

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(小腸移植)

【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)。

なお、サイモグロブリンは、小腸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、適応外での使用が報告されている(2)。

海外においては小腸移植の導入療法としてタクロリムスと併用して使用することにより拒絶の抑制に良好な結果を得ている(3)。また、生体小腸移植時の導入療法として使われた経験が報告されている (4) 。小腸移植後の急性拒絶反応の治療として使われた経験が報告されている(5) 等の報告があり、また、肝移植後のステロイド抵抗性あるいは重度の急性拒絶反応の治療に使用した場合、良好な効果を示したという報告がある(6)。

【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(7)。

【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)。

また、サイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、急性拒絶の治療として 7 例が使用され、そのうち 7 例が有効であったと報告されている。(2)(現在、承認申請準備中)。

一方、導入療法についても適応は取得していない。しかし、小腸移植に準じる肝移植においては海外の成書には、

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(8)。また、海外において、導入療法としてサイモグロブリンとステロイドをプロスペクティブに比較した試験において、拒絶反応の発現が同程度であったとの報告(9)、レオスペクティブな検討であるが、サイモグロブリンの導入療法により、拒絶反応の発現が減少したという報告(10)、拒絶反応発現率が低い傾向(16% vs 26%)が見られたとの報告(11)、1年以内の急性拒絶反応発現率が有意に低かったとの報告がある(12)。

【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。

<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】

<小腸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)

日本では小腸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(7)。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6mg/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(13)。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(Sanofi主導ではなく、医師主導の試験です)を実施中である(14)。

(小腸移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

海外の成書では小腸移植に準じる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(8)。ピッツバーグの小腸移植プログラムにおいてはサイモグロブリン5mg/kgを1-2回に分割して投与を行っている(3)。シカゴの小腸移植プログラムにおいては生体小腸移植時にサイモグロブリン(1.5mg/kg/日)を移植当日とその後2-3回投与を行っている(4)。経験が豊富な肝移植においてはTchervenkovらは(1997年)、サイモグロブリンの導入療法を受けた肝移植患者57人についてのレtrospekティブな検討において、拒絶反応の発現が減少し、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(10)。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(9)。また、比較的最近(2007-2008年)の報告では、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trospek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(11)。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 inhibitorsの導入療法を受けた肝移植患者129人とを比較するレtrospek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(12)。

以上より、小腸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1.5-5mg/kg/日、投与期間として1-4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。また、小腸移植においては経件数が少ないため、小腸移植に準ずる肝移植の容量、用法を準用すると、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。

[以下参考]

	1日投与量	投与期間	累積投与量
海外成書	1.5mg/kg	10-14 days	15-21mg/kg

Tchervenkov	(文献入手次第確認します)		
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
提案	1-1.5mg/kg	3-9days	3-13.5mg/kg

<小腸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)

日本では小腸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1.5mg/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1.5mg/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(7,15)。

(小腸移植後の急性拒絶反応治療の用法用量設定根拠)

小腸移植に準ずる肝移植の海外の成書には、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(8)。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、7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3例がステロイド抵抗性、4例が進行性もしくは重度の細胞性拒絶反応であった。サイモグロブリンの1回投与量(中央値、範囲)は1.8mg/kg(1.6～2.6mg/kg)を9.5日間(7～10日間)、全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(2)。

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1.5mg/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(7)。

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(2)。

<薬剤の調製及び投与方法>

本剤は1バイアル中に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25mgを含有する。1バイアル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)。

【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. サイモグロブリンの国内使用実態調査結果(小腸移植後の急性拒絶反応に対する治療):日本移植学会
3. Jorge Reyes*, George V. Mazariegos, Kareem Abu-Elmagdet.al. Intestinal Transplantation under

Tacrolimus Monotherapy after Perioperative Lymphoid Depletion with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (Thymoglobulin®) Am J Transplant. 2005 June ; 5(6): 1430–1436.

4. Enrico Benedetti, Mark Holterman, Massimo Asolati, Living Related Segmental Bowel Transplantation From Experimental to Standardized Procedure. Ann Surg 2006; 244: 694–699.
5. Elisabeth De Greef, Yaron Avitzur, David Grant, et al. Infliximab as Salvage Therapy In Paediatric Intestinal Transplant With Steroid and Thymoglobulin resistant Late Acute Rejection. JPGN Volume 54, Number 4, April 2012
6. 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.
7. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
8. Busuttil RW, Klintmalm GB, Transplantation of the Liver 2nd Edition, Elsevier Saunders, 2005
9. Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: Results of a prospective randomized trial. Liver Transpl 7:693-697, 2001
10. 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]:13S-15S, 1997
11. Bajjoka I, Hsaiky H, Brown K et al. Preserving Renal Function in Liver Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Initiation of Calcineurin Inhibitors. LIVER TRANSPLANTATION 14:66-72.
12. 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 TRANSPLANTATION 2007;13:1039-1044.
13. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906204>
14. 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 Jan-Feb;24(1):73-83.
15. 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)