

使用ガイド(腎移植)

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性貧血、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治療の効能・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(1,2)。

【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(1-3)。また、白血球全般(T 細胞、NK 細胞、B 細胞、形質細胞等)のみならず樹状細胞、接着因子、Chemokine receptor にも作用する(3)。

【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(2)。

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(4)。

【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)。

サイモグロブリンの有用性に関する最初の前向き試験は 1998 年に Gaber らにて報告され、ステロイド抵抗性急性拒絶反応に対する効果は 88%の症例に認められた(5)。加えて、治療後 3 か月以内の急性拒絶反応の再発も 17%と少ないことが報告されている。

また、従来本邦にて使用されていた muromonab-CD3(OKT3)とのステロイド抵抗性急性拒絶反応に対する効果の比較試験では感染症・悪性腫瘍発生率は同等で、1 年移植腎生着率(rATG 89% vs OKT3 81%)、移植腎機能喪失率(rATG 13% vs OKT3 21%)、治療 3 か月以内の急性拒絶反応再発率(rATG 28% vs OKT3 38%)、投与時の発熱や first-dose syndrome(発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、振戦等)(rATG 6% vs OKT3 52%)とサイモグロブリン(rATG)の方が優れている傾向が報告されている(6)。

また、本薬剤が虚血再灌流障害の原因となる白血球接着因子やその他の要因を抑えることから、欧米では移植腎再灌流前に投与する induction 治療としての位置づけが進んでいる。Induction 治療としての最近の報告では 1 年生着率 98.2%、移植後 1 年以内の急性拒絶反応の頻度は 8.3%と報告されている(7)。

【安全性】(2)

<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】

<腎移植時の導入療法に対して>

サイモグロブリン 1.0~1.5 mg/kg/日を 3~7 日間投与する。

(腎移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

サイモグロブリンによる induction 療法の初めの臨床研究(8)では、1.5 mg/kg/日を 7 日間投与(少なくとも 6 日間)し、急性拒絶反応発生率は 4%であった。

その後の報告や調査では、一回投与量と総投与量は減少傾向にあり一回投与量は 1.0~1.5mg/kg/日、投与期間は 3~7 日間(2)で 総投与量は平均 5.29mg/kg (1.5~15mg/kg)と報告されている(7)。また、投与時期としては本

薬剤が樹状細胞、接着因子、Chemokine receptor にも作用して虚血—再灌流障害の軽減に繋がることを考慮して手術中に投与することが勧められている(10,12)

以上より、腎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3～7日間投与と設定することが妥当と考えた。

(背景及び周辺情報)

日本では腎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。海外においては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り、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。

Induction療法の初めの臨床研究はBrennanら(8)によって報告され1.5 mg/kg/日を7日間投与(少なくとも6日間)し、急性拒絶反応発生率は4%であった。

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(4)。

米国では腎移植の導入療法の適応を取得していないが、米国における最近(2012年)の49施設2322名の調査解析(TAILOR Registry)によると、米国での2003～2005年は総投与量6.00mg/kgであったが、2006年には4.5mg/kg(1.56-15.00), 2007年3.74mg/kg(1.69-8.11)と低下傾向で、2003年～2008年の検討では総投与量の平均値 5.29 ± 1.88 mg/kg, 中央値5.00(1.56-15.00)mg/kgだったと報告されている(7)。

(腎移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

Brennanらはサイモグロブリン(rATG)と馬から精製した抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(Atgam;eATG)をrATG48名、eATG24名で比較試験を行いrATGをinduction療法として1.5mg/kgを7日間(少なくとも6日間)投与した時の1年後患者生存率・移植腎生着率は98%&98%、Event free survival率(EFS)94%、拒絶反応は4%でのeATG96%&83%,63%,25%と比較して有意に成績が良好であったと報告している(8)。同研究の10年follow-upの結果も報告され(9)、10年後患者生存率・移植腎生着率は75%&48%、EFS48%、拒絶反応は11%で、eATGの67%&50%,29%,42%と比較して成績が良好であったと報告している。加えて、rATGの10年CMV感染(CMV disease)はrATG13%、悪性腫瘍発生率8%と良好であった。

また、Basiliximab(BSX)との比較の報告で、rATG141名、BSX137名で比較試験を行いrATGをinduction療法として1.5mg/kg,5日間投与した時の1年後患者生存率・移植腎生着率は97.2%&91.8%、BSXは97.8%&89.8%と同等で、拒絶反応はrATG15.6% vs BSX25.5%、抗体関連性拒絶反応はrATG1.4% vs BAX8.0%、CMV感染症とrATG7.8% vs BAX17.5%とrATGで有意に成績が良好であったと報告している(10)。

Noelらは、rATGと抗CD25抗体であるDaclizumab(DAC)の献腎移植における比較試験(France)を報告している(11)。rATG(n=113)は1.25mg/kgをday0からday7の8日間投与を行い、DAC(n=114)と比較すると1年患者生存率&移植腎生着率は95.6%&82.3%、急性拒絶反応発生率15.0%でDACの96.5%&86.0%、27.2%と比較すると拒絶反応の発生率が有意にrATGで良好で、且つDelayed Graft Function(DGF)の頻度もrATGで有意に低かった(rATG31.5% vs DAC44.6%)ことを報告している。

Gogginsらは、rATG1.0mg/kg,3-6日間投与を初回投与を移植術中に投与する群(intraop;n=27)と術後に投与する群(postop;n=31)に分けて検討したところ、1年患者生存率。移植腎生着率はいずれも100%であったが、急性拒絶

反応と DGF の発生は intraop 群で 4%&14.8%, postop 群で 16%&35.5%と有意に intraop 群で良好であったと報告している(12)。

加えて、前述したように米国における最近(2012 年)の 49 施設 2322 名の調査解析(TAILOR Registry)によると、米国での 2003~2005 年は総投与量 6.00mg/kg であったが、2006 年には 4.5mg/kg(1.56-15.00), 2007 年 3.74mg/kg(1.69-8.11)と低下傾向で、2003 年~2008 年の検討では総投与量の平均値 5.29±1.88mg/kg, 中央値 5.00 (1.56-15.00)mg/kg だったと報告されている(7)。

以上より、腎移植時の導入療法の用法・用量としては、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 1.0~1.5 mg/kg を 3~7 日間投与」と設定することが妥当と考えた。

[以下参考]

		1 日投与量	投与期間	累積投与量
Brennan	(10)	1.5mg/kg	5-7 days	7.5mg/kg
Ciancio	(13)	1.0mg/kg	7days	
Noel	(11)	1.25mg/kg	7days	
Goggins	(12)	1.0mg/kg	3-6 days	
TAILOR Registry	(7)			5.29 ± 1.88mg/kg
本使用ガイド		1.0-1.5mg/kg	3-7days	3-10.5mg/kg

<腎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 を点滴静注する。投与期間は本邦では 7~14 日間となっている。

また、投与時間は 6 時間以上かけて投与するとされているが、発熱等の急性反応(cytokine release syndrome; fever, chills, headache, myalgia and tremor)を軽減するためにはステロイド・非ステロイド系消炎剤(NSAID)や抗ヒスタミン剤の併用と共に 12 時間以上かけて投与するのが望ましいと考えられている(3)。

(背景及び周辺情報)

日本では 20011 年 4 月に「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いる。

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(2)。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(4,14)。

(腎移植後の急性拒絶反応治療の用法用量設定根拠)

海外臨床試験(米国、Gaber AOら) (5)では、初回または 2 回目の腎移植後に生検で確認された急性拒絶反応を呈した 82 例を対象に rATG 1.5mg/kg/日を 7~14 日投与し、30 日後の生着率及び sCr 値、寛解後 90 日以内の拒絶反応再発率ならびに治療後 1 年間時点での生存率、生着率、拒絶反応再発率を評価した。sCr 値を指標とした寛解率は 87.8%(72/82 例)で、sCr 値は rATG 投与開始前の 3.1mg/dl から 21 日後には 2.0mg/dl まで低下し、90 日後も 2.0mg/dl と腎機能を維持した。寛解後 90 日以内の拒絶反応再発率は 16.7%であった。

国内臨床試験: 生体または献腎移植後 3 か月以内にステロイド抵抗性急性拒絶反応を発現した患者 7 例を対象に、1.5mg/kg/日を 7~14 日間連日投与し。投与終了 14 日後の sCr 値及び推定糸球体ろ過量(eGFR)による有効性ならびに安全性を、また投与終了 90 日後までの安全性及び生着、急性拒絶反応の再発ならびに生存を評価した。

その結果、投与終了 14 日後の sCr 値が投与前値よりも低値を示した症例は 7 例中 6 例であった。なお、2 例は感染症の発現のためにそれぞれ 5 日、6 日で投与を中止したが、いずれの症例においても投与終了 14 日後の sCr 値は投与前値よりも低値であった。また、投与終了 90 日後においては 7 例全例で生存及び移植腎の生着が確認された。副作用は、7 例全例に計 40 件発現した。最も頻度が高く発現した副作用は発熱、白血球数減少及びサイトメガロウイルス血症であり、それぞれ 7 例中 6 例に発現した。また、リンパ球減少は 7 例中 4 例に発現した(1)。

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(4)。

<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1.5mg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. 相川 厚 腎移植後の急性拒絶反応の治療における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン点滴注射用 25mg 治療の手引き <https://e-mr.sanofi.co.jp/login.php>.
2. 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)
3. Gaber AO, Monaco AP, Russel JA, Lebranchu Y and Mohty M. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin) 25 Years and New Frontiers in Solid Organ Transplantation. *Drugs* 70(6):691-732, 2010..
4. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
5. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 66(1):29-37, 1998.
6. Mariat C, Alamartine E, Diab N, et al. A randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 1998;11(3):231-236.
7. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, et al. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. *Transplantation*. 2012 Aug 27;94(4):331-7.
8. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 67(7):1011-1018, 1999.

9. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation* 86(7): 947-952, 2008.
10. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 355:1967-1977, 2006.
11. Noel C, Abramowitz D, Durand D, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 20(6):1385-1392, 2009.
12. Goggins WC, Pascal MA, Powelson JA, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 76(5): 798-802, 2003.
13. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized trial of thymoglobulin vs alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) vs daclizumab in renal transplantation at 24 months of follow-up. *Clin Transplant* 22(2):200-210, 2008.
14. 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)