Globulin With or Without Rituximab in 1000 Liver Transplant Patients With Long-Term Follow-Up. *Liver Transpl.* 2012;18:786-95.
  10. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, Zhang HJ, Liu B, Ihm SH, et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2463-70.
  11. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DE. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2005 293(7):830-5.
  12. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, Johnson JD, Verchere CB, Partovi N, Begg IS, Fung M, Kozak SE, Tong SO, Alghofaili KM, Harris C. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation.* 2008;86(12):1762-6.