

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(膵臓移植)

【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】

膵臓移植は重症 1 型糖尿病に対する根治療法として世界で 37,000 例以上が施行され、我が国でも脳死ドナー、心停止ドナー、生体ドナーを用いてすでに臨床応用されている(1,2)。膵臓移植は腎移植や肝移植に比較して当初成績が不良であったが、近年では 5 年患者生存率は 88%以上、5 年膵臓生着率も約 85%と良好となっている(3)。成績向上の要因として、手術手技の改善に加え、導入療法を用いた免疫抑制法の改良があげられる。他の臓器移植と異なり膵臓移植の対象である 1 型糖尿病は自己免疫疾患であり、移植後は同種免疫反応のみでなく、自己抗体による自己免疫反応の抑制も必要であり、導入療法や拒絶反応の有効な治療法が成績向上の上必須である。サイモグロブリンは T-cell depleting 抗体である抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンであり、現在世界では膵臓移植後の 90%以上でサイモグロブリンが使用されている(3)。

我が国で 2000 年 4 月から 2011 年 12 月に施行された脳死膵臓移植 121 例(心停止 2 例含む)の検討でも 114 例(94%)に導入療法がおこなわれており、膵臓移植には標準的免疫抑制療法となっているが、そのほとんどの症例に T-cell non depleting 抗体が使用されている。

サイモグロブリンは T-cell depleting 抗体である抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンであり、適応症として、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、腎移植後の急性拒絶反応の治療である。既に腎移植後の急性拒絶反応の治療効果は臨床的に得られているが、本剤を導入療法として使用することで、更なる膵臓移植の成績向上に寄与すると考えられる。

サイモグロブリン添付文書を資料(4)とする。

【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(5)。

【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(5)。

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 µg/mL を示し、半減期は 2~3 日であった(6)。

【効能・効果】

サイモグロブリンは T-cell depleting 抗体であり、移植後の拒絶反応（細胞性、抗体関連性）に対してこれを使用することで T リンパ球を減少させ、拒絶反応の進行を抑制、消失をさせる。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(4)。

サイモグロブリンを含む導入療法は世界の臓器移植の 90%以上の症例で行われている(3)。導入療法の有効性についての臨床研究（RCT）は少ないが、導入療法の効果として、ステロイドの早期減量または中止が可能であることが報告されている(7)。また T-cell depleting（サイモグロブリン）と T-cell non depleting（シムレクト）の比較試験では、両者ともに 1 年以内の急性細胞性拒絶反応の減少が得られている(8)。

【安全性】(5)

<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】

<膵臓移植時の導入療法に対して>

膵臓移植前および移植後0, 1, 2, 3日の5日間
サイモグロブリン1.5mg/kg 静脈内点滴投与(6時間以上かけて)

(膵臓移植時の導入療法の用量設定根拠)

現在我が国では膵臓移植におけるサイモグロブリンの導入療法の保険適応はなく、経験も少ない。我が国の腎移植の拒絶反応治療の用量、用法を参考とし、海外における導入療法の用法、用量を設定し、現在我が国で膵臓移植を実施している施設(17施設)にアンケートを行った結果、上記の用量、用法が決定された。

<膵臓移植後拒絶反応の治療に対して>

拒絶反応診断後7日間～14日間
サイモグロブリン1.5mg/kg 静脈内点滴投与(6時間以上かけて)

(膵臓移植後拒絶反応の治療に対する用量設定根拠)

日本で20011年4月に適応を取得している「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に準じた。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(5)。

【使用上の注意事項】

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。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。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。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。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。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、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用投与が望ましい。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。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。

【小児及び高齢者への投与】

我が国の膵臓移植実施例で、小児のレシピエントの症例はなく、現在日本臓器移植ネットワークに登録されている膵臓移植待機患者にも小児例はない。高齢者についての投与は、成人と同じとする。

【参考文献】

1. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the international pancreas transplant registry (IPTR). *Diabetic Studies* 2011;8: 6-16.
2. Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Suzuki A, Miyazaki M. Living donor pancreas transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(2):101-7.
3. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013 :9(9):555-62.
4. サイモグロブリン添付文書
5. 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）
6. 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.
7. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int.* 2013 26(7):704-14
8. Bazerbachi F, Selzner M, Boehnert MU, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, Schiff J, Cattral MS. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome. *Transplantation.* 2011 15;92(9):1039-43