

## 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(肝移植)

### 【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  $\mu$ g/mL、14 日(10 例)で 171  $\mu$ 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  $\mu$ g/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)。

また、肝移植におけるステロイド抵抗性あるいは重症(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を用いた報告では有効性は示されているものの(10,11)重症の再発 C 型肝炎を発症することが問題とされている(11)。サイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、重症の急性拒絶反応 12 例にサイモグロブリンが使用され、そのうち 8 例が有効と報告されている(12)(現在承認申請準備中)。

### 【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】

#### <肝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 3~9 日間投与する。

#### (背景及び周辺情報)

日本では肝移植を含むすべての臓器に関して導入療法に対する適応を取得していない。海外においても肝移植時の導入療法に対する適応を取得している国はないが、腎移植時の導入療法の適応については適応を取得している国があるため、腎移植時の導入療法における用法・用量に関する情報を以下に示す。

英国では腎移植の導入療法の適応を取得しており、1~1.5 mg/kg/日を 3~9 日間投与すると添付文書に記載されている<sup>(13)</sup>。米国では腎移植の導入療法の適応を取得していないが、米国における比較的最近(2009 年)

の報告として、Woodle らは、151 人の腎移植患者を対象に導入療法としてサイモグロブリン(1.5mg/kg/日を 4 日間:累積投与量 6 mg/kg )とステロイド(chronic corticosteroid therapy)をプロスペクティブに比較する試験を行い、同等の安全性プロファイルが示され、急性拒絶反応は同程度であったが、脂質レベル及び体重増加が減少する傾向が見られたと報告している(14)。また、現在米国では Wright State University を中心に腎移植時の導入療法におけるサイモグロブリンの 1.5 mg/kg/日を 4 日間投与群と 6 mg/kg/日を 1 日投与群で比較する臨床試験を実施中である(15)。

(肝移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

Eason らは、71 人の肝移植患者を対象に、導入療法としてサイモグロブリン(1.5mg/kg/日を 2 日間)とステロイドをプロスペクティブに比較する試験を行い、拒絶反応の発現が同程度であったと報告している(2)。Tchervenkov らは、サイモグロブリンの導入療法を受けた肝移植患者 231 人と用いなかった 67 人についてのレトロスペクティブな 2 群比較において、サイモグロブリン群(平均で 1.5 mg/kg/日を 8 日間投与)で有意に拒絶反応を抑制し、特に腎不全を伴う患者では腎不全の回復を認めたことを報告している(3)。また、Soliman らは、サイモグロブリンの導入療法を受けた肝移植患者 262 人と、calcineurin inhibitor の導入療法を受けた肝移植患者 129 人とを比較するレトロスペクティブな検討において、サイモグロブリン導入療法群(2.5 mg/kg/日を 3 日間)で、1 年以内の急性拒絶反応発現率が有意に低かった(14.5% vs 23.3%)と報告している(6)。このほか Bajjoka らは、サイモグロブリンの導入療法を受けた肝移植患者 118 人について、抗体による導入療法を受けていない肝移植患者 80 人とを比較するレトロスペクティブな検討において、サイモグロブリン導入療法群(1 回投与量 0.5~1.0 mg/kg、累積投与量 2.1±1.2 mg/kg、投与日数 4.7±2.6 日間)で、拒絶反応発現率が低い傾向(16% vs 26%)が見られたと報告している(7)。

なお C 型肝炎患者に対する肝移植後であってもサイモグロブリンあるいは RATG は安全に投与できるとする単一施設からの報告が見られるが(4,5,9)、対象症例数・用法(とくに併用する免疫抑制剤)・用量が異なる。さらに米国の United Network for Organ Sharing のデータベースを用いた大規模なレトロスペクティブな検討では C 型肝炎陽性患者で RATG 群はインターロイキン-2 受容体拮抗薬群とステロイド群と比し有意に予後不良とされている(8)。現時点では C 型肝炎症例に対するサイモグロブリン投与は慎重に行うべきである。

以上より、肝移植時の導入療法の用法・用量としては、1 日投与量として 0.5~2.5 mg/kg/日、投与期間として 2~14 日と幅広く報告されている。これらを 100%全てカバーする用法・用量では、あまりに幅広く、使用ガイダンスとして適切ではないと考えられるため、報告された中心的部分をカバーする用法・用量として「1 日 1 回 1~1.5 mg/kg を 3~9 日間投与」と設定することが妥当と考えた。

なお、この用法・用量は英国の添付文書に記載の腎移植時の導入療法の用法・用量と同じである(13)。

[以下参考]

	1 日投与量	投与期間	累積投与量
Tchervenkov	1.5mg/kg	8 days	
Eason	1.5mg/kg	2days	3mg/kg
Bajjoka	0.5-1.0mg/kg	4.7+/-2.6days	2.1+/-1.2mg
Soliman	2.5mg/kg	3days	7.5mg/kg
本ガイドライン	1-1.5mg/kg	3-9days	3-13.5mg/kg

### <肝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)

日本では肝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(13,16)。

#### (肝移植後の急性拒絶反応治療の用法用量設定根拠)

海外の報告では、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有効とされている(10,11)。肝移植後の急性拒絶反応に対する治療に関する国内使用実態調査の結果、12例に急性拒絶反応に対する治療としてサイモグロブリンが使用され、そのうち11例がステロイド抵抗性であった。サイモグロブリンの1回投与量(中央値、範囲)は成人9名では1.3 mg/kg(1.0～2.5 mg/kg)を6日間(3～7日間)、小児3名では1.8 mg/kg(1.6～1.8 mg/kg)を8日間(7～9日間)であり、この12例のうち8例が有効と報告されており、安全性については、既知の副作用(感染症、投与反応、CRP上昇、血清病、発熱、汎血球減少等)が報告されたのみで、特に重篤なものは報告されていない(12)。

なおC型肝炎に対する肝移植後の患者7例でRATGを用いた報告では全例でHCV-RNAが急速に上昇し重症の再発C型肝炎を発症したとされ、現時点ではC型肝炎陽性例における拒絶反応に対する投与は慎重に行うべきである(11)。

日本における使用実態調査の結果、海外とほぼ同じ用法・用量で使用され、有効かつ安全であると考えられることから、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。また、急性拒絶反応の治療に対するサイモグロブリンの国内使用実態調査結果でも成人と同様であった(12)。

### <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、または抗ウィルス剤を投与する。また、末梢静脈ラインを用いる場合には生食500ml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. 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. Bijleveld CG, Klompmaker IJ, van den Berg AP, et al. Incidence, risk factors, and outcome of antithymocyte globulin treatment of steroid-resistant rejection after liver transplantation. *Transpl Int*. 1996;9:570-5.
11. Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3224-34.
12. 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
13. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
14. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906204>
15. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S, et al. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24:73-83.
16. [http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo\\_pdf\\_pi.pdf](http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf) (米国のサイモグロブリン添付文書)