

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

免疫抑制剤

サイモグロブリン[®] 点滴静注用25mg
Thymoglobuline[®]

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	サイモグロブリン [®] 点滴静注用25mg： 1バイアル中抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25mgを含有
一般名	和名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（JAN） 洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2008年7月16日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2008年9月12日 発売年月日：2008年11月28日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2014 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯…………… 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
- 2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 3
- 3. 構造式又は示性式…………… 3
- 4. 分子式及び分子量…………… 3
- 5. 化学名(命名法)…………… 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
- 7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
- 3. 有効成分の確認試験法…………… 5
- 4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等…………… 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 6
- 2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) 電解質の濃度…………… 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
 - (5) その他…………… 6
- 3. 注射剤の調製法…………… 7
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
- 5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
- 6. 溶解後の安定性…………… 8
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 8

- 8. 生物学的試験法…………… 8
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
- 11. 力価…………… 9
- 12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9
- 14. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果…………… 10
- 2. 用法及び用量…………… 11
- 3. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床効果…………… 15
 - (3) 臨床薬理試験…………… 17
 - (4) 探索的試験…………… 17
 - (5) 検証的試験…………… 17
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 17
 - 2) 比較試験…………… 18
 - 3) 安全性試験…………… 18
 - 4) 患者・病態別試験…………… 18
 - (6) 治療的使用…………… 18
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…………… 18
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 18

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 19
- 2. 薬理作用…………… 19
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 19
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法…………… 22
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 22
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 22
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 22
 - (4) 中毒域…………… 24
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 24
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 24
- 2. 薬物速度論的パラメータ…………… 24
 - (1) 解析方法…………… 24
 - (2) 吸収速度定数…………… 24
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 24
 - (4) 消失速度定数…………… 24

(5) クリアランス	24	14. 適用上の注意	43
(6) 分布容積	24	15. その他の注意	45
(7) 血漿蛋白結合率	25	16. その他	45
3. 吸収	25		
4. 分布	25	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	25	1. 薬理試験	46
(2) 血液－胎盤関門通過性	25	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に	46
(3) 乳汁への移行性	25	関する項目」参照)	46
(4) 髄液への移行性	25	(2) 副次的薬理試験	46
(5) その他の組織への移行性	25	(3) 安全性薬理試験	46
5. 代謝	25	(4) その他の薬理試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	2. 毒性試験	47
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の	26	(1) 単回投与毒性試験	47
分子種	26	(2) 反復投与毒性試験	47
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	(3) 生殖発生毒性試験	47
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	(4) その他の特殊毒性	47
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26		
6. 排泄	26	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	26	1. 規制区分	49
(2) 排泄率	26	2. 有効期間又は使用期限	49
(3) 排泄速度	26	3. 貯法・保存条件	49
7. トランスポーターに関する情報	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	49
8. 透析等による除去率	26	(1) 薬局での取り扱い上の留意点に	49
		ついて	49
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		(2) 薬剤交付時の取扱いについて	49
1. 警告内容とその理由	27	(患者等に留意すべき必須事項等)	49
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27	(3) 調剤時の留意点について	49
3. 効能又は効果に関連する使用上の	28	5. 承認条件等	49
注意とその理由	28	6. 包装	50
4. 用法及び用量に関連する使用上の	28	7. 容器の材質	50
注意とその理由	28	8. 同一成分・同効薬	50
5. 慎重投与内容とその理由	28	9. 国際誕生年月日	50
6. 重要な基本的注意とその理由及び処	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
置方法	29	11. 薬価基準収載年月日	51
7. 相互作用	32	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更	51
(1) 併用禁忌とその理由	32	追加等の年月日及びその内容	51
(2) 併用注意とその理由	32	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	51
8. 副作用	32	及びその内容	51
(1) 副作用の概要	32	14. 再審査期間	51
(2) 重大な副作用と初期症状	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
(3) その他の副作用	36	16. 各種コード	51
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検	37	17. 保険給付上の注意	51
査値異常一覧	37		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手	40	XI. 文 献	
術の有無等背景別の副作用発現頻	40	1. 引用文献	52
度	40	2. その他の参考文献	52
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び	40		
試験法	40	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	41	1. 主な外国での発売状況	53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42	2. 海外における臨床支援情報	54
11. 小児等への投与	42		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	XIII. 備 考	
13. 過量投与	43	その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サイモグロブリン®点滴静注用25mg（以下、本剤）は、フランスの Pasteur Mérieux 社（現 Genzyme Polyclonals 社）により創製された、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウサギに免疫して得られた免疫グロブリン G（IgG）を有効成分とする免疫抑制剤である。

フランスでは、1984年4月に「腎移植、心移植後の拒絶反応の予防及び治療、移植片対宿主病（GVHD）の治療及び再生不良性貧血の治療」の効能・効果で承認され、2003年2月に「造血幹細胞移植後の急性及び慢性 GVHD の予防」の効能・効果が追加された。現在、本剤は欧米など世界70ヵ国以上で承認されている（2014年3月現在）。

本邦では、ローヌ・プーラン ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が、1993年11月15日に「再生不良性貧血」、1994年7月1日に「骨髄移植における GVHD の治療」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。これらの効能・効果に「骨髄移植における拒絶反応及び急性 GVHD の抑制」を加えた3つの効能・効果について、アベンティス ファーマ株式会社（現サノフィ株式会社）が開発を行い、2008年7月16日にサノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）が「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」の効能・効果で承認を取得した。

その後、2008年8月25日に本剤の製造販売承認をジェンザイム・ジャパン株式会社が承継し、2008年11月28日より販売を開始した。

また、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能・効果について海外臨床試験及び国内臨床研究から本剤の有用性が認められ、2011年4月22日に一部変更承認を取得した。

その後、2012年10月にサノフィ株式会社が本剤の製造販売承認を承継した。

さらに、「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・効果について、海外臨床研究、国内使用実態調査から本剤の有用性が認められ、2014年9月19日に一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、ヒト胸腺細胞を抗原とし、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）である。
2. 本剤は、主にヒト T 細胞に細胞傷害性を示すポリクローナル抗体である。特に、T 細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）、白血球表面抗原（CD11a）に対し強い親和性を示す（*in vitro*）。（19頁参照）
3. 中等症以上の再生不良性貧血患者において、輸血非依存の患者数の増加が認められた。（15頁参照）
4. 造血幹細胞移植の前治療におけるグレードⅡ以上及びグレードⅢ以上の急性移植片対宿主病（GVHD）発現率は、それぞれ18.3%（13/71例）、9.9%（7/71例）であった。（15頁参照）
5. 造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性 GVHD に対する有効率は66.7%（16/24例）であり、重症 GVHD にも同様の効果が認められた。（15頁参照）
6. 腎移植後の急性拒絶反応の治療において、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は

I. 概要に関する項目

87.8% (72/82例) であった。(15、16頁参照)

7. 国内使用実態調査では、その他臓器移植後の急性拒絶反応の治療における有効率(主治医判定)は、肝移植が66.7% (8/12例) [成人55.6% (5/9例)、小児100.0% (3/3例)]、膵移植が成人50.0% (2/4例)、小腸移植が87.5% (7/8回) [成人100.0% (6/6回)、小児50.0% (1/2例)]、肺移植が成人100.0% (1/1例) であった。(16、17頁参照)

8. 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。(承認時)(32、33頁参照)

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。(腎移植適応追加時)(32、33頁参照)

また、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、重度の infusion associated reaction (サイトカイン放出症候群を含む)、感染症(肺炎、敗血症等)、発熱性好中球減少症、進行性多巣性白質脳症(PML)、BKウイルス腎症、間質性肺炎、血小板減少、白血球減少、出血傾向、重篤な肝障害、リンパ増殖性疾患が、また類薬で急性腎不全が報告されている。(33~36頁参照)

なお、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における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サイモグロブリン®点滴静注用 25 mg

(2) 洋名

Thymoglobuline®

(3) 名称の由来

ヒト胸腺細胞 (thymocyte) に対する免疫グロブリン (immunoglobulin) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

本質：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

4. 分子式及び分子量

分子式：該当しない

分子量：約160,000

5. 化学名 (命名法)

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ATG、rATG

記号番号：PMCJ-4

7. CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法

該当しない

4. 有効成分の定量法

・たん白質含量試験

紫外可視吸光度測定法によりたん白質含量を求める。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

規格：1バイアル中抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン25mgを含有

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。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.5～7.2（日局注射用水5mLで溶解後）

浸透圧比：約0.9（日局注射用水5mLで溶解後、生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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。

※本剤の有効成分はウサギ血液由来の免疫グロブリンである。

(2) 添加物

1バイアル中	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) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

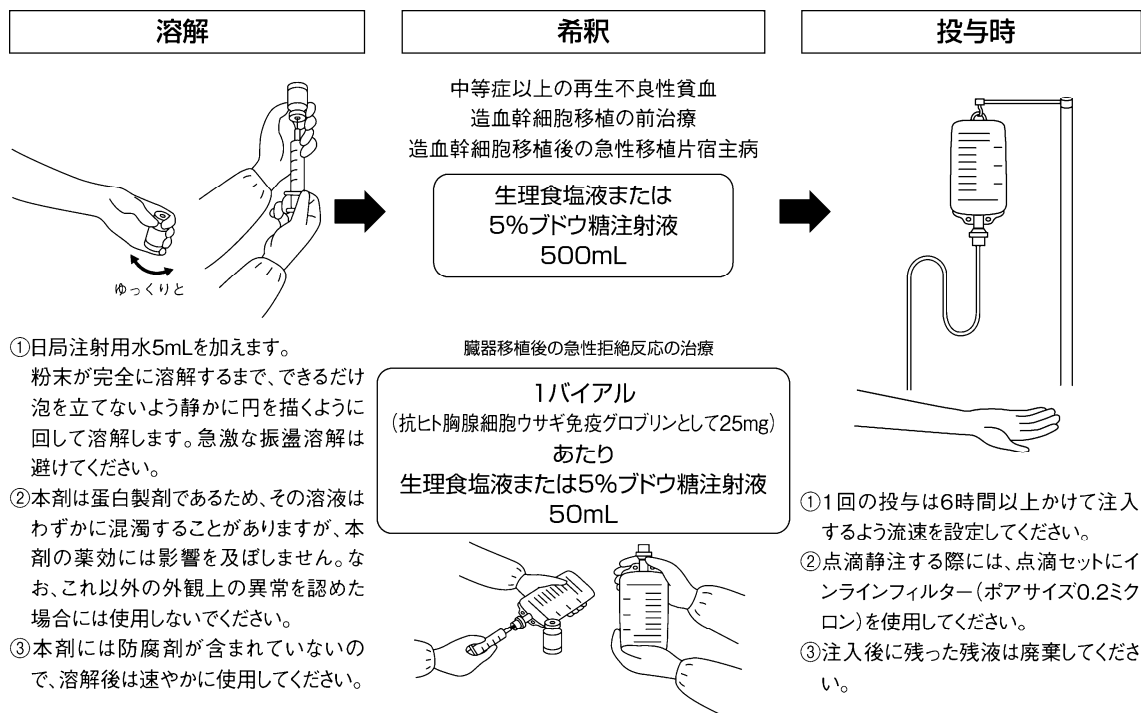
3. 注射剤の調製法

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に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。

2. 希釈

- ①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に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。
- ②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、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。
- ③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。



図IV-1

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	36ヵ月	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	25℃	12ヵ月	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	37℃	免疫グロブリン G 重合体否定試験において重合体の増加が認められたが、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
	光	10℃ D65蛍光ランプ	120万 lx・hr

6. 溶解後の安定性

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。

なお、本剤を日局注射用水5mL で溶解し、生理食塩液500mL で希釈して調製した投与液は25℃で48時間、5%ブドウ糖注射液500mL で希釈して調製した投与液は25℃で24時間安定であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- ・生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- ・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。

8. 生物学的試験法

- ・リンパ球細胞傷害性試験
リンパ球細胞の溶解作用に基づくリンパ球細胞傷害力価を用いる。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・免疫沈降法
抗ウサギ免疫グロブリン G 抗体を用いて沈降反応を行うとき、抗ウサギ免疫グロブリン G 抗体との間に沈降線が形成される。

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

- ・たん白質含量試験

生物学的製剤基準 一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験を行う。

- ・免疫グロブリン G 含量試験

生物学的製剤基準 一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験を行う。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 中等症以上の再生不良性貧血の場合
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))¹⁾

最重症	好中球200/ μ L未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L未満 血小板 20,000/ μ L未満
重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L未満 好中球 500/ μ L未満 血小板 20,000/ μ L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/ μ L未満 好中球 1,000/ μ L未満 血小板 50,000/ μ L未満
中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ L未満 好中球 1,000/ μ L未満 血小板 50,000/ μ L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の場合
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の場合
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。

<解説>

- 再生不良性貧血における本剤の効能・効果は、厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班 (平成16年度修正)¹⁾の重症度基準における中等症以上の症例が対象となることから、使用上の注意として重症度基準を記載した。
- 造血幹細胞移植後の急性 GVHD 治療はステロイド療法が第一選択であり、本剤はステロイド抵抗性の急性 GVHD に対して臨床効果が認められていることから、注意を喚起した。
- 臓器移植後の急性拒絶反応の治療には一般的にステロイドパルス療法が行われており、本剤は主にステロイドパルス療法で十分な効果が得られない場合に使用されることから、注意を喚起した。

V. 治療に関する項目

2. 用法及び用量

効能又は効果	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	<p>腎移植の場合</p> <p>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。</p> <p>肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合</p> <p>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。</p> <p>心移植の場合</p> <p>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。</p>

<解説>

投与量・投与期間

○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

治療対象となる患者数が極めて少ないことから、本剤の国内の承認に際し、各効能・効果に対する第Ⅱ相臨床試験を行い、この結果に基づき審査・評価された。本剤の用法及び用量は、国内第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき設定した。

○臓器移植後の急性拒絶反応の治療

腎移植の場合

治療対象となる患者数が極めて少ないことから、本剤の国内承認に際し、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の結果に基づき、さらに国内で実施された臨床研究を参考に審査・評価された。本剤の用法及び用量は、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の結果に基づき設定した。

V. 治療に関する項目

肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合

肝移植、肺移植、膵移植、小腸移植に対する臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることを踏まえて、腎移植と同様に投与量は「1.5mg/kg」と設定した。投与期間は臨床使用経験から7日間未満の投与期間でも約半数で有効性が得られていることを踏まえて、投与期間の最低日数を設定せず、最大投与期間を腎移植と同様に「14日間」と設定した。

心移植の場合

心移植の場合も臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることに加え、心移植ではより確実に免疫抑制を得るために高用量の投与が必要と考えられること、また日本移植学会から発表された本剤の使用ガイド（2014年7月23日公開）の推奨用量が1.5～2.5mg/kgとされていることを踏まえて、投与量は「1.5～2.5mg/kg」と設定した。投与期間については、肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合と同様に最低日数を設定せず、最大投与期間を「14日間」と設定した。なお、心移植の場合には2.5mg/kgまでの投与を可能としたことから、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、1.5mg/kgより高用量を投与する場合には5日間までを目安とすることを用法及び用量に関連する使用上の注意>に記載することにした。

投与時間

本剤の投与初期にアナフィラキシー・ショック及び発熱、悪感、発疹、頭痛などの **infusion associated reaction**（サイトカイン放出症候群を含む）といわれる症状が発生することが知られており、一般に緩徐に点滴することでリスクは低下すると考えられている。

- 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

国内第Ⅱ相臨床試験では12時間あるいは6時間以上かけて緩徐に点滴静注した。その結果、3効能に対する3試験の統合解析において、点滴時間を長くすることでアレルギー反応に関する安全性が改善するという傾向は示されなかったことから、いずれの効能・効果も投与時間は「6時間以上かけて緩徐に点滴静注する」と設定した。

- 臓器移植後の急性拒絶反応の治療

腎移植の場合

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ける投与時間は、初日は6時間以上、2日目以降は4時間以上とされているが、前述した、ショックあるいは **infusion associated reaction** 発現のリスクをより軽減するため、毎日「6時間以上かけ緩徐に投与すること」と設定した。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植に対する臨床試験は実施されていないが、臨床使用経験及び急性拒絶反応の発現機序は基本的に臓器の種類によらず同じと考えられることを踏まえて腎移植と同様に「6時間以上かけ緩徐に投与すること」と設定した。

V. 治療に関する項目

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に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を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。
3. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に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 $50,000 \sim 75,000/\text{mm}^3$ 又は白血球数が $2,000 \sim 3,000/\text{mm}^3$ 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（ $< 50,000/\text{mm}^3$ ）又は白血球減少症（ $< 2,000/\text{mm}^3$ ）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。
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。

<解説>

1. 本剤の投与に際し、あらかじめ試験投与を実施すること（全効能）。
本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、アナフィラキシー・ショック等の過敏症状を生じる可能性がある。国内外の臨床試験においても、あらかじめ本剤を試験的に投与し、症状の観察を十分に行い、本剤の安全性を確認すべきと考え、試験投与を実施した。その結果、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における安全性解析対象症例160例のうち127例で試験投与が実施（33例が未実施）され、実施例の1例にアナフィラキシー反応が認められたものの、副作用発現頻度の高い「そう痒症」と「皮膚炎」の発現率が試験投与実施群では低い傾向にあり、安全性の確認方法として有用と考えられた。
2. 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、本剤の投与により抗サイモグロブリン抗体の存在が確認されている。また、カニクイザル2週間反復静脈内投与試験の血清を用いた抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験において、他のウサギ血清製剤（抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン）は強い交差反応性を示すことが明らかになっている。本剤及び他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者にやむを得ず再投与する場合には、過敏反応のリスクが高まることから、アナフィラキシー・ショック等のリスクを低減するため、本剤に対する抗体の有無の確認あるいは試験投与を実施するなどして過敏反応の発現の有無を確認すること。また、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤、抗ヒスタミン剤の前投与などの適切な処置を行った上で患者の状態を十分観察しながら本剤の投与を行うこと。
3. 本剤の投与により血小板減少ならびに白血球減少が発現する可能性があるため、特に臓器移植後の急性拒絶反応の治療に対し本剤を投与する際には、血小板数や白血球数などの全血算値に十分注意すること。以下の中止・減量基準を参考に、血小板輸血などの適切な処置を行うこと。

V. 治療に関する項目

- (1) 本剤の減量を考慮すること。
血小板数 50,000～75,000/mm³ 又は白血球数 2,000～3,000/mm³ が認められた場合
- (2) 本剤の中止を考慮すること。
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
4. 心移植については、移植臓器の廃絶が移植患者の生命に直結することから、急性拒絶反応に迅速かつ確実に対処することが重要であるため、2.5mg/kg の高用量で投与できる投与量としている。しかしながら、高用量を投与した場合には過度の免疫抑制状態が持続し、それにより感染症リスク等が高くなることを避けるため、1.5mg/kg より高用量を投与する期間は5日間までを目安とすることとした。

3. 臨床成績

○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

対象となる患者数が極めて少ないことから、承認に際しては第Ⅱ相臨床試験の結果を基に審査された。なお、第Ⅱ相臨床試験の用量に関しては、海外における使用状況及び厚生省（現厚生労働省）研究班による重症再生不良性貧血を対象としたプロスペクティブ研究で用いられた投与量等を参考に検討した。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

海外における承認用法・用量を参考に検討した。

○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

臨床試験は実施されず、日本移植学会による国内使用実態調査結果、及び本剤の肝臓、心臓、肺、膵臓及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に関連する成書、総説、ガイドライン及び公表論文が参考資料として提出された。

(1) 臨床データパッケージ

表V-1

Phase	対 象	有効性	安全性	薬物動態
第Ⅱ相	中等症以上の再生不良性貧血（日本人、38例 ^{a)} ）	○	○	○
第Ⅱ相	造血幹細胞移植の前治療（日本人、85例 ^{a)} ）	○	○	○
第Ⅱ相	造血幹細胞移植後にグレードⅡ以上の急性GVHDを呈した患者（日本人、30例 ^{a)} ）	○	○	—
—	腎移植患者（外国人、6例）	—	—	○
—	腎移植及び心移植患者（外国人、30例）	—	—	○
—	腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化二重盲検試験、163例）	○	○	○
—	腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、59例）	○	○	—
—	腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、60例）	○	○	—
—	腎移植後の急性拒絶反応（外国人無作為化試験、55例）	○	○	—
—	腎移植後の急性拒絶反応（日本人、7例）	○	○	—

a)本剤投与例数：安全性解析対象例数

※腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果追加においては、いずれのデータも参考資料として評価された。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1. 再生不良性貧血（第Ⅱ相臨床試験）*1)

<対 象> 中等症以上の再生不良性貧血患者（登録症例数41例、うち有効性解析対象28例）

<試験方法> 2.5mg/kg/日群と3.75mg/kg/日群の2群に割り付け、本剤を1日1回12時間以上かけて5日間点滴静注した。

<試験結果> 6ヵ月後の有効率（「有効」以上）は、2.5mg/kg/日群が13.3%（2/15例）、3.75mg/kg/日群が23.1%（3/13例）であり、全体では17.9%（5/28例）であった。

注）本剤の再生不良性貧血に対して承認されている用法は、「1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。（V-2.「用法及び用量」の項参照）

[社内資料：再生不良性貧血 臨床成績]

2. 造血幹細胞移植の前治療（第Ⅱ相臨床試験）*2)

<対 象> HLA 適合非血縁者間及び HLA 適合又は一座不一致血縁者間骨髄移植患者（登録症例数107例、うち有効性解析対象73例 [生着解析対象70例、急性GVHD 解析対象71例]）

<試験方法> 本剤2.5mg/kg/日を、骨髄移植実施5日前より1日1回6時間以上かけて連続4日間点滴静注し、移植後100日間の急性移植片対宿主病（GVHD）発症率及び生着率を検討した。

※ 当初は2.5mg/kg/日群と3.75mg/kg/日群の2群に割り付けて試験を開始したが、治験早期に死亡例が認められたため治験管理委員会で検討した結果、2.5mg/kg/日群のみ試験を継続した。

<試験結果> 移植後100日間のグレードⅡ以上及びグレードⅢ以上の急性 GVHD 発症率は、それぞれ18.3%（13/71例）、9.9%（7/71例）であった。また、移植後100日までの生着率は81.4%（57/70例）であった。

[社内資料：造血幹細胞移植の前治療 臨床成績]

3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（第Ⅱ相臨床試験）*3)

<対 象> 骨髄移植後にグレードⅡ以上の急性 GVHD を発症した患者（登録症例数40例、うち有効性解析対象24例 [本剤投与開始前に全例でステロイド前治療を実施]）

<試験方法> 2.5mg/kg/日群と3.75mg/kg/日群の2群に割り付け、本剤を1日1回6時間以上かけて5日間点滴静注した。

<試験結果> 有効率（「有効」以上）は、2.5mg/kg/日群が61.5%（8/13例）、3.75mg/kg/日群が72.7%（8/11例）であり、全体では66.7%（16/24例）であった。

[社内資料：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 臨床成績]

4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

(1) 海外臨床試験²⁾

<対 象> 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発症した患者（登録症例数82例）

<試験方法> 免疫抑制剤併用下において、1.5mg/kg/日を1日1回投与初日は6時間以上、2日目以降は4時間以上かけて7～14日間点滴静注した。

V. 治療に関する項目

＜試験結果＞ 血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8% (72/82例) であった。なお、本剤の投与日数 (中央値 [最小値～最大値]) は10日 [3日～14日] であった。

注) 本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法は、「1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。(V-2.「用法及び用量」の項参照)

[Gaber A. O., et al. : Transplantation 66(1) : 29-37, 1998]

(2) 国内臨床研究*4)

＜対象＞ 腎移植後3ヵ月以内にステロイド抵抗性の急性拒絶反応を発症した患者 (登録症例数7例)

＜試験方法＞ 免疫抑制剤併用下において、1.5mg/kg/日を1日1回6時間以上かけて7～14日間点滴静注した。

＜試験結果＞ 投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7% (6/7例) であった。なお、本剤の投与日数 (中央値 [最小値～最大値]) は7日 [5日～10日] であった。

[社内資料：腎移植後の急性拒絶反応の治療 国内臨床研究]

5. 肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療 (国内使用実態調査) *5)

＜対象＞ 日本移植学会に所属する医療機関を対象に、臓器移植後の急性拒絶反応の治療を目的として本剤が使用された患者 (22例25回)

＜結果＞ 肝移植 (成人9例、小児3例)、膵移植 (成人4例)、小腸移植 (成人3例、小児2例) および肺移植 (成人1例) における有効性、安全性について表V-2、表V-3に示す。なお、心移植では本剤を使用した例はなかった。

表V-2. 国内使用実態調査におけるサイモグロブリンの有効性

移植臓器	肝		膵	小腸		肺
	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]	1.33 ^{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	55.6% (5/9例)	100.0% (3/3例)	50.0% (2/4例)	100.0% (6/6回)	50% (1/2例)	100.0% (1/1例)
本剤投与後 6ヵ月生着率	62.5% (5/8例 ^{b)})	100.0% (2/2例 ^{b)})	75.0% (3/4例)	100.0% (5/5回 ^{b)})	0.0% (0/1例 ^{b)})	— ^{e)}
本剤投与後 6ヵ月生存率	62.5% (5/8例 ^{b)})	100.0% (2/2例 ^{b)})	100.0% (4/4例)	100.0% (2/2回 ^{b)})	0.0% (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)。

V. 治療に関する項目

表 V-3. 国内使用実態調査の全症例における有害事象^{a)}

	症例	有害事象		
		軽度	中等度	重度
肝	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、掻痒感 (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 ^{b)}		—	
脾	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、掻痒	—	—
	4	リンパ球減少症	—	—
	5	高アマラーゼ血症	—	血小板減少
肺	1 ^{b)}		—	

a) 国内使用実態調査における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。なお、有害事象名は主治医により報告された事象名である。

b) 有害事象の報告はなかった。

注) 本剤の肝移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法及び用量は、「1.5mg/kg/日を1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。(V-2. 「用法及び用量」の項参照)

[社内資料：臓器移植後の急性拒絶反応の治療 国内使用実態調査]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

【承認条件】

○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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

○肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤

国内において再生不良性貧血に使用されている免疫グロブリン製剤として、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンがある。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

本剤は、T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し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細胞の傷害作用を引き起こすと考えられる。

- ・ヒト細胞表面抗原に対する特異性³⁾

T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し、強い親和性を示した。（ヒト末梢血単核細胞又はCD34陽性 Jurkat 培養細胞、*in vitro*）

- ・ヒトT細胞表面抗原に対する親和性*⁶⁾

T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対するモノクローナル抗体結合を、濃度依存的に阻害した。（ヒト末梢血リンパ球、*in vitro*）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. T細胞表面抗原に対する親和性（*in vitro*）

(1) ヒト細胞表面抗原に対する特異性³⁾

本剤は、T細胞表面抗原であるCD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ 並びに白血球表面抗原であるCD11aに対し、強い親和性を示した。

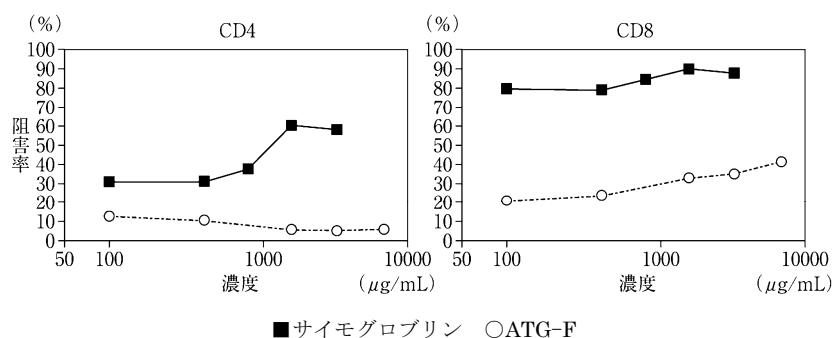
また、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞に対する本剤の親和性は、以下のとおりであった。

表VI-1. サイモグロブリンのCD抗原に対する親和性

	T細胞									NK細胞	白血球	造血幹細胞	B細胞		単球・B細胞
	CD2	CD3	TCR $\alpha\beta$	CD5	CD7	CD28	CD4	CD8	CD25	CD56	CD11	CD34	CD20	CD19	HLADR
サイモグロブリン	+	+	+	++	++	-	+	++	+	-	+	-	+	±	±
ATG-F	++	+	-	++	++	+	-	+	±	-	+	-	±	-	±

※ATG-F：抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-1. サイモグロブリンのT細胞表面CD抗原（CD4、CD8）に対する親和性

<試験方法>

ヒト末梢血単核細胞又はCD34陽性Jurkat培養細胞を、本剤の各濃度（100～3,200 µg/mL）又はATG-F（100～6,400 µg/mL）とともにインキュベートした。細胞を各表面抗原に対するフルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識モノクローナル抗体とともにインキュベート後、フローサイトメトリーにより測定した平均蛍光強度からモノクローナル抗体結合阻害率を算出した。

(2) ヒトT細胞表面抗原に対する親和性*6)

本剤は、T細胞表面抗原であるCD2、CD3、CD4並びに白血球表面抗原であるCD11aに対するモノクローナル抗体結合を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度（EC₅₀）の平均値は43～180 µg/mLであった。

表VI-2. サイモグロブリンのヒトT細胞表面CD抗原に対する親和性（EC₅₀）

各細胞表面抗原に対するEC ₅₀ （µg/mL） n=3			
CD2	CD3	CD4	CD11a
46.43±29.62	54.83±7.16	180.33±157.76	43.00±4.63

平均±標準偏差（SD）

<試験方法>

ヒト末梢血リンパ球をサイモグロブリンとともにインキュベートした後、この細胞を各表面抗原に対するFITC標識モノクローナル抗体とともに処理した。フローサイトメトリーにより平均蛍光強度を測定し、サイモグロブリンの50%阻害濃度（EC₅₀）を求め、3ロットの平均値を算出した。

2. 実験的同種皮膚移植（*in vivo*）

皮膚移植片生着延長試験（サル）*7)

本剤投与群の移植片生着期間は、16例中1例が18日、他はすべて20日以上であり、対照群に比べて拒絶反応抑制効果が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-3. サルにおける皮膚移植片生着延長試験

	サル皮膚移植片生着期間 (日)					
	対照群		投与群			
	被験用サル3		被験用サル1		被験用サル2	
	ドナー用サル1	ドナー用サル2	ドナー用サル1	ドナー用サル2	ドナー用サル1	ドナー用サル2
A	9	9	20	21	>21	>21
B	22	10	26	>26	24	24
C	11	9	>21	>21	>21	>21
D	9	9	>21	>21	>21	18

<試験方法>

カニクイザルにサイモグロブリン25mg（ヒト臨床用量に換算すると2.5mg/kg 程度、4ロットを使用）を1日1回5日間筋肉内投与し、別の2匹のドナー用サルから採取した各1片の移植用皮膚（計2片）を各被検用サルに移植した。なお、移植後移植片が拒絶されるまで週3回同用量を継続投与した。

※移植片の拒絶：移植片が痂皮状態、柔軟性消失を伴う褐色化又は表皮の完全壊死のいずれかの症状を呈する。

3. 免疫抑制作用 (*in vitro*)

(1) ヒトリンパ球細胞傷害性試験*7)

補体存在下でヒトリンパ球に対する細胞傷害性を検討した結果、陰性対照と比較して、約20 μ g/mL でリンパ球の溶解を25%増加させた。

<試験方法>

サイモグロブリンの各濃度溶液にヒト末梢血リンパ球懸濁液とウサギ補体液を加え、インキュベートした後、リンパ球を加えて死リンパ球数を求めた。

(2) E-ロゼット形成阻止作用*7)

ヒトリンパ球を用いた E-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、陰性対照と比較して、約15 μ g/mL で E-ロゼット形成を50%抑制した。

<試験方法>

サイモグロブリンの各濃度溶液にリンパ球浮遊液を加え放置後、ウシ胎児血清含有 Hanks 溶液及びヒツジ赤血球を添加してインキュベートした。E-ロゼット形成リンパ球を遠心分離し、ロゼット数を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

- 再生不良性貧血患者に本剤2.5mg/kg/日又は3.75mg/kg/日を5日間投与し、血中（血清又は血漿中）サイモグロブリン濃度を ELISA 法により測定した結果、それぞれ5.5日目、6.3日目に最高血中濃度に到達した*⁸⁾。
- 骨髄移植患者に移植の前治療として本剤2.5mg/kg/日を4日間投与し、血中（血清又は血漿中）サイモグロブリン濃度を ELISA 法により測定した結果、5.7日目に最高血中濃度に到達した*²⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

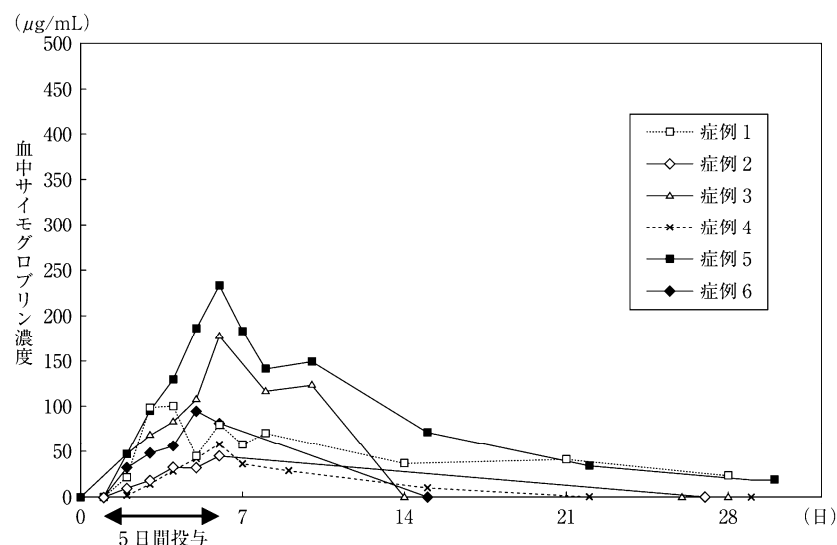
1. 再生不良性貧血患者における薬物動態*⁸⁾

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした試験において、本剤2.5mg/kg/日又は3.75 mg/kg/日を5日間、約12時間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}）はそれぞれ119.0 μg/mL、173.5 μg/mL と投与量の増加に伴って上昇した。また、投与終了後は緩やかに消失し、平均消失半減期（T_{1/2}）はそれぞれ8.1日、7.8日であった。

表VII-1. 再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投与量		C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (日)
2.5mg/kg/日群 (n=6)	平均	119.0	8.1 ^{注1)}
	最小～最大	46.7～234.0	3.9～14.3 ^{注1)}
3.75 mg/kg/日群 (n=9)	平均	173.5	7.8
	最小～最大	52.0～500.0	2.0～16.0

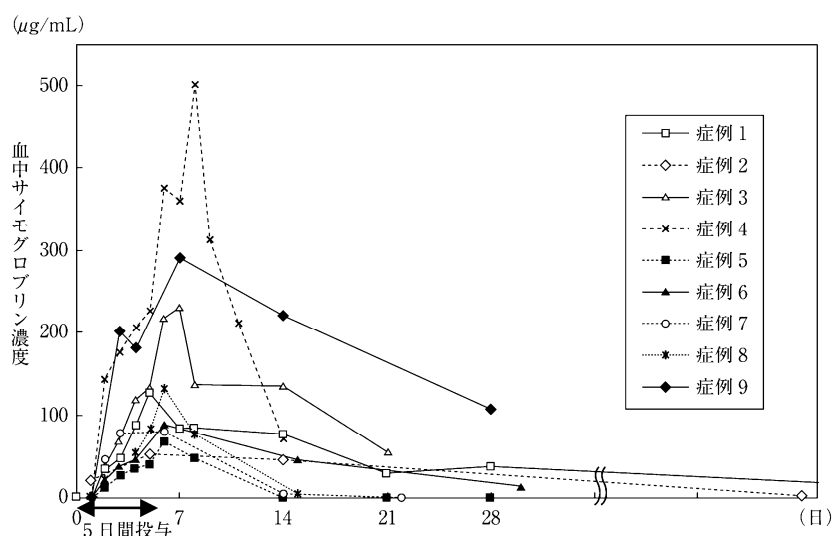
注1) n=4



図VII-1. 再生不良性貧血患者における血中濃度推移（2.5mg/kg/日・5日間：n=6）

注) 本剤の再生不良性貧血に対して承認されている用法は、「1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。（V-2.「用法及び用量」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-2. 再生不良性貧血患者における血中濃度推移 (3.75mg/kg/日・5日間 : n=9)

2. 造血幹細胞移植患者における薬物動態*2)

造血幹細胞移植の前治療として本剤2.5mg/kg/日を4日間、約6時間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104.9 μ g/mL、平均消失半減期 ($T_{1/2}$) は17.0日であった。

表VII-2. 骨髓移植患者 (前治療) における薬物動態学的パラメータ

投与量		C_{max} (μ g/mL)	$T_{1/2}$ (日)
2.5mg/kg/日 (n=49)	平均	104.9	17.0
	最小~最大	20.2~381.3	5.1~61.5

3. 腎移植患者における薬物動態 (外国人)⁴⁾

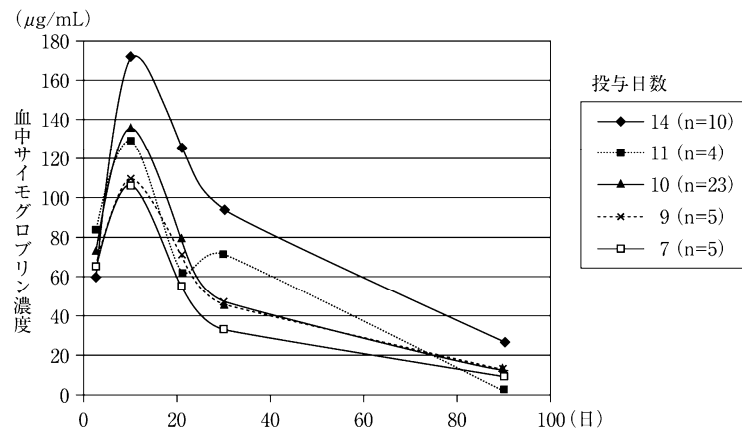
腎移植後の急性拒絶反応の治療として本剤1.5mg/kg/日を7~14日間、1日目は6時間以上、2日目以降は4時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度 (C_{max}) は投与日数10日で135 μ g/mL、14日で171 μ g/mLであった。

表VII-3. 腎移植患者 (急性拒絶反応の治療) における薬物動態学的パラメータ

投与日数	C_{max} (μ g/mL)
10日 (n=23)	135
14日 (n=10)	171

注) 本剤の腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して承認されている用法は、「1日1回6時間以上かけて点滴静注する。」である。(V-2.「用法及び用量」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. 腎移植患者における血中濃度推移 (1.5mg/kg/日・7~14日間)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない（静脈内投与により、直ちに血中に移行する。）

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

一般に、IgG は胎盤を通過することが知られており、その移行過程には胎盤等の組織に存在する Fc レセプターが関与すると考えられる。ウサギ IgG である本剤は異種たん白であるが、ヒト Fc レセプターと結合性を示すことが知られており、本剤もヒトの胎盤を通過する可能性があると考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

IgG は主に、肝臓など種々の組織の血管内皮で代謝分解を受けて消失すると考えられている。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種
該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析
該当資料なし

(2) 血液透析
該当資料なし

(3) 直接血液灌流
該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

<解説>

本剤は免疫抑制剤であり、本剤の投与に際しては、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植患者の状態や併用される薬剤との組み合わせに応じて、免疫抑制剤投与による効果とリスクを踏まえた上で注意深く行う必要があることから記載した。また、本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症状を引き起こす可能性があり、その場合には速やかな対応が必要となる。患者又はその家族に対しても本剤の有効性及び危険性についてあらかじめ説明するよう、インフォームドコンセントを徹底すること。なお、本項目は欧州及び米国の本剤の添付文書にも記載されている。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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 [<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]
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。]
3. 妊婦 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者 [「7. 相互作用(1)」の項参照]

<解説>

1. 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、ショック等の危険性を避けるため、治療前に試験投与により安全性を確認すること。本剤の少量投与による試験投与で皮膚反応、ショック等の過敏症状が認められた患者では、本剤の本投与によりアナフィラキシー・ショックなど重篤な過敏症状が発生するおそれがあるので、投与しないこと。
2. 本剤の免疫抑制作用のために感染症が増悪し致命的となるおそれがあるので、肺炎、敗血症等の重篤な感染症を合併している患者への投与は避けること。
3. 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため禁忌とした。詳細は、「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。
4. 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性があるため、投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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。]
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

[2. ～4. 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。]

<解説>

1. 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であり、本剤あるいは他のウサギ血清製剤による治療を過去に受けた患者ではアナフィラキシー・ショックを起こすおそれがあることから、原則として本剤の投与を避けること。治療歴があるものの、やむを得ず本剤を再投与する場合には、治療前に本剤に対する抗体の有無の確認あるいは試験投与を実施するなど、慎重に投与すること。

<参考> 生物学的免疫抑制剤に対する抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験

カニクイザル2週間反復静脈内投与試験の投与開始後4～5週間目に採取した血清を用い、抗サイモグロブリン抗体と他の生物学的免疫抑制剤である OKT3 [オルソクロン OKT[®]3 (ムロモナブ-CD3)、マウス抗 CD3モノクローナル抗体：販売中止] およびリンフォグロブリン[®] (抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン：販売中止)、ゼットブリン[®] (抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン) との交差反応性について ELISA 法にて検討したところ、同じウサギ由来のゼットブリン[®]とは強い交差反応性を示した。

2. ～4. 本剤は免疫抑制剤であり、本剤の投与による免疫抑制状態は、ウイルス・細菌・真菌感染症の病状悪化を招くおそれがあるため、このような患者には原則として本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者
- (3) 肝障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがある。]
- (4) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 心疾患のある患者 [心機能を悪化させるおそれがある。]

<解説>

- (1) 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、薬物過敏症の既往のある患者では、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ショック、アナフィラキシー反応等の重篤な過敏症状を惹起するおそれがあるため、慎重に投与すること。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (2) アレルギー素因のある患者においても重篤な過敏症を惹起するおそれがあるため、慎重に投与すること。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (3) 本剤の副作用として重篤な肝障害が報告されている。肝障害のある患者では肝機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (4) 本剤の類薬である静注用人免疫グロブリン製剤の副作用として急性腎不全が報告されている。腎障害のある患者では腎機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (5) 本剤の類薬である抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤（リンフォグロブリン®：販売中止）の副作用として狭心症等の悪化が報告されている。心疾患のある患者では心機能を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。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。[「8-(2)-(1) 重大な副作用1)」の項参照]
- (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りますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な治療を行うこと。[「8-(2)-(1) 重大な副作用3)～6)」の項参照]
- (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。[「8-(2)-(1) 重大な副作用7)」の項参照]
- (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 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、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。[「8-(2)-(1) 重大な副作用2)」の項参照]
- (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。[「8-(2)-(1) 重大な副作用8), 9)」の項参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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) 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。[「8-(2)-(1) 重大な副作用3」]の項参照]
- (8) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合、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。

<解説>

- (1) 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤の投与によりアナフィラキシー・ショック等の過敏症状が発現するおそれがある。したがって、あらかじめショック症状発現時の救急処置対策を準備してから本剤の投与を行うこと。また、投与中は経過を十分に観察し、血圧低下、呼吸困難等のショック症状があらわれた場合は、速やかに投与を中止し、適切な救急処置（臨床症状に応じて酸素吸入、気道確保、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、エピネフリン、バソプレシンの投与など）を行うこと。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (2) 本剤の免疫抑制作用により感染症を増悪させるおそれがあるため、重症感染症を合併している患者は禁忌に、感染症を合併している患者は原則禁忌に設定している。本剤の投与前に感染症を合併している場合には、感染症の治療を優先するよう注意喚起した。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症を発症した場合には、速やかに適切な治療を行うこと。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (3) 間質性肺炎があらわれることがあるため、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。異常が認められた場合には、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (4) 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤投与初期に、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、頭痛等の **infusion associated reaction** があらわれることがあるので、治療前にその旨を患者に説明すること。また、まれにサイトカイン放出症候群を含む重度の **infusion associated reaction** があらわれて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、必ず患者の問診及び投与時の十分な観察を行うこと。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。

なお、少なくとも6時間以上かけて緩徐に静注することでこれらの症状が少なくなると考えられているため、本剤の承認用法及び用量を遵守すること。また、これらの症状は、副腎皮質ホルモン剤の投与、解熱剤（アセトアミノフェン）や抗ヒスタミン剤の前処置により軽減することが出来る。これらの処置も考慮すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考> サイトカイン放出症候群

サイモグロブリン投与早期に、サイトカイン放出に伴う炎症性反応によるインフルエンザ様の副作用が認められることがある。サイモグロブリン初回投与後、TNF- α 及びIL-6の放出が認められ、そのピークは平均投与3時間後であると報告されている⁵⁾。

- (5) 本剤は血小板を減少させることがあり、出血傾向が増悪するおそれがあるため、定期的な血小板数の測定など観察を十分に行い、慎重に投与すること。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (6) 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者は、アナフィラキシー・ショック等の過敏症状を発現するおそれがあるため原則禁忌である。したがって、本剤の投与に先立ち、本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴の有無を必ず確認すること。また、本剤投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識してもらうため、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。この際、「治療歴記録カード」を利用すること。

= 治療歴記録カード =

治療歴記録カード 医師用

(先生方へ)

この記録用紙は、ウサギ血清製剤再使用時の注意喚起のために作成したものです。本剤投与によりウサギ血清に対する抗体が産生される可能性があります。従って本剤を含むウサギ血清製剤を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、再投与を検討する場合は、該当製品の添付文書のご確認をお願いいたします。今回、サイモグロブリン®点滴静注用25mg(ウサギ血清製剤)の治療が行われたことを治療歴としてカルテ等に保管するとともに、患者用カードは今後、他の医療機関での診療時に患者から主治医に提示するようご指導下さいますようお願い申し上げます。

TX1-1102

治療歴記録カード 患者用

(患者さんへ)

この記録用紙は、サイモグロブリン®点滴静注用25mg(ウサギ血清製剤)の治療歴確認のために作成したものです。この医薬品を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、既にこの医薬品の治療を受けたことを明らかにしていただく一助として以下の2点を守って、御活用下さるようお願い申し上げます。

1. 主治医から本記録用紙を受け取られた際には、身近なもの(保険証のカバー等)に保管して下さい。
2. 転院された場合や担当医師の変更の際には、本記録用紙を新しい担当医師に必ず提示して下さい。

TX1-1101

年 月 日

患者氏名	
医薬品名	サイモグロブリン®点滴静注用25mg (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)
使用量	mg/kg
使用期間	年 月 日～年 月 日
病院名・科名	病院 科
担当医師名	印

(注) 今後、本剤を含むウサギ血清製剤の再投与を検討する場合は、該当製品の添付文書を確認すること。

THYMOGLOBULINE® CARD FOR DOCTOR

転院された場合や担当医師の変更の際には、本記録用紙を新しい担当医師に必ず提示して下さい。

年 月 日

患者氏名	
医薬品名	サイモグロブリン®点滴静注用25mg (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)
使用量	mg/kg
使用期間	年 月 日～年 月 日
病院名・科名	病院 科
担当医師名	印

THYMOGLOBULINE® CARD FOR PATIENT

- (7) 他の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。さらに、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。本剤も免疫抑制作用を示すことから、このような肝炎ウイルスキャリアの患者に対し、本剤を投与する場合には、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。（VIII-8-(2)「重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- (8) 本剤は、臓器移植後の急性拒絶反応の治療に効能・効果を有することから、臨床症状、臨

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

床検査値、あるいは病理生検によって急性拒絶反応と診断した後に本剤の投与を開始すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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	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。

<解説>

本剤は免疫抑制剤であり、免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発病する可能性があるため、投与は避けること。

(2) 併用注意とその理由

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。

<解説>

本剤は免疫抑制剤であり、シクロスポリン等の他の免疫抑制剤と併用する場合には感染症、リンパ増殖性疾患等を惹起するおそれがある。併用する場合には、過度の免疫抑制状態を避け、注意して併用すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。（承認時）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(24.4%)、貧血19例(23.2%)等であった。(腎移植適応追加時)

肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明^{注)}）、アナフィラキシー（0.4%）…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので観察を十分に行い、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。
- 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^{注)}）…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、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。
- 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。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。
- 4) 発熱性好中球減少症（頻度不明^{注)}）…発熱性好中球減少症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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明^{注)}）…進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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。
- 6) BK ウイルス腎症（頻度不明^{注)}）…BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎（2.1%）…間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 血小板減少（31.0%）、白血球減少（頻度不明^{注)}）…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い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 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ので、臨床症状を十分に観察し、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。
- 10) 重篤な肝障害（6.2%）…AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、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。
- 11) リンパ増殖性疾患（1.2%）…リンパ増殖性疾患があらわれることがあるので、発熱、リン

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

注) 国内における承認時までの臨床試験及び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で認められなかった副作用は頻度不明とした。

<解説>

1) 初回承認時までの国内臨床試験（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）において本剤投与によるショックの報告は認められなかったが、アナフィラキシーが160例中1例に認められた。

本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、本剤の投与により呼吸困難、血圧低下、頻脈等を初期症状とするショックやアナフィラキシーが発現するおそれがあり、このような症状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。

2) 本剤はウサギ由来の異種たん白製剤であることから、サイトカイン放出症候群を含む重度の **infusion associated reaction** があらわれて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。国内においても、本剤投与による「重度の **infusion associated reaction**」の症例が報告されていることから、患者の間診及び投与時の十分な観察を行い、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は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、少なくとも6時間以上かけて緩徐に静注することでこれらの症状が少なくなると考えられており、また、副腎皮質ホルモン剤の投与、解熱薬（アセトアミノフェン）や抗ヒスタミン剤の前処置により軽減することができる。これらの処置も考慮すること。

3) 初回承認時までの国内臨床試験（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）において肺炎、敗血症等の重篤な感染症が、160例中25例28件に認められ、このうち死亡例は6例であった。本剤の免疫抑制作用により重篤な感染症があらわれるおそれがあることから、患者の状態を十分に観察し、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。

また、国内において、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者が、免疫抑制剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症したり、C型肝炎が悪化したと報告されている。現時点では、本剤の投与によるB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化あるいはC型肝炎悪化の報告例はないが、本剤も免疫抑制作用を有することから、これらの症状が発現する可能性があるため十分注意すること。

4) 発熱性好中球減少症は多くは感染症に伴い発現するが、なかには原因菌が特定されない発熱性好中球減少症も報告されていることから、発熱を伴う好中球減少症が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症（**progressive multifocal leukoencephalopathy : PML**）は、ヒトポリオーマウイルス属の **JC** ウイルスによる遅発性ウイルス感染症で、**JC** ウイルスは健康成人の70～90%で不顕性感染しているが、免疫抑制状態で再活性化し、中枢神経オリゴデンドログリアに増殖性に感染し障害を起こす。炎症反応はみられないが多巣性に脱髄がみられる。白血病、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍のある時や、臓器移植や自己免疫疾患で長期の免疫抑制療法中に発症することが報告されている。本剤を投与中に意識障害、認知障害、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

よる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

本剤の投与による PML 発現例は、国内での報告はないが、海外においては、これまでに文献からの Case report として1例報告がある⁶⁾。

- 6) BK ウイルス腎症は、ヒトポリオーマウイルスに属する BK ウイルスの再活性化により発症する腎症である。BK ウイルスは健康成人にも潜伏感染しているが、免疫抑制状態で再活性化し、BK ウイルス腎症などの日和見感染症が発現する可能性がある。本剤も T 細胞に作用し免疫を抑制させる作用があるため、BK ウイルス感染が疑われた場合は尿細胞診による診断等を行うとともに、本剤を含む免疫抑制剤の減量あるいは投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- 7) 初回承認時までの国内臨床試験において、間質性肺炎は160例中6例に認められ、このうち重篤な間質性肺炎が5例に認められた。間質性肺炎が疑われる初期症状である発熱、咳嗽、呼吸困難等が認められた際には、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

重篤な間質性肺炎の5例（2例はサイトメガロウイルス感染により発症）は、いずれも造血幹細胞移植の前治療に関する国内臨床試験において認められ、このうち4例が死亡した。

- 8) 初回承認時までの国内臨床試験において重篤な血小板減少が160例中73例に認められた。白血球減少については肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する効能追加時に、初回承認時までの国内臨床試験及び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で認められた報告に加え、市販後に得られた重篤な副作用の自発報告等の情報も踏まえて、重大な副作用とした。本剤投与により血小板減少、白血球減少があらわれるおそれがあるため、定期的に血液検査を行い、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。（「重要な基本的注意(5)」の項参照。）

- 9) 初回承認時までの国内臨床試験（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）において重篤な脳出血は160例中4例に認められ、そのうち死亡例は2例であった。麻痺、意識障害等の脳出血の初期症状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。また、この他に重篤な下血が3例、重篤なくも膜下出血、肺出血、肺胞出血及び胃腸出血が各1例に認められたが、死亡例は認められなかった。

- 10) 初回承認時までの国内臨床試験（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）において重篤な肝障害は、160例中15例に認められたが、死亡例は認められなかった。

定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行い、AST (GOT)、ALT (GPT) 等の増加が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) 初回承認時までの国内臨床試験（造血幹細胞移植の前治療）において、リンパ増殖性疾患が2例に認められた。いずれも EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患（EBV-PTLD：EBV related post-transplant lymphoproliferative disease）で、発現時期はそれぞれ本剤投与51日目及び109日目であった。

また、国内において、再生不良性貧血に対して本剤の投与を受けた患者において、EBV 関連リンパ増殖性疾患（EBV-LPD）が急速に進行する症例が報告されている。したがって、本剤投与後にはリンパ増殖性疾患の発症に注意し、発熱、リンパ節腫大等が認め

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

られた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

急性腎不全…静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、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。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、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。

<解説>

静注用人免疫グロブリンの投与により急性腎不全が報告されていることから、投与に先立ち患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、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。

(3) 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（GOT）増加、ALT（GPT）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。

発現頻度は、国内における承認時までの臨床試験及び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の結果をあわせて算出した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

1) 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（国内第Ⅱ相臨床試験）

表Ⅷ－1. 項目別副作用発現頻度一覽

○国内第Ⅱ相臨床試験（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移植片対宿主病）

安全性評価対象症例*1	160例	器官別大分類	症例数(発現率)	器官別大分類	症例数(発現率)
副作用発現総症例数(臨床検査値異常を含む)/発現率	159 (99.4%)	基本語		基本語	
■副作用発現頻度（承認時）		ブドウ球菌性肺炎	1 (0.6%)	脳梗塞	1 (0.6%)
器官別大分類	症例数(発現率)	ヘルペス脳炎	1 (0.6%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (11.3%)
全身障害および投与局所様態	149 (93.1%)	水痘	1 (0.6%)	咳嗽	7 (4.4%)
発熱	145 (90.6%)	髄膜炎	1 (0.6%)	呼吸困難	3 (1.9%)
熱感	120 (75.0%)	性器カンジダ症	1 (0.6%)	鼻出血	3 (1.9%)
脱力	71 (44.4%)	副鼻腔炎	1 (0.6%)	呼吸不全（新生児を除く）	2 (1.3%)
悪寒	26 (16.3%)	蜂巣炎	1 (0.6%)	喉頭浮腫	2 (1.3%)
倦怠感	7 (4.4%)	緑膿菌感染	1 (0.6%)	鼻閉	2 (1.3%)
胸痛	5 (3.1%)	膀胱炎	1 (0.6%)	嘔声	2 (1.3%)
疼痛	3 (1.9%)	神経系障害	73 (45.6%)	過換気	1 (0.6%)
下肢浮腫	2 (1.3%)	頭痛	63 (39.4%)	呼吸障害	1 (0.6%)
胸部圧迫感	2 (1.3%)	浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	18 (11.3%)	肺出血	1 (0.6%)
胸部不快感	2 (1.3%)	感覚減退	8 (5.0%)	肺胞出血	1 (0.6%)
口渇	1 (0.6%)	痙攣	4 (2.5%)	喘息	1 (0.6%)
疾患再発	1 (0.6%)	振戦	3 (1.9%)	喘鳴	1 (0.6%)
注射部位疼痛	1 (0.6%)	意識レベルの低下	2 (1.3%)	耳および迷路障害	12 (7.5%)
不快感	1 (0.6%)	くも膜下出血	1 (0.6%)	耳鳴	12 (7.5%)
浮腫	1 (0.6%)	感覚障害	1 (0.6%)	腎および尿路障害	8 (5.0%)
薬効欠如	1 (0.6%)	傾眠	1 (0.6%)	出血性膀胱炎	4 (2.5%)
冷感	1 (0.6%)	口の錯感覚	1 (0.6%)	腎不全	2 (1.3%)
胃腸障害	88 (55.0%)	錯感覚	1 (0.6%)	乏尿	2 (1.3%)
悪心	60 (37.5%)	神経炎	1 (0.6%)	無尿	1 (0.6%)
嘔吐	56 (35.0%)	皮膚および皮下組織障害	70 (43.8%)	血液およびリンパ系障害	7 (4.4%)
下痢	46 (28.8%)	そう痒症	53 (33.1%)	骨髄抑制	2 (1.3%)
腹痛	9 (5.6%)	皮膚炎	50 (31.3%)	好中球減少症	1 (0.6%)
咽喉頭疼痛	5 (3.1%)	紅斑	6 (3.8%)	播種性血管内凝固	1 (0.6%)
メレナ	3 (1.9%)	顔面浮腫	3 (1.9%)	白血球減少症	1 (0.6%)
口内炎	3 (1.9%)	蕁麻疹	3 (1.9%)	汎血球減少症	1 (0.6%)
嘔気	3 (1.9%)	ざ瘡	1 (0.6%)	溶血性貧血	1 (0.6%)
上腹部痛	2 (1.3%)	剥脱性皮膚炎	1 (0.6%)	免疫系障害	6 (3.8%)
腹部膨満	2 (1.3%)	冷湿	1 (0.6%)	免疫複合体型過敏症	4 (2.5%)
しゃっくり	1 (0.6%)	心臓障害	48 (30.0%)	アナフィラキシー反応	1 (0.6%)
胃腸出血	1 (0.6%)	動悸	40 (25.0%)	移植片対宿主病	1 (0.6%)
咽頭浮腫	1 (0.6%)	頻脈	5 (3.1%)	肝胆道系障害	5 (3.1%)
口腔内痛	1 (0.6%)	心筋症	2 (1.3%)	肝機能異常	3 (1.9%)
口唇障害	1 (0.6%)	心不全	2 (1.3%)	低蛋白血症	2 (1.3%)
歯痛	1 (0.6%)	肺水腫	2 (1.3%)	眼障害	4 (2.5%)
消化不良	1 (0.6%)	うっ血性心不全	1 (0.6%)	眼充血	3 (1.9%)
腹水	1 (0.6%)	狭心症	1 (0.6%)	結膜出血	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)	心室性期外収縮	1 (0.6%)	精神障害	3 (1.9%)
感染症および寄生虫症	76 (47.5%)	心膜炎	1 (0.6%)	錯乱	1 (0.6%)
敗血症	20 (12.5%)	洞性頻脈	1 (0.6%)	神経過敏	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス感染	17 (10.6%)	不整脈	1 (0.6%)	不快気分	1 (0.6%)
感染	14 (8.8%)	房室ブロック	1 (0.6%)	代謝および栄養障害	3 (1.9%)
肺炎	9 (5.6%)	筋骨格系および結合組織障害	46 (28.8%)	低カリウム血症	2 (1.3%)
間質性肺炎	6 (3.8%)	関節痛	36 (22.5%)	低カルシウム血症	1 (0.6%)
帯状疱疹	6 (3.8%)	筋硬直	17 (10.6%)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3%)
サイトメガロウイルス性肺炎	4 (2.5%)	筋痛	8 (5.0%)	偽リンパ腫	2 (1.3%)
単純ヘルペス	4 (2.5%)	四肢痛	5 (3.1%)	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス性腸炎	3 (1.9%)	横紋筋融解	1 (0.6%)	前立腺炎	1 (0.6%)
アスペルギルス性肺炎	2 (1.3%)	関節硬直	1 (0.6%)		
アデノウイルス感染	2 (1.3%)	筋痙攣	1 (0.6%)		
ヘルペスウイルス感染	2 (1.3%)	腫脹	1 (0.6%)		
ヘルペス性口内炎	2 (1.3%)	末梢腫脹	1 (0.6%)		
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性敗血症	2 (1.3%)	血管障害	18 (11.3%)		
咽頭炎	2 (1.3%)	潮紅	5 (3.1%)		
アスペルギルス症	1 (0.6%)	脳出血	5 (3.1%)		
ウイルス性脳炎	1 (0.6%)	点状出血	3 (1.9%)		
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.6%)	高血圧	2 (1.3%)		
セラチア感染	1 (0.6%)	末梢冷感	2 (1.3%)		
		血腫	1 (0.6%)		
		静脈炎	1 (0.6%)		
		蒼白	1 (0.6%)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

■臨床検査値異常（承認時）

臨床検査値異常	症例数(発現率)	臨床検査値異常	症例数(発現率)
臨床検査	150 (93.8%)	臨床検査	150 (93.8%)
白血球数減少	120 (75.0%)	血中尿素減少	7 (4.4%)
C-反応性蛋白増加	113 (70.6%)	尿中ブドウ糖陽性	7 (4.4%)
白血球百分率異常	103 (64.4%)	血中クレアチニン異常	6 (3.8%)
リンパ球百分率減少	93 (58.1%)	血中リン減少	6 (3.8%)
好中球数減少	87 (54.4%)	血中免疫グロブリンG増加	6 (3.8%)
血小板数減少	77 (48.1%)	血中免疫グロブリンM増加	6 (3.8%)
CD4リンパ球減少	76 (47.5%)	CD4/CD8比	5 (3.1%)
CD4/CD8比減少	65 (40.6%)	プロトロンビン時間短縮	5 (3.1%)
血清総蛋白減少	53 (33.1%)	リンパ球百分率増加	5 (3.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	50 (31.3%)	血圧上昇	5 (3.1%)
Tリンパ球数減少	44 (27.5%)	血中アルカリホスファターゼ減少	5 (3.1%)
ヘマトクリット減少	44 (27.5%)	血中フィブリノゲン減少	5 (3.1%)
単球数異常	44 (27.5%)	血中尿素異常	5 (3.1%)
ヘモグロビン減少	43 (26.9%)	網状赤血球数異常	5 (3.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	43 (26.9%)	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (2.5%)
赤血球数減少	43 (26.9%)	血中カリウム異常	4 (2.5%)
CD8リンパ球	42 (26.3%)	血中カリウム増加	4 (2.5%)
リンパ球幼若化試験	41 (25.6%)	血中塩化物減少	4 (2.5%)
網状赤血球数減少	35 (21.9%)	血中免疫グロブリンA増加	4 (2.5%)
Bリンパ球数減少	31 (19.4%)	総鉄結合能減少	4 (2.5%)
血中尿酸減少	31 (19.4%)	アルブミン・グロブリン比減少	3 (1.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (18.8%)	血中コレステロール減少	3 (1.9%)
網状赤血球数増加	27 (16.9%)	血中トリグリセリド減少	3 (1.9%)
単球百分率減少	26 (16.3%)	血中尿酸増加	3 (1.9%)
CD8リンパ球増加	24 (15.0%)	平均赤血球容積減少	3 (1.9%)
単球百分率増加	24 (15.0%)	アルブミン・グロブリン比増加	2 (1.3%)
平均赤血球ヘモグロビン増加	24 (15.0%)	α2グロブリン減少	2 (1.3%)
血中カルシウム減少	23 (14.4%)	血中カルシウム増加	2 (1.3%)
血中クレアチニン減少	22 (13.8%)	血中クレアチニン増加	2 (1.3%)
平均赤血球容積増加	21 (13.1%)	血中コレステロール異常	2 (1.3%)
血中カリウム減少	20 (12.5%)	血中乳酸脱水素酵素減少	2 (1.3%)
好塩基球百分率増加	20 (12.5%)	抗血小板抗体	2 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (11.9%)	総蛋白増加	2 (1.3%)
血中コレステロール増加	18 (11.3%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.6%)
血中尿素増加	17 (10.6%)	α1グロブリン減少	1 (0.6%)
血中アルブミン減少	14 (8.8%)	胸部X線異常	1 (0.6%)
血中トリグリセリド増加	14 (8.8%)	血圧低下	1 (0.6%)
血中鉄増加	13 (8.1%)	血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.6%)
好酸球百分率増加	13 (8.1%)	血中アルブミン増加	1 (0.6%)
α1グロブリン増加	12 (7.5%)	血中ナトリウム増加	1 (0.6%)
尿中蛋白陽性	12 (7.5%)	血中フィブリノゲン異常	1 (0.6%)
βグロブリン異常	11 (6.9%)	血中塩化物異常	1 (0.6%)
γグロブリン異常	11 (6.9%)	血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	11 (6.9%)	血中免疫グロブリンG異常	1 (0.6%)
血中ビリルビン増加	11 (6.9%)	血中免疫グロブリンM減少	1 (0.6%)
α2グロブリン増加	10 (6.3%)	血便	1 (0.6%)
尿中ウロビリリン陽性	10 (6.3%)	好中球数増加	1 (0.6%)
血中免疫グロブリンA減少	9 (5.6%)	最低血圧上昇	1 (0.6%)
尿潜血陽性	9 (5.6%)	心拍数増加	1 (0.6%)
血中免疫グロブリンG減少	8 (5.0%)	腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.6%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	8 (5.0%)	体重増加	1 (0.6%)
抱合ビリルビン増加	8 (5.0%)	白血球数増加	1 (0.6%)
プロトロンビン時間延長	7 (4.4%)	分裂赤血球陽性	1 (0.6%)
血中ナトリウム減少	7 (4.4%)	平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1 (0.6%)
血中フィブリノゲン増加	7 (4.4%)		
血中リン増加	7 (4.4%)		
血中塩化物増加	7 (4.4%)		
血中尿酸異常	7 (4.4%)		

注)：(%)は例数に対する割合。

*1：安全性評価対象症例は〈臨床試験〉の項目で紹介した3試験の統合集計で、「造血幹細胞移植の前治療」の承認外用法・用量(3.75mg/kg/日)の6例及び承認外効能・効果である造血幹細胞移植後の慢性GVHD治療に関する1例を含む。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 腎移植後の急性拒絶反応の治療（海外臨床試験、国内臨床研究）

表VIII-2. 項目別副作用発現頻度一覧

○海外臨床試験（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

安全性評価対象症例	82例	器官別大分類	症例数(発現率)	器官別大分類	症例数(発現率)
副作用発現総症例数(臨床検査値異常を含む)/発現率	82 (100.0%)	基本語		基本語	
■副作用発現頻度		便秘	14 (17.1%)	高リン酸塩血症	2 (2.4%)
器官別大分類	症例数(発現率)	消化不良	12 (14.6%)	酵素異常	1 (1.2%)
基本語		嘔吐	12 (14.6%)	耐糖能低下	1 (1.2%)
全身性	75 (91.5%)	下痢	7 (8.5%)	低ナトリウム血症	1 (1.2%)
悪寒	40 (48.8%)	鼓腸	7 (8.5%)	乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2%)
疼痛	38 (46.3%)	肝機能検査異常	5 (6.1%)	非蛋白窒素増加	1 (1.2%)
腹痛	31 (37.8%)	食欲不振	3 (3.7%)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)
無力症	22 (26.8%)	食道炎	3 (3.7%)	体重減少	1 (1.2%)
発熱	20 (24.4%)	口腔モニリア症	3 (3.7%)	筋骨格系	25 (30.5%)
頭痛	15 (18.3%)	異常便	2 (2.4%)	関節痛	10 (12.2%)
感染	14 (17.1%)	胃腸出血	2 (2.4%)	筋肉痛	8 (9.8%)
倦怠感	11 (13.4%)	歯肉炎	2 (2.4%)	下肢痙攣	5 (6.1%)
背部痛	9 (11.0%)	十二指腸炎	1 (1.2%)	筋無力症	4 (4.9%)
胸痛	5 (6.1%)	おくび	1 (1.2%)	筋萎縮	1 (1.2%)
過量投与	5 (6.1%)	胃炎	1 (1.2%)	ミオパチー	1 (1.2%)
腹部腫脹	4 (4.9%)	胃腸障害	1 (1.2%)	骨粗しょう症	1 (1.2%)
頸部痛	4 (4.9%)	歯肉出血	1 (1.2%)	神経系	38 (46.3%)
全身性浮腫	3 (3.7%)	出血性胃炎	1 (1.2%)	不眠症	16 (19.5%)
耐性上昇	3 (3.7%)	肝炎	1 (1.2%)	不安	9 (11.0%)
膿瘍	2 (2.4%)	メラナ	1 (1.2%)	うつ病	5 (6.1%)
嚢胞	2 (2.4%)	悪心及び嘔吐	1 (1.2%)	振戦	5 (6.1%)
インフルエンザ症候群	2 (2.4%)	膝炎	1 (1.2%)	筋緊張亢進	4 (4.9%)
注射部位炎症	2 (2.4%)	直腸出血	1 (1.2%)	浮動性めまい	3 (3.7%)
骨盤痛	2 (2.4%)	胃潰瘍	1 (1.2%)	情動不安定	3 (3.7%)
敗血症	2 (2.4%)	胃潰瘍出血	1 (1.2%)	傾眠	3 (3.7%)
血清病	2 (2.4%)	内分泌系	2 (2.4%)	錯乱	2 (2.4%)
事故による外傷	1 (1.2%)	クッシング症候群	2 (2.4%)	錯感覚	2 (2.4%)
腹水	1 (1.2%)	血液およびリンパ系	53 (64.6%)	激越	1 (1.2%)
悪液質	1 (1.2%)	白血球減少症	32 (39.0%)	痙攣	1 (1.2%)
蜂巣炎	1 (1.2%)	血小板減少症	22 (26.8%)	幻覚	1 (1.2%)
死亡	1 (1.2%)	貧血	19 (23.2%)	神経過敏	1 (1.2%)
顔面浮腫	1 (1.2%)	白血球増加症	16 (19.5%)	神経痛	1 (1.2%)
腹膜腔出血	1 (1.2%)	斑状出血	3 (3.7%)	精神病	1 (1.2%)
ヘルニア	1 (1.2%)	赤血球異常	2 (2.4%)	睡眠障害	1 (1.2%)
注射部位膿瘍	1 (1.2%)	凝固障害	1 (1.2%)	思考異常	1 (1.2%)
酸素飽和度低下	1 (1.2%)	血液量増加症	1 (1.2%)	回転性めまい	1 (1.2%)
後腹膜出血	1 (1.2%)	低色素性貧血	1 (1.2%)	呼吸器系	40 (48.8%)
心血管系	47 (57.3%)	循環血液量低下	1 (1.2%)	肺障害	13 (15.9%)
高血圧	30 (36.6%)	リンパ節症	1 (1.2%)	咳嗽増加	9 (11.0%)
頻脈	12 (14.6%)	リンパ増殖性疾患	1 (1.2%)	喘息	5 (6.1%)
低血圧	4 (4.9%)	骨髄抑制	1 (1.2%)	呼吸困難	5 (6.1%)
動悸	3 (3.7%)	単球増加症	1 (1.2%)	肺機能低下	5 (6.1%)
末梢血管障害	3 (3.7%)	汎血球減少症	1 (1.2%)	咽頭炎	5 (6.1%)
心筋症	2 (2.4%)	代謝および栄養	72 (87.8%)	鼻炎	5 (6.1%)
心血管障害	2 (2.4%)	末梢性浮腫	28 (34.1%)	副鼻腔炎	5 (6.1%)
心電図異常	2 (2.4%)	高カリウム血症	22 (26.8%)	喀痰増加	5 (6.1%)
出血	2 (2.4%)	クレアチニン増加	15 (18.3%)	無気肺	3 (3.7%)
蒼白	2 (2.4%)	低カリウム血症	11 (13.4%)	過換気	3 (3.7%)
血管拡張	2 (2.4%)	アシドーシス	10 (12.2%)	肺炎	3 (3.7%)
大動脈狭窄	1 (1.2%)	高血糖	10 (12.2%)	無呼吸	2 (2.4%)
心房細動	1 (1.2%)	低リン酸血症	10 (12.2%)	喀血	2 (2.4%)
心房粗動	1 (1.2%)	浮腫	8 (9.8%)	嚥下性肺炎	1 (1.2%)
徐脈	1 (1.2%)	脱水	7 (8.5%)	気管支炎	1 (1.2%)
心拡大	1 (1.2%)	体重増加	7 (8.5%)	鼻出血	1 (1.2%)
脳虚血	1 (1.2%)	低マグネシウム血症	5 (6.1%)	肺水腫	1 (1.2%)
脳血管障害	1 (1.2%)	治療異常	4 (4.9%)	胸水	1 (1.2%)
冠動脈疾患	1 (1.2%)	高脂血症	4 (4.9%)	皮膚	23 (28.0%)
心不全	1 (1.2%)	高尿酸血症	3 (3.7%)	ざ瘡	10 (12.2%)
心筋梗塞	1 (1.2%)	低カルシウム血症	3 (3.7%)	そう痒症	3 (3.7%)
心膜炎	1 (1.2%)	低蛋白血症	3 (3.7%)	発疹	3 (3.7%)
消化器系	56 (68.3%)	アマラーゼ増加	2 (2.4%)	皮膚障害	3 (3.7%)
悪心	15 (18.3%)	高カルシウム血症	2 (2.4%)	発汗	3 (3.7%)
		高コロール血症	2 (2.4%)	男性型多毛症	2 (2.4%)
		高コレステロール血症	2 (2.4%)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

器官別大分類	症例数(発現率)
基本語	
皮膚乾燥	1 (1.2%)
単純ヘルペス	1 (1.2%)
皮膚小結節	1 (1.2%)
蕁麻疹	1 (1.2%)
特殊感覚	12 (14.6%)
弱視	5 (6.1%)
中耳炎	2 (2.4%)
耳鳴	2 (2.4%)
視覚異常	1 (1.2%)
耳痛	1 (1.2%)
眼の障害	1 (1.2%)
羞明	1 (1.2%)
屈折障害	1 (1.2%)
視野欠損	1 (1.2%)
泌尿生殖器系	20 (24.4%)
血尿	7 (8.5%)
アルブミン尿	3 (3.7%)
腎臓痛	2 (2.4%)
急性腎不全	1 (1.2%)
乳房新生物	1 (1.2%)
膀胱炎	1 (1.2%)
排尿困難	1 (1.2%)
精巣上体炎	1 (1.2%)
水腎症	1 (1.2%)
インポテンス	1 (1.2%)
腎不全	1 (1.2%)
腎機能異常	1 (1.2%)
腎盂腎炎	1 (1.2%)
精巣疾患	1 (1.2%)
尿路感染	1 (1.2%)
排尿障害	1 (1.2%)
尿異常	1 (1.2%)
子宮障害	1 (1.2%)
膣炎	1 (1.2%)
その他	1 (1.2%)
他に特定されない有害事象	1 (1.2%)

器官別分類は COSTART 分類を翻訳し表記した。
基本語は COSTART 用語を MedDRA/J ver. 13.1
に変換して表記した。

表Ⅷ－３．項目別副作用発現頻度一覧<参考>

○国内臨床研究（腎移植後の急性拒絶反応の治療）

安全性評価対象症例*2	7例
副作用発現総症例数（臨床検査値異常を含む）	7

■副作用発現頻度

器官別大分類	症例数
基本語	
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
ポリオ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

MedDRA/J ver. 13.1

*2：2010年10月31日中間集計時点

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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 [＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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。]
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に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を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (2) 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。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。〔「8-(2)-(1)重大な副作用1)」の項参照〕

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明^{注)}）、アナフィラキシー（0.4%）…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので観察を十分に行い、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。

注) 国内における承認時までの臨床試験及び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で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(3) その他の副作用

過敏症^{注1)}

10～40%未満：発疹、そう痒症

10%未満：筋痛、紅斑、血清病^{注3)}

注1) 副腎皮質ホルモ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。

発現頻度は、国内における承認時までの臨床試験及び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の結果をあわせて算出した。

9. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

高齢者では一般に生理機能が低下していることから、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう記載した。

初回承認時までの国内臨床試験における高齢者使用例

再生不良性貧血では3例（67～72歳）にいずれも3.75mg/kg/日が投与された。有効性解析対象2例（72歳と67歳）のうち1例は有効であったものの、他の1例は肺炎により死亡した。安全性解析対象のみの1例は投与早期に発熱と悪寒を認め、白血球が減少し、敗血症性ショックのおそれがあったため、3日目で投与を中止している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

<解説>

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。

<参考>胎盤通過性（動物データ）

一般に、IgG は胎盤を通過することが知られており、その移行過程には胎盤等の組織に存在する Fc レセプターが関与すると考えられている。ウサギ IgG である本剤は異種たん白であるものの、ヒト Fc レセプターと結合性を示すことが知られており、本剤もヒトの胎盤を通過する可能性があると考えられる。なお、生殖試験は実施していない。

- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないため、授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。
- (2) 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：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕
- (3) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。〔肺及び脾移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。〕

<解説>

初回承認時までの国内臨床試験では、安全性評価対象160例中53例の小児（15歳未満）に成人と同じ用法及び用量で本剤が投与された。しかし、小児への投与例は限られており、有効性・安全性が確立していないことから、小児に投与する場合は慎重に投与すること。

また、腎移植後の急性拒絶反応の治療に対し本剤が投与された小児での有効性及び安全性について、国内外の市販後データでは、他の適応症において、成人と大きく異なるような事象の報告は認められていないものの、一般に小児では CMV 及び EBV 陰性例が多いことから、移植後に EBV に初感染することによる PTLD の発症リスクが高いこと、CMV 感染症発現リスクが高いこと等が報告されている^{7,8)}。さらに、肺移植及び脾移植に対する使用経験はなく、腎移植、肝移植、心移植及び小腸移植に対する小児への使用経験も極めて限られており十分な情報がないことから、感染症等などの有害事象の発現に注意しながら慎重に投与すること。

初回承認時までの国内臨床試験（小児例の有効性・安全性）

再生不良性貧血の有効性解析対象のうち、小児（15歳未満）が3例含まれたが、最終評価時点（6ヵ月）で「有効」以上の症例は認められなかった。「造血幹細胞移植の前治療」における小児症例の生着率（移植0～100日に生着した症例の割合）は91.2%（31/34例）、急性GVHD治療の小児症例の有効率（「有効」以上の割合）は87.5%（7/8例）であった。

また、症例は限られているが、小児と成人間で有害事象及び副作用に関して特異的な傾向は

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

認められなかった。しかし、小児の使用経験は上記のように少なく、有効性・安全性は確立していない。

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。

<解説>

本剤はヒト胸腺細胞をウサギに免疫して得られたグロブリンであるため、ウサギ抗体を用いてイムノアッセイを行う際の検査結果に影響を及ぼす可能性があることから注意喚起した。

13. 過量投与

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。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。

<参考>

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おそれがあるため、過量投与が疑われる場合には、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とともに、必要に応じて無菌管理を考慮し、血液検査を頻回に行うなど患者の状態を十分観察するよう注意喚起した。

14. 適用上の注意

(1) 調製時

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に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。

2) 希釈

- ①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に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。
- ②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、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。
- ③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。

(2) 投与時

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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。
- 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。
- 3) 注入後に残った残液は廃棄すること。

<解説>

(1)

- 1) ①本剤はたん白製剤であるため、急激に振盪溶解することにより泡立ち、表示の投与量が正確に投与できないおそれがある。本剤を溶解する時には、日局注射用水でを緩徐に加え、急激な振盪溶解は避け、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こと。
 - ②本剤はたん白製剤であるため、日局注射用水で溶解した際に、溶解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、異常な混濁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ことから、溶解後は速やかに使用し、使用後の残液は破棄すること。
- 2) ①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に本剤を投与した臨床試験において、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈したことから記載した。
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に本剤を投与するにあたっては、希釈は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のみを用いること。また、その他の希釈液は用いないこと。
 - ②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、希釈は50mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液のみを用いること。また、その他の希釈液は用いないこと。

<注意>

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に本剤を投与する場合と、臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する場合の本剤の希釈方法が異なるため注意すること。

腎移植後の急性拒絶反応が発症した場合、他の効能・効果と異なり、腎機能の低下による体内水分量の増加が認められる。本剤投与によるさらなる水分量増加を避けるため、投与容量を1バイアルあたり生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈することとしている。肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植においては腎移植と同様の希釈方法としている。

- ③本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈した後の安定性試験を実施しているが（「IV-6. 溶解後の安定性」の項参照）、その他の製剤との配合変化試験を実施していない。したがって、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。

(2)

- 1) 本剤を急速に注射すると、**infusion associated reaction**（サイトカイン放出症候群を含む）を惹起して、発熱、悪寒、頭痛等があらわれやすくなる。また、アナフィラキシー・ショックのリスクも高まると考えられる。したがって、本剤は6時間以上かけて緩徐に投与するこ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

と。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

- 2) 本剤を点滴静注する際には、点滴セットにポアサイズ0.2 μ m のインラインフィルターを使用すること。
- 3) 本剤には防腐剤が含まれていない。細菌感染のおそれがあるため、使用後に残った溶解液は破棄すること。

15. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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。

<解説>

- (1) カニクイザル〔雌雄、各 n=3（回復投与各 n=2）〕に本剤20mg/kg/日を2週間反復静脈内投与したところ、体重減少及び摂餌量の低下が認められ、血液学的検査では、重度のリンパ球数減少を伴う白血球数の減少が認められた。また、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）が減少し、血小板数の減少、未分化細胞が出現したが、これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。
なお、投与期間中2例、回復期間中1例の死亡が認められ、死因は感染症、敗血症及び感染症による切迫安楽死であると考えられた。
- (2) 海外市販後の自発報告において、本剤を5日間投与した後、6週間後に核酸増幅検査で B 型肝炎ウイルス（HBV）が陽性であった1例が報告されている。しかし、血液製剤投与歴やドナーの HBV 感染の有無、HBV 感染リスク要因に関する情報など患者背景に関する情報が不足していたことから、十分に因果関係は評価できていない。なお、同一ロット製剤を使用した他の症例では HBV 感染は報告されていない。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

表Ⅹ-1

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量・投与期間	試験結果
中枢神経系				
一般症状・行動	カニクイザル (雄、n=3)	静脈内	2、20mg/kg 単回	20mg/kg 群において投与開始2時間後からうずくまり状態が観察された。
自発運動量				影響は認められなかった。
体温				2mg/kg 群においては投与開始2時間後から上昇し、投与終了2時間後まで高値を維持した。 20mg/kg 群においても同時期に上昇し始め、観察期間終了時（投与終了8時間後）においても高値を示した。
心血管系				
心拍数	カニクイザル (雄、n=3)	静脈内	2、20mg/kg 単回	2mg/kg においては投与開始2時間後から投与終了2時間後まで軽度増加した。 20mg/kg 群においては投与開始1時間後から増加し、観察期間終了時（投与終了8時間後）においても高い傾向がみられた。
血圧				20mg/kg 群において、収縮期血圧は投与終了5時間後、拡張期血圧は投与開始1時間後から観察期間終了時（投与終了8時間後）まで高値を示した。
心電図				心電図波形に異常は認められなかった。
呼吸器系				
呼吸運動	カニクイザル (雄、n=3)	静脈内	2、20mg/kg 単回	2mg/kg 群においては投与開始2時間後から投与終了2時間後まで呼吸数が軽度増加したが、投与終了5時間後には対照群とほぼ同様に推移した。 20mg/kg 群においては投与開始1時間後から観察期間終了時（投与終了8時間後）まで高値を示した。
その他				
ヒト線維芽細胞に対する作用	ヒト線維芽細胞	<i>in vitro</i>	0.031～1 mg/mL	細胞毒性は示さなかった。
血小板に対する作用	マウス (雄、n=10)	皮下	2.5mg 2日間	本剤に関連した血小板減少による出血は認められなかった。
腎臓に対する作用	ラット (雄、n=3)	静脈内	25mg/kg 単回	本剤の糸球体基底膜への結合性は認められなかった。
赤血球に対する作用	ヒト赤血球	<i>in vitro</i>	0.05～3.3mg/mL	3.3mg/mL の濃度で一部（2/17ロット）に溶血が認められたが、他に溶血は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

特になし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅷ-2

動物種 (n)	投与経路	投与量・投与期間	試験結果
カニクイザル (雄、n=3)	静脈内	2、20mg/kg 単回	死亡例は認められず、致死量は>20mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅷ-3. 2週間静脈内投与及び4週間回復試験

動物種 (n)	投与経路	投与量・投与期間	試験結果
カニクイザル 〔雄雌、各 n=3 (回復投与各 n=2)〕	静脈内	20mg/kg/日 2週間・4週間回復	体重減少及び摂餌量の低下が認められ、血液学的検査では、重度のリンパ球数減少を伴う白血球数の減少が認められた。また、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン）が減少し、血小板数の減少、未分化細胞が出現したが、これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。投与期間中2例、回復期間中1例の死亡が認められ、死因は感染症、敗血症あるいは切迫安楽死であると考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激試験

1. ウサギ (n=6) に本剤5mg/kg/日を5日間静脈内投与したところ、一過性の軽度の紅斑及び血液漏出が観察されたが、可逆的であった。
2. ウサギ (n=6) 静脈周囲に本剤0.45mg を単回投与したところ、血腫及び血液漏出が観察され、病理組織学的検査において軽度のうっ血がみられたが、可逆的であった。

抗原性試験

抗原性試験は実施していない。

なお、皮膚又は心臓移植カニクイザル (n=16) 2週間間歇静脈内投与試験において、本剤5mg/kg/日を移植後13日まで7回間歇投与 (移植-1、0、3、5、8、10、13日) し、抗サイモグロブリン抗体濃度を ELISA 法で測定したところ、投与9日目に抗サイモグロブリン抗体が検出された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

ヒト組織における交差反応性試験

ヒト組織切片を用いて酵素免疫染色法により本剤の交差反応性を検討した結果、いずれの組織においてもリンパ球以外の組織及び細胞とは結合せず、交差反応性は認められなかった。

生物学的免疫抑制剤に対する抗サイモグロブリン抗体の交差反応性試験

カニクイザル2週間反復静脈内投与試験の投与開始後4～5週間目に採取した血清を用い、抗サイモグロブリン抗体と他の生物学的免疫抑制剤である OKT3〔オルソクローン OKT[®]3（ムロモナブ-CD3）、マウス抗 CD3モノクローナル抗体：販売中止〕及びリンフォグロブリン[®]（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン：販売中止）、ゼットブリン[®]（抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン）との交差反応性について ELISA 法にて検討したところ、同じウサギ由来のゼットブリンとは強い交差反応性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サイモグロブリン®点滴静注用25mg 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
有効成分：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃で遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

「IV. 製剤に関する項目 3. 注射剤の調製法」の項参照。

5. 承認条件等

○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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

X. 管理的事項に関する項目

○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

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

本剤の適応症のうち、「中等症以上の再生不良性貧血」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」は希少疾病として指定されている。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画書」は公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html

6. 包装

1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム：クロロブチル

キャップ：アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同効薬：抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ゼットブリン点滴静注液100mg)[※]

※効能・効果：重症・中等症の再生不良性貧血

同種薬（免疫抑制剤）：シクロスポリン

タクロリムス水和物 など

9. 国際誕生年月日

1984年（昭和59年）4月16日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年（平成20年）7月16日

承認番号：22000AMY00004000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

2008年（平成20年）9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年（平成23年）4月22日

「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能又は効果追加

2014年（平成26年）9月19日

「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」の効能又は効果追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間：2008年（平成20年）7月16日～2018年（平成30年）7月15日

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*

* 「腎移植後の急性拒絶反応の治療」：2011年（平成23年）4月22日～

4年間：2014年（平成26年）9月19日～2018年（平成30年）9月18日

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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
サイモグロブリン点滴静注用25mg	118826402	6399423F1026	620008444

統一商品コード：199130069

JANコード：4987199130069

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

資料請求番号

<文献>

- 1) 中尾真二 他：臨床血液 **47**(1)：27-46, 2006 [THY0001]
- 2) Gaber A. O., et al. : Transplantation **66**(1) : 29-37, 1998 [THY0002]
- 3) Tsuge I., et al. : Curr. Ther. Res. **56**(7) : 671-677, 1995 [THY0003]
- 4) Regan J. F., et al. : Transpl. Immunol. **9**(1): 29-36, 2001 [THY0004]
- 5) Guttman R.D., et al. : Transplant. Proc. **29**(7A): 24S-26S, 1997 [THY0086]
- 6) Waggoner J., et al. : J. Heart Lung Transplant. **28**(4): 395-398, 2009 [THY0166]
- 7) Dharnidharka V. R., et al. : Transplantation **71**(8): 1065-1068, 2001 [THY0167]
- 8) Khositseth S., et al. : Transplantation **79**(8): 958-963, 2005 [THY0168]

<社内資料>

- *1) 再生不良性貧血 臨床成績 [THY-01]
- *2) 造血幹細胞移植の前治療 臨床成績 [THY-02]
- *3) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 臨床成績 [THY-03]
- *4) 腎移植後の急性拒絶反応の治療 国内臨床研究 [THY-04]
- *5) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療 国内使用実態調査 [THY-08]
- *6) ヒト T 細胞表面抗原親和性 [THY-05]
- *7) 効力薬理試験 [THY-06]
- *8) 再生不良性貧血患者での薬物動態 [THY-07]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

サイモグロブリンは、1984年4月にフランスで承認されて以来、欧米など世界70ヵ国以上で承認されている。（2014年3月現在）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

効能又は効果	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	<p>腎移植の場合</p> <p>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。</p> <p>肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合</p> <p>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。</p> <p>心移植の場合</p> <p>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。</p>

XII. 参考資料

XII-1. 外国における添付文書の概要

国名	米国	英国
会社名	Genzyme Corporation	Genzyme Europe B.V.
販売名	Thymoglobulin®	Thymoglobuline® 25mg powder for solution for infusion
剤形・規格	注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）、 25mg /バイアル	注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）、 25mg /バイアル
承認年	1998年	2008年
効能又は効果	他の免疫抑制剤との併用により、腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的として適用される。	臓器移植の免疫抑制 ①腎移植における移植片拒絶反応の予防 ②腎移植におけるステロイド抵抗性移植片拒絶反応の治療 ③心移植における移植片拒絶反応の予防 通常、本剤は他の免疫抑制剤と併用して用いられる。
用法及び用量	サイモグロブリンの推奨用量は、1.5mg/kg 体重/日の7～14日間連日投与である。推奨投与経路は、high-flow 静脈を用いる点滴静注であり、最初の点滴では最低6時間かけて、翌日以降は最低4時間かけて投与する。	サイモグロブリンは、high-flow 静脈から緩徐に点滴静注する。点滴速度を調整し、点滴総時間が少なくとも6時間以上となるように投与する。 ①1～1.5mg/kg/日を移植後3～9日間投与する（累積投与量3～13.5mg/kg）。 ②1.5mg/kg/日を7～14日間投与する（累積投与量10.5～21mg/kg）。 ③1～2.5mg/kg/日を移植後3～5日間投与する（累積投与量3～12.5mg/kg）。

(2013年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分類
FDA の分類： Pregnancy Category	C (2008年9月 添付文書)
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2012年8月 添付文書)

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII. 参考資料

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国の SPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2008年9月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of Thymoglobulin in pediatric patients has not been established in controlled trials. However, the dose, efficacy, and adverse event profile are not thought to be different from adults based on limited European studies and US compassionate use.
英国の SPC (2012年4月)	Posology and method of administration <i>Paediatric and elderly patients</i> The dosage recommendations in the paediatric population (infants, children and adolescents) and elderly patients are the same as for adults. There are no paediatric data for the treatment of graft rejection in renal transplantation.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。
- (2) 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：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕
- (3) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。〔肺及び膵移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。〕

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

