日本標準商品分類番号	876399

総合製品情報概要

生物由来製品/劇薬/処方箋医薬品[注)]

免疫抑制剤

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

サイモグロブリン®点滴静注用25mg

Thymoglobuline®　抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

薬価基準収載

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］

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

■開発の経緯 …… 3
■特徴 …… 4
■製品情報 …… 6
サイモグロブリン®を適正にご使用いただくために …… 15
■臨床成績 …… 17
・国内第Ⅱ相臨床試験：再生不良性貧血 …… 17
・国内第Ⅱ相臨床試験：造血幹細胞移植の前治療 …… 19
・国内第Ⅱ相臨床試験：
造血幹細胞移植後の急性GVHD治療 …… 21
・米国無作為化二重盲検多施設共同臨床検証試験（海外データ）：
腎移植後の急性拒絶反応の治療 …… 23
・国内臨床研究：腎移植後の急性拒絶反応の治療 …… 25
・国内使用実態調査（日本移植学会）：
肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 …… 27
・副作用（臨床検査値異常を含む） …… 30

日本標準商品分類番号	876399

生物由来製品/劇薬/処方箋医薬品[注)]

免疫抑制剤

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

サイモグロブリン®点滴静注用25mg

Thymoglobuline®　抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

薬価基準収載

■薬物動態 …… 34
吸収 …… 34
分布 …… 35
代謝･排泄 …… 35
■薬効薬理 …… 36
臨床薬理試験 …… 36
・ヒトにおけるT細胞への影響 …… 36
作用機序 …… 37
・作用機序 …… 37
非臨床試験 …… 38
・T細胞表面抗原親和性(*in vitro*) …… 38
・実験的同種皮膚移植 …… 39
・免疫抑制作用(*in vitro*) …… 39
■安全性薬理試験及び毒性試験 …… 40
安全性薬理試験 …… 40
・安全性薬理 …… 40
毒性試験 …… 41
・毒性試験 …… 41
・その他の特殊毒性 …… 41
■有効成分に関する理化学的知見 …… 42
■製剤学的事項 …… 43
製剤の安定性 …… 43
■取扱い上の注意 …… 44
■包装 …… 44
■関連情報 …… 44
■主要文献 …… 45
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 46

開発の経緯

サイモグロブリン®点滴静注用25mg(以下、サイモグロブリン)は、フランスのPasteur Mérieux社(現サノフィ株式会社)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[注1)]、移植片対宿主病(GVHD)の治療及び再生不良性貧血の治療」の効能又は効果で承認され、2003年2月に「造血幹細胞移植後の急性及び慢性GVHDの予防[注2)]」の効能又は効果が追加された。現在、サイモグロブリンは欧米など世界70カ国以上で承認されている(2014年9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月に「再生不良性貧血」、1994年7月に「骨髄移植におけるGVHDの治療」を予定効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。これらの効能又は効果に「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つの効能又は効果について、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月に「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」の効能又は効果で承認を取得した。

その後、2008年8月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(現サノフィ株式会社)が承継し、2008年11月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」の効能又は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、「下記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」の効能又は効果について、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月に一部変更承認を取得した。

注1)本邦の効能又は効果は「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」

注2)本邦の効能又は効果は「造血幹細胞移植の前治療」

日本における開発の経緯

1993年11月	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「再生不良性貧血」を予定効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受ける
1994年7月	「骨髄移植におけるGVHDの治療」を予定効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受ける 「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つの効能又は効果について、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
2008年7月	「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」の効能又は効果で承認を取得
2008年8月	製造販売承認をジェンザイム・ジャパン株式会社(現サノフィ株式会社)が承継
2008年9月	薬価収載
2008年11月	販売開始
2011年4月	「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の効能又は効果追加
2012年10月	製造販売承認をサノフィ株式会社が承継
2014年9月	「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」の効能又は効果追加

特　徴

1.サイモグロブリンは、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）です。

2.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す。
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します（*in vitro*）。（→P.37参照）

3.中等症以上の再生不良性貧血患者における輸血非依存の患者数は、投与前は1例（3.6%）、6ヵ月後は12例（46.2%）でした。（→P.17～18参照）

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）でした。（→P.19～20参照）

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、重症GVHDにも同様の効果が認められました。（→P.21～22参照）

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87.8%（72/82例）でした。（→P.23～24参照）

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）、膵移植が成人2/4例、小腸移植が7/8*回（成人6/6*回、小児1/2例）、肺移植が成人1/1例でした。（→P.27～29参照）

＊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

8.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、急性腎不全が報告されています。
主な副作用（40%以上）として、発熱、熱感、CRP増加が報告されています。
電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

T細胞とサイモグロブリン



「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

2026年3月改訂（第3版）

警　告

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。

禁　忌

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］

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

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

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））[1)]

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。

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 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。
下記の臓器移植後の 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/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。

重要な基本的注意

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]

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

相互作用

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。

副作用

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	頻度不明
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		貧血
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	高ビリルビン血症
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。

臨床検査結果に及ぼす影響

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。

過量投与

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。

適用上の注意

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〉

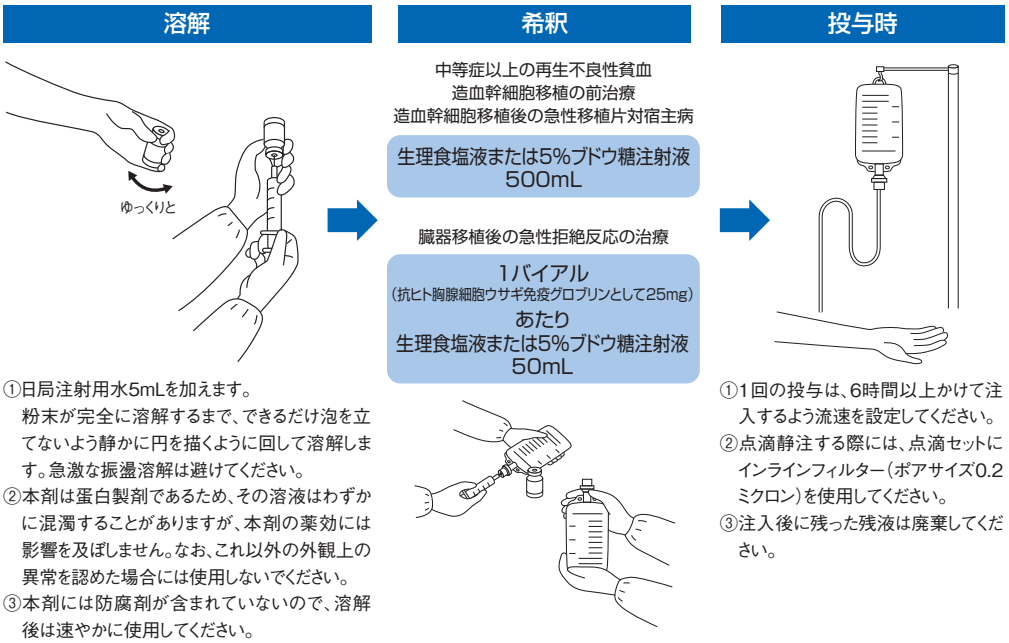
(3) 1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

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。



①日局注射用水5mLを加えます。
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します。急激な振盪溶解は避けてください。
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りますが、本剤の薬効には影響を及ぼしません。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でください。
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してください。

①1回の投与は、6時間以上かけて注入するよう流速を設定してください。
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)を使用してください。
③注入後に残った残液は廃棄してください。

その他の注意

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。

サイモグロブリン®を適正にご使用いただくために

1 投与を開始される前に<禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意>

1. 次の患者は禁忌です。

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]

2. 次の患者に投与する際は注意してください。詳細はP.9〜10をご参照ください。

- ●本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
- ●ウイルス感染症の患者
- ●細菌感染症の患者
- ●真菌感染症の患者
- ●薬物過敏症の既往歴のある患者
- ●アレルギー素因のある患者
- ●心疾患のある患者
- ●免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者
- ●急性腎障害の危険性の高い患者
- ●腎機能障害患者
- ●肝機能障害患者
- ●授乳婦
- ●小児等
- ●高齢者

2 投与を開始される前に<インフォームド・コンセント>

1. 患者又はその家族への事前の説明と同意取得の徹底をお願いします。

① 【警告】の項目に記載しているように、治療開始に先立ち、患者さん又はその家族の方に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。

② 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴をご確認ください。
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してください。

③ 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、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者さんに事前にご説明ください。
詳細は8.4、11.をご参照ください。

3 投与する際の注意(詳細はP.8、P.14 をご参照ください)

1. 投与方法(試験投与→本投与)

① 本剤の投与時には、アナフィラキシー等過敏症状の予知のため、あらかじめ試験投与を行ってください。

＜試験投与＞

本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解

→このうち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してください。

※詳細は7.をご参照ください。

※過敏症、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、頭痛等及び重度のinfusion reaction(サイトカイン放出症候群を含む)の軽減には、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱剤の前投与が有用であることが知られています。

② 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ください。

※ショック症状があらわれた場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な救急処置を行ってください。

③ 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)を使用してください。

④ 本剤の本投与時には、以下のとおり希釈し、6時間以上かけて緩徐に点滴静注してください。

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で希釈してください。

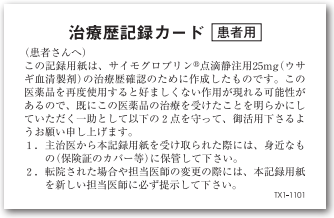
2) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈してください。

※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てください。

4 経過観察・副作用対策

1. 投与後、患者さんに「治療歴記録カード」をお渡しいただくようお願いします。

患者さんにウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識していただくために、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、同様の記録を患者さんにお渡しください。



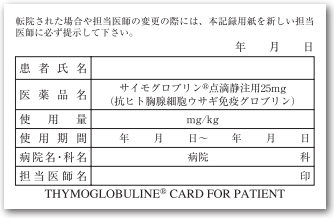
治療歴記録カード 患者用

(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ので、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

治療歴記録カード(患者用)表面



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

治療歴記録カード(患者用)裏面

2. 本剤は免疫抑制剤です。感染症の観察を十分に行い、適切な処置をお願いします。

※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ので、適切な治療を行ってください。

3. 重大な副作用として次のような症状が認められています。

・ ショック、アナフィラキシー、重度のinfusion 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

・ 類薬で、急性腎不全

「警告·禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6~14をご参照ください。

本剤は、対象となる患者数が極めて少ないことから「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」の承認に際し、第Ⅱ相臨床試験を行い審査·評価されました。
なお、第Ⅱ相臨床試験の用量に関しては、海外での使用状況および厚生省(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ました。

再生不良性貧血

国内第Ⅱ相臨床試験(PMCJ-4試験)

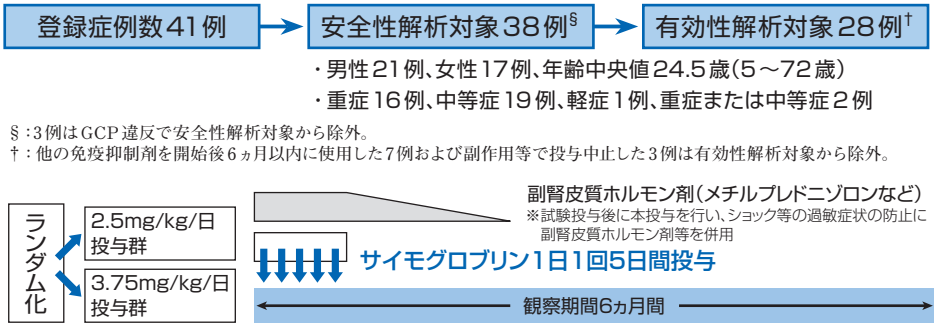
国内第Ⅱ相臨床試験(PMCJ-4試験)[2)]

● 試験概要

目　　的:中等症以上*の再生不良性貧血を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

対　　象:中等症以上*の再生不良性貧血41例[安全性解析対象38例、有効性解析対象28例]

方　　法:多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験。
2.5mg/kg/日投与群と3.75mg/kg/日投与群にランダムに割り付け、試験投与後、サイモグロブリンを1回12時間以上かけて5日間点滴静注した。



評 価 項 目:〈主要評価項目〉
有効性:厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による基準[3)]における有効率(有効以上)
〈副次評価項目〉
輸血量の推移、輸血の有無、安全性、薬物動態

解 析 計 画:〈主要評価項目〉
<効果判定>:厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による基準[3)]に基づき判定した。また、有効性はχ^2検定により行った。

<効果判定>:厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による基準[3)]に基づき判定

判定	評価基準
著効	グレードⅠ→Ⅲ グレードⅠ→ⅡあるいはⅡ→Ⅲであって、輸血なしでヘモグロビン(Hb)2g/dL以上増加
有効	グレードⅠ→ⅠあるいはⅡ→Ⅱであるが、輸血なしでHb 2g/dL以上増加
やや有効	グレードⅠ→ⅡあるいはⅡ→Ⅲであって、輸血なしでHb 2g/dL以上増加しない
無効	上記以外のもの

重症(グレードⅠ):骨髄が低形成で、顆粒球数<500/μL、血小板数<20,000/μL、網赤血球数<20,000/μLのうち少なくとも2項目を満たすもの。
中等症(グレードⅡ):顆粒球数<1,000/μL、血小板数<50,000/μL、網赤血球数<60,000/μLのうち少なくとも2項目を満たすもの(ただしグレードⅠに該当するものは除く)。
軽症(グレードⅢ):それ以外のもの

4. 効能又は効果(抜粋)　中等症以上*の再生不良性貧血
＊5. 効能又は効果に関連する注意　にある「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)による再生不良性貧血の重症度基準」(P.7)をご参照ください。
6. 用法及び用量(抜粋)　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。

2)承認時評価資料
3)高久史麿ほか:厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和60年度研究業績報告書, p69-78,1986

● 有効性

1. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による基準における有効率（主要評価項目）

2.5mg及び3.75mg/kg両投与群を合わせた6ヵ月後の最終有効率（「有効」以上）は、17.9%（5/28例）であった。また、判定不能[§]を除外して解析した有効率は38.5%（5/13例）であった。

再生不良性貧血における有効率

投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能[§]	有効率[†]
2.5mg/kg群（n＝15）	2（13.3%）	0	0	4（26.7%）	9（60.0%）	13.3%
3.75mg/kg群（n＝13）	1（ 7.7%）	2（15.4%）	1（7.7%）	3（23.1%）	6（46.2%）	23.1%
全体（n＝28）	3（10.7%）	2（ 7.1%）	1（3.6%）	7（25.0%）	15（53.6%）	17.9%

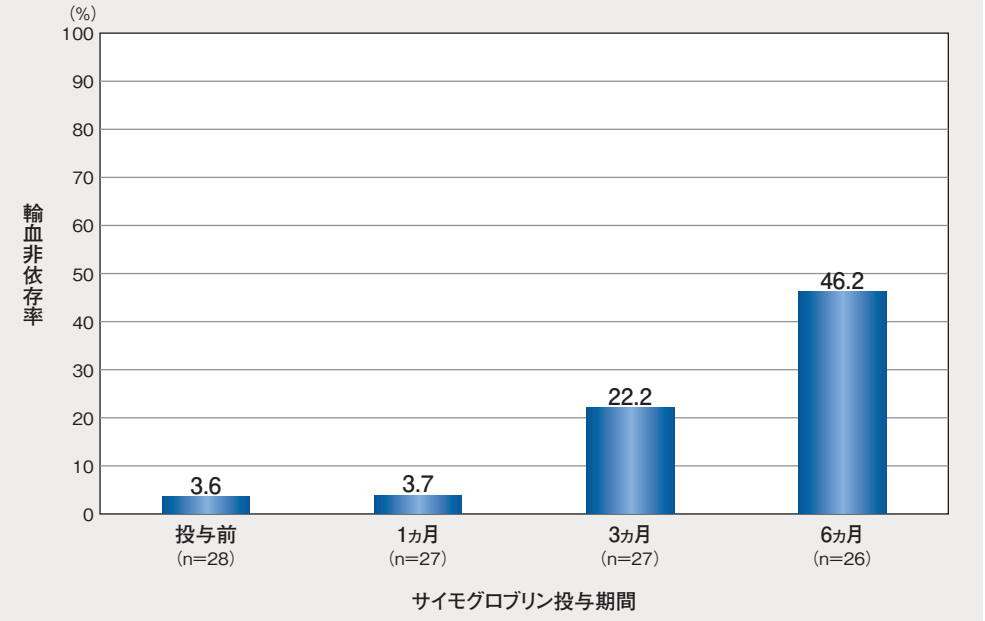
§：厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による効果判定基準で判定することが不可能と判断された症例で、多くは併用薬違反により判定不能とされた。

†：判定不能を含めて解析した「有効」以上の割合。なお、2.5mg/kg群と3.75mg/kg群で有効率に有意差は認められなかった（$p = 0.6389$、Pearsonのχ^2検定、名目上のp値）。

2. 輸血の有無:輸血非依存率（副次評価項目）

全血、赤血球、血小板のいずれかの輸血を1ヵ月以上実施しない状態（輸血非依存）にある患者数は、投与前は1例（3.6%）、6ヵ月後は12例（46.2%）であった。

サイモグロブリン投与後の輸血非依存率の推移



● 安全性（副次評価項目）

副作用及び臨床検査値異常の発現率は、2.5mg/kg群ではそれぞれ100%（19/19例）、94.7%（18/19例）、3.75mg/kg群ではそれぞれ100%（19/19例）、94.7%（18/19例）、全体ではそれぞれ100%（38/38例）、94.7%（36/38例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は発熱97.4%（37/38例）、熱感86.8%（33/38例）、白血球百分率数異常81.6%（31/38例）等であった。（詳細はP.30～32をご参照ください。）

主な重篤な副作用（臨床検査値異常を含む）は白血球数減少28例、好中球数減少26例、血小板数減少23例等であった。投与中止に至った副作用は悪寒、振戦が各1例であった。死亡に至った副作用は肺炎1例であった。

造血幹細胞移植の前治療

国内第Ⅱ相
臨床試験
PMCJ-4-1試験

国内第Ⅱ相臨床試験（PMCJ-4-1試験）[4)]

● 試験概要

目　　的：HLA適合非血縁者間及びHLA適合又は一座不一致血縁者間造血幹細胞移植患者を対象に有効性、安全性、薬物動態を検討する。

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造血幹細胞移植患者107例［安全性解析対象85例、有効性解析対象73例］

方　　法：多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験。
サイモグロブリンを造血幹細胞移植実施5日前より連続4日間、1日1回2.5mg/kgを1回6時間以上かけて点滴静注し、移植後100日目の生着率及び急性GVHD発症率を検討した。

※　試験投与後に本投与を行い、ショック等の過敏症状の防止に副腎皮質ホルモン剤等を併用
※※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。

登録症例数107例* → 安全性解析対象85例† → 有効性解析対象73例§

＊うち本剤投与例93例
†8例はGCP違反で安全性解析対象から除外
§12例は投与規定違反等により有効性解析対象から除外

・生着解析対象70例
・急性GVHD解析対象71例

安全性解析対象患者の背景

性別・年齢	男性39例、女性46例、年齢中央値16歳（0～49歳）
移植の種類	血縁者24例、非血縁者61例
HLA	HLA適合73例、不適合11例（A一座4例、B一座4例、DR一座3例）、不明1例
原疾患	再生不良性貧血23例、急性リンパ性白血病19例、急性骨髄性白血病13例 慢性骨髄性白血病15例、骨髄異形成症候群6例、その他9例

前処置としての併用療法（安全性解析対象）

CY+放射線照射	21例	L-PAM＋VP-16＋放射線照射	5例
CY＋Ara-C＋放射線照射	12例	BU＋L-PAM＋放射線照射	4例
VP-16＋Ara-C+放射線照射	8例	CY+ Ara-C	1例
CY+BU	8例	BU＋L-PAM	1例
CY＋BU＋放射線照射	7例	その他＋放射線照射	5例
CY	5例	その他	3例
CY＋VP-16＋放射線照射	5例		

GVHD予防としての併用療法（安全性解析対象）

CyA＋MTX	43例
CyA＋MTX＋ステロイド	33例
CyA＋ステロイド	5例
CyAのみ	1例
CyA＋MTX＋FK506	1例
MTX＋FK506	1例
なし	1例

CY：シクロホスファミド、Ara-C：シタラビン、L-PAM：メルファラン、VP-16：エトポシド、BU：ブスルファン、CyA：シクロスポリン、MTX：メトトレキサート、FK506：タクロリムス

評 価 項 目：〈主要評価項目〉
有効性（生着の有無、急性GVHD抑制効果）
〈副次評価項目〉
輸血量の推移、輸血の有無、安全性、薬物動態

解 析 計 画：〈主要評価項目〉
生着の判定
生　　着：原則として白血球数が1,000/μL以上
生着不全：移植後100日目まで生着が認められない場合、あるいは再移植を実施した場合
急性GVHD評価方法（Thomas分類）

急性GVHDの病期（ステージ）分類

病期（ステージ）	皮膚	肝	腸管（成人）	腸管（小児）*
+	斑状丘疹（体表の25%以下）	ビリルビン 2～3mg/dL	下痢 500～1,000mL/日	下痢 10～20mL/kg
++	斑状丘疹（体表の25～50%）	ビリルビン 3～6mg/dL	下痢 1,000～1,500mL/日	下痢 20～30mL/kg
+++	全身性紅斑症	ビリルビン 6～15mg/dL	下痢 1,500mL/日以上	下痢 30mL/kg以上
++++	全身性紅皮症（水疱形成、表皮剥離）	ビリルビン 15mg/dL以上	強度の腹痛（ときにイレウス）	

＊15歳未満

急性GVHDグレード分類

重症度（グレード）	皮膚	肝	腸管	日常生活動作
Ⅰ	+～++	−	−	良好
Ⅱ	+～+++	+	+	やや低下
Ⅲ	++～+++	++～++++	++～+++	著明に低下
Ⅳ	++～++++	++～++++	++～++++	完全に低下

4）承認時評価資料

● 有効性

1. 生着率（主要評価項目）

Day0～100における生着率は、81.4%（57/70例）であった。
また、生着後に拒絶された晩期生着不全を生着例と評価し、さらに判定不能例を集計から除外した場合の生着率は92.4%（61/66例）であった。

造血幹細胞移植の前治療における生着率

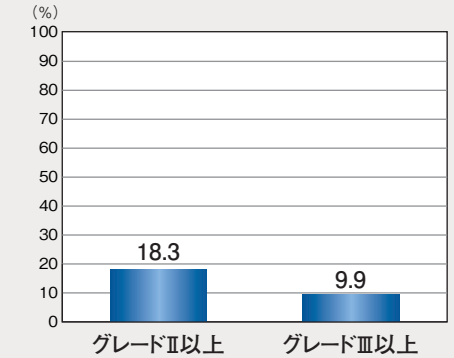
生着不全*	判定不能†	生着率（%）	
		判定不能・晩期生着不全を含む	晩期生着不全を生着、判定不能例を除外
		n＝70	n＝66
9（12.9%）	4（5.7%）	57（81.4%）	61（92.4%）

＊：4例は晩期生着不全　†：全例とも治験実施計画書から逸脱後、生着が認められたため、データ欠損（判定不能）と集計された。

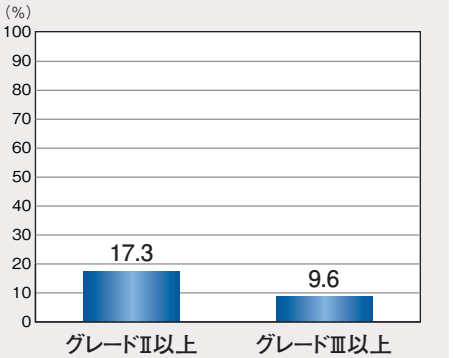
2. 急性GVHD（主要評価項目）

全症例のグレードⅡ以上、Ⅲ以上の急性GVHDの発症率はそれぞれ18.3%（13/71例）、9.9%（7/71例）であった。また、このうちHLA適合非血縁者間移植においても、グレードⅡ以上、Ⅲ以上の急性GVHD 発症率はそれぞれ17.3%（9/52例）、9.6%（5/52例）であった。

急性GVHD発症率（全体（n=71））



急性GVHD発症率（HLA適合非血縁者間移植（n=52））



● 安全性（副次評価項目）

副作用及び臨床検査値異常の発現率は、それぞれ100%（85/85例）、94.1%（80/85例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は発熱96.5%（82/85例）、熱感87.1%（74/85例）、白血球減少81.2%（69/85例）等であった。（詳細はP.30～32をご参照ください。）
主な重篤な副作用（臨床検査値異常を含む）は白血球数減少68例、好中球数減少41例、血小板数減少36例等であった。主な投与中止に至った副作用は悪寒4例、発熱3例、関節痛、呼吸困難、皮膚炎が各2例等であった。主な死亡に至った副作用はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌性敗血症2例であった。

4. 効能又は効果（抜粋） 造血幹細胞移植の前治療
6. 用法及び用量（抜粋） 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GVHD治療

国内第Ⅱ相
臨床試験
PMCJ-4-2試験

国内第Ⅱ相臨床試験（PMCJ-4-2試験）[5)]

● **試験概要**

目　　的：造血幹細胞移植後にグレードⅡ以上の急性移植片対宿主病（GVHD）を発症した患者を対象に、有効性、安全性を検討する。

対　　象：造血幹細胞移植後にグレードⅡ以上の急性移植片対宿主病（GVHD）を発症した患者36例［安全性解析対象30例、有効性解析対象24例］

方　　法：多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験。
2.5mg/kg/日投与群と3.75mg/kg/日投与群にランダムに割り付け、サイモグロブリンの各用量を1回6時間以上かけて5日間点滴静注した。
※試験投与後に本投与を行い、ショック等の過敏症状の防止に副腎皮質ホルモン剤等を併用

登録症例数36例* → 安全性解析対象30例† → 有効性解析対象24例§

＊うち本剤投与例31例
†1例はGCP違反で安全性解析対象から除外
§6例は投与規定違反等により有効性解析対象から除外
※本試験には、慢性GVHD[注)承認外効能又は効果]の4例を含む40例が登録された。

安全性解析対象患者の背景

性別・年齢		男性22例、女性8例、年齢中央値18歳（5～47歳）
前治療		メチルプレドニゾロン26例、シクロスポリン24例、タクロリムス10例
原疾患		再生不良性貧血1例、急性リンパ性白血病17例、急性骨髄性白血病6例、慢性白血病3例、その他3例
急性GVHD	グレード	グレードⅡ：3例（10%）、グレードⅢ：18例（60%）、グレードⅣ：9例（30%）
	発症までの日数	中央値14日（7～60日）
	投与開始までの日数	中央値15日（4～78日）

評 価 項 目：〈主要評価項目〉
有効性（急性GVHDに対する効果、重症急性GVHD（グレードⅢおよびⅣ）に対する効果）
〈副次評価項目〉
生存率、安全性

解 析 計 画：〈主要評価項目〉
急性GVHDに対する効果
Thomas分類に基づき急性GVHDの改善と判定した有効率（有効以上）
―判定基準―
Thomas分類に則り、ステージを4段階で判断し、そのステージの改善度に応じて判定した。
著効：2段階以上の改善、有効：1段階の改善、やや有効：同一段階での改善、無効：不変または症状悪化
〈副次評価項目〉
生存率については、Kaplan-Meier法により解析を行い、log-rank検定で評価した。

● **有効性**

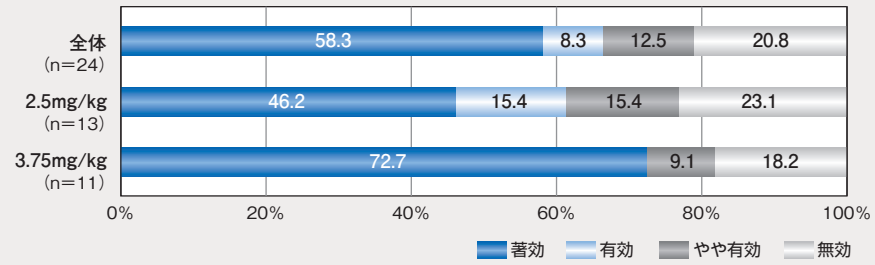
1. 急性GVHDに対する効果（主要評価項目）

有効性解析対象患者24例は全例ステロイド前治療（うちパルス療法21例）が行われていた。サイモグロブリンの効果について、Thomas分類に基づき急性GVHDの改善度を判定した結果、有効率（「有効」以上）は2.5mg/kg群が61.5%（8/13例）、3.75mg/kg群が72.7%（8/11例）であり、全体の有効率は66.7%（16/24例）であった。

4. 効能又は効果（抜粋） 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋） 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。
6. 用法及び用量（抜粋） 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。

5）承認時評価資料

急性GVHDに対する有効率



—参考：日本造血細胞移植学会(JSHCT)による判定—

JSHCTの急性GVHDの重症度分類に基づき判定した結果、有効率は2.5mg/kg群が53.8%(7/13例)、3.75mg/kg群が63.6%(7/11例)であった。

判定方法：造血細胞移植ガイドライン「急性GVHD(第1版)」
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02m_gvhd_ver01.pdf

2. 重症急性GVHD(グレードⅢおよびⅣ)に対する効果(主要評価項目)

急性GVHDがグレードⅢ及びⅣの重症例において63.6%(14/22例)に有効であった。

重症急性GVHDに対する有効率

急性GVHDグレード	投与群	症例数	臨床効果				
			著効	有効	やや有効	無効	有効症例数(%)
グレードⅢ	2.5mg/kg群	8	4	1	1	2	5/8
	3.75mg/kg群	7	5	0	1	1	5/7
	全体	15	9	1	2	3	10/15
グレードⅣ	2.5mg/kg群	5	2	1	1	1	3/5
	3.75mg/kg群	2	1	0	0	1	1/2
	全体	7	3	1	1	2	4/7
グレードⅢおよびⅣ	2.5mg/kg群	13	6	2	2	3	8/13
	3.75mg/kg群	9	6	0	1	2	6/9
	全体	22	12	2	3	5	14/22 (63.6%)

3. 生存率(副次評価項目)

Kaplan-Meier法により、治療後100日、180日目における生存率は、それぞれ2.5mg/kg群では23.1%(3/13例)、15.4%(2/13例)、3.75mg/kg群では72.7%(8/11例)、54.5%(6/11例)であった。また、1年生存率は、2.5mg/kg群が15.4%(2/13例)、3.75mg/kg群が27.3%(3/11例)であった。

急性GVHD治療後の生存率

期間	全体		2.5mg/kg		3.75mg/kg		Log-rank検定
	生存例数	生存率	生存例数	生存率	生存例数	生存率	
100日目	11/24例	45.8%	3/13例	23.1%	8/11例	72.7%	p=0.0328*
180日目	8/24例	33.3%	2/13例	15.4%	6/11例	54.5%	p=0.0387*

*名目上のp値

● 安全性(副次評価項目)

副作用及び臨床検査値異常の発現率は、2.5mg/kg群ではそれぞれ100%(15/15例)、86.7%(13/15例)、3.75mg/kg群ではそれぞれ93.3%(14/15例)、93.3%(14/15例)であった。主な副作用(臨床検査値異常を含む)はリンパ球百分率減少66.7%(20/30例)、発熱63.3%(19/30例)、白血球数減少56.7%(17/30例)等であった。(詳細はP.30～32をご参照ください。)

主な重篤な副作用(臨床検査値異常を含む)は白血球数減少11例、血小板数減少10例、血清総タンパク減少、好中球数減少が各6例等であった。投与中止に至った副作用はアナフィラキシー1例であった。主な死亡に至った副作用は脳出血2例であった。

臨床成績

本剤は、対象となる患者数が極めて少ないことから「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の承認に際し、海外無作為化二重盲検多施設共同臨床試験及び国内多施設共同臨床研究の成績に基づき審査･評価されました。このため、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれております。なお、国内多施設共同臨床研究の用量に関しては、海外での使用状況を参考に検討しました。

腎移植後の急性拒絶反応の治療

米国無作為化二重盲検多施設共同臨床検証試験（海外データ）[6)]

● 試験概要

目　　的：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を対象に、有効性、安全性を検討する。

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82例

方　　法：多施設共同、二重盲検、無作為化比較試験。
サイモグロブリンを1日1回、体重1kgあたり1.5mgを腎生検後24時間以内に投与開始し、初日は6時間以上、2日目以降は4時間以上かけて点滴静注し、7～14日間連日投与した。
※82例中9例はサイモグロブリンの投与日数が7日未満であった。（救急措置2例、透析導入2例、有害事象1例、早期効果発現4例）

患者背景

性別･年齢	男性57例、女性25例、年齢（平均、範囲）：39歳（15～73歳）
レシピエントの人種	白人 44例、アフリカ系米国人 29例、その他 9例
移植時期	初回移植 78例、再移植 4例
原疾患	高血圧性腎硬化症 18例、糖尿病性腎症 13例、糸球体腎炎12例、多発性嚢胞腎9例、その他30例
移植腎の種類	生体腎（血縁）22例、生体腎（非血縁）6例、献腎54例
移植時PRA	3.3±10.7（平均±SD）
移植後拒絶発現までの期間	199±405 日（平均±SD）

過去の拒絶反応発現歴

なし	57例
1回	18例
2回以上	5例
不明	2例

前回の拒絶反応の転帰（n=23）

改善	11例
部分改善	11例
不明	1例

評 価 項 目：〈主要評価項目〉
有効性（投与3ヵ月後までの寛解率）
〈副次評価項目〉
・投与30日後の移植片生着率
・投与30日後の血清クレアチニン値
・腎生検所見の改善率
・寛解例における投与90日後までの拒絶反応再発率
・治療後1年時点での生存率、生着率、拒絶反応再発率

解 析 計 画：〈主要評価項目〉
有効性（投与3ヵ月後までの寛解率）
拒絶反応の重症度はBanff分類1993に基づいて分類した。
寛解の定義は、サイモグロブリン投与終了時点から投与終了14日後における2日間以上間隔をあけた測定で、2回連続して血清クレアチニン値がベースライン（投与前値）以下に回復することとした。
また治療を受けたすべての患者に対して、ITT解析が行われた。
〈副次評価項目〉
投与30日後の血清クレアチニン値には分散分析モデルを使用した。

4. 効能又は効果（抜粋）　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（抜粋）　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。
6. 用法及び用量（抜粋）　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。

6）Gaber, AO. et al : Transplantation. 66（1）: 29-37,1998

● 有効性(主要評価項目)

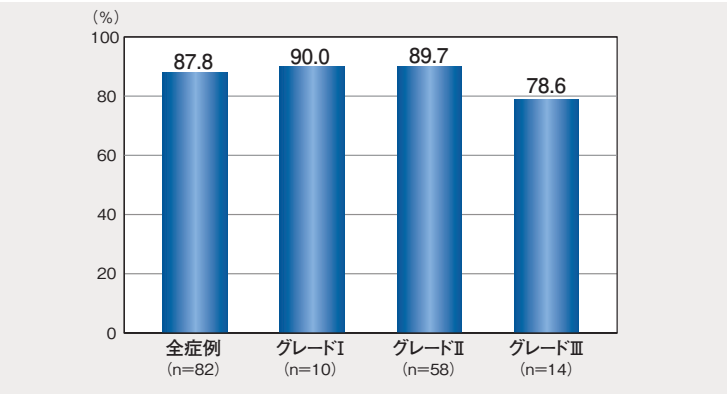
1. 臨床効果(寛解率)

サイモグロブリン投与後の寛解率は87.8%(72/82例)であった。重症度別の寛解率はそれぞれ、グレードI 90.0%(9/10例)、グレードII 89.7%(52/58)、グレードIII 78.6%(11/14)であり、いずれの群においても寛解が認められた。

※拒絶反応の重症度はBanff分類1993に基づいて分類した。

※寛解の定義は、サイモグロブリン投与終了時点から投与終了14日後における2日間以上間隔をあけた測定で、2回連続して血清クレアチニン値がベースライン(投与前値)以下に回復することとした。

投与3ヵ月後までの寛解率



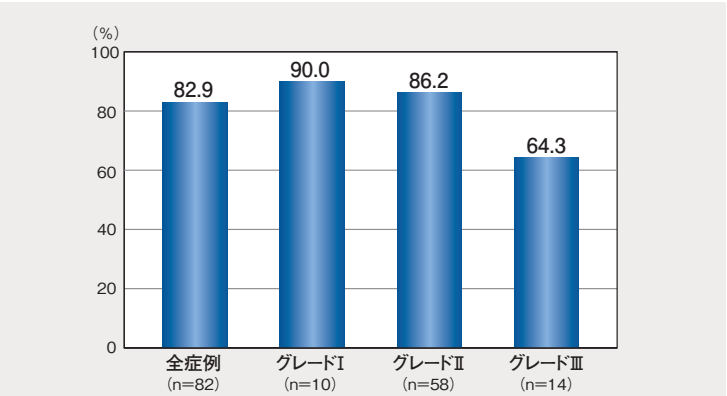
2. 臨床効果(血清クレアチニン値)(副次評価項目)

血清クレアチニン値(中央値)はサイモグロブリン投与開始前の3.1mg/dLから30日後には2.1mg/dLまで低下した。21日後には2.0mg/dLまで低下しており、90日後も2.0mg/dLと腎機能を維持した。

3. 臨床効果(生着率)(副次評価項目)

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。重症度別の生着率はそれぞれ、グレードI 90.0%、グレードII 86.2%、グレードIII64.3%であり、拒絶反応重症度が低いほど生着率は高い傾向を示した。

治療後1年の生着率



● 安全性

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(臨床検査値異常を含む)は悪寒40例(48.8%)、疼痛38例(46.3%)、白血球減少32例(39.0%)等であった。(詳細はP.32～33をご参照ください。)

主な重篤な副作用(臨床検査値異常を含む)は呼吸困難4例、胸痛、発熱が各3例であった。投与中止に至った副作用はなかった。死亡に至った副作用は1例(汎血球減少症、リンパ腫様反応、無呼吸、敗血症、心不全)であった。

腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内臨床研究

国内臨床研究 7)

● 試験概要

目　　的：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症した患者を対象に、有効性、安全性を検討する。

対　　象：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症した患者7例

方　　法：多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照試験。
サイモグロブリンを1日1回、体重1kgあたり1.5mgを6時間以上かけて点滴静注し、7～14日連日投与した。

患者背景

性別・年齢	男性6例、女性1例、年齢（平均±SD）：40.0±9.47歳
原疾患	糖尿病性腎症3例、糸球体腎炎2例、全身性エリテマトーデス1例、不明1例
移植腎の種類	生体腎6例、献腎1例
ABO血液型の一致度	ABO適合一致4例、ABO適合不一致1例、ABO不適合2例
ドナーとレシピエントの関係（生体腎）	親4例、兄弟・姉妹1例、非血縁1例

投与前のBanff分類

IA	2例
IB	1例
IIB	1例
腎生検未実施	3例

導入時免疫抑制剤使用状況

ステロイド	7例
シクロスポリン	4例
タクロリムス	3例
ミコフェノール酸モフェチル	7例
バシリキシマブ	5例

評 価 項 目：〈主要評価項目〉
有効性：投与終了14日後の有効例の割合
〈副次評価項目〉
・投与終了14日後におけるeGFR値が投与前（day1投与前）値を超えた症例の割合
・投与終了90日後までの生着率
・投与終了90日後までの急性拒絶反応の再発率
・投与終了90日後までの生存率

解 析 計 画：〈主要評価項目〉
有効性の判定
有効：投与終了14日後における血清クレアチニン値が投与前値より低下した場合
無効：投与終了14日後における血清クレアチニン値が投与前値と不変または上昇した場合

4. 効能又は効果（抜粋）　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（抜粋）　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。
6. 用法及び用量（抜粋）　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。

7）承認時評価資料

● 有効性

1. 臨床効果（血清クレアチニン値）（主要評価項目）

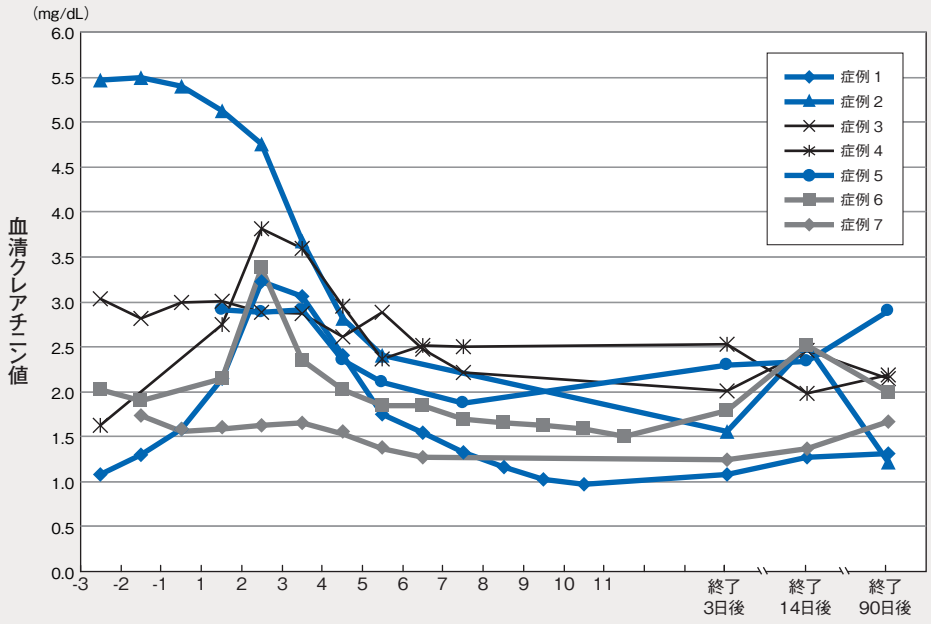
投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低値を示した症例は、7例中6例であった。

腎移植後の急性拒絶反応治療における血清クレアチニン値

No.	day1投与前（mg/dL）	投与終了14日後（mg/dL）	有効性評価
1	2.14	1.27	有効
2*	5.12	2.52	有効
3	3.01	2.46	有効
4	2.75	1.98	有効
5	2.91	2.34	有効
6	2.14	2.51	無効
7*	1.59	1.36	有効

＊症例No.2及び7は有害事象として感染症が発現したため、それぞれ5日、6日で投与を中止した。

血清クレアチニン値の推移



2. 臨床効果（生着・生存）（副次評価項目）

投与終了90日後において、7例全例で生存が確認された。また、移植腎は全例で生着していた。

● 安全性

7例中7例に40件の有害事象が認められた。投与終了90日後までに発現した主な有害事象（臨床検査値異常を含む）は発熱、白血球数減少、サイトメガロウイルス血症が各6例、リンパ球数減少4例等であった。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は白血球数減少、リンパ球数減少が各2例、シュードモナス性尿路感染、ポリオーマウイルス関連腎症、帯状疱疹、発熱、サイトメガロウイルス血症が各1例であった。投与中止に至った有害事象はシュードモナス性尿路感染、帯状疱疹が各1例であった。死亡に至った有害事象はなかった。

本効能又は効果は、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。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植の国内使用実態調査（日本移植学会）

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植の国内使用実態調査 8)

● 試験概要

目　　的：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が使用された患者を対象に、有効性、安全性を検討する。

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）〕

*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。

方　　法：国内使用実態調査。

評 価 項 目：有効率（主治医判定による）、6ヵ月後における生着率、安全性

解 析 計 画：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)は解析対象外とした。

● 有効性（まとめ）

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*3回（成人5/5*3回、小児0/1*3例）、肺移植が0/0*3例であった。

*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）は解析対象外とした。

※ 本調査では心移植後の急性拒絶反応の治療にサイモグロブリン®を使用した例がなかった。

4. 効能又は効果（抜粋）　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（抜粋）　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。
6. 用法及び用量（抜粋）　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。

8）承認時評価資料

● 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）

● 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（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感染	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★		−	
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、掻痒	−	−
	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

副作用

(臨床検査値異常を含む)

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(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、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。

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)

安全性評価対象症例*	160例
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%)

■副作用発現頻度(承認時)

器官別大分類 基本語	症例数 (発現率)
全身障害および投与局所様態	149(93.1%)
発熱	145(90.6%)
熱感	120(75.0%)
脱力	71(44.4%)
悪寒	26(16.3%)
倦怠感	7(4.4%)
胸痛	5(3.1%)
疼痛	3(1.9%)
下肢浮腫	2(1.3%)
胸部圧迫感	2(1.3%)
胸部不快感	2(1.3%)
口渇	1(0.6%)
疾患再発	1(0.6%)
注射部位疼痛	1(0.6%)
不快感	1(0.6%)
浮腫	1(0.6%)
薬効欠如	1(0.6%)
冷感	1(0.6%)
胃腸障害	88(55.0%)
悪心	60(37.5%)
嘔吐	56(35.0%)
下痢	46(28.8%)
腹痛	9(5.6%)
咽喉頭疼痛	5(3.1%)
メレナ	3(1.9%)
口内炎	3(1.9%)
嘔気	3(1.9%)
上腹部痛	2(1.3%)
腹部膨満	2(1.3%)
しゃっくり	1(0.6%)
胃腸出血	1(0.6%)
咽頭浮腫	1(0.6%)
口腔内痛	1(0.6%)
口唇障害	1(0.6%)
歯痛	1(0.6%)
消化不良	1(0.6%)
腹水	1(0.6%)
便秘	1(0.6%)
感染症および寄生虫症	76(47.5%)
敗血症	20(12.5%)
サイトメガロウイルス感染	17(10.6%)
感染	14(8.8%)
肺炎	9(5.6%)
間質性肺炎	6(3.8%)
帯状疱疹	6(3.8%)
サイトメガロウイルス性肺炎	4(2.5%)
単純ヘルペス	4(2.5%)
サイトメガロウイルス性腸炎	3(1.9%)
アスペルギルス性肺炎	2(1.3%)
アデノウイルス感染	2(1.3%)
ヘルペスウイルス感染	2(1.3%)
ヘルペス性口内炎	2(1.3%)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性敗血症	2(1.3%)
咽頭炎	2(1.3%)
アスペルギルス症	1(0.6%)
ウイルス性脳炎	1(0.6%)
サイトメガロウイルス肝炎	1(0.6%)
セラチア感染	1(0.6%)
ブドウ球菌性肺炎	1(0.6%)
ヘルペス脳炎	1(0.6%)
水痘	1(0.6%)
髄膜炎	1(0.6%)
性器カンジダ症	1(0.6%)
副鼻腔炎	1(0.6%)
蜂巣炎	1(0.6%)
緑膿菌感染	1(0.6%)
膀胱炎	1(0.6%)
神経系障害	73(45.6%)
頭痛	63(39.4%)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	18(11.3%)
感覚減退	8(5.0%)
痙攣	4(2.5%)
振戦	3(1.9%)
意識レベルの低下	2(1.3%)
くも膜下出血	1(0.6%)
感覚障害	1(0.6%)
傾眠	1(0.6%)
口の錯感覚	1(0.6%)
錯感覚	1(0.6%)
神経炎	1(0.6%)
皮膚および皮下組織障害	70(43.8%)
そう痒症	53(33.1%)
皮膚炎	50(31.3%)
紅斑	6(3.8%)
顔面浮腫	3(1.9%)
蕁麻疹	3(1.9%)
ざ瘡	1(0.6%)
剥脱性皮膚炎	1(0.6%)
冷湿	1(0.6%)
心臓障害	48(30.0%)
動悸	40(25.0%)
頻脈	5(3.1%)
心筋症	2(1.3%)
心不全	2(1.3%)
肺水腫	2(1.3%)
うっ血性心不全	1(0.6%)
狭心症	1(0.6%)
心室性期外収縮	1(0.6%)
心膜炎	1(0.6%)
洞性頻脈	1(0.6%)
不整脈	1(0.6%)
房室ブロック	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	46(28.8%)
関節痛	36(22.5%)
筋硬直	17(10.6%)
筋痛	8(5.0%)
四肢痛	5(3.1%)
横紋筋融解	1(0.6%)
関節硬直	1(0.6%)
筋痙攣	1(0.6%)
腫脹	1(0.6%)

(つづく→)

（→つづき）

器官別大分類 基本語	症例数 （発現率）
末梢腫脹	1（ 0.6%）
血管障害	18(11.3%)
潮紅	5（ 3.1%）
脳出血	5（ 3.1%）
点状出血	3（ 1.9%）
高血圧	2（ 1.3%）
末梢冷感	2（ 1.3%）
血腫	1（ 0.6%）
静脈炎	1（ 0.6%）
蒼白	1（ 0.6%）
脳梗塞	1（ 0.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18(11.3%)
咳嗽	7（ 4.4%）
呼吸困難	3（ 1.9%）
鼻出血	3（ 1.9%）
呼吸不全（新生児を除く）	2（ 1.3%）
喉頭浮腫	2（ 1.3%）
鼻閉	2（ 1.3%）
嗄声	2（ 1.3%）
過換気	1（ 0.6%）
呼吸障害	1（ 0.6%）
肺出血	1（ 0.6%）
肺胞出血	1（ 0.6%）
喘息	1（ 0.6%）
喘鳴	1（ 0.6%）
耳および迷路障害	12（ 7.5%）
耳鳴	12（ 7.5%）
腎および尿路障害	8（ 5.0%）
出血性膀胱炎	4（ 2.5%）
腎不全	2（ 1.3%）
乏尿	2（ 1.3%）
無尿	1（ 0.6%）
血液およびリンパ系障害	7（ 4.4%）
骨髄抑制	2（ 1.3%）
好中球減少症	1（ 0.6%）
播種性血管内凝固	1（ 0.6%）
白血球減少症	1（ 0.6%）
汎血球減少症	1（ 0.6%）
溶血性貧血	1（ 0.6%）
免疫系障害	6（ 3.8%）
免疫複合体型過敏症	4（ 2.5%）
アナフィラキシー反応	1（ 0.6%）
移植片対宿主病	1（ 0.6%）
肝胆道系障害	5（ 3.1%）
肝機能異常	3（ 1.9%）
低蛋白血症	2（ 1.3%）
眼障害	4（ 2.5%）
眼充血	3（ 1.9%）
結膜出血	1（ 0.6%）
精神障害	3（ 1.9%）
錯乱	1（ 0.6%）
神経過敏	1（ 0.6%）
不快気分	1（ 0.6%）
代謝および栄養障害	3（ 1.9%）
低カリウム血症	2（ 1.3%）
低カルシウム血症	1（ 0.6%）
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%）
偽リンパ腫	2（ 1.3%）
生殖系および乳房障害	1（ 0.6%）
前立腺炎	1（ 0.6%）

■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	150(93.8%)
白血球数減少	120(75.0%)
C－反応性蛋白増加	113(70.6%)
白血球百分率数異常	103(64.4%)
リンパ球百分率減少	93(58.1%)
好中球数減少	87(54.4%)
血小板数減少	77(48.1%)
CD4リンパ球減少	76(47.5%)
CD4／CD8比減少	65(40.6%)
血清総蛋白減少	53(33.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	50(31.3%)
Tリンパ球数減少	44(27.5%)
ヘマトクリット減少	44(27.5%)
単球数異常	44(27.5%)
ヘモグロビン減少	43(26.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	43(26.9%)
赤血球数減少	43(26.9%)
CD8リンパ球	42(26.3%)
リンパ球幼若化試験	41(25.6%)
網状赤血球数減少	35(21.9%)
Bリンパ球数減少	31(19.4%)
血中尿酸減少	31(19.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30(18.8%)
網状赤血球数増加	27(16.9%)
単球百分率減少	26(16.3%)
CD8リンパ球増加	24(15.0%)
単球百分率増加	24(15.0%)
平均赤血球ヘモグロビン増加	24(15.0%)
血中カルシウム減少	23(14.4%)
血中クレアチニン減少	22(13.8%)
平均赤血球容積増加	21(13.1%)
血中カリウム減少	20(12.5%)
好塩基球百分率増加	20(12.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	19(11.9%)
血中コレステロール増加	18(11.3%)
血中尿素増加	17(10.6%)
血中アルブミン減少	14（ 8.8%）
血中トリグリセリド増加	14（ 8.8%）
血中鉄増加	13（ 8.1%）
好酸球百分率増加	13（ 8.1%）
α1グロブリン増加	12（ 7.5%）
尿中蛋白陽性	12（ 7.5%）
βグロブリン異常	11（ 6.9%）
γグロブリン異常	11（ 6.9%）
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	11（ 6.9%）
血中ビリルビン増加	11（ 6.9%）
α2グロブリン増加	10（ 6.3%）
尿中ウロビリン陽性	10（ 6.3%）
血中免疫グロブリンA減少	9（ 5.6%）
尿潜血陽性	9（ 5.6%）
血中免疫グロブリンG減少	8（ 5.0%）
腎クレアチニン・クリアランス減少	8（ 5.0%）
抱合ビリルビン増加	8（ 5.0%）
プロトロンビン時間延長	7（ 4.4%）

臨床検査値異常	症例数 （発現率）
血中ナトリウム減少	7（ 4.4%）
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%）
血中尿素減少	7（ 4.4%）
尿中ブドウ糖陽性	7（ 4.4%）
血中クレアチニン異常	6（ 3.8%）
血中リン減少	6（ 3.8%）
血中免疫グロブリンG増加	6（ 3.8%）
血中免疫グロブリンM増加	6（ 3.8%）
CD4/CD8比	5（ 3.1%）
プロトロンビン時間短縮	5（ 3.1%）
リンパ球百分率増加	5（ 3.1%）
血圧上昇	5（ 3.1%）
血中アルカリホスファターゼ減少	5（ 3.1%）
血中フィブリノゲン減少	5（ 3.1%）
血中尿素異常	5（ 3.1%）
網状赤血球数異常	5（ 3.1%）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4（ 2.5%）
血中カリウム異常	4（ 2.5%）
血中カリウム増加	4（ 2.5%）
血中塩化物減少	4（ 2.5%）
血中免疫グロブリンA増加	4（ 2.5%）
総鉄結合能減少	4（ 2.5%）
アルブミン・グロブリン比減少	3（ 1.9%）
血中コレステロール減少	3（ 1.9%）
血中トリグリセリド減少	3（ 1.9%）
血中尿酸増加	3（ 1.9%）
平均赤血球容積減少	3（ 1.9%）
アルブミン・グロブリン比増加	2（ 1.3%）
α2グロブリン減少	2（ 1.3%）
血中カルシウム増加	2（ 1.3%）
血中クレアチニン増加	2（ 1.3%）
血中コレステロール異常	2（ 1.3%）
血中乳酸脱水素酵素減少	2（ 1.3%）
抗血小板抗体	2（ 1.3%）
総蛋白増加	2（ 1.3%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1（ 0.6%）
α1グロブリン減少	1（ 0.6%）
胸部X線異常	1（ 0.6%）
血圧低下	1（ 0.6%）
血中アルカリホスファターゼ異常	1（ 0.6%）
血中アルブミン増加	1（ 0.6%）
血中ナトリウム増加	1（ 0.6%）
血中フィブリノゲン異常	1（ 0.6%）
血中塩化物異常	1（ 0.6%）
血中乳酸脱水素酵素異常	1（ 0.6%）
血中免疫グロブリンG異常	1（ 0.6%）
血中免疫グロブリンM減少	1（ 0.6%）
血便	1（ 0.6%）

（つづく→）

（→つづき）

臨床検査値異常	症例数（発現率）
好中球数増加	1（ 0.6%）
最低血圧上昇	1（ 0.6%）
心拍数増加	1（ 0.6%）

臨床検査値異常	症例数（発現率）
腎クレアチニン・クリアランス増加	1（ 0.6%）
体重増加	1（ 0.6%）
白血球数増加	1（ 0.6%）

臨床検査値異常	症例数（発現率）
分裂赤血球陽性	1（ 0.6%）
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1（ 0.6%）

注）：（%）は例数に対する割合。
＊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」の承認外用法及び用量（3.75mg/kg/日）の6例及び承認外効能又は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。

腎移植後の急性拒絶反応の治療（外国臨床試験）

安全性評価対象症例	82例
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%）

■副作用発現頻度

器官別大分類 基本語	症例数（発現率）
全身性	75（91.5%）
悪寒	40（48.8%）
疼痛	38（46.3%）
腹痛	31（37.8%）
無力症	22（26.8%）
発熱	20（24.4%）
頭痛	15（18.3%）
感染	14（17.1%）
倦怠感	11（13.4%）
背部痛	9（11.0%）
胸痛	5（ 6.1%）
過量投与	5（ 6.1%）
腹部腫脹	4（ 4.9%）
頚部痛	4（ 4.9%）
全身性浮腫	3（ 3.7%）
耐性上昇	3（ 3.7%）
膿瘍	2（ 2.4%）
嚢胞	2（ 2.4%）
インフルエンザ症候群	2（ 2.4%）
注射部位炎症	2（ 2.4%）
骨盤痛	2（ 2.4%）
敗血症	2（ 2.4%）
血清病	2（ 2.4%）
事故による外傷	1（ 1.2%）
腹水	1（ 1.2%）
悪液質	1（ 1.2%）
蜂巣炎	1（ 1.2%）
死亡	1（ 1.2%）
顔面浮腫	1（ 1.2%）
腹膜腔出血	1（ 1.2%）
ヘルニア	1（ 1.2%）
注射部位膿瘍	1（ 1.2%）
酸素飽和度低下	1（ 1.2%）
後腹膜出血	1（ 1.2%）
心血管系	47（57.3%）
高血圧	30（36.6%）

器官別大分類 基本語	症例数（発現率）
頻脈	12（14.6%）
低血圧	4（ 4.9%）
動悸	3（ 3.7%）
末梢血管障害	3（ 3.7%）
心筋症	2（ 2.4%）
心血管障害	2（ 2.4%）
心電図異常	2（ 2.4%）
出血	2（ 2.4%）
蒼白	2（ 2.4%）
血管拡張	2（ 2.4%）
大動脈狭窄	1（ 1.2%）
心房細動	1（ 1.2%）
心房粗動	1（ 1.2%）
徐脈	1（ 1.2%）
心拡大	1（ 1.2%）
脳虚血	1（ 1.2%）
脳血管障害	1（ 1.2%）
冠動脈疾患	1（ 1.2%）
心不全	1（ 1.2%）
心筋梗塞	1（ 1.2%）
心膜炎	1（ 1.2%）
消化器系	56（68.3%）
悪心	15（18.3%）
便秘	14（17.1%）
消化不良	12（14.6%）
嘔吐	12（14.6%）
下痢	7（ 8.5%）
鼓腸	7（ 8.5%）
肝機能検査異常	5（ 6.1%）
食欲不振	3（ 3.7%）
食道炎	3（ 3.7%）
口腔モニリア症	3（ 3.7%）
異常便	2（ 2.4%）
胃腸出血	2（ 2.4%）
歯肉炎	2（ 2.4%）
十二指腸炎	1（ 1.2%）
おくび	1（ 1.2%）
胃炎	1（ 1.2%）
胃腸障害	1（ 1.2%）
歯肉出血	1（ 1.2%）
出血性胃炎	1（ 1.2%）

器官別大分類 基本語	症例数（発現率）
肝炎	1（ 1.2%）
メレナ	1（ 1.2%）
悪心及び嘔吐	1（ 1.2%）
膵炎	1（ 1.2%）
直腸出血	1（ 1.2%）
胃潰瘍	1（ 1.2%）
胃潰瘍出血	1（ 1.2%）
内分泌系	2（ 2.4%）
クッシング症候群	2（ 2.4%）
血液およびリンパ系	53（64.6%）
白血球減少症	32（39.0%）
血小板減少症	22（26.8%）
貧血	19（23.2%）
白血球増加症	16（19.5%）
斑状出血	3（ 3.7%）
赤血球異常	2（ 2.4%）
凝固障害	1（ 1.2%）
血液量増加症	1（ 1.2%）
低色素性貧血	1（ 1.2%）
循環血液量低下	1（ 1.2%）
リンパ節症	1（ 1.2%）
リンパ増殖性疾患	1（ 1.2%）
骨髄抑制	1（ 1.2%）
単球増加症	1（ 1.2%）
汎血球減少症	1（ 1.2%）
代謝および栄養	72（87.8%）
末梢性浮腫	28（34.1%）
高カリウム血症	22（26.8%）
クレアチニン増加	15（18.3%）
低カリウム血症	11（13.4%）
アシドーシス	10（12.2%）
高血糖	10（12.2%）
低リン酸血症	10（12.2%）
浮腫	8（ 9.8%）
脱水	7（ 8.5%）
体重増加	7（ 8.5%）
低マグネシウム血症	5（ 6.1%）
治癒異常	4（ 4.9%）
高脂血症	4（ 4.9%）
高尿酸血症	3（ 3.7%）
低カルシウム血症	3（ 3.7%）

（つづく→）

(→つづき)

器官別大分類 基本語	症例数 (発現率)
低蛋白血症	3(3.7%)
アミラーゼ増加	2(2.4%)
高カルシウム血症	2(2.4%)
高クロール血症	2(2.4%)
高コレステロール血症	2(2.4%)
高リン酸塩血症	2(2.4%)
酵素異常	1(1.2%)
耐糖能低下	1(1.2%)
低ナトリウム血症	1(1.2%)
乳酸脱水素酵素増加	1(1.2%)
非蛋白窒素増加	1(1.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2%)
体重減少	1(1.2%)
筋骨格系	25(30.5%)
関節痛	10(12.2%)
筋肉痛	8(9.8%)
下肢痙攣	5(6.1%)
筋無力症	4(4.9%)
筋萎縮	1(1.2%)
ミオパチー	1(1.2%)
骨粗しょう症	1(1.2%)
神経系	38(46.3%)
不眠症	16(19.5%)
不安	9(11.0%)
うつ病	5(6.1%)
振戦	5(6.1%)
筋緊張亢進	4(4.9%)
浮動性めまい	3(3.7%)
情動不安定	3(3.7%)
傾眠	3(3.7%)
錯乱	2(2.4%)
錯感覚	2(2.4%)
激越	1(1.2%)
痙攣	1(1.2%)
幻覚	1(1.2%)

器官別大分類 基本語	症例数 (発現率)
神経過敏	1(1.2%)
神経痛	1(1.2%)
精神病	1(1.2%)
睡眠障害	1(1.2%)
思考異常	1(1.2%)
回転性めまい	1(1.2%)
呼吸器系	40(48.8%)
肺障害	13(15.9%)
咳嗽増加	9(11.0%)
喘息	5(6.1%)
呼吸困難	5(6.1%)
肺機能低下	5(6.1%)
咽頭炎	5(6.1%)
鼻炎	5(6.1%)
副鼻腔炎	5(6.1%)
喀痰増加	5(6.1%)
無気肺	3(3.7%)
過換気	3(3.7%)
肺炎	3(3.7%)
無呼吸	2(2.4%)
喀血	2(2.4%)
嚥下性肺炎	1(1.2%)
気管支炎	1(1.2%)
鼻出血	1(1.2%)
肺水腫	1(1.2%)
胸水	1(1.2%)
皮膚	23(28.0%)
ざ瘡	10(12.2%)
そう痒症	3(3.7%)
発疹	3(3.7%)
皮膚障害	3(3.7%)
発汗	3(3.7%)
男性型多毛症	2(2.4%)
皮膚乾燥	1(1.2%)
単純ヘルペス	1(1.2%)

器官別大分類 基本語	症例数 (発現率)
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。

腎移植後の急性拒絶反応の治療(国内臨床研究)

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

■副作用発現例数

器官別大分類 基本語	症例数
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

器官別大分類 基本語	症例数
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

器官別大分類 基本語	症例数
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
*2010年10月31日中間集計時点

吸　収

1. 再生不良性貧血患者における薬物動態[9)]

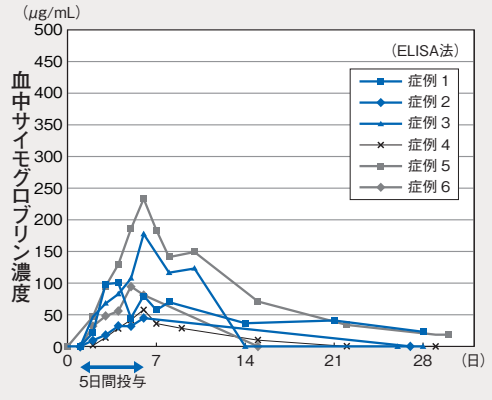
中等症以上の再生不良性貧血患者を対象に、サイモグロブリン2.5mg/kg/日又は3.75mg/kg/日を5日間、12時間以上かけて点滴静注したところ、血中サイモグロブリン濃度は5日間の投与期間に徐々に上昇し、2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日投与群の観察期間中の平均最高血中濃度（C_{max}）はそれぞれ119.0μg/mL、173.5μg/mLと投与量の増加に伴って上昇した。また、投与終了後は緩やかに消失し、2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日投与群の平均消失半減期（$T_{1/2}$）はそれぞれ8.1日、7.8日であった。

● 再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

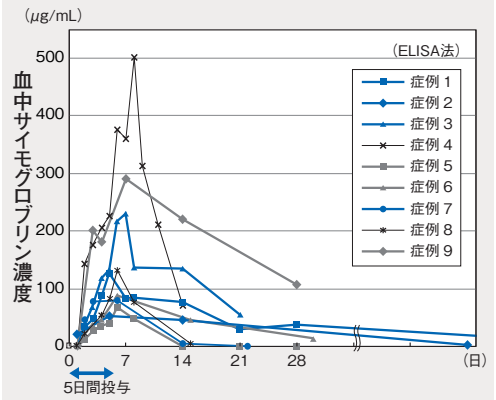
投与量		C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）
2.5mg/kg/日(n=6)	平均	119.0	8.1*)
	最小～最大	46.7～234.0	3.9～14.3 *)
3.75mg/kg/日(n=9)	平均	173.5	7.8
	最小～最大	52.0～500.0	2.0～16.0

*）n=4

● サイモグロブリン投与後の血中濃度の推移（2.5mg/kg/日・5日間：n=6）



● サイモグロブリン投与後の血中濃度の推移（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[4)]

造血幹細胞移植の前治療として、サイモグロブリン2.5mg/kg/日を4日間、6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は104.9μg/mL、平均消失半減期は17.0日であった。

● 造血幹細胞移植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(n=49)	平均	104.9	17.0
	最小～最大	20.2～381.3	5.1～61.5

6. 用法及び用量（抜粋）
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。

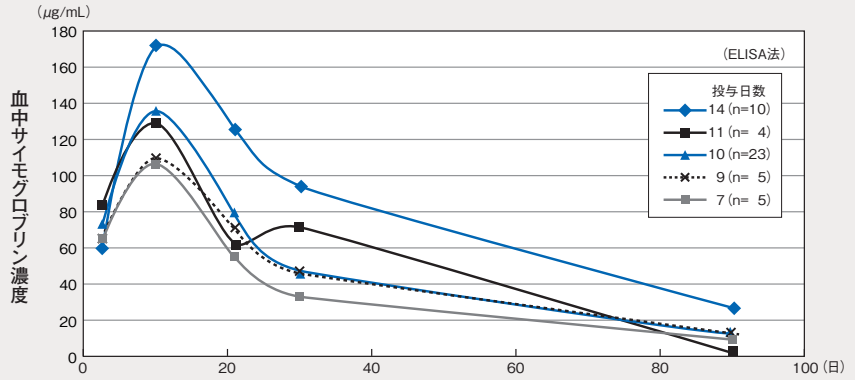
3. 腎移植患者における薬物動態（外国人データ）[10)]

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1.5mg/kg/日を7～14日間、初日は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は投与日数10日で135μg/mL、14日で171μg/mLであった。

● 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}（μg/mL）
10日（n=23）	135
14日（n=10）	171

● サイモグロブリン投与後の血中濃度の推移（1.5mg/kg/日・7～14日間：n=47）



分　布

胎児への移行性

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。

乳汁中への移行性

該当資料なし

代謝・排泄

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。

---

6. 用法及び用量（抜粋）

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。

臨床薬理試験

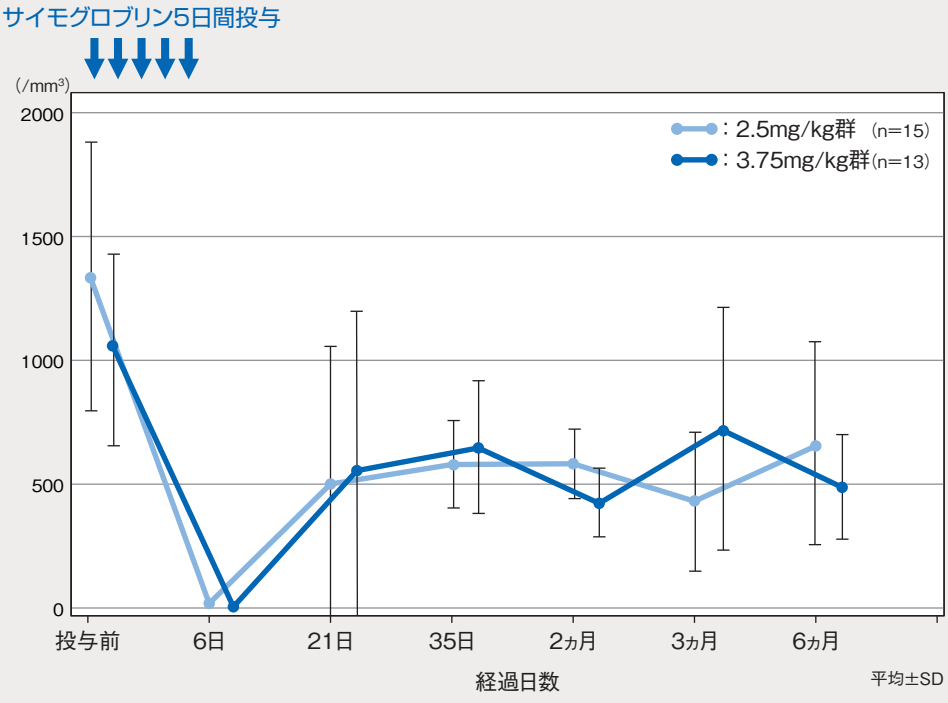
ヒトにおけるT細胞への影響[2)]

目　　的：中等症以上の再生不良性貧血患者にサイモグロブリン2.5mg/kg/日又は3.75mg/kg/日を5日間点滴静注し、免疫学的検査によりT細胞数、安全性を検討した。
対　　象：中等症以上の再生不良性貧血患者28例
方　　法：単施設、非盲検、第I相試験
評 価 項 目：CD4陽性、CD8陽性T細胞数の推移、安全性

● 再生不良性貧血患者におけるサイモグロブリン投与後のT細胞数の推移

再生不良性貧血患者28例にサイモグロブリン2.5mg/kg/日又は3.75mg/kg/日を5日間投与した際のT細胞の経時的推移を検討したところ、T細胞数は投与終了翌日（6日目）の検査で最も低値を示した（投与前に比べて99.2%の低下）。その後、徐々に増加して35日目の時点で投与前の約50%のレベルまで増加した。以降、ほぼ6ヵ月間同レベルを維持した。
また、投与終了翌日、CD4陽性、CD8陽性T細胞数はそれぞれ99.2%、98.3%の低下を示し、CD4陽性T細胞数は21日目に投与前の約45%に増加した以降、ほぼ6ヵ月間同レベルを維持した。

● 再生不良性貧血患者におけるサイモグロブリン投与後のＴ細胞数の推移



● 安全性

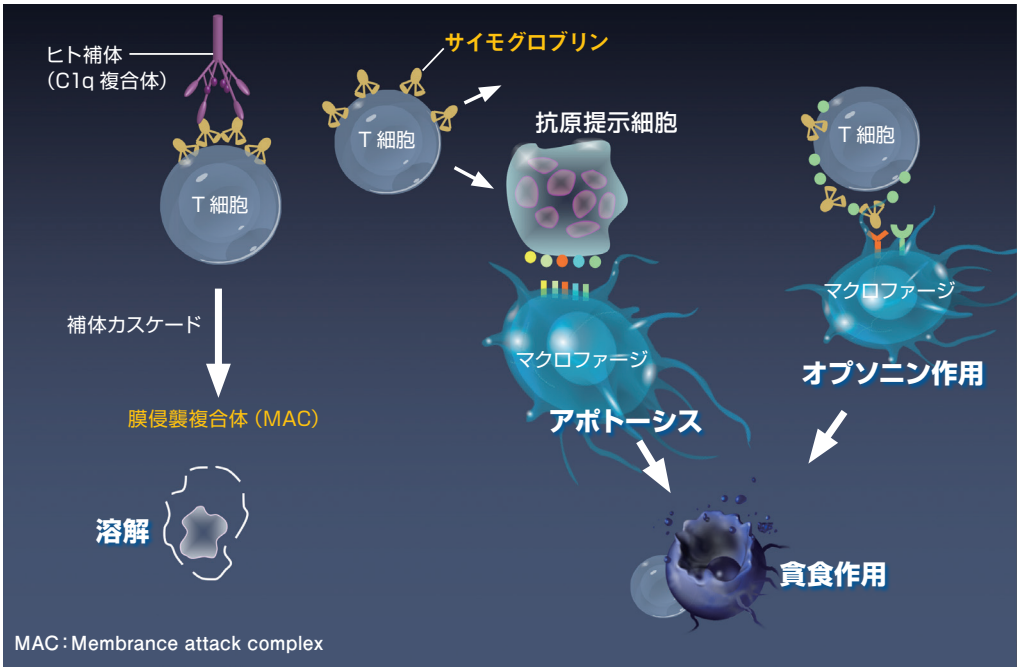
副作用及び臨床検査値異常の発現率はそれぞれ100%（38/38例）、94.7%（36/38例）であった。主な副作用（臨床検査値異常を含む）は、発熱97.4%（37/38例）、熱感86.8%（33/38例）、白血球百分率数異常81.6%（31/38例）、白血球減少76.3%（29/38例）、好中球減少76.3%（29/38例）、CD4リンパ球減少76.3%（29/38例）等であった。（詳細はP.30～32をご参照ください。）

---

6. 用法及び用量（抜粋）
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。

作用機序

● サイモグロブリンT細胞傷害の作用機序



Genestier L, et al. Blood. 1998;91:2360. Préville X, et al. Transplantation. 2001;71:460.

サイモグロブリンは、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）に高い親和性を示すポリクローナル抗体であり[11,12]、これらの抗原に結合し、主にT 細胞の傷害作用を引き起こすと考えられている。

〈T細胞傷害の作用機序〉

サイモグロブリンが免疫抑制作用を示す作用機序は明確ではないものの、T細胞傷害の作用機序は非臨床試験の結果から「補体依存性の経路」、「アポトーシス」、「オプソニン作用」などが関与すると考えられる。

① 補体のC1たん白質のC1q部分とリンパ球表面を被覆するIgG抗体が免疫複合体を形成すると、補体の古典的経路が活性化することで、補体依存性の溶解が生じる。IgG抗体であるサイモグロブリンは、この補体依存性のT細胞溶解を、用量依存的に増加させることが知られている（*in vitro*）。

② CD95（Fas）は活性化T細胞に発現し、Fasリガンドにより活性化するとアポトーシスが誘導される。サイモグロブリンまたはそのF（ab'）2フラグメントは静止期T細胞にCD95（またはFas）リガンドの発現を誘導する。このFas依存性アポトーシスの誘導は選択的であり、静止期T細胞には抵抗性であるが、前活性化T細胞のアポトーシスを誘導する。
また、アポトーシスによりリンパ節T細胞減少が認められるカニクイザルモデルにおいて、サイモグロブリンが用量依存的にアポトーシス細胞の割合を増加させることが報告されている。

③ 微生物などの抗原をIgGで被覆することで、貪食細胞の貪食能は大幅に増強される。このプロセスをIgGによるオプソニン化という。IgGであるサイモグロブリンはオプソニンとしてT細胞を被覆し、Fc受容体を介してマクロファージの貪食活性をより亢進すると考えられる。

非臨床試験

T細胞表面抗原親和性(*in vitro*)

① ヒト細胞表面抗原に対する特異性[11)]

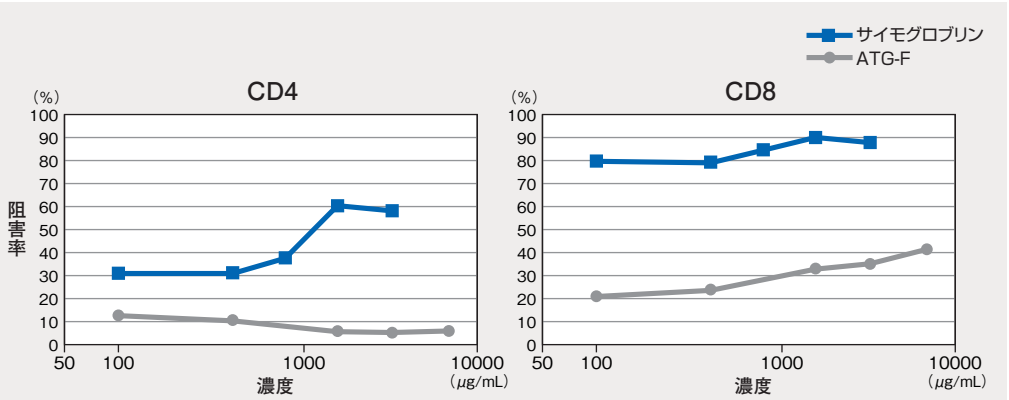
サイモグロブリンは、T細胞表面抗原であるCD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR$\alpha\beta$並びに白血球表面抗原であるCD11aに対し、強い親和性を示した。
また、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞に対する親和性は、以下の図のとおりであった。

● 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
サイモグロブリン	CD2	CD3	TCR$\alpha\beta$	CD5	CD7	CD28	CD4	CD8	CD25	CD56	CD11	CD34	CD20	CD19	HLADR
	+	+	+	++	++	−	+	++	+	−	+	−	+	±	±
ATG-F	++	+	−	++	++	+	−	+	±	−	+	−	±	−	±

−：0～25%阻害、±：26～40%阻害、+：41～70%阻害、++：71～100%阻害

● T細胞表面抗原に対する親和性(CD4、CD8)



＜試験方法＞
ヒト末梢血単核細胞又はCD34陽性Jurkat培養細胞を、各濃度のサイモグロブリン(100～3,200μg/mL)又はATG-F(100～6,400μg/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Fluorescein isothiocyanate(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(EC_{50})[12)]

サイモグロブリンはCD2、CD3、CD4及びCD11aの各細胞表面抗原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(EC_{50})の平均値は43～180μg/mLであった。

● ヒトT細胞表面CD抗原に対する親和性(EC_{50})

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±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(EC_{50})を求め、3ロットの平均値を算出した。

実験的同種皮膚移植

① 皮膚移植片生着延長試験（サル）[13)]

サイモグロブリン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日以上と、対照群に比べ拒絶反応抑制効果が認められた。

● 皮膚移植片生着延長試験結果（サル）

バッチ番号	サル皮膚移植片生着期間（日）					
	対照群（非投与）		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2.5mg/kgとほぼ同等の平均最高血中濃度に相当、4ロットA、B、C、D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、各被験用サルに移植した。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または表皮の完全壊死のいずれかの症状を呈する。

免疫抑制作用（*in vitro*）

① ヒトリンパ球細胞傷害性試験[13)]

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20μg/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[13)]

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、本剤約15μg/mLは陰性対照と比較して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の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。

安全性薬理試験

安全性薬理

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時間後まで高値を持続した。 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	*in vitro*	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	*in vitro*	0.05～3.3 mg/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。

社内資料

毒性試験

毒性試験

● 単回投与毒性試験

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、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。

社内資料

● 反復投与毒性試験

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。

社内資料

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日間静脈内反復投与したところ、一過性の軽度の紅斑及び血液漏出が認められたが、その変化は可逆的であった。

2. ウサギ（n=6）静脈周囲に本剤0.45mg/mLを1mL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認められたが、いずれも可逆的であった。

社内資料

● 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。

社内資料

● 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細胞レベルの結合特異性を検討したところ、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。

社内資料

● 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:販売中止）、マウス抗CD3モノクローナル抗体〕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。

社内資料

有効成分に関する理化学的知見

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit）

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

分子量：約160,000

製剤の安定性

1. 長期保存試験、加速試験、苛酷試験

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℃	3ヵ月	免疫グロブリンG重合物否定試験において重合体が認められたが、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	60万Lx･hr、 120万Lx･hr	免疫グロブリンG重合物否定試験において重合体が認められたが、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

測定項目：性状（外観、溶状）、確認試験、pH試験、含湿度試験、免疫グロブリンG含量試験、免疫グロブリンG重合物否定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、たん白質含量試験、リンパ球細胞傷害性試験

社内資料

2. 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。

社内資料

取扱い上の注意

■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

■貯法
凍結を避け、2～8℃で遮光保存

■使用期限
36ヵ月（外箱およびラベルに表示されている期限内に使用すること）

包　装

サイモグロブリン®点滴静注用25mg：1バイアル

関連情報

●承　認　番　号：22000AMY00004000
●承　認　年　月：2008年7月
●国 際 誕 生 年 月：1984年4月
●薬価基準収載年月：2008年9月
●販 売 開 始 年 月：2008年11月
●効能又は効果の追加：2011年4月:腎移植後の急性拒絶反応の治療
2014年9月: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
●再審査期間満了年月：
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
2018年7月（10年）
腎移植後の急性拒絶反応の治療
2011年4月－2018年7月
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
2018年9月（4年）
●再審査結果公表年月：2020年3月

主要文献

1) 中尾眞二ほか：臨床血液 47(1)：27-46,2006
2) 国内第Ⅱ相臨床試験：再生不良性貧血 臨床成績(PMCJ-4試験)(承認時評価資料)
3) 高久史麿ほか：厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和60年度研究業績報告書, p69-78,1986
4) 国内第Ⅱ相臨床試験：造血幹細胞移植の前治療 臨床成績(PMCJ-4-1試験)(承認時評価資料)
5) 国内第Ⅱ相臨床試験：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 臨床成績(PMCJ-4-2試験)(承認時評価資料)
6) Gaber, AO. et al：Transplantation. 66(1)：29-37,1998
7) 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)
8) 国内使用実態調査(日本移植学会)(承認時評価資料)
9) 社内資料：再生不良性貧血患者での薬物動態
10) Regan, JF. et al：Transpl. Immunol. 9(1)：29-36,2001
11) Tsuge, I. et al：Curr. Ther. Res. 56(7)：671-677,1995
12) 社内資料：ヒトT細胞表面抗原親和性
13) 社内資料：効力薬理試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

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

［資料請求先］
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
0120-109-905

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。
sanofi | Campus
サノフィ キャンパス　検索

Thymoglobuline®

2026年6月
MAT-JP-2204235-4.0-06/2026

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