日本標準商品分類番号 876399

下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
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® 点滴静注用 25mg

治療の手引き

【監修】
東邦大学 名誉教授 相川 厚 先生

1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識･経験を持つ医師のもとで､本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また､治療開始に先立ち､患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤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［7.1 参照］
2.2 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］
2.3 妊婦［9.5 参照］
2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者［10.1 参照］

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。
●その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

サノフィ株式会社

はじめに

―治療の手引き作成にあたって―

臓器移植は、末期臓器不全患者に対する治療選択肢として、必要不可欠な治療法である。しかしながら、わが国の移植待機患者数と移植実施数の差は依然として大きいのが現状である。腎移植の場合、わが国の慢性透析症例が30万例を超えているのに対して、腎移植は2012年にようやく年間1,600例に到達したところである。

一方、本邦の移植成績の向上は目覚ましいものがある。2001年以降の腎移植実施例における1年生着率は生体腎、献腎ともに90%を超える時代となった。成績向上の一因として免疫抑制療法の進歩が寄与していると考えられるが、その一方で、現在でも一定数の急性拒絶反応の発現がみられると報告されている。急性拒絶反応治療の第一選択はステロイドパルス療法であるが、約3割はステロイド治療に抵抗性を示し、このような症例にはムロモナブ-CD3（抗CD3モノクローナル抗体、以下OKT3）及びグスペリムス塩酸塩が使用されてきた。しかし、OKT3は全世界的に製造中止が決定されており、本邦でも販売が中止されたことから、代替となる治療薬の開発が望まれてきた。

サイモグロブリン®は、ウサギに免疫して得られた血清から精製した抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤（俗称：ウサギATG）で、IgGを有効成分とする免疫抑制剤である。1984年4月にフランスで「腎移植、心移植時の急性拒絶反応の予防又は治療」「移植片対宿主病の治療」「再生不良性貧血の治療」の効能・効果で承認されて以来、2014年9月現在、本邦を含む世界70ヵ国以上で承認されている。本邦においては2008年7月に血液疾患領域に対する効能･効果で承認されており、2011年4月に「腎移植後の急性拒絶反応の治療」、2014年9月に「肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果が追加承認された。

本邦における「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の効能･効果は、海外臨床成績、国内臨床研究及び国内使用実態調査に基づき承認された。このため、本邦における移植後の急性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリン®の使用実績はまだ少ない。そこで、海外及び国内の使用成績をもとに、これらの移植後の急性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリン®治療の手引きを作成した。サイモグロブリン®は後述するようにウサギ由来の異種蛋白製剤であり、強力な免疫抑制剤であることから、過敏症状や感染症などの副作用に十分注意する必要がある。このため、これらの予防対策と治療についても具体的に記載した。

本治療の手引きが先生方の診療における一助となれば幸いである。

東邦大学 名誉教授

相川　厚

目　次

■ I. 適応 ……2

I−1. 効能・効果 ……2

I−2. 使用前の確認事項 ……2

■ II. 投与方法 ……4

II−1. 用法・用量 ……4

II−2. 試験投与 ……5

II−3. 本投与 ……5

II−4. 使用時の支持療法 ……8

II−5. 血小板数又は白血球数が低値を示した場合の減量基準 ……9

II−6. 二度目の ATG 療法 ……9

■ III. サイモグロブリン®の臨床成績 …… 10

III−1. 腎移植後の急性拒絶反応の治療 …… 10

III−2. 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 …… 16

■ IV. 定期的にモニタリングする項目 …… 18

IV−1. 使用中のモニタリング …… 18

IV−2. 使用後のフォローアップ …… 19

■ V. 安全性 …… 20

V−1. 主な副作用とその対策 …… 20

■引用文献 …… 24

■ DI（ドラッグインフォメーション） …… 25

I. 適　応

I－1. 効能・効果

下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

■適応基準の確認事項

□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急性拒絶反応の患者とする。

※サイモグロブリン® の効能又は効果：「中等症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」「下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」

臓器移植後の急性拒絶反応は免疫抑制療法の進歩とともに減少してはいるが、腎移植症例で 15 ～ 18%[1] 等、現在でも一定数の急性拒絶反応の発現が報告されている。

腎移植の場合、急性拒絶反応の症状は発熱、移植腎部位の圧痛、乏尿及び血清クレアチニン（SCr）値の上昇などであるが、免疫抑制療法の進歩とともにこのような典型的な症状が発現する頻度は極めてまれとなった。また、急速に移植腎喪失に至るような激しい急性拒絶反応は少なくなっている。これらのことから現在では、SCr 値が急速に上昇するような状態で急性拒絶反応が疑われる。SCr 値は 0.3mg/dL 以上、あるいはベースラインから 20% 以上に上昇した場合と考えられているが、必ずしも必須条件ではない。また、SCr 値の上昇をきたす原因は急性拒絶反応以外にも手術関連合併症、薬剤毒性、感染症などさまざまであるため、これらを迅速に鑑別する必要がある。なお、無症状で経過する急性拒絶反応はプロトコール生検などによる腎病理診断によって確認されるが、実際には臨床所見に基づいて急性拒絶反応を疑い、治療を開始することが多い。

臓器移植後の急性拒絶反応に対しては、第一選択としてメチルプレドニゾロン大量療法（ステロイドパルス療法）が用いられる。使用量は施設により異なるが、500mg/ 日を 2 ～ 3 日間静注投与（腎移植の場合）し、臓器機能の改善がみられればその後は漸減し、拒絶反応発現前の使用量に戻すことが多い。多くの症例はステロイドパルス療法が有効であるが、中にはステロイドパルス療法のみでは急性拒絶反応の改善がみられない場合もある。このようなステロイド抵抗性拒絶反応に対して、サイモグロブリン® が適応となる。

なお、移植の原疾患が糖尿病であるなど、メチルプレドニゾロンの大量投与を回避したい症例においては、早い時期からのサイモグロブリン® 投与を考慮してもよい。

I－2. 使用前の確認事項（表 1）

①本剤又は他のウサギ血清製剤（ゼットブリン®）投与歴の有無

サイモグロブリン® はウサギ由来の異種蛋白製剤であるため、まれにアナフィラキシーなど重篤な過敏症状が生じうる。このため、本剤又はウサギ血清製剤である抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン（ゼットブリン®）※の投与後にアナフィラキシーを起こした既往のある患者には、サイモグロブリン® の投与は禁忌である。また、これ

ら製剤の投与歴のある患者では、再投与によって重篤な過敏症状が生じるおそれがあることから、初回投与時にアナフィラキシーが発現しなかった場合でも原則として再投与は避けるべきである。サイモグロブリン® をやむを得ず再投与する場合には、後述の「Ⅱ－6. 二度目の ATG 療法」の注意事項にしたがう。

※国内販売中止

②～⑤感染症併発の有無

サイモグロブリン® は強力な免疫抑制作用を有するため、特に肺炎、敗血症などの重症感染症患者に投与すると致命的な経過をたどるおそれがある。このため、感染症が治癒する前に免疫抑制療法を行うことは避けるべきである。

⑥出血傾向（血小板減少）の有無

出血傾向が認められる患者に対しては十分な血小板輸血を行い、出血傾向がおさまってからサイモグロブリン® の投与を開始する。腎不全の患者は一般に血小板減少がみられていることが多い。また、併用薬剤［ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等］による血小板減少の有無も確認する必要がある。

⑦妊婦

妊婦に対するサイモグロブリン® 投与の安全性は確立されていない。

⑧弱毒生ワクチンの投与歴

本剤は免疫抑制剤であるため、生ワクチンを接種して間もない患者に本剤を投与すると、ワクチン株が異常増殖する可能性がある。このため、移植前に生ワクチンの投与を受けてから 1 ヵ月以上経過したことを確認し、本剤の投与を開始する。

また、移植後は生ワクチンの投与は禁忌であるが、本剤投与後に生ワクチンを接種すると、同様にワクチン株が異常増殖する可能性がさらに高くなるため、生ワクチン接種は本剤投与後は特に避ける必要がある。

⑨インフォームド・コンセントの実施

本剤投与により、アナフィラキシー、感染症、血小板減少などの重篤な有害事象が起こる可能性があることから、本剤の有用性に加えて危険性についてもあらかじめ患者とその家族に十分説明する必要がある。

表 1．サイモグロブリン使用前の確認項目

- □ ①本剤又は他のウサギ血清製剤（ゼットブリン®）※の投与歴
- □ ②重症感染症（肺炎、敗血症など）
- □ ③ウイルス感染症
- □ ④細菌感染症
- □ ⑤真菌感染症
- □ ⑥出血傾向（血小板減少）
- □ ⑦妊婦
- □ ⑧弱毒生ワクチンの投与を受けてから 1 ヵ月以内の患者
- □ ⑨インフォームド・コンセントの実施

※国内販売中止

II. 投与方法

II－1. 用法・用量

《臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合》
用量：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして、
腎移植の場合：
1.5mg/kg を 1 日 1 回、7 ～ 14 日間投与する
肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合：
1.5mg/kg を 1 日 1 回、最大 14 日間投与する
心移植の場合：
1.5 ～ 2.5mg/kg を 1 日 1 回、最大 14 日間投与する
1.5mg/kg よりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5 日間までを目安にすること
用法：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、6 時間以上（できる限り 12 ～ 18 時間）かけて緩徐に点滴静注する。

II

■投与開始時
□本投与の前に試験投与を実施する。（→方法：II－2 参照）
□アナフィラキシー・ショック発現時の救急処置が直ちに実施できる体制下*で投与する。

■支持療法の併用
□過敏反応の予防（副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬）
□感染症の予防（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬）

■血小板数及び白血球数のモニタリング
□血小板数又は白血球数が低値を示す場合は、減量基準等を参考にして適切な処置を行う。（→ II－5 参照）

■二度目の ATG 療法
□やむを得ず再投与する場合は、試験投与及び本投与（特に初回投与）時に、アナフィラキシーの出現の有無を一度目の投与時以上に注意深く観察する。

＜併用療法の注意＞
■臓器移植後の患者は拒絶反応予防のために複数の免疫抑制剤が併用されており、さらにサイモグロブリン® を併用することにより相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。過度の免疫抑制により感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、感染症予防のための処置（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与等）を行うことが望ましい。

*アナフィラキシー・ショックが発現した場合に、点滴施行中のベッドサイドで、気道確保、酸素吸入、アドレナリン、副腎皮質ステロイドの投与などの処置を行うことができる環境

7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）
〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉
7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000～75,000/mm^{3}又は白血球数が2,000～3,000/mm^{3}の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm^3）又は白血球減少症（<2,000/mm^3）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。
7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

腎移植における国内臨床研究（未発表）[2] においては、本剤 1.5mg/kg/ 日を 6 時間以上かけて点滴静注し、7 ～ 14 日間連日投与した。発熱や倦怠感といった過敏反応は 7 例全例にみられたが、過敏反応による投与中止例はみられなかった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値～最大値］）は 7 日［5 ～ 10 日］であり、投与期間中に感染症の発現がみられた 2 例についてはそれぞれ 5 日、6 日で投与を中止した。

II－2. 試験投与

本剤の投与に際しては、本剤やゼットブリン®※投与歴の有無、他の薬剤による過敏症の既往などについて十分に問診を行うとともに、本投与を開始する前に、必ず本剤の試験投与を行う。

試験投与は、サイモグロブリン® 点滴静注用 25mg 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 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。本剤投与時の初期症状としては、一般に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛などが認められる。したがって、試験投与時は、アナフィラキシー・ショックに対する救急処置が可能な環境下で、患者の状態を十分に観察しなければならない。高度の呼吸困難が認められた場合は、気道を確保し、0.1% アドレナリン（小児：0.01mL/kg、最大 0.3mL、成人：通常 0.3 ～ 0.5mL）を筋注する[3]。過敏症状に対しては副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬などの投与により対処する。

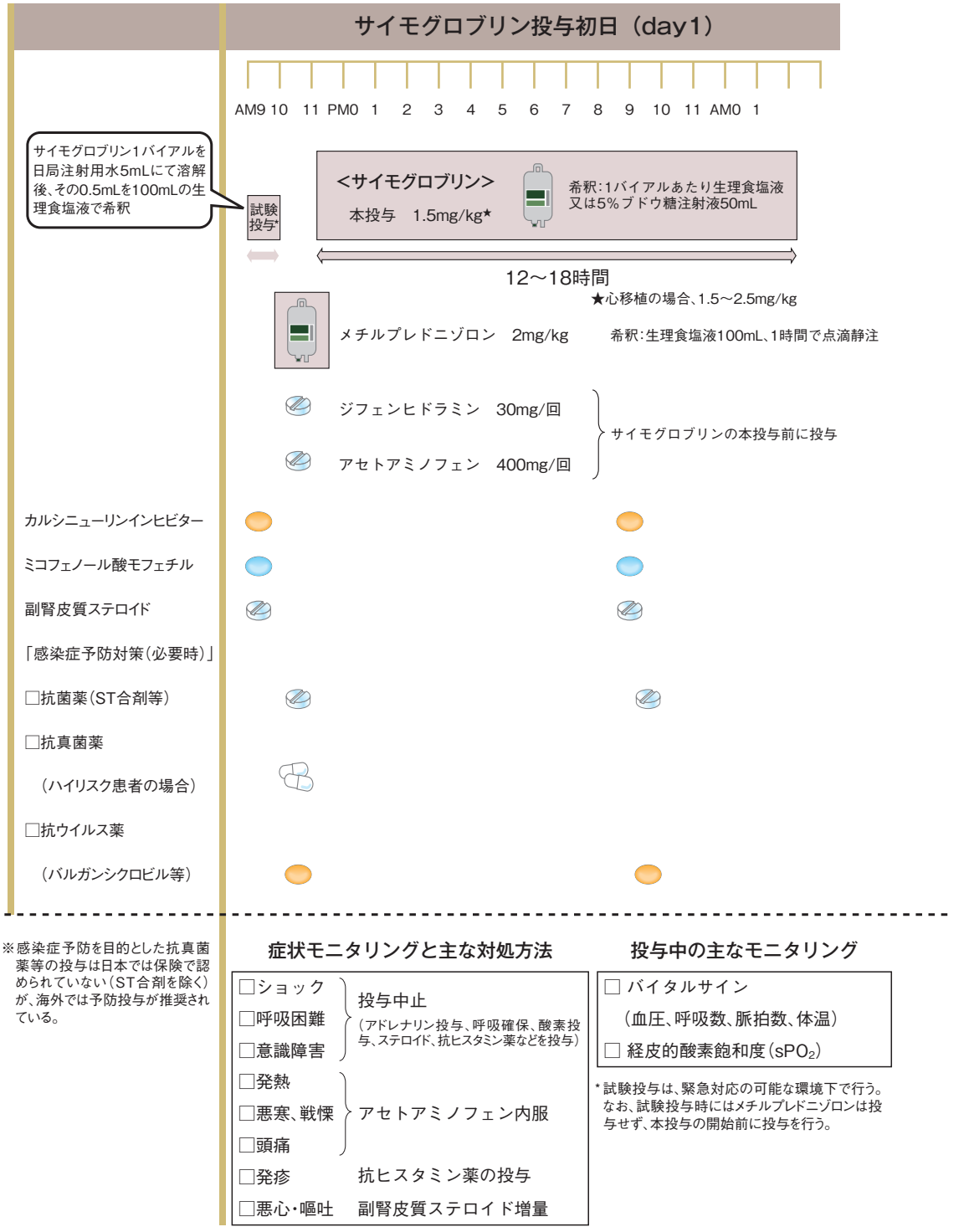
※国内販売中止

II－3. 本投与（図 1、図 2）

本剤は異種蛋白製剤であるため、投与初期に過敏症状、まれにアナフィラキシー及び重度の infusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがある。発熱、悪寒、頭痛等のインフルエンザ様症状は、本剤を緩徐に点滴静注することにより発症頻度を抑えることができる。このため、1.5mg/kg/日*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、6 時間以上、できる限り 12 ～ 18 時間かけて点滴静注することが推奨される。

＊心移植の場合、1.5～ 2.5mg/kg/日

図 1.　サイモグロブリン投与初日のレジメンモデル（腎移植例）



7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

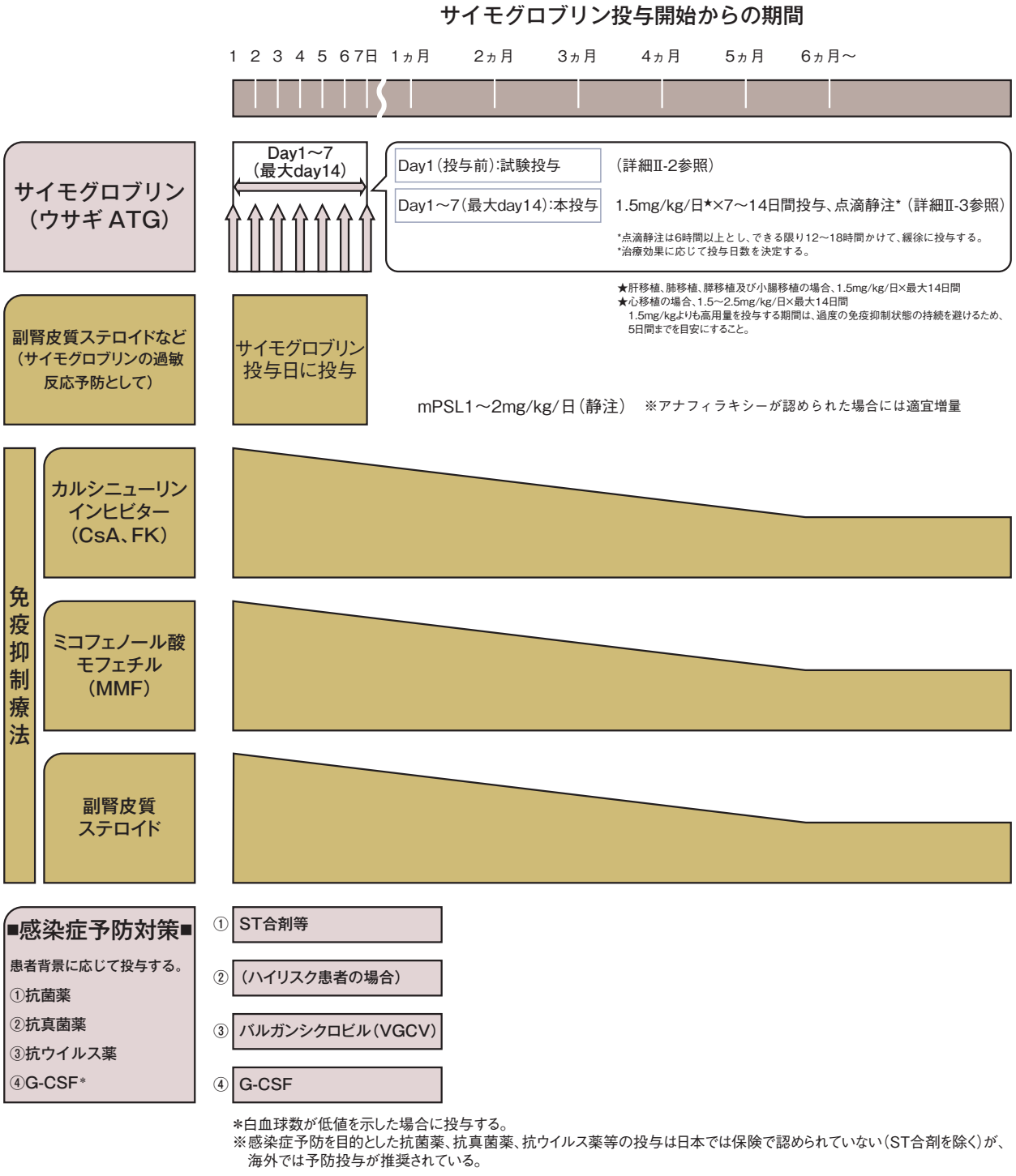
7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。

(1) 血小板数が50,000～75,000/mm^{3}又は白血球数が2,000～3,000/mm^{3}の場合、本剤の減量を考慮すること。

(2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm^3）又は白血球減少症（<2,000/mm^3）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

図 2.　臓器移植後の急性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリン投与のレジメンモデル（腎移植例）



*白血球数が低値を示した場合に投与する。
※感染症予防を目的とした抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬等の投与は日本では保険で認められていない（ST合剤を除く）が、海外では予防投与が推奨されている。

II－4. 使用時の支持療法

①過敏反応の予防

アナフィラキシーや血清病を予防するため、通常、各投与日の投与前に副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロンとして 1 ～ 2mg/kg の静注投与など）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 30mg/回の経口投与など）及び解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン 400mg/回の経口投与など）などを投与する。

②感染症の予防（細菌、真菌、ウイルス）

臓器移植後は多剤免疫抑制療法が行われており、特に移植後早期は急性拒絶反応を抑制するために強力な免疫抑制療法が行われることから、感染症の発現に十分な注意を払い、必要に応じて抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬投与などの感染症対策を行う必要がある。

本剤はヒトリンパ球に対する IgG サブタイプの親和性が高く、半減期がやや長いことから、リンパ球減少による免疫抑制状態が遷延すると報告されている。

移植後 1 ～ 3 ヵ月程度はニューモシスチス肺炎の予防として ST 合剤を隔日で投与されていることが多い。

真菌感染症予防として、ハイリスク患者ではアゾール系抗真菌薬等の投与も考慮されるが、免疫抑制剤との薬物相互作用に注意が必要となる。

ウイルス感染症予防として、海外では移植後 3 ヵ月間又は本剤投与後 6 週間はサイトメガロウイルス（CMV）感染症予防の目的でガンシクロビル又はバルガンシクロビルの投与が推奨されている[4)]。レシピエントの移植前抗 CMV 抗体が陰性でドナーの抗 CMV 抗体が陽性の場合は初感染となり発症が急激かつ重篤化しやすいことから、あらかじめバルガンシクロビルが投与されることが多い。また、本剤投与時にも CMV 再活性化が高率に報告されていることから、バルガンシクロビルの投与を考慮する。

なお、感染症予防を目的とした抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬等の投与は日本では保険で認められていない（ST 合剤を除く）。

③血小板輸血

本剤投与により血小板減少がみられるため、血小板数が低値を示した場合は、「Ⅱ－5. 血小板数又は白血球数が低値を示した場合の減量基準」等を参考に、本剤投与量の減量又は中止を考慮する。腎不全の患者は一般的に血小板減少がみられていることが多く、本剤投与前の血小板数に注意を払う必要がある。特に本剤投与前に出血傾向が認められる場合、グスペリムス塩酸塩（デオキシスパーガリン）による治療が行われていた場合及び併用薬剤［ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等］による血小板減少が疑われる場合は、頻回に血小板数を観察し、「Ⅱ－5. 血小板数又は白血球数が低値を示した場合の減量基準」等を参考に、本剤投与量の減量又は中止も考慮する。

治療後に血小板数が 50,000/mm^3 未満で止血困難な場合には、血小板輸血を考慮する[5)]。ただし、本剤には血小板に対する交差反応性抗体が含まれるため、本剤の点滴静注と同時に血小板輸血を行うべきではない。

④G-CSFの投与

移植後に使用される MMF、ガンシクロビル、バルガンシクロビルの副作用として白血球減少が報告されており、本剤投与によりさらに白血球減少がみられるおそれがある。このため、白血球数が低値を示した場合は、多核白血球を増加する目的で G-CSF の投与を考慮する。なお、本剤による白血球減少が疑われる場合は、頻回に白血球数を観察し、「Ⅱ－5. 血小板数又は白血球数が低値を示した場合の減量基準」等を参考に、本剤投与量の減量又は中止も考慮する。

Ⅱ－5. 血小板数又は白血球数が低値を示した場合の減量基準

本剤の投与により、血小板減少及び白血球（特にリンパ球）減少がみられる。このことから、本剤を投与するにあたっては、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下の減量基準等を参考にして適切な処置を行う。

（1）血小板数が 50,000 ～ 75,000/mm^3 又は白血球数が 2,000 ～ 3,000/mm^3 の場合には、本剤の減量を考慮する。米国の添付文書では、投与量を半量にすることを推奨している [6]。

（2）持続的で重度の血小板減少症（＜ 50,000/mm^3）又は白血球減少症（＜ 2,000/mm^3）が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮する。

Ⅱ－6. 二度目の ATG 療法

二度目の ATG 療法は、急性拒絶反応の治療に本剤を使用した後に、急性拒絶反応が再発した場合に行われることがある。

ATG は異種蛋白製剤であるため、再投与はやむを得ない場合に限るべきである。また、再投与をする際には、投与に先立ち抗サイモグロブリン ® 抗体の有無の確認又は試験投与を実施し、過敏症状等の発現に留意する必要がある（Ⅱ－2. 参照）。

III. サイモグロブリン® の臨床成績

III－1. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内においては、腎移植後の急性拒絶反応の治療における本剤の臨床試験は実施されていない。そのため、海外臨床試験及び国内臨床研究によって本剤の有効性及び安全性が審査・評価された。

①海外臨床試験（米国）[7)]

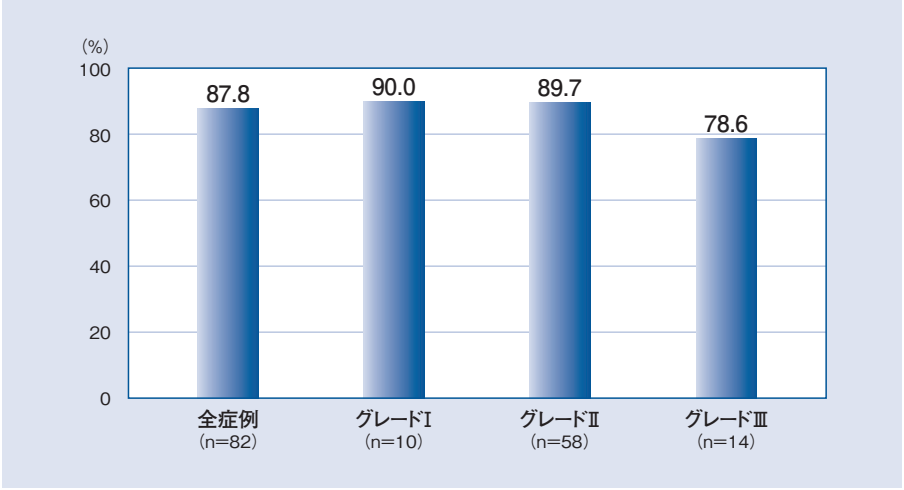
初回又は 2 回目の腎移植後に生検で確認された急性拒絶反応を呈した 82 例を対象に、本剤 1.5mg/kg/日を 7 ～ 14 日投与し、30 日後の生着率及び SCr 値、寛解後 90 日以内の拒絶反応再発率ならびに治療後 1 年時点での生存率、生着率、拒絶反応再発率を評価した。

SCr 値を指標とした寛解率は 87.8%（72/82 例）であった（**図 3**）。SCr 値（中央値）はサイモグロブリン® 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。

※寛解の定義：投与終了時点から投与終了 14 日後における 2 日間以上間隔をおいた測定で 2 回連続して SCr 値がベースライン（投与前値）以下に回復すること

※再発の定義：臨床徴候から拒絶反応と考えられるもの

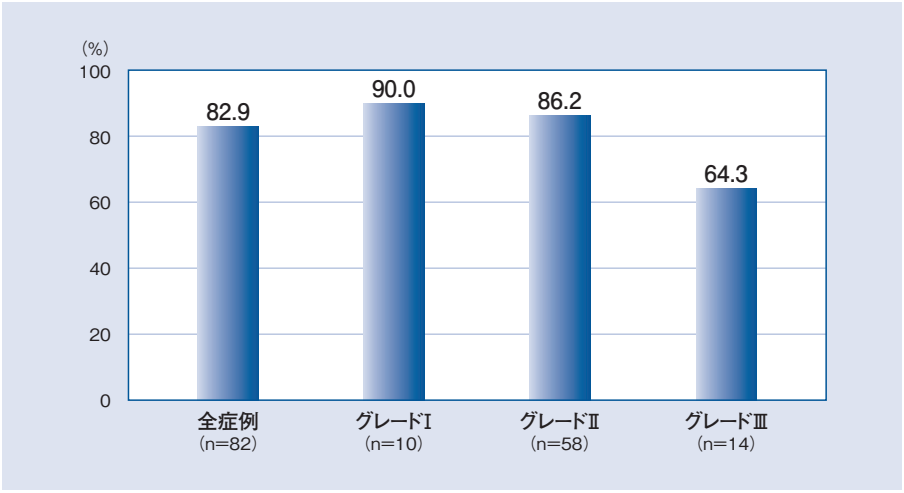
図 3.　投与 3 ヵ月後までの寛解率



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な効果を示すわけではありません。効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意については 25 ～ 26 ページをご参照ください。

投与 30 日後の生着率は 93.9%（77/82 例）、1 年後の生着率は 82.9%（68/82 例）であった（**図 4**）。

図 4.　治療後 1 年での生着率



副作用は 82 例中 82 例（100%）に 940 件（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。

＊薬剤投与と有害事象との間に関連性があるというエビデンスはないが、可能性を完全に否定できない場合

②国内臨床研究 [2)]

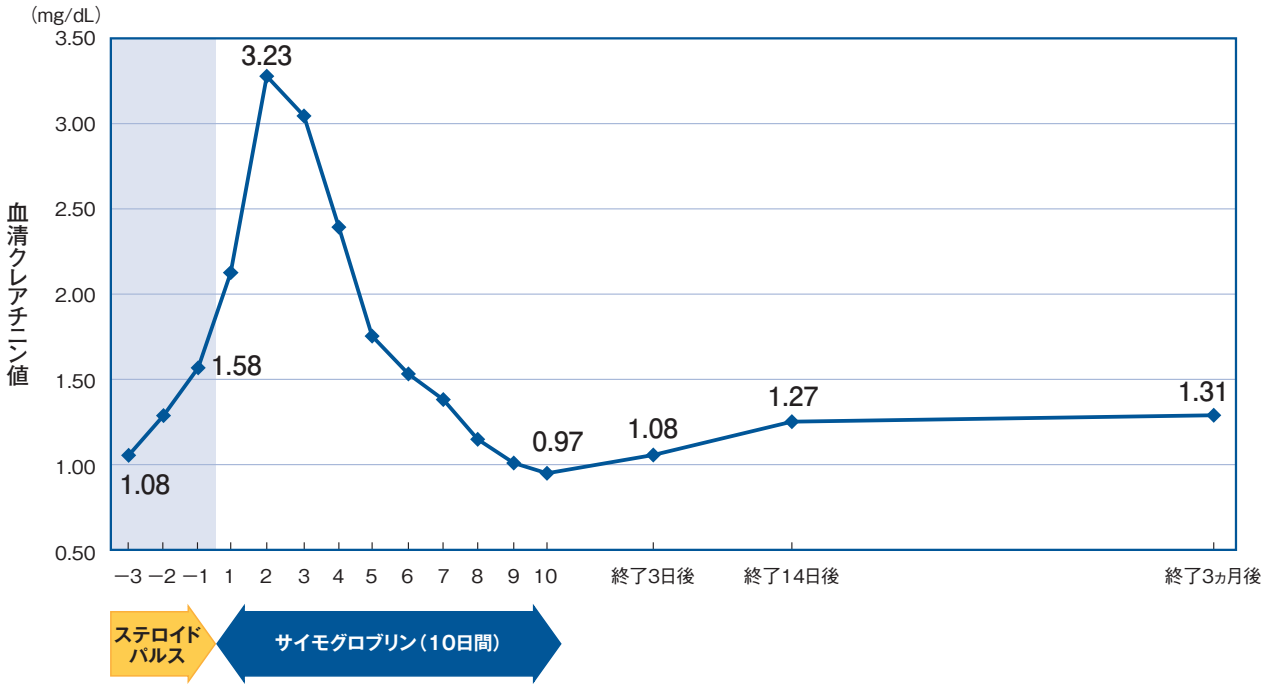
生体又は献腎移植後 3 ヵ月以内にステロイド抵抗性急性拒絶反応を発現した患者 7 例を対象に、本剤 1.5mg/kg/日を 7 ～ 14 日間連日投与し、投与終了 14 日後に SCr 値及び推定糸球体ろ過量（eGFR）による有効性ならびに安全性を、また投与終了 90 日後までの安全性及び生着、急性拒絶反応の再発ならびに生存を評価した。

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。

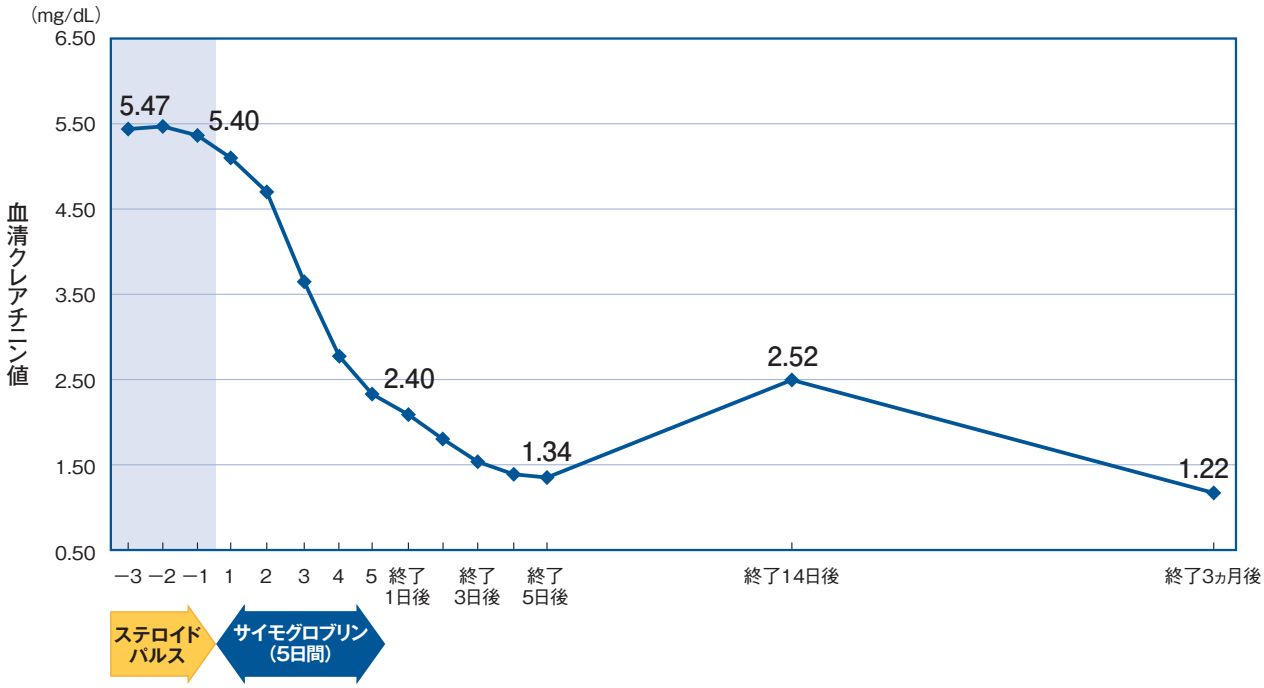
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な効果を示すわけではありません。

下記に各症例のクレアチニン値の推移を示す。

症例 1：30 歳代男性（原疾患：糖尿病性腎症）
導入免疫抑制療法：タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、バシリキシマブ
急性拒絶反応発現日：移植 16 日後（腎生検：未実施）
ステロイドパルス療法：あり（減量中に再発）
サイモグロブリン® 投与日数：10 日間

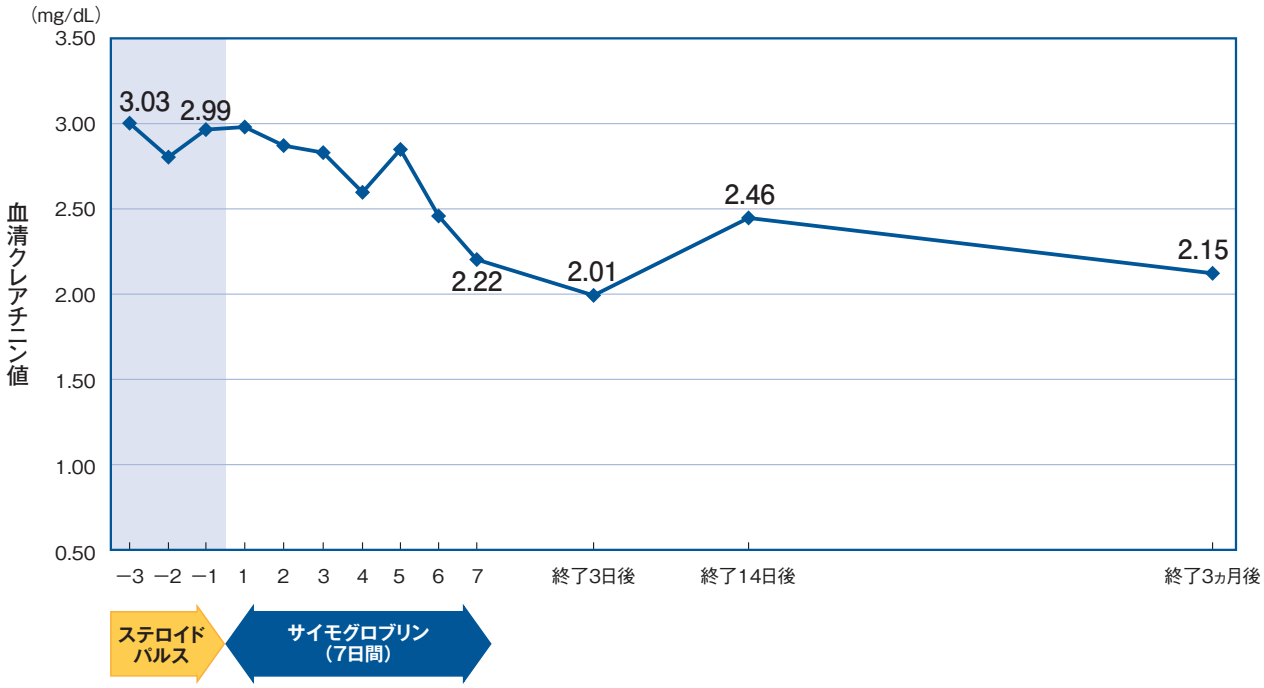


症例 2：30 歳代男性［原疾患：不明（腎不全）］
導入免疫抑制療法：シクロスポリン⇒タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、バシリキシマブ
急性拒絶反応発現日：移植 2 日後（腎生検：未実施）
ステロイドパルス療法：あり（3 日間）
サイモグロブリン® 投与日数：5 日間（尿路感染症発現のため投与中止）



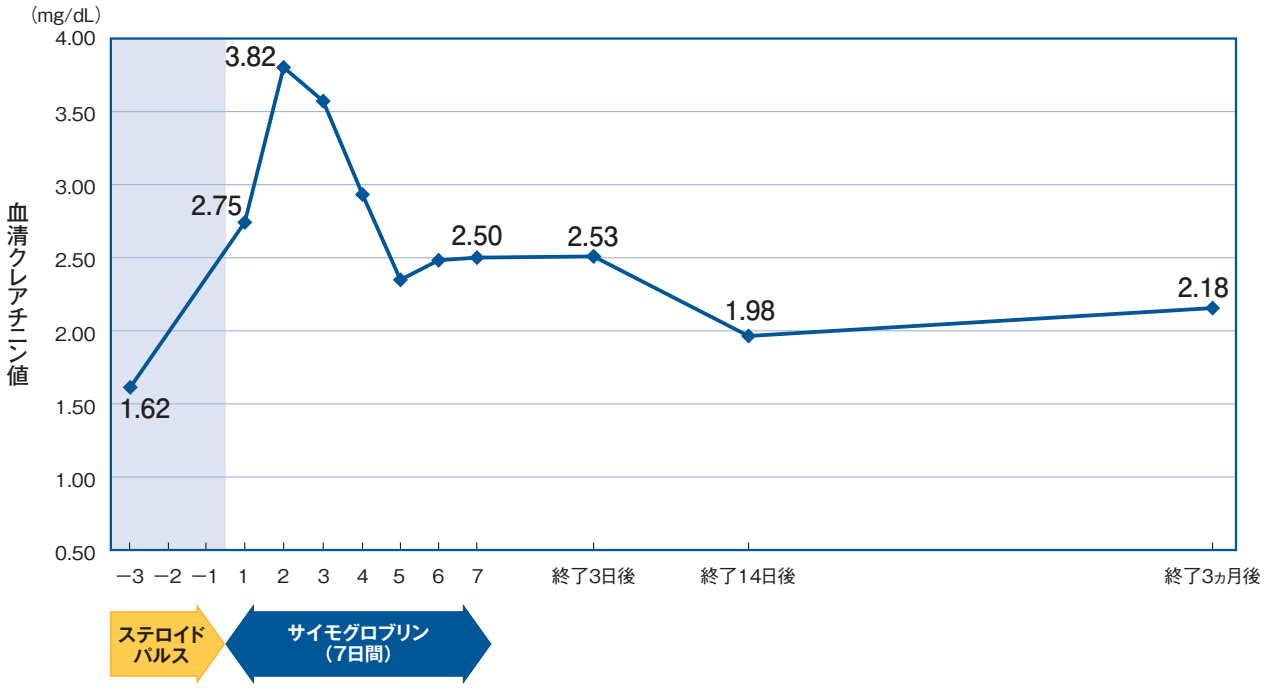
症例 3：40 歳代男性（原疾患：IgA 腎症）

導入免疫抑制療法：シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、バシリキシマブ
急性拒絶反応発現日：移植 8 日後（腎生検：Ⅰ A）
ステロイドパルス療法：あり（4 日間）
サイモグロブリン® 投与日数：7 日間



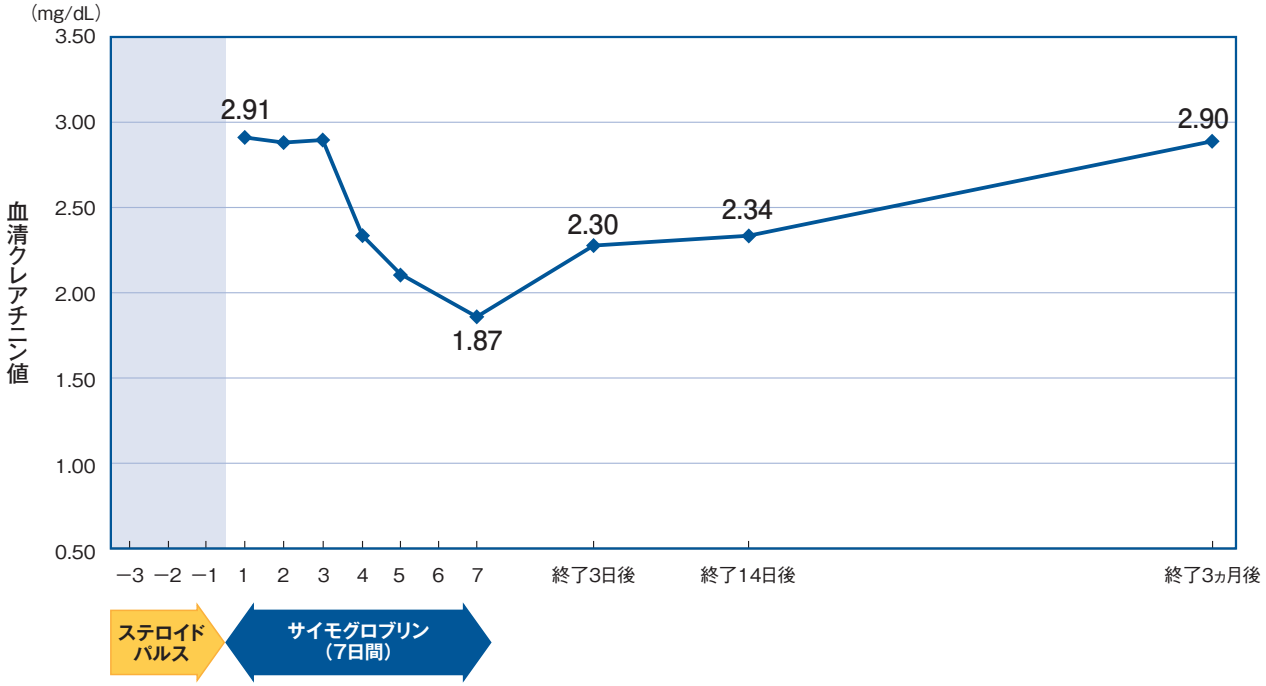
症例 4：50 歳代女性（原疾患：糖尿病性腎症）

導入免疫抑制療法：シクロスポリン⇒タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、バシリキシマブ
急性拒絶反応発現日：移植 41 日後（腎生検：Ⅰ A）
ステロイドパルス療法：あり（減量中に再発）
サイモグロブリン® 投与日数：7 日間



症例 5：20 歳代男性（原疾患：ループス腎炎）

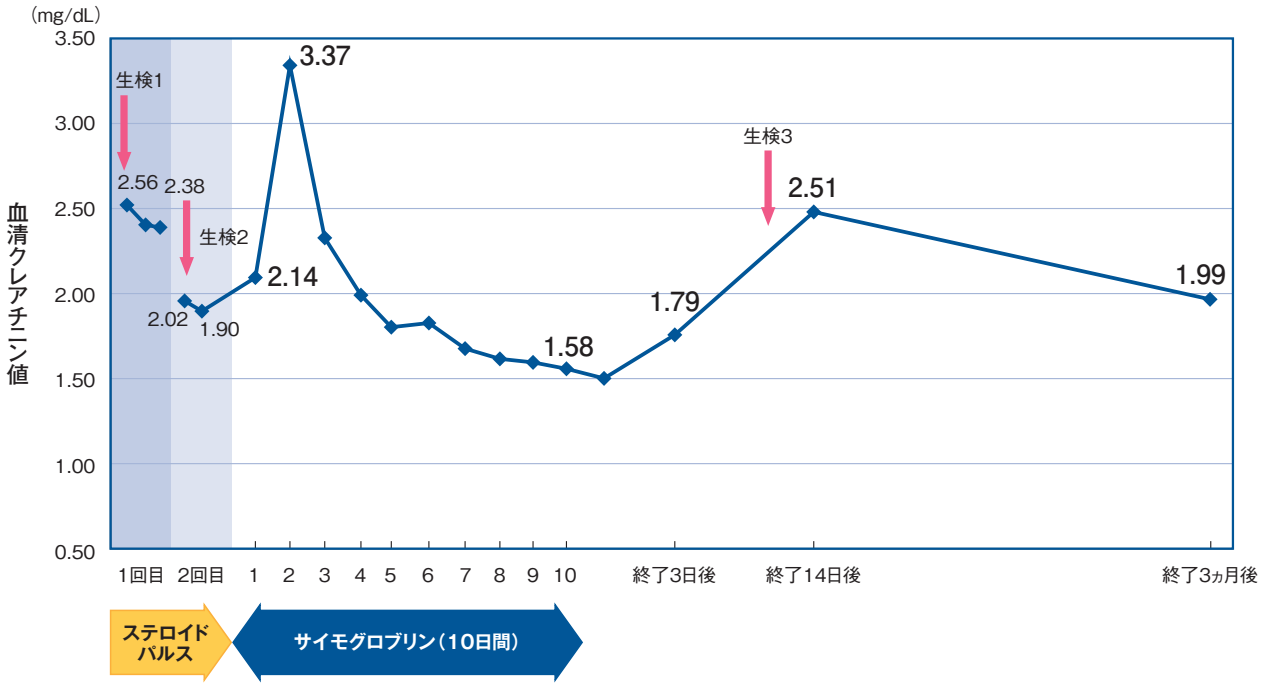
導入免疫抑制療法：タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド
急性拒絶反応発現日：移植 27 日後（腎生検：未実施）
ステロイドパルス療法：あり（3 日間）
サイモグロブリン® 投与日数：7 日間



III

症例 6：40 歳代男性（原疾患：糖尿病性腎症）

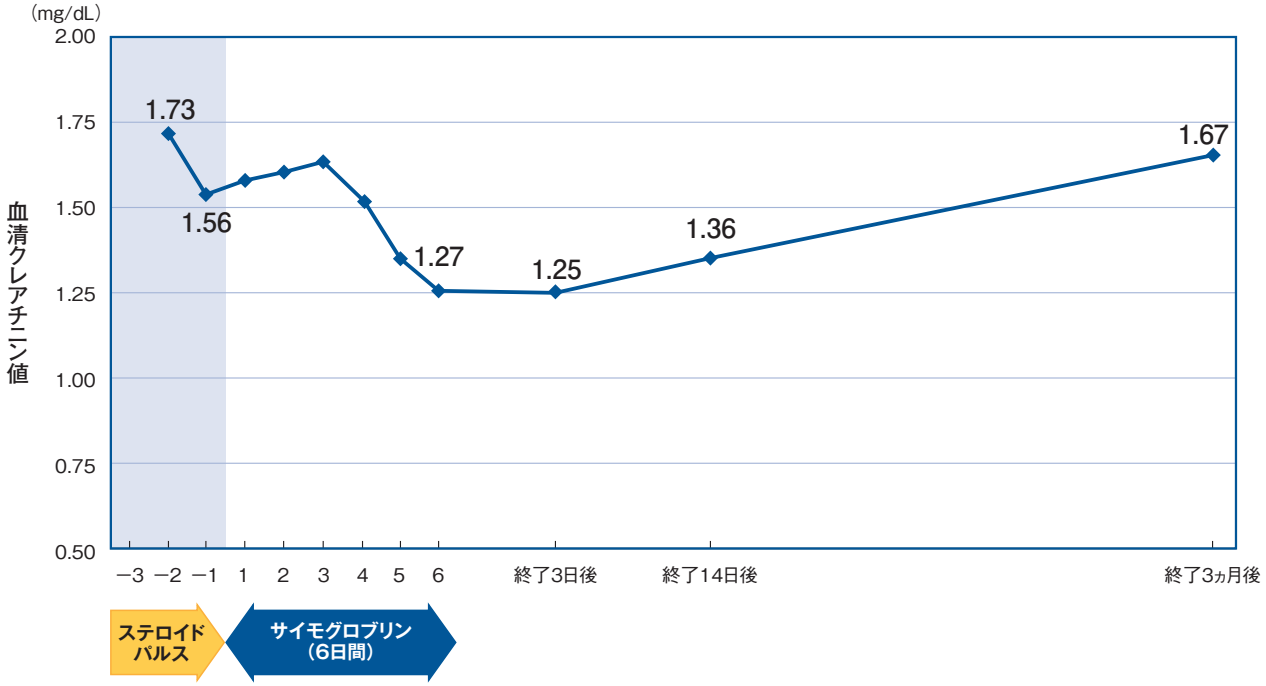
導入免疫抑制療法：シクロスポリン⇒タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド、バシリキシマブ
急性拒絶反応発現日：移植 14 日後（腎生検：Ⅱ B）
ステロイドパルス療法：あり（減量中に再発）
サイモグロブリン® 投与日数：10 日間



※3回目の腎生検所見ではv2がv0になっていることから、SCr上昇は同時に投与しているカルシニューリンインヒビターの腎毒性によるものと判断された。

症例 7：40 歳代男性（原疾患：糸球体腎炎）

導入免疫抑制療法：タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、副腎皮質ステロイド
急性拒絶反応発現日：移植 20 日後（腎生検：Ⅰ B）
ステロイドパルス療法：あり（不明）
サイモグロブリン® 投与日数：6 日間（帯状疱疹発現のため投与中止）



副作用は、本剤が投与された 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、リンパ球数減少は 7 例中 4 例に発現した。

副作用一覧

対象例数	7
副作用発現症例数	7

器官別大分類／基本語	発現例数
胃腸障害	1
下痢	1
腹痛	1
肛門周囲痛	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6
発熱	6
倦怠感	2
局所腫脹	1
注入部位腫脹	1
注入部位疼痛	1
感染症および寄生虫症	6
サイトメガロウイルス血症	6

器官別大分類／基本語	発現例数
ポリオーマウイルス関連腎症	1
帯状疱疹	1
鼻咽頭炎	1
代謝および栄養障害	1
食欲減退	1
筋骨格系および結合組織障害	1
四肢痛	1
神経系障害	2
振戦	1
頭痛	1
臨床検査	7
白血球数減少	6
リンパ球数減少	4
血小板数減少	1

III－2. 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

国内においては、臓器移植後（肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植）の急性拒絶反応の治療における本剤の臨床試験は実施されていない。

心移植では、国内使用実態調査における本剤の投与例はなかった。

国内使用実態調査（日本移植学会）[8)]

対象：ステロイド抵抗性又は進行性、重度の急性細胞性拒絶反応に対して肝臓、膵臓、小腸及び肺移植後の急性拒絶反応の治療を目的としてサイモグロブリン® 点滴静注用 25mg が使用された全 22 例［肝臓 12 例（成人 9 例、小児 *1 3 例）、膵臓 4 例（成人 4 例）、小腸 5 例（成人 3 例、小児 2 例）、肺 1 例（成人 1 例）］

結果：有効率（主治医判定による）は、肝移植が 8/12 例（成人 5/9 例、小児 3/3 例）、膵移植が 2/4 例、小腸移植が 7/8*2 回（成人 6/6*2 回、小児 1/2 例）、肺移植が 1/1 例であった。本剤投与後 6 ヵ月における生着率は肝移植が 7/10*3 例（成人 5/8*3 例、小児 2/2*3 例）、膵移植が 3/4 例、小腸移植が 5/6 回（成人 5/5 回、小児 0/1 例）、肺移植が 0/0 例であった。

*1 調査時点の年齢が 16 歳の症例は小児として集計している。

*2 小腸移植の成人 1 例では 3 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 3 回）投与、1 例では 2 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 2 回）投与、1 例では 1 回の急性拒絶反応に対して本剤 1 回投与。

*3 調査票記入時点 6 ヵ月に達していない症例（肝移植の成人及び小児、小腸移植の成人及び小児、肺移植の成人の各 1 例）は解析対象外とされた。

本効能・効果は、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価に基づき一部変更承認の申請を行い承認されました。承認時に評価されたデータを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

表 2. 国内使用実態調査における本剤の有効性

移植臓器	肝		膵	小腸		肺
使用理由	ステロイド抵抗性急性拒絶反応		ステロイド抵抗性急性拒絶反応	ステロイド抵抗性急性拒絶反応又は進行性、重度の急性細胞性拒絶反応		急性抗体関連型拒絶反応（ステロイド抵抗性）
投与例数 [a)]	成人 9 例	小児 3 例	成人 4 例	成人 3 例（投与回数 6 回 [c)]）	小児 2 例	成人 1 例
一日投与量（mg/kg）中央値［範囲］	1.3［1.0 ～ 2.5］	1.8［1.6 ～ 1.8］	1.5［1.39 ～ 1.64］	1.7［1.5 ～ 2.6］	1.333[d)] 及び 1.8	1.5
投与期間（日）中央値［範囲］	6［3 ～ 7］	8［7 ～ 9］	4［1 ～ 5］	10［5 ～ 10］	6 及び 7	7
主治医判定による有効率	5/9 例	3/3 例	2/4 例	6/6 回	1/2 例	1/1 例
本剤投与後 6 ヵ月生着率	5/8 例 [b)]	2/2 例 [b)]	3/4 例	5/5 回 [b)]	0/1 例 [b)]	— [e)]
本剤投与後 6 ヵ月生存率	5/8 例 [b)]	2/2 例 [b)]	4/4 例	2/2 例 [b)]	0/1 例 [b)]	— [e)]

a）調査時点の年齢が 16 歳の症例は小児として集計している。
b）調査票記入時点で 6 ヵ月に達していない症例（肝移植の成人及び小児、小腸移植の成人及び小児、肺移植の成人の各 1 例）は解析対象外とされた。なお、解析対象外とした症例は、小児の肝移植 1 例を除き、すべて調査票記入時点で移植片の生着、生存が確認されている。小児の肝移植 1 例は調査票記入時点の生存が確認されている（移植片の生着の有無は記載がないため不明）。
c）1 例では 3 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 3 回）投与、1 例では 2 回の急性拒絶反応に対して本剤各 1 回（計 2 回）投与、1 例では 1 回の急性拒絶反応に対して本剤 1 回投与。
d）1.5mg/kg を 5 日間投与後に 0.5mg/kg で 1 日間投与された。
e）本剤投与開始 17 日後時点の移植片の生着及び生存が確認されている（調査終了日と本剤投与開始日が接近しており、本剤投与開始 17 日後が調査票記入日である）。

表 3. 国内使用実態調査における本剤の安全性

●安全性の評価方法は特に規定されておらず、主治医が判断した因果関係が否定できない有害事象が報告された。
●有害事象名は主治医により報告された事象名である。

	症例	有害事象		
		軽度	中等度	重度
肝臓	1	発熱	—	—
	2	CMV 感染	—	—
	3	CMV 感染	—	—
	4	CMV 不顕性感染	—	—
	5	CMV 感染	—	—
	6	CMV 感染	—	—
	7	CMV 血症	発熱、紅斑（infusion reaction）、CRP 上昇、EBV 感染症疑い（発熱、汎血球減少、皮疹）、細菌感染症（肺炎）	細菌感染症（敗血症）
	8	発熱（infusion reaction）、CMV 血症	汎血球減少、CRP 上昇、紅斑、膨隆疹、瘙痒感（血清病）	発熱（血清病）
	9	—	発熱（infusion reaction）、紅斑（infusion reaction）	—
	10	—	—	菌血症
	11	CMV 血症	—	浸潤性肺アスペルギルス症
	12★	—	—	—
膵臓	1	白血球減少	—	発熱
	2	発熱	—	—
	3	発熱	高血圧	—
	4	発熱、悪寒	—	—
小腸	1	—	—	脳腫瘍・脳出血、急性腎不全
	2	血小板減少、胸水	—	—
	3	血小板減少、呼吸困難、発熱、皮疹、瘙痒	—	—
	4	リンパ球減少症	—	—
	5	高アミラーゼ血症	—	血小板減少
肺	1★	—	—	—

★有害事象の報告はなかった

Ⅳ. 定期的にモニタリングする項目

サイモグロブリン® は強力な免疫抑制作用を有することから、血小板減少、白血球減少を伴う場合は特に注意深くモニタリングするとともに、感染症に対する予防及び治療、ならびに血小板減少に対しては必要に応じて血小板輸血を行うなど適切な処置を行うこと。

Ⅳ－1. 使用中のモニタリング

①自覚症状

投与時の初期症状（過敏症状、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群*、infusion associated reaction）について、十分に注意して観察する（Ⅴ－1. 参照）。初回投与後 3 ～ 5 時間程度で、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛などの臨床症状を認めることがある。また、サイトカイン放出症候群によるインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛など）があらわれることがある。特に発熱は高頻度に認められる。過敏反応を抑制することによりこれらの症状は軽減される。

＊サイトカイン放出症候群：本剤投与早期に、高サイトカイン血症によるインフルエンザ様症状を認めることがある。本剤初回投与後、TNF-αと IL-6 の血中濃度が上昇し、そのピークは投与後平均 3 時間であると報告されている [9]。

②一般検査・臨床症状

肝機能、腎機能など、一般生化学検査を定期的に実施する。移植臓器の機能については、移植臓器の状態（拒絶反応）を反映したものか、薬剤（併用薬も含む）によるものかを判断し、適切な処置を行う。

③血液一般検査

投与直後から白血球及び血小板の減少が認められることがあるので、本剤投与中は毎日、その後も定期的にモニタリングを行う。特に出血傾向が認められる場合は注意深く観察し、適切な処置を行う。

④感染症

前述のように、投与時には、感染症に対する予防対策が望まれる（Ⅱ－4. －② 参照）。発熱、臨床症状、白血球数、CRP などについて十分にモニタリングを行う。細菌感染に加えて、真菌、ウイルス、結核菌などによる感染に注意する必要がある。

Ⅳ－2. 使用後のフォローアップ

①臨床症状

本剤投与開始後 1 ～ 2 週間に認められる血清病の発現に注意が必要である。血清病は、発熱、瘙痒、発疹、関節痛、関節炎、筋肉痛、軽度の蛋白尿、血小板減少などで発症する。臓器移植患者は副腎皮質ステロイドを含む複数の免疫抑制剤を投与されているため、血清病の症状は軽減される可能性が考えられるが、血清病発症のおそれのある投与開始後少なくとも 2 週間は入院下で経過を観察する。

②血液一般検査

主に安全性の観点から、長期的なモニタリングは必須である。本剤投与直後からリンパ球、血小板に加えて顆粒球や単球が減少することがある。また、投与後のリンパ球数や CD3 陽性 T 細胞数のモニタリングは、本剤の T 細胞傷害作用を確認するために有用である。

③発熱

発熱は投与時の過敏症状としても認められるが、感染症の可能性を常に考慮する必要がある。好中球減少時には、発熱性好中球減少症*（febrile neutropenia）の診療ガイドライン[10)] に準じて適切な治療を行う。起因菌の検出以前に早期に治療を行うことが推奨されており、さらに解熱がみられない場合は、経験的に抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬を追加する。

＊発熱性好中球減少症：日本の発熱性好中球減少症のガイドラインでは、診断基準を腋窩温 37.5℃以上又は口腔内温 38.0℃以上、好中球数が 500/mm^3 未満又は 1,000/mm^3 未満で 500/mm^3 未満に減少することが予測される場合と定義されている。

④感染症

発熱、臨床症状、白血球数、CRP などについてモニタリングし、各感染症について、患者のリスクに応じた治療を行う。特に、細菌感染、真菌感染（アスペルギルス等）、ウイルス感染［アデノウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、ポリオーマウイルス、ヘルペス］、Epstein-Barr ウイルス（EBV）の活性化などに十分に注意する必要がある。

CMV 感染では、ウイルス抗原を検出するための CMV pp65 抗原検査（antigenemia 法）、EBV の活性化が疑われる場合には PCR 法によるウイルス DNA 量の定量（保険適用外）などを行う。

V. 安全性

本剤の投与により以下の副作用が報告されているため、本剤使用中及び使用後には前述のモニタリングが重要となる。

V－1. 主な副作用とその対策（図 5）

①過敏症

発症時期：初回又は投与早期に、ショック、アナフィラキシー、過敏症状、サイトカイン放出症候群（初回投与後3～5時間程度）が認められることがある。

臨床症状：インフルエンザ様症状、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛など

対処方法：皮疹、消化器症状などアナフィラキシーが疑われた場合には、直ちにバイタルサインを確認する。抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン30mg/回の経口投与など）、副腎皮質ステロイドを投与し、呼吸器症状がみられた場合には、0.1%アドレナリンの筋肉内注射（小児：0.01mL/kg、最大0.3mL、成人：通常0.3～0.5mL）を行うなど、適切な処置を行う[3]。

図 5.　主な副作用とその対策

	副作用	主な症状	対　策
初期	アナフィラキシー	ショック、呼吸困難、血圧低下、意識障害	予防:副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬 治療:気道確保、アドレナリン、ヒドロコルチゾン
初期	インフルエンザ様症状	悪寒、戦慄、発熱	予防:副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬 治療:ヒドロコルチゾン
初期	血小板減少	出血傾向	血小板輸血（サイモグロブリン®点滴静注終了後）
初期	肝障害	肝機能異常	原因薬剤の減量・休薬など
5－20日	血清病	発熱、瘙痒、発疹、関節痛 蛋白尿、血小板減少	ヒドロコルチゾン、血小板輸血、湿布、 消炎鎮痛薬など
5－20日	感染症	発熱、咳など	抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の予防投与 及び原因に応じてこれらの投与を追加、変更
以降・時期不明	間質性肺炎	息切れ、空咳、発熱	酸素吸入、抗菌薬、ガンシクロビル、ステロイドパルス療法など
以降・時期不明	リンパ増殖性疾患	発熱、リンパ節腫脹	リツキシマブ投与、カルシニューリンインヒビター減量、 ミコフェノール酸モフェチル減量など
以降・時期不明	感染症	発熱、咳	原因に応じて、抗菌薬、抗真菌薬、 抗ウイルス薬などを投与

②血清病

好発時期：投与開始後 1 ～ 2 週間

臨床症状：発熱、瘙痒、発疹、関節痛、関節炎、筋肉痛、軽度の蛋白尿、血小板減少など（血清補体レベルの低下で診断される）

対処方法：ウサギの異種蛋白に対する免疫反応であるが、血清病の臨床転帰は比較的良好で、多くは自然に消失するか、支持療法の副腎皮質ステロイドを増量することにより改善する。血小板減少に対しては、血小板輸血を必要とする場合がある。

関節痛や関節のこわばりは数日から数ヵ月持続することがある。湿布あるいは消炎鎮痛薬の投与で対処を行う。

③発熱性好中球減少症（FN）

好発時期：投与初期～［好中球減少時（500/mm^3 未満又は 1,000/mm^3 未満で 500/mm^3 未満に減少することが予測される場合）］

臨床症状：発熱（腋窩温 37.5℃以上又は口腔内温 38.0℃）

対処方法：発熱性好中球減少症のガイドライン [10] を参考に適切な治療を行う。初期の抗菌薬療法で解熱しない場合には、早期に抗真菌薬を加える（Ⅴ－1.－⑤ 参照）。

④血小板減少、出血傾向

好発時期：投与初期～

臨床症状：皮下の点状出血及び紫斑、鼻出血、口腔内出血など

対処方法：投与前に血小板減少が認められる場合は、血小板輸血を十分に行ってから投与を行う。本剤には血小板に対する交差反応性抗体が含まれることから、本剤の点滴静注と同時間帯に血小板輸血を行うことは避けた方がよい。本剤を投与後、血小板数が 50,000 ～ 75,000/mm^3 に減少した場合には本剤の減量を考慮する。米国の添付文書では、投与量を半量にすることを推奨している [6]。また、50,000/mm^3 未満に減少した場合は本剤の投与中止を考慮する（Ⅱ－5. 参照）。

⑤感染症

好発時期：投与初期～

臨床症状：発熱、咳など

対処方法：

・細菌感染症

原因菌を特定して適切な抗菌薬を投与するが、感染部位が特定できない場合は経験に基づいた治療を早期に開始する。通常、β-ラクタム系やカルバペネム系の抗菌薬単独又はアミノグリコシド系との併用で用いられるが、以前の抗菌薬の使用歴や、各医療施設で想定される起炎菌の抗菌薬感受性なども考慮し、適切な抗菌薬を選択する。重症例の場合は臨機応変に免疫抑制剤を減量することも考慮する。

・真菌感染症

確定診断が得られてからの治療成績は不良であることが少なくなく、血中β-D-グルカンによるモニタリングを行い、症状発現前あるいは確定診断前の真菌症疑い例に対する先制的治療（preemptive therapy）や経験的治療（empiric therapy）が重要となる。カンジダ症に対しては主にアゾール系抗真菌薬が用いられるが、免疫抑制剤との相互作用が報告されているため、併用する際には注意が必要となる。アスペルギルス症に対してはボリコナゾールが用いられる。

・ウイルス感染症

サイトメガロウイルス（CMV）、アデノウイルス、ポリオーマウイルス、ヘルペス、EB ウイルス（EBV）などの重篤なウイルス感染症を合併するおそれがある。

CMV 感染症は、移植後ウイルス感染症の中で最も頻度が高い感染症である。レシピエントの移植前抗 CMV 抗体が陰性でドナーの抗 CMV 抗体が陽性の場合（D+/R-）には、初感染となり発症が急激かつ重篤化しやすいことから、CMV 抗原陽性細胞数が 1 つでも治療を開始した方がよい。また、ATG や OKT3 投与による急性拒絶反応治療後は CMV 感染症を引き起こすことが多く、バルガンシクロビルを予防投与することが望ましい（保険適用外）。実際に、海外では予防投与が推奨されている[4)]。

EBV 感染症は、ATG や OKT3 投与など強力な免疫抑制を行った例ほどその発現頻度は高くなる。EBV-DNA 定量は保険適用外となるが、このような高リスク患者の場合は定期的なモニタリングが望ましい。海外においては、術後 1 年までは毎月、それ以降は年に数回程度とし、EBV-DNA 量上昇後は週に 1 回の頻度でモニタリングすることが推奨されている（EBV の対処方法はⅤ－1.－⑥ 参照）。

BK ポリオーマウイルス（BKV）感染症は、腎機能障害を引き起こすことが知られている。BKV 感染症は、カルシニューリンインヒビターと新しい代謝拮抗薬の併用により免疫抑制が強力になった 1990 年代に入ってから報告されており、わが国でも 2000 年頃より急増している。急性拒絶反応と鑑別するために病理診断を行い、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）など免疫抑制剤の減量を行う。

⑥リンパ増殖性疾患

臨床症状：発熱、リンパ節腫脹など

発現状況：本剤投与後に起こるリンパ増殖性疾患は、主に EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患（EBV-PTLD）である。

対処方法：EBV の治療法は確立されていないが、カルシニューリンインヒビターをはじめとする免疫抑制剤の減量とともに、最近ではリツキシマブによる治療が有用であったと報告されている。

⑦間質性肺炎

発症時期：時期不明

臨床症状：息切れ（呼吸困難）、空咳、発熱など

対処方法：間質性肺炎が疑われる場合には、血液検査［C 反応性蛋白（CRP）、LDH、KL-6、SP-D］、感染症の検索（β-D-グルカン、CMV アンチゲネミア法）、胸部Ｘ線写真、胸部 CT、動脈血ガス分析などを早急に行う。原因として、ニューモシスチス肺炎、真菌症、CMV 肺炎、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎などを鑑別する必要がある。低酸素血症を伴う間質性肺炎が認められた場合には、酸素吸入やステロイドパルス療法を含めた副腎皮質ステロイドの投与が行われる。

⑧肝障害

発症時期：投与初期～

臨床症状：肝機能異常［検査値異常：AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンなどの上昇］、急性肝炎など

発現状況：海外において、再生不良性貧血患者 15 例に ATG を投与した 18 回中 15 回で ALT 上昇が認められたと報告されている（発生中央値 5 日、範囲 1 ～ 10 日）[11)]。12 例は初回免疫抑制療法のみ（リンフォグロブリン®※ 7 回、サイモグロブリン® 5 回）、3 例は二度の ATG 療法*を受けており、シプロフロキサシン、フルコナゾール及びシクロスポリンなど肝毒性が疑われるいくつかの薬剤が併用されていた。なお、リンフォグロブリン®※（15mg/kg/日、5 日間）とサイモグロブリン®（3.75mg/kg/日、5 日間）の間で ALT 上昇の発生率、発生の程度に差はみられなかった。

＊本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に対する本剤の再投与は原則禁忌となる。

※販売中止

対処方法：本剤又は他の治療薬による影響が考えられる場合には、その原因薬剤を減量・中止する。肝炎ウイルスや感染症も考慮する必要がある。

引用文献

1）日本臨床腎移植学会ほか：移植 45（6）：608-620, 2010.
2）社内資料（腎移植後の急性拒絶反応の治療　国内臨床研究〔承認時評価資料〕）
3）「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成 20 年 3 月（令和元年9月改定）」；厚生労働省 https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf
4）Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）Transplant Work Group：Am J Transplant. 9（Suppl.3）: S44-S58, 2009.
5）「輸血療法の実施に関する指針」（改定版）及び「血液製剤の使用指針」（改定版）；平成 17 年 9 月、日本赤十字社血液事業本部
6）Thymoglobulin　米国添付文書（2023 年 3 月）
7）Gaber AO, et al.：Transplantation. 66（1）：29-37, 1998.
8）社内資料（臓器移植後の急性拒絶反応の治療　国内実態調査〔承認時評価資料〕）
9）Guttmann RD, et al.：Transplant Proc. 29（7A）：24S-26S, 1997.
10）日本臨床腫瘍学会 編 . 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン , 南江堂 , 東京 , 2012.
11）Killick SB, et al.：Bone Marrow Transplant. 19（3）：249-251, 1997.

免疫抑制剤　　薬価基準収載

サイモグロブリン®点滴静注用 25mg

Thymoglobuline® I. V. Infusion

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	876399
承認番号	22000AMY00004000
薬価基準収載	2008年9月
販売開始	2008年11月
国際誕生	1984年4月
貯法	凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間	36ヵ月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤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[7.1 参照]

2.2 重症感染症(肺炎、敗血症等)を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある。]

2.3 妊婦[9.5 参照]

2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	25mg	ウサギ血液由来
添加剤	グリシン	50mg	－
	D-マンニトール	50mg	－
	ポリソルベート80	2.5mg	－
	塩化ナトリウム	10mg	－
	pH調節剤2成分		

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH注)	6.5～7.2
浸透圧比注)	約0.9(生理食塩液に対する比)

注)日局注射用水5mLで溶解後

4. 効能又は効果

○**中等症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**
○**下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療**
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

5.1 本剤は下記の重症度基準による中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準
(厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準(平成16年度修正))

最重症	好中球200/μL未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 血小板　20,000/μL未満
重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 好中球　500/μL未満 血小板　20,000/μL未満
やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
軽症	それ以外のもの

注)定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

5.2 ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

5.3 本剤は、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。

5.4 原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

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2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

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2.5mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

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2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

腎移植の場合
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。投与期間は7～14日間とする。

肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合
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。投与期間は最大14日間とする。

心移植の場合
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1.5～2.5mg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。投与期間は最大14日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[2.1 参照]

***7.2** 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無の確認や救急処置対策等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[8.6 参照]

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000～75,000/mm³又は白血球数が2,000～3,000/mm³の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症(＜50,000/mm³)又は白血球減少症(<2,000/mm³)が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症(ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等)が発症する場合がある。[11.1.3-11.1.6 参照]

8.3 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[11.1.7 参照]

8.4 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion reaction(サイトカイン放出症候群を含む)があらわれ、重篤な心障害や肺障害(心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫)に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[11.1.2 参照]

8.5 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8、11.1.9 参照]

8.6 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。[7.2 参照]

8.7 AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝障害、血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。[9.3、11.1.8、11.1.10 参照]

8.8 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.12 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
ショックを起こすおそれがある。
9.1.2 ウイルス感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。
9.1.3 細菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。
9.1.4 真菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。
9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者
9.1.6 アレルギー素因のある患者
9.1.7 心疾患のある患者
心機能を悪化させるおそれがある。
9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者
免疫抑制剤を投与されたB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があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.3 参照]
9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者
投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。[11.1.12 参照]
9.2 腎機能障害患者
腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]
9.3 肝機能障害患者
肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している。

10. 相互作用
10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等 [2.4 参照]	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック(頻度不明)**、アナフィラキシー**(0.4%)
呼吸困難、血圧低下、頻脈等の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。[8.1 参照]
11.1.2 重度のinfusion reaction(サイトカイン放出症候群を含む)(頻度不明)
重篤な心障害や肺障害(心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫)に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の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。[8.4 参照]
11.1.3 感染症(肺炎、敗血症等)(11.2%)
ウイルス(アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等)、細菌、真菌(アスペルギルス等)等による重篤な感染症があらわれることがある。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。[8.2、9.1.8 参照]
11.1.4 発熱性好中球減少症(頻度不明)
[8.2 参照]
11.1.5 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]
11.1.6 BKウイルス腎症(頻度不明)
減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]
11.1.7 間質性肺炎(2.1%)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等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。[8.3 参照]
11.1.8 血小板減少(31.0%)**、白血球減少**(頻度不明)
[8.5、8.7、13.1 参照]
11.1.9 出血傾向
脳出血(1.7%)、下血、胃腸出血(いずれも1.2%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血(いずれも0.4%)等の出血があらわれることがある。[8.5 参照]
11.1.10 重篤な肝障害(6.2%)
[8.7、9.3 参照]
11.1.11 リンパ増殖性疾患(1.2%)
発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
11.1.12 急性腎障害(頻度不明)
腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少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。[8.8、9.1.9、9.2 参照]
11.2 その他の副作用

	40%以上	10～40%未満	10%未満
過敏症[注1)]		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病[注3)]
発熱及びインフルエンザ様症状[注2)]	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST増加、ALT増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応(疼痛、腫脹、紅斑)

注1)副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。
注2)副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。
注3)発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

13. 過量投与
13.1 症状
本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。[11.1.8 参照]
13.2 処置
本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解
(1) 本剤に日局注射用水5mLを加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないよう静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。
(2) 本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
(3) 本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。
14.1.2 希釈
〈効能共通〉
(1) 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。
〈中等症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〉
(2) 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。
〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉
(3) 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で希釈すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 1回の投与は6時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。
14.2.2 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター(ポアサイズ0.2ミクロン)を使用すること。
14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が1例報告されている。
15.2 非臨床試験に基づく情報
2週間反復静脈内投与試験(サル)において赤血球パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン)の減少がみられた。

22. 包装
1バイアル

*2023年4月改訂(第2版)

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。
●その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MEMO

MEMO

MEMO

2023年10月作成
MAT-JP-2004644-2.0-10/2023

製造販売元：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。
e-MR
e-MR
検索