

成人再生不良性貧血の免疫抑制療法における
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

サイモグロブリン[®] 点滴静注用
25mg

治療の手引き

【監修】

金沢大学 名誉教授（協力研究員） 中尾 眞二 先生
石川県赤十字血液センター 所長

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]

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

はじめに

—治療の手引き作成にあたって—

再生不良性貧血は、末梢血では汎血球減少が認められ、骨髓が低形成を示す疾患である。比較的まれな疾患で、適切な診断と治療が行われないと致死的な経過をたどることがあり、重症例の予後はかつては極めて不良であった。しかし、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）やシクロスポリンなどの免疫抑制療法が導入されてからは、重症例でも約7割は輸血が不要となるまでに改善するようになった。現在では、免疫抑制療法や造血幹細胞移植が発症早期に行われるようになったため、重症例でも多くが長期生存するようになっている。

ATGは、ヒト胸腺細胞でウマ又はウサギを免疫することにより得られたポリクローナル抗体で、IgGを有効成分とする免疫抑制剤である。従来、再生不良性貧血の治療には、ウマATGである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）が広く用いられてきた。しかし、ウマには特定病原体未感染（Specific Pathogen Free）の種がないため、生物由来製品に関する行政指導や科学技術水準の影響を受けて、リンフォグロブリン[®]**は世界的に製造中止となっている。わが国では2008年に、ウサギATGであるサイモグロブリン[®]（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）の使用が、「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）」に対して承認され、後に「臓器移植後の急性拒絶反応の治療」に対しても承認を取得している。

本治療の手引きは、わが国における「再生不良性貧血診療の参照ガイド」¹⁾の内容を踏まえ、ATG療法における最新のエビデンスやわが国の臨床経験から作成したものである。サイモグロブリン[®]はウサギ由来の異種蛋白製剤であり、強力な免疫抑制剤であることから、過敏症状や感染症などの副作用に十分注意する必要がある。このため、これらの予防対策と治療についても具体的に記載した。

なお、再生不良性貧血の治療に際しては、的確な早期診断が非常に重要である。すでに「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班」ワーキンググループにより報告された「再生不良性貧血診療の参照ガイド」¹⁾では、診断基準（追補；表）と診療に関する2023年時点でのガイドラインが示されている。詳細は「再生不良性貧血診療の参照ガイド」をご参照いただきたい。

金沢大学 名誉教授（協力研究員）

石川県赤十字血液センター 所長

中尾 眞二

目次

● I. 適応	2
I-1. 効能・効果	2
I-2. 使用前の確認事項	3
● II. 投与方法	5
II-1. 用法・用量	5
II-2. 試験投与	6
II-3. 本投与	6
II-4. 使用時の支持療法	7
II-5. 併用療法	9
II-6. 二度目の ATG 療法	10
II-7. 高齢者への使用	11
II-8. 有効性の評価基準	11
● III. 定期的にモニタリングする項目	13
III-1. 使用中のモニタリング	13
III-2. 使用後のフォローアップ	14
● IV. 安全性	16
IV-1. 主な副作用とその対策	16
● 補足資料	20
● 引用文献	21
● DI (ドラッグインフォメーション)	22

I

II

III

IV

資補
料足

文引
献用

DI

I. 適 応

I-1. 効能・効果

中等症以上の再生不良性貧血

■ 適応基準の確認事項

- 原則として、stage 2b 以上の重症度の患者とする。
- 20 歳未満で HLA 一致同胞ドナーがある場合には、造血幹細胞移植を優先的に考慮する。

※サイモグロブリン[®] の効能又は効果：「中等症以上の再生不良性貧血」「造血幹細胞移植の前治療」「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」
「下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療：腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」

I 再生不良性貧血は重症度（表 1）によって予後や治療方針が大きく異なるため、治療前に患者の重症度を判定する必要がある。

ATG による免疫抑制療法は、中等症以上の重症度を示す全年齢の再生不良性貧血に対して適応がある。ただし、20 歳未満で HLA 一致同胞ドナーを有する患者では、造血幹細胞移植を優先的に行うことが勧められる。

軽症（stage 1）及び輸血を必要としない中等症（stage 2a）で血球減少が進行せず、血小板数が 5 万 / μ L 以上で安定している患者では日常生活に支障を来すことはなく、また、血球数は自然に回復することもあるので、従来は、数ヵ月間は無治療での経過観察が勧められてきた。しかし、輸血非依存の小児再生不良性貧血患者の経過を長期間観察した報告では、この重症度の患者が自然に回復することはなく、むしろ輸血が必要となるまで進行する例が多いうえ、輸血依存となつてからの免疫抑制療法に対する反応性は不良であった²⁾。したがって、輸血非依存例に対しても早期に免疫抑制療法を開始した方が良い可能性がある。しかし、ATG 療法では入院と予防的血小板輸血が必要となるためか、輸血非依存の中等症を対象とした ATG の大規模臨床試験結果は報告されていない。ATG 療法を行う場合には、事前に十分インフォームド・コンセントを得たうえ、アナフィラキシー様症状や感染症のリスク、血小板減少などに注意する必要がある。

なお、ヘモクロマトーシスを合併している患者の多くは長期にわたって輸血を行っており、罹病期間が長いことが推測される。罹病期間の長い患者に対する免疫抑制療法の効果は低いと報告されていることから、原則として、ヘモクロマトーシスを有する患者に対してはサイモグロブリン[®] を投与すべきではない。

表 1. 再生不良性貧血の重症度基準

(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班基準 (平成 29 年度修正))

stage 1	軽 症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない。 b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。
		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
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の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
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 40,000/μL 未満
		好中球 500/μL 未満
		血小板 20,000/μL 未満
stage 5	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

I-2. 使用前の確認事項 (表 2)

①本剤又は他のウサギ血清製剤(ゼットブリン®)投与歴の有無

サイモグロブリン®はウサギ由来の異種蛋白製剤であるため、まれにアナフィラキシー様症状など重篤な過敏症状が生じる。このため、本剤又はウサギ由来製剤である抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン (ゼットブリン®)*の投与後にアナフィラキシー様症状を起こした既往のある患者には、サイモグロブリン®の投与は禁忌である。また、これらの製剤の投与歴のある患者では、再投与によって重篤な過敏症状が生じるおそれがあることから、初回投与時にアナフィラキシー様症状がなかった場合でも原則として再投与は避けるべきである。サイモグロブリン®をやむを得ず再投与する場合には、後述の「II-6. 二度目の ATG 療法」の注意事項にしたがう。

※国内販売中止

②～⑤感染症併発の有無

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

⑥出血傾向(血小板減少)の有無

出血傾向が認められる患者に対しては十分な血小板輸血を行い、出血傾向がおさまってからサイモグロブリン®療法を開始する。

表 2. サイモグロブリン使用前の確認項目

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

※国内販売中止

⑦妊婦

妊婦の再生不良性貧血に対する治療法は確立されていない。また、妊婦に対するサイモグロブリン[®]投与の安全性も確立されていない。なお、妊娠によって再生不良性貧血が増悪したり、過去に免疫抑制療法で改善した再生不良性貧血が妊娠を契機に再発した例が報告されている。

●参考●

海外において、妊娠中に ATG を含む免疫抑制療法を施行した 36 例の経過が報告されている³⁾。5 例は早産、3 例は流産（1 例は自然流産）であったが、出産例では児の出生後発育はすべて正常であった。妊娠中に血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満に減少したか、あるいは定期的な赤血球又は血小板輸血が必要となった再発例は 19%にみられ、さらに全体の 14%が分娩時に赤血球又は血小板輸血を必要とした。妊娠中に再発又は血小板減少が進行した症例の多くは、帝王切開で出産していた。

⑧弱毒生ワクチンの投与歴

本剤は免疫抑制剤であるため、生ワクチンを接種して間もない患者にサイモグロブリン[®]を投与すると、ワクチン株が異常増殖する可能性がある。このため、生ワクチンの投与を受けてから 1 ヶ月以上経過した後に、サイモグロブリン[®]の投与を開始する。

また、サイモグロブリン[®]投与後に生ワクチンを接種すると、同様にワクチン株が異常増殖する可能性がある。このため、免疫能が回復するまでは生ワクチン接種は避ける必要がある。

⑨インフォームド・コンセントの実施

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

※サイモグロブリン[®]の効能又は効果

「中等症以上の再生不良性貧血」「造血幹細胞移植の前治療」「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」

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

5. 効能又は効果に関連する注意（一部抜粋）

〈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（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班基準（平成 29 年度修正））

stage 1	軽 症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、 a 赤血球輸血を必要としない。 b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。
		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
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の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
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 40,000/ μ L 未満
		好中球 500/ μ L 未満
		血小板 20,000/ μ L 未満
stage 5	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

II. 投与方法

II-1. 用法・用量

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。

※試験投与を実施してから本投与を行う。

※投与期間及び血清病が発生するおそれのある投与開始日から少なくとも2週間は、入院管理下で注意深く観察する。

※投与は6時間以上（できる限り12～18時間）かけて緩徐に点滴静注する。

■初回投与時

本投与の前に試験投与を実施する。（→方法：II-2 参照）

アナフィラキシー・ショック発現時の救急処置が直ちに実施できる体制下*で投与する。

■支持療法の併用

過敏反応の予防（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬）

感染症の予防（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬）

■二度目のATG療法

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

<併用療法の注意>

■重症以上の再生不良性貧血ではシクロスポリンを併用する。

重症再生不良性貧血では、ATG単独療法よりもATGとシクロスポリンの併用療法の方が有効率、event-freeの生存率が高い。

■感染症の合併時以外は、G-CSFを積極的に使用する必要はない。

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

サイモグロブリン®の至適用量を明らかにするために、2.5mg/kg/日と3.5mg/kg/日の無作為割り付け比較試験がAsia Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)のSAA Working Groupで行われ、その結果、両群間で有用性に明らかな差は認められなかった⁴⁾。このため、最近では2.5mg/kg/日が用いられることが多い。

6. 用法及び用量

<中等症以上の再生不良性貧血>（一部抜粋）

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

<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]

II-2. 試験投与

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

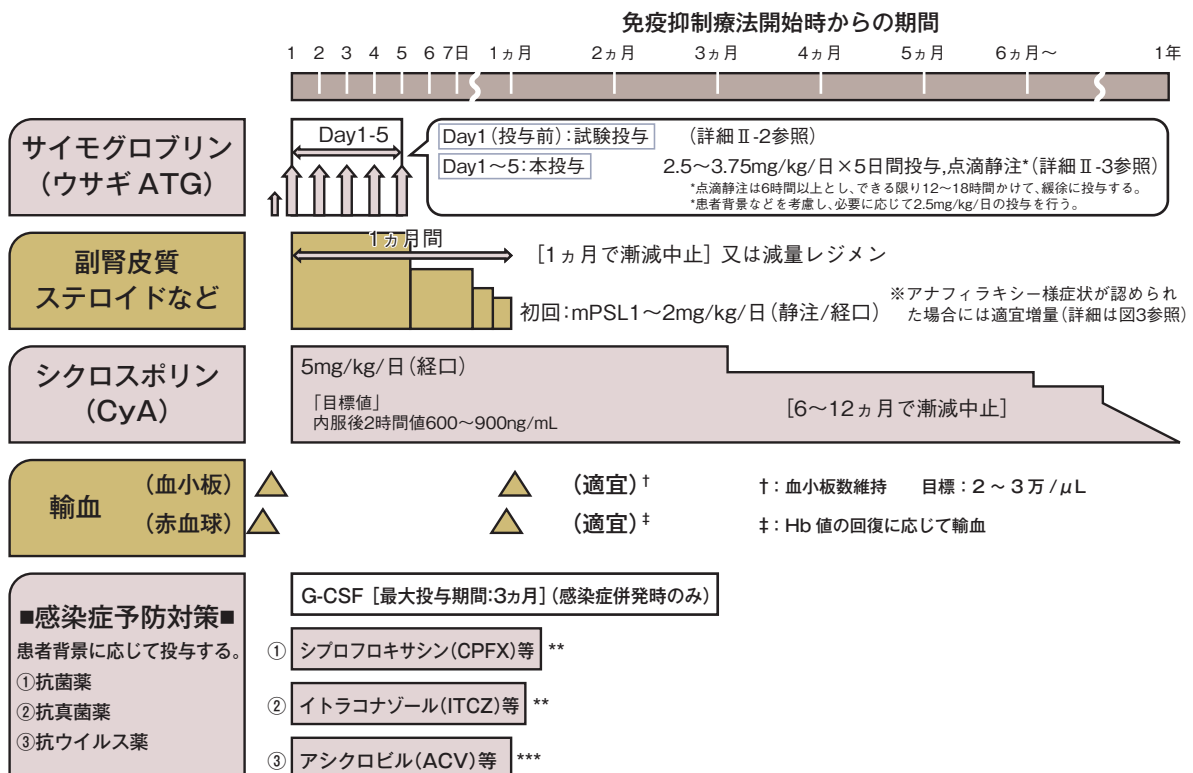
試験投与は、サイモグロブリン®点滴静注用 25mg 1バイアルを日局注射用水 5mLにて溶解後、その 0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして 2.5mg）を 100mL の生理食塩液で希釈して、1 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。アナフィラキシー様症状としては、一般に発熱、悪寒、発疹、高血圧 / 低血圧、体液貯留（浮腫）などが認められる。したがって、試験投与時は、アナフィラキシー・ショックに対する救急処置が可能な環境下で、患者の状態を十分に観察しなければならない。高度の呼吸困難が認められた場合は、気道を確保し、0.1% アドレナリン（小児：0.01mL/kg、最大 0.3mL、成人：通常 0.3～0.5mL）を筋注する⁵⁾。過敏症状に対しては副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬などの投与により対処する。

※国内販売中止

II-3. 本投与（図 1、図 2）

サイモグロブリン®は異種蛋白製剤であるため、投与初期に過敏症状、まれにアナフィラキシー様症状及び発熱、

図 1. stage 2b 以上の再生不良性貧血患者に対する免疫抑制療法のレジメンモデル



**：重症の好中球減少 (100/μL未満) 又は好中球100/μL未満に低下すると予想される場合は、予防投与が必要となる。

***：帯状疱疹を疑わせる疼痛が認められた場合には、速やかに投与する。

※ 感染症予防を目的とした抗真菌薬等の投与は日本では保険で認められていないが、海外では予防投与が推奨されている。

悪寒、頭痛などのインフルエンザ様症状が発生する。インフルエンザ様症状は、サイモグロブリン[®]を緩徐に点滴静注することにより発症頻度を抑えることができる。このため、2.5～3.75mg/kg/日を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈し、6時間以上、できる限り12～18時間かけて点滴静注することが推奨される。

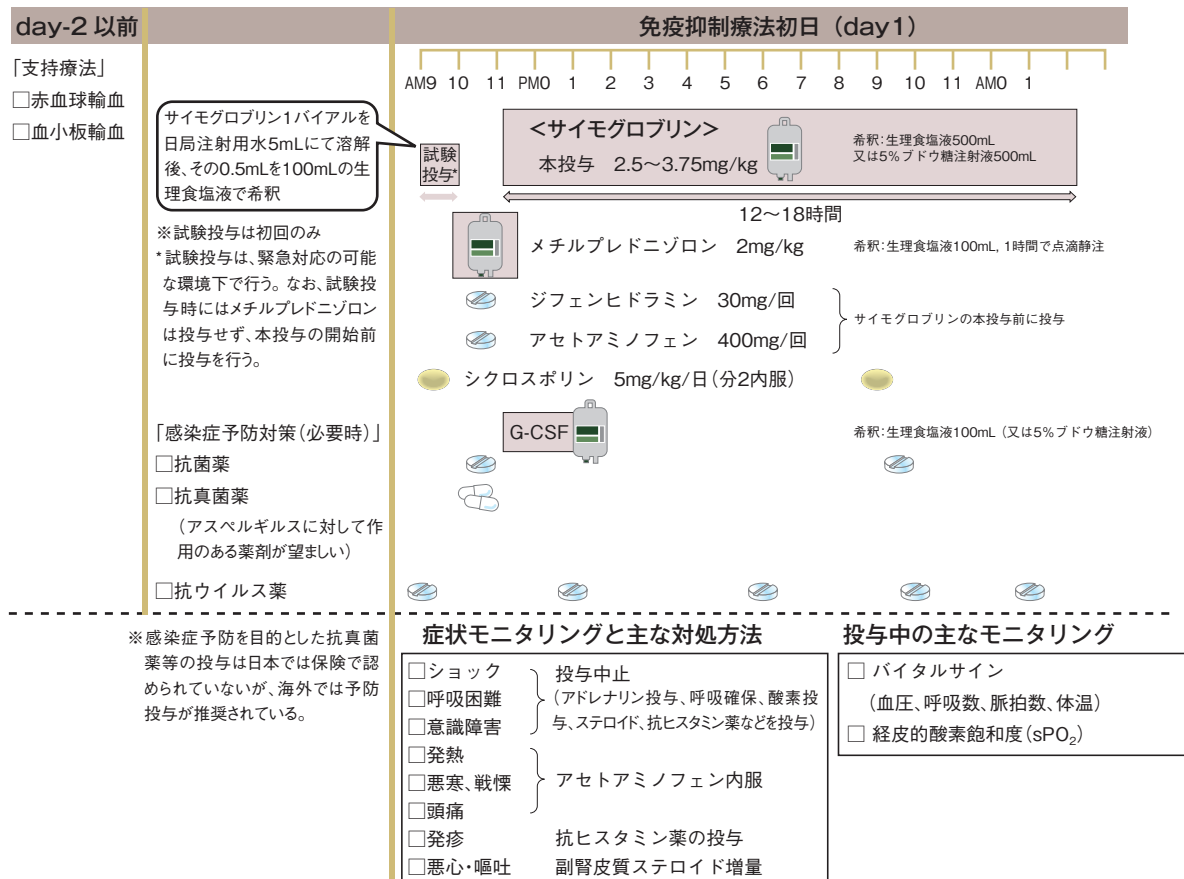
II-4. 使用時の支持療法

①過敏反応の予防

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

プレドニゾンの投与量については1mg/kgと5mg/kgの比較試験が行われ、1mg/kgで十分であることが示されている⁶⁾。通常、海外では1～2mg/kg/日をサイモグロブリン[®]投与の少なくとも30分前に経口投与し、5日毎に半減するという方法がとられている。プレドニゾンは血清病予防にも有用である。日本では、メチルプレドニゾン2mg/kg/日をday1～5に点滴静注し、その後、プレドニゾン経口1mg/kg(day6～14)、0.5mg/kg(day15～21)、0.2mg/kg(day22～28)のように段階的に減量する方法がとられている。ただし、血清病の徴候がみら

図2. 免疫抑制療法投与初日のレジメンモデル



れた場合にはこの減量速度を落とす¹⁾。また、減量プレドニゾロンレジメンを用いることで Epstein-Barr ウイルス (EB ウイルス) 再活性化による B リンパ球増殖性疾患のリスクを減らせる可能性がある。代表的な使用方法を図 3 に示す。

②感染症の予防(細菌、真菌、ウイルス、ニューモシスチス)

再生不良性貧血患者では細菌及び真菌感染症のリスクが高いため、stage 4 以上の重症患者では、無菌室の利用、低細菌食の摂取などに加えて抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬投与などの感染症対策を十分に行う必要がある⁷⁾。

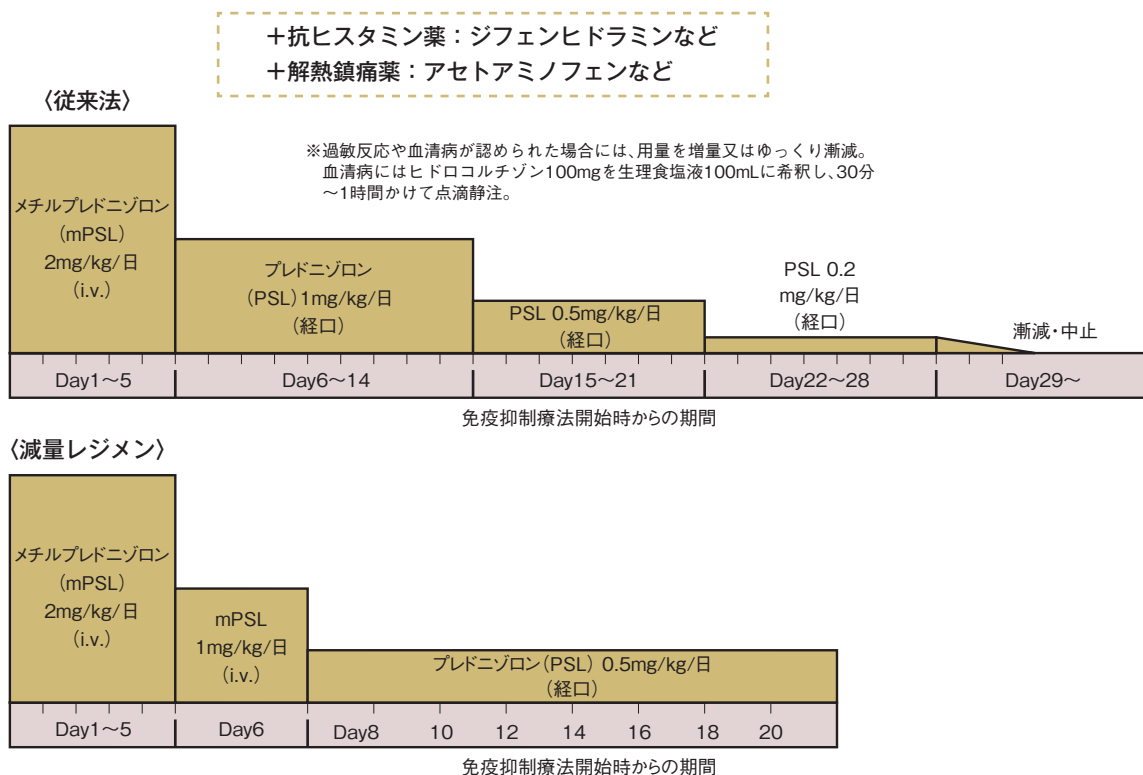
また、関節リウマチや特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患の合併又は既往がある患者は、サイモグロブリン[®]が投与される前にステロイド又はシクロスポリンを長期間使用していることが多い。このため、定期的に感染症をモニタリングし、必要に応じて感染症に対する予防投薬を行う。

サイモグロブリン[®]は従来のリンフォグロブリン[®]※に比べてヒトリンパ球に対する IgG サブタイプの親和性が高く、半減期がやや長いことから、リンパ球減少による免疫抑制状態もより遷延すると報告されている^{8,9)}。

細菌感染症予防を目的とした抗菌薬の投与は日本では保険で認められていないが、海外ではシプロフロキサシンをはじめとするニューキノロン系抗菌薬の使用が推奨されている。好中球 100/ μ L 未満の重症例においては、ニューキノロン系抗菌薬を予防投与する。

※国内販売中止

図 3. サイモグロブリン過敏反応を予防する支持療法 (例)



※初日投与開始後少なくとも30分～1時間は、患者の状態を注意深く観察する。

山崎宏人ほか. 再生不良性貧血診療の参照ガイドより作図

真菌感染症予防には、海外ではアスペルギルス症を予防できるイトラコナゾールが推奨されている。好中球 $100/\mu\text{L}$ 未満で G-CSF の投与に反応しない場合、あるいは stage 5 の最重症例で好中球 $100/\mu\text{L}$ 未満に低下すると予想される症例に対しては、抗真菌薬の予防投与を考慮し、予防投与を行わない場合でも、真菌感染症の十分なモニタリングが必要である。

また、単純ヘルペスウイルスと水痘ウイルスの感染予防のために、英国ガイドラインではサイモグロブリン[®] 投与中～後にアシクロビルを予防投与することが勧められている¹⁰⁾ が、日本では骨髄移植後以外の予防投与は保険で認められていない。しかし、易感染状態の患者の中には、皮膚病変が発現する前に腹痛や胸痛を訴える帯状疱疹例の報告がある。このため、サイモグロブリン[®] を投与した患者が腹痛や胸痛を訴えた場合には VZV 感染症を疑い、必要に応じてアシクロビルを投与する。

また、EB ウイルスの再活性化は、サイモグロブリン[®] 投与例では起こりやすく、その程度もウマ ATG に比べて強いが、EBV 関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を発症することは稀とされている⁹⁾。ただし、国内市販後調査において、初回のサイモグロブリン[®] 療法後に致死的な EBV-LPD を発症した例が報告されている (未発表データ) ため、細胞性免疫能がもっとも強く抑制されるサイモグロブリン[®] 投与 2～4 週後は、可能な限り頻回に血中の EBV 量をモニタリングし、 10^4 コピー/ 10^5 細胞以上に EBV コピー数が上昇し、発熱、リンパ節腫大などの臨床症状がみられた場合には、リツキシマブ投与を考慮する。

CD4 陽性リンパ球が $200/\mu\text{L}$ 未満の例か、免疫抑制療法前に長期間・高用量の副腎皮質ステロイドが投与されている例では、ニューモシスチス肺炎のリスクが高い。このため ST 合剤あるいはアトバコンの予防投与やベンタミジンの吸入を考慮する。

③血小板輸血

サイモグロブリン[®] 投与により血小板減少がみられるため、治療開始前に十分な血小板輸血を行う必要がある。治療後も、血小板数が 1 万/ μL 未満で明らかな出血傾向がみられる (又は 2 万/ μL 未満で発熱を伴う) 場合には血小板輸血を実施する必要がある¹⁰⁾。ただし、サイモグロブリン[®] には血小板に対する交差反応性抗体が含まれるため、サイモグロブリン[®] の点滴静注と同時に血小板輸血を行うべきではない。事前に血小板輸血を行い、血小板数が上昇したことを確認してからサイモグロブリン[®] を投与する。

II-5. 併用療法

①シクロスポリンの併用

重症再生不良性貧血 (最重症及び重症) においては、ATG 単独療法に比べ、シクロスポリンを併用した方が有効率、failure-free の生存率ともに高い。しかし、非重症例における併用療法の有用性は明らかではない¹¹⁾。したがって、重症再生不良性貧血においては ATG とシクロスポリン併用療法が標準的治療であるものの、非重症例では ATG 単独療法でもよい可能性がある³⁾。

●参考●

シクロスポリンは通常、5mg/kg/日をサイモグロブリン[®]投与初日から6ヵ月以上経口投与する。投与量は血中トラフ値が成人では150～250ng/mL、小児では100～150ng/mLとなるよう調整する¹⁾。ただし、トラフ濃度がこの範囲に達していても、リンパ球内のカルシニューリン抑制に必要なピークレベルに達していない可能性がある。腎機能障害はクレアチニンの上昇の有無で判断できるので、シクロスポリンの血中濃度は、トラフ濃度だけでなく、AUCにもっともよく相関する内服2時間後の血中濃度(C2)も測定し、これが600ng/mLとなるように投与量を増量する。血球数が回復傾向にある間は投与を続け、血球数の上昇が頭打ちとなり、3ヵ月以上変化がみられない場合には1mg/kgを減量する。3ヵ月経過をみて血球数の低下がみられない場合には、さらに同量を減量する。このように減量すれば、大部分の症例で寛解を維持したままシクロスポリンを中止することができる¹⁾。欧州血液移植学会(EBMT)からは、シクロスポリンは少なくとも12ヵ月以上使用すべきと報告されており¹²⁾、2～3ヵ月毎に25mgずつ、よりゆっくりと漸減する方法もとられている¹⁰⁾。なお、シクロスポリンには腎障害、肝障害、高血圧などの副作用があるので、使用中はこれらについて定期的にモニタリングし、薬物相互作用についても留意する必要がある。

②エルトロンボパグ(EPAG)の併用

エルトロンボパグを併用することにより、ATG +シクロスポリン療法の治療効果が向上する。

③G-CSFの併用

II stage 4以上の重症再生不良性貧血では重症感染症を合併する確率が高いことから、G-CSF投与を考慮してもよい。しかし、G-CSFは好中球を増加させるものの、その効果は通常一時的である¹³⁾。G-CSFの併用が再発リスクを減少させるという報告はあるものの、メタ解析では生存率、有効率及び感染症発現リスクへの好影響はみられていない¹⁴⁾。このため、新規の再生不良性貧血患者に対してG-CSFを治療目的で使用すべきではないが¹⁾、免疫抑制療法後に感染症を併発した場合には、速やかにG-CSFを投与して好中球の回復を促すべきである。

●参考●

日本人の成人未治療の重症再生不良性貧血患者を対象に、ATGとシクロスポリン併用療法におけるG-CSF短期投与の有用性を検討した前方視的ランダム化比較試験では、G-CSF併用群の6ヵ月の有効率は77%とG-CSF非併用群の57%より有意に高く、再発率が有意に低かった¹⁵⁾。またG-CSFは、100日間までの投与であれば、骨髄異形成症候群(MDS)への移行を促進しないことがこれまでの比較試験で示されている^{16～18)}。

④治療を目的とした副腎皮質ステロイドの併用

プレドニゾロンは再生不良性貧血の治療目的に使用すべきではない¹⁾。副腎皮質ステロイドは本疾患には無効であり、むしろ細菌や真菌感染を助長する。さらに、高度の血小板減少がある患者では重篤な消化管出血を誘発するおそれがある。

II-6. 二度目のATG療法

二度目のATG療法は、初回免疫抑制療法の不応例、又は再発例に対して行われている。通常、ATGの効果が発現するまでには3ヵ月以上かかるため、再投与までには、少なくとも6ヵ月間は期間を空けるべきである¹⁾。初回免疫

抑制療法の不応例に対するサイモグロブリン[®]再投与の治療効果は、海外では30～77%と報告されている^{19,20)}。

ATGは異種蛋白製剤であるため、再投与はやむを得ない場合に限るべきである。また、再投与をする際には、投与に先立ち試験投与を実施し、過敏症状等の発現に留意する必要がある(II-2.参照)。

なお、初回、二度目のATG療法で効果が得られなかった患者に対して、三度目のATG療法が試みられたとの報告があるが、有効性は低いことから、三度目のATG療法は再発例に限るべきである²¹⁾。

II-7. 高齢者への使用

一般に、高齢者では合併症のリスクが高いことから、非高齢者に比べ生命予後は不良である。Tichelliらは、ATGの有効率は60歳以上、50～59歳、50歳未満でそれぞれ、37%、49%、57%、5年生存率は50%、57%、72%と報告している²²⁾。サイモグロブリン[®]の適用に年齢制限はないが、合併症の有無等をチェックし、より慎重に適応を検討すべきである。また、患者背景に応じてサイモグロブリン[®]の投与量を低用量にすることも検討する。

II-8. 有効性の評価基準

免疫抑制療法の治療評価基準として、再生不良性貧血の専門委員会で策定された国際基準が用いられている²³⁾(表3)。

表3. 再生不良性貧血に対する有効性評価

■重症例 [最重症 (stage 5) / 重症 (stage 4)] の再生不良性貧血に対する有効性評価

無効	最重症 / 重症のまま
PR (Partial response)	輸血非依存 重症の基準ではない
CR (Complete response)	ヘモグロビン値が年齢の正常値を示す。 好中球数>1,500/ μ L 血小板数>15万/ μ L

■非重症例 [やや重症 (stage 3) / 中等症 (stage 2)] の再生不良性貧血に対する有効性評価

無効	悪化 / 以下の基準を満たさない
PR (Partial response)	輸血非依存 (依存の場合) 又は少なくとも1系統の血球が治療前値の2倍又は正常化 又は治療前値に比べて ヘモグロビン値>3g/dL上昇 (治療前値<6g/dLの場合) 好中球数>500/ μ L上昇 (治療前値<500/ μ Lの場合) 血小板数>2万/ μ L上昇 (治療前値<2万/ μ Lの場合)
CR (Complete response)	ヘモグロビン値が年齢の正常値を示す。 好中球数>1,500/ μ L 血小板数>15万/ μ L

図4. stage 1及びstage 2aに対する治療指針

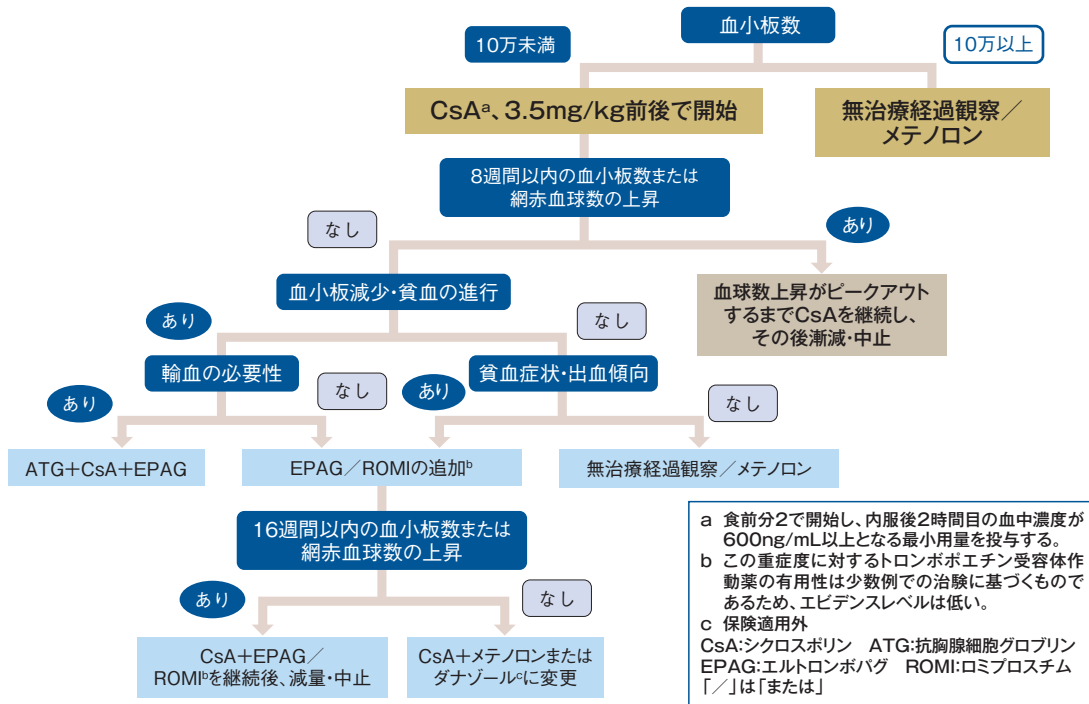
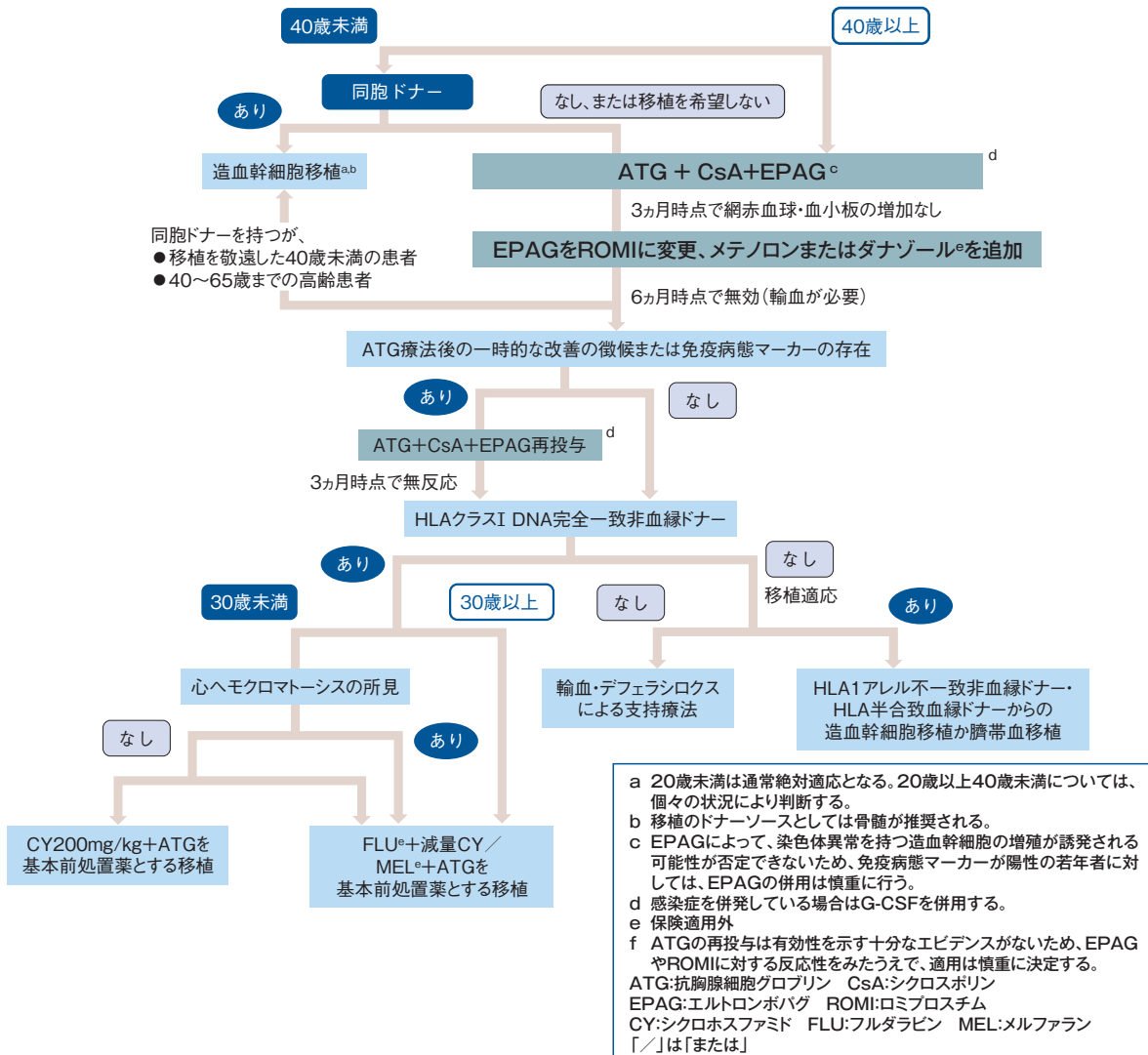


図5. stage 2b~stage 5に対する治療指針



III. 定期的にモニタリングする項目

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

III-1. 使用中のモニタリング

① 自覚症状

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

* サイトカイン放出症候群：サイモグロブリン[®]投与早期に、高サイトカイン血症によるインフルエンザ様症状を認めることがある。サイモグロブリン[®]初回投与後、TNF- α とIL-6の血中濃度が上昇し、そのピークは投与後平均3時間であると報告されている²⁴⁾。

② 一般検査・臨床症状

肝機能、腎機能など、一般生化学検査を定期的実施する。再生不良性貧血では発症時から肝障害を認める例があるので、そのような場合には肝機能の推移に特に注意する必要がある。

③ 血液一般検査

投与直後から白血球及び血小板の減少が認められることがあるので、サイモグロブリン[®]投与中は毎日、その後も定期的にモニタリングを行う。

④ 感染症

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

III-2. 使用後のフォローアップ

①臨床症状

サイモグロブリン[®]投与開始後1～2週間に認められる血清病の発現に注意が必要である。血清病は、発熱、掻痒、発疹、関節痛、関節炎、軽度の蛋白尿、血小板減少などで発症する。このため、この血清病発症のおそれのある投与開始後少なくとも2週間は入院下で管理する必要がある。

②血液一般検査

治療効果の評価及び安全性の両面から、長期的なモニタリングは必須である。サイモグロブリン[®]投与直後からリンパ球、血小板に加えて顆粒球や単球が減少することがある。また、投与後のリンパ球数やCD3陽性T細胞数のモニタリングは、本剤のT細胞傷害作用を確認するために有用である。

③発熱

発熱は投与時の過敏症状としても認められるが、感染症の可能性を常に除外する必要がある。好中球減少時には、発熱性好中球減少症* (febrile neutropenia) の診療ガイドライン²⁵⁾ に準じて適切な治療を行う。起因菌の検出以前に早期に治療を行うことが推奨されており、さらに解熱がみられない場合は、経験的に抗真菌薬を追加する。

* 発熱性好中球減少症：日本の発熱性好中球減少症のガイドラインでは、診断基準を腋窩温 37.5℃以上又は口腔内温 38.0℃以上、好中球数が 500/μL 未満又は 1,000/μL 未満で 48 時間以内に 500/μL 未満に減少することが予測される場合と定義されている。

④感染症

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

Stage 5 の最重症例に対してサイモグロブリン[®]を投与すると、好中球が回復する前に重症感染症を併発することがある。特に 100/ μ L 未満の高度の好中球減少が遷延し、重症感染症を併発した場合には顆粒球輸血を考慮すべきである。

CMV 感染では、ウイルス抗原を検出するための CMV pp65 抗原検査（antigenemia 法）、EBV の活性化が疑われる場合には PCR 法によるウイルス DNA 量の定量などを行う。国内市販後調査において、初回のサイモグロブリン[®]療法後に致死的な EBV-LPD を発症した例が報告されている（未発表データ）。したがって、細胞性免疫能がもっとも強く抑制されるサイモグロブリン[®]投与 2～4 週後は、可能な限り頻回に血中の EBV 量をモニタリングし、 10^4 コピー/ 10^5 細胞以上に EBV コピー数が上昇し、発熱、リンパ節腫大などの臨床症状がみられた場合には、リツキシマブ投与を考慮する¹⁾。

●参考●

MDS/AML/PNH への移行

免疫抑制療法により改善した長期生存患者の一部は MDS、急性骨髄性白血病（AML）や発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に移行することが報告されている。LDH の上昇や、貧血に釣り合わない網赤血球数の増加がみられた場合には、GPI アンカー膜蛋白欠損細胞の有無を検索する。また、血球減少の再燃や血液塗抹標本で血球形態の異常がみられた場合には、骨髓穿刺とともに染色体分析を行う。MDS のスクリーニングには血液塗抹標本を注意深く観察することが重要である。PNH についても年 1 回程度のフローサイトメトリー検査が望まれる。

再生不良性貧血では骨髓低形成のため染色体分析が困難なことがある。そのような場合は、腸骨に加えて胸骨からの穿刺や、MRI によって造血巣を確認した後に穿刺するなどの工夫をすべきである。細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても、全体の 4～11% に染色体異常が認められる²⁶⁾。頻度の高い染色体異常は 8 番染色体のトリソミー²⁷⁾、7 番染色体のモノソミー²⁸⁾、13q²⁹⁾、6 番染色体異常³⁰⁾ などである。

海外の成人再生不良性貧血における検討では、免疫抑制療法により改善した長期生存患者の 5～10% が MDS、その一部が AML に移行し、10～15% は PNH に移行すると報告されている^{31,32)}。これに対して、わが国の未治療小児再生不良性貧血患者に対する AA-92 及び AA-97 研究（1993～2006 年に登録）では、366 例中 21 例に染色体異常（7 番染色体モノソミー 10 例（2.7%）、8 番染色体トリソミー 6 例（1.6%）、その他 5 例）が発現したのみであった³³⁾。

したがって、わが国の再生不良性貧血では MDS/AML に移行する頻度が低い可能性があるが、欧米との差を論じるためには今後の検討が必要である。わが国の小児を対象とした AA-92 及び AA-97 研究では、ATG、シクロスポリン、G-CSF 併用療法の 275 例における治療 10 年後の染色体異常発現率は $7.3 \pm 1.8\%$ 、MDS/AML で 7 番染色体のモノソミー発現率は $3.9 \pm 1.3\%$ であった³⁴⁾。

二次性 MDS の中でも、7 番染色体のモノソミーを持つ MDS の予後は特に不良である。7 番染色体異常は G-CSF を長期投与された患者や、発病時に汎血球減少が高度であった患者に出現しやすい²⁸⁾。したがって、このようなリスクの高い患者に対しては、骨髓の染色体分析や末梢血顆粒球を対象とした FISH 解析を定期的に行い、7 番染色体のモノソミーや del(7q) が検出された際には速やかに同種造血幹細胞移植を計画する必要がある。

近年、再生不良性貧血においても、DNMT3A、ASXL1、BCOR などの体細胞遺伝子変異が全体の約 30% に検出されることが明らかになった。これらのうち、DNMT3A、ASXL1、RUNX1 などは、その後の MDS /AML 進展と相関することも知られている。ただし、これらの存在は、免疫抑制療法に対する反応性には影響しないため、初診時の治療方針の決定に影響を与えるものではない。

IV. 安全性

サイモグロブリン[®]の投与により以下の副作用が報告されているため、サイモグロブリン[®]使用中及び使用後には前述のモニタリングが重要となる。

IV-1. 主な副作用とその対策 (図6)

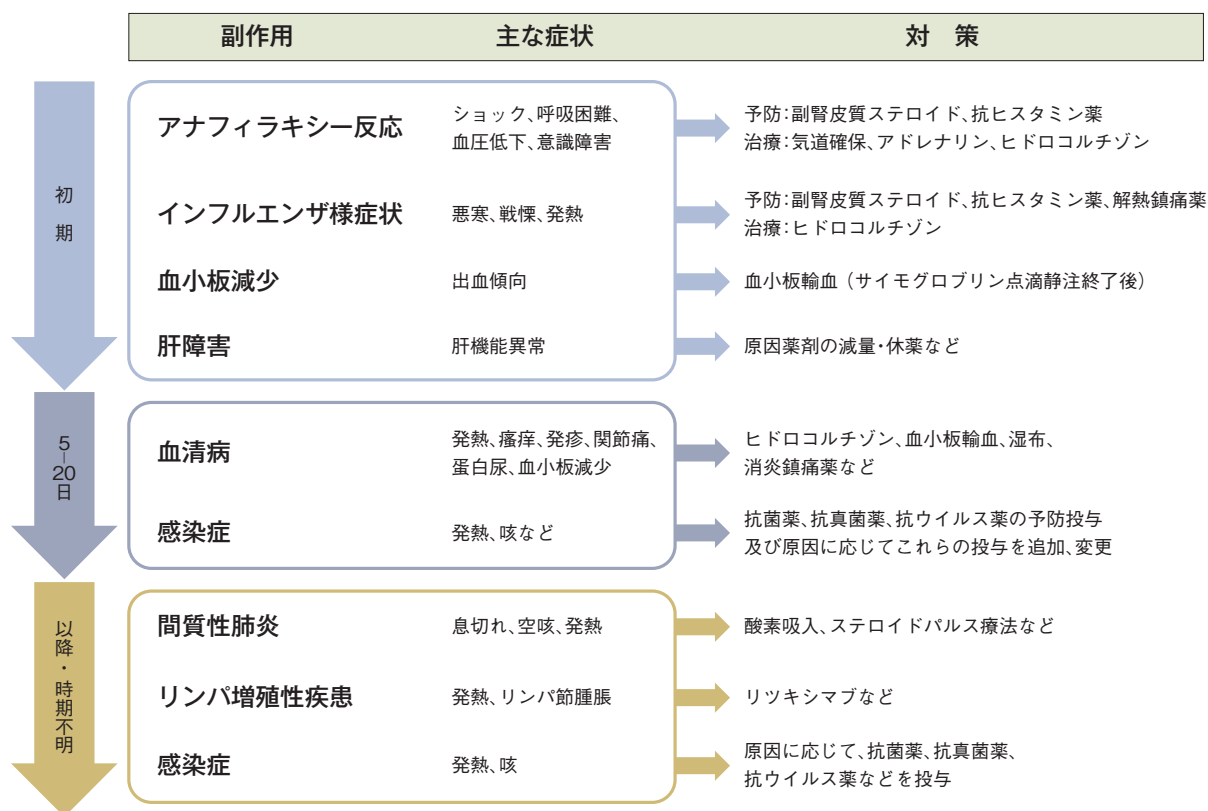
①過敏症

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

臨床症状：インフルエンザ様症状、発疹、悪寒、戦慄、発熱、熱感、嘔吐、呼吸困難、喘鳴、低血圧又は高血圧など

対処方法：皮疹、消化器症状などアナフィラキシー反応が疑われた場合には、直ちにバイタルサインを確認する。抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 30mg/回の経口投与など）、副腎皮質ステロイドを投与し、呼吸器症状がみられた場合には、0.1% アドレナリンの筋肉内注射（成人：通常 0.3～0.5mL、小児：0.01mL/kg、最大 0.3mL）を行うなど、適切な処置を行う⁵⁾。

図6. 主な副作用とその対策



②血清病

好発時期：投与開始後 1～2 週間

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

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

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

③発熱性好中球減少症(FN)

好発時期：投与初期～（好中球減少時〔500/ μ L 未満又は 1,000/ μ L 未満で 48 時間以内に 500/ μ L 未満に減少することが予測される場合）

臨床症状：発熱（腋窩温 37.5℃以上又は口腔内温 38.0℃以上）

対処方法：発熱性好中球減少症のガイドライン²⁵⁾を参考に適切な治療を行う。初期の抗菌薬療法で解熱しない場合には、早期に抗真菌薬を加える（IV-1.-⑤参照）。

④血小板減少、出血傾向

好発時期：投与初期～

臨床症状：皮下の点状出血及び紫斑、鼻出血、口腔内出血など

対処方法：投与前に血小板減少が認められる場合は、血小板輸血を十分に行ってから投与を行う。サイモグロブリン[®]には血小板に対する交差反応性抗体が含まれることから、サイモグロブリン[®]点滴静注と同時間帯に血小板輸血を行うことは避けた方がよい。サイモグロブリン[®]を投与後、血小板数が 1 万/ μ L 未満に減少し出血傾向がみられる（又は 2 万/ μ L 未満で発熱を伴う）場合には、血小板輸血を実施する。

⑤感染症

好発時期：投与初期～

臨床症状：発熱、咳など

対処方法：

- ・細菌感染症

通常、 β -ラクタム系やカルバペネム系の抗菌薬単独又はアミノグリコシド系の抗菌薬との併用で用いられるが、以前の抗菌薬の使用歴や、各医療施設で想定される起炎菌の抗菌薬感受性なども考慮し、適切な抗菌薬を選択する。

- ・真菌感染症

好中球減少時の発熱が初期治療で解熱しない場合には、深在性真菌感染症を疑って経験的に抗真菌薬を投与する。真菌感染が明らかになった場合又は強く疑われる場合には、早期からアムホテリシン B を使用する。好中球減少遷延のため、長期間の抗真菌薬治療を必要とする患者では、アムホテリシン B の腎毒性が問題となるので、ボリコナゾールを選択する。好中球がほとんどない再生不良性貧血患者に肺の結節性陰影や浸潤影、副鼻腔炎がみられた場合には、アスペルギルスやムコール症などの真菌感染症を疑い対処すべきである。

- ・ウイルス感染症

CMV、アデノウイルス、ヘルペスなどの重篤なウイルス感染症を合併するおそれがある。ウイルス感染予防として、英国ガイドラインではアシクロビルを予防投与することが勧められているが¹⁰⁾、日本では骨髄移植後以外の予防投与は保険で認められていない。しかし、サイモグロブリン[®]投与後の重症ヘルペス感染も報告されているので、単純疱疹や帯状疱疹を疑わせる疼痛などが認められた場合には、ただちにアシクロビルを投与する。また、CMV 感染症や CMV の再活性化を認めた場合にはガンシクロビルを投与する（EBV の対処方法は IV-1.-⑥ 参照）。

- ・ニューモシスチス肺炎

CD4 陽性 T 細胞が $200/\mu\text{L}$ 未満の例では、リスクが高い。ST 合剤やアトバコンなどの予防投与を行い、発症が疑われた場合には、治療量の ST 合剤又はアトバコンを投与する。

⑥リンパ増殖性疾患

臨床症状：発熱、リンパ節腫脹など

発現状況：サイモグロブリン[®]投与後に起こるリンパ増殖性疾患は、主に移植後の EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患（EBV-PTLD）である。しかし、再生不良性貧血の免疫抑制療法後にもリンパ増殖性疾患の発症が報告されている^{35～37)}。

対処方法：EBV の治療法は確立されていないが、最近ではリツキシマブによる治療が試みられている^{37,38)}。細胞性免疫能がもっとも強く抑制されるサイモグロブリン[®]投与 2～4 週後は、可能な限り頻回に血中 EBV 量をモニタリングし、 10^4 コピー/ 10^5 細胞以上に EBV コピー数が上昇し、発熱、リンパ節腫大な

どの臨床症状がみられた場合には、リツキシマブ投与を考慮する¹⁾。

⑦間質性肺炎

発症時期：時期不明

臨床症状：息切れ（呼吸困難）、空咳、発熱など

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

⑧肝障害

発症時期：投与初期～

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

発現状況：海外において、再生不良性貧血患者 15 例に ATG を投与した 18 回中 15 回で ALT 上昇が認められたと報告されている（発生中央値 5 日、範囲 1～10 日）³⁹⁾。12 例は初回免疫抑制療法のみ（リンフォグロブリン[®] 7 回、サイモグロブリン[®] 5 回）、3 例は二度の ATG 療法を受けており、シプロフロキサシン、フルコナゾール及びシクロスポリンなど肝毒性が疑われるいくつかの薬剤が併用されていた。なお、リンフォグロブリン[®]（15mg/kg/日、5日間）とサイモグロブリン[®]（3.75mg/kg/日、5日間）の間で ALT 上昇の発生率、発生の程度に差はみられなかった。

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

補足資料

■再生不良性貧血の診断基準(平成28年度改訂)

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 以下の3項目のうち、少なくとも二つを満たす。
 - ①ヘモグロビン濃度；10.0g/dL未満 ②好中球；1,500/ μ L未満 ③血小板；10万/ μ L未満
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われれば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見(クロット標本を含む)は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞割合の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体のMRIで造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
 - 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。
5. 診断に際しては、1.、2.によって再生不良性貧血を疑い、3.によって他の疾患を除外し、4.によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髄異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法が効きやすい）骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH型血球・HLAクラスIアレレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320 pg/mL以上）などがある。

■再生不良性貧血治療における造血幹細胞移植と免疫抑制療法の比較

	造血幹細胞移植	免疫抑制療法 (サイモグロブリン [®] + シクロスポリン)
●造血幹細胞移植に有利な点		
造血回復の程度	ほとんどの場合完全	しばしば不完全
再発の可能性	ほとんどない	高い（～30%）
二次性MDS、AML、PNHの発症リスク	ない	約10%
造血回復までに要する時間	3週間以内	1ヵ月以上
●ATG+CyA療法に有利な点		
入院期間	2ヵ月以上	1ヵ月以内
社会復帰までに必要な療養期間	3ヵ月以上	奏効した場合は1～2ヵ月
治療関連死亡のリスク	10～20%	5%以下
妊娠能低下のリスク	全身放射線照射例では高い	ない
回復後のQOL	GVHD合併例では低い	MDS、PNHへの移行がなければ高い
二次性固形腫瘍のリスク	放射線レジメンを受けた例では可能性がある	報告はあるが因果関係は証明されていない

引用文献

- 1) 「再生不良性貧血診療の参照ガイド(令和4年度改訂版)」; 特発性造血障害に関する調査研究班、
http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Aplastic_Anemia.pdf
- 2) Nishio N, et al.: *Int J Hematol.* 89(4): 409-413, 2009.
- 3) Tichelli A, et al.: *Ann Intern Med.* 137(3): 164-172, 2002.
- 4) Narita A, et al.: *Br J Haematol.* 187(2): 227-237, 2019.
- 5) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月(令和元年9月改定)」; 厚生労働省
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf>
- 6) Marsh JC, et al.: *Br J Haematol.* 84(4): 731-735, 1993.
- 7) Ljungman P, et al.: In: 'Aplastic anemia, pathophysiology and treatment.' Schrezenmeier H, et al.[eds.], Cambridge University Press, pp137-153, 2000.
- 8) Thomas FT, et al.: *Transplant Proc.* 16(6): 1561-1563, 1984.
- 9) Scheinberg P, et al.: *Blood.* 109(8): 3219-3224, 2007.
- 10) Killick SB, et al.: *Br J Haematol.* 172(2): 187-207, 2016.
- 11) Gafter-Gvili A, et al.: *Acta Haematol.* 120(4): 237-243, 2008.
- 12) Saracco P, et al.: *Br J Haematol.* 140(2): 197-205, 2008.
- 13) Kojima S, et al.: *Blood.* 83(6): 1474-1478, 1994.
- 14) Gurion R, et al.: *Haematologica.* 94(5):712-719, 2009.
- 15) Teramura M, et al.: *Blood.* 110(6): 1756-1761, 2007.
- 16) Kojima S, et al.: *Blood.* 96(6): 2049-2054, 2000.
- 17) Gluckman E, et al.: *Br J Haematol.* 119(4): 1075-1082, 2002.
- 18) Locasciulli A, et al.: *Lancet.* 357(9249): 43-44, 2001.
- 19) Di Bona E, et al.: *Br J Haematol.* 107(2): 330-334, 1999.
- 20) Scheinberg P, et al.: *Br J Haematol.* 133(6): 622-627, 2006.
- 21) Gupta V, et al.: *Br J Haematol.* 129(1): 110-117, 2005.
- 22) Tichelli A, et al.: *Ann Intern Med.* 130(3): 193-201, 1999.
- 23) Camitta BM.: *Acta Haematol.* 103(1): 16-18, 2000.
- 24) Guttman RD, et al.: *Transplant Proc.* 29(7A): 24S-26S, 1997.
- 25) 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(改訂第2版); 日本臨床腫瘍学会, 2017.
- 26) Appelbaum FR, et al.: *Exp Hematol.* 15(11): 1134-1139, 1987.
- 27) Maciejewski JP, et al.: *Blood.* 99(9): 3129-3135, 2002.
- 28) Kojima S, et al.: *Blood.* 100(3): 786-790, 2002.
- 29) Ishiyama K, et al.: *Br J Haematol.* 117(3): 747-750, 2002.
- 30) Geary CG, et al.: *Br J Haematol.* 104(2): 271-274, 1999.
- 31) Young NS, et al.: *N Engl J Med.* 336(19): 1365-1372, 1997.
- 32) Socié G, et al.: *Semin Hematol.* 37(1): 91-101, 2000.
- 33) Takahashi Y, et al.: *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 110: 1696, 2007.
- 34) 小島 勢二: *血液フロンティア* 18(7): 1055-1063, 2008.
- 35) Raghavachar A, et al.: *Cytokines Mol Ther.* 2(4): 215-223, 1996.
- 36) Dorr V, et al.: *Am J Hematol.* 52(2): 108-113, 1996.
- 37) Suzuki Y, et al.: *Acta Haematol.* 121(1):21-26, 2009.
- 38) Wagner HJ, et al.: *Blood.* 103(10): 3979-3981, 2004.
- 39) Killick SB, et al.: *Bone Marrow Transplant.* 19(3): 249-251, 1997.

免疫抑制剤

薬価基準収載

サイモグロブリン® 点滴静注用 25mg

Thymoglobuline® I. V. Infusion

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤

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

日本標準商品分類番号	876399
承認番号	22000AMY0004000
薬価基準収載	2008年9月
販売開始	2008年11月
国際誕生	1984年4月
貯法	凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間	36ヵ月

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者 [7.1 参照]
- 2.2 重症感染症(肺炎、敗血症等)を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
- 2.3 妊婦 [9.5 参照]
- 2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

3.2 製剤の性状

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

注) 日局注射用水5mLで溶解後

4. 効能又は効果

- 中等症以上の再生不良性貧血
- 造血幹細胞移植の前治療
- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

5. 効能又は効果に関連する注意

(中等症以上の再生不良性貧血)

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

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

最重症	好中球200/ 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となることを指す。

(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のみ適用を考慮すること。

(臓器移植後の急性拒絶反応の治療)

5.3 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。

5.4 原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

(中等症以上の再生不良性貧血)

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩やかに点滴静注する。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時間以上かけ緩やかに点滴静注する。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時間以上かけ緩やかに点滴静注する。投与期間は5日間とする。

(臓器移植後の急性拒絶反応の治療)

腎移植の場合

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩やかに点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。

肝移植、肺移植、脾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時間以上かけ緩やかに点滴静注する。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時間以上かけ緩やかに点滴静注する。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。

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、定期的な血液検査を行うこと。 [9.3, 11.1.8, 11.1.10 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者

ショックを起こすおそれがある。

9.1.2 ウイルス感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 細菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 真菌感染症の患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.6 アレルギー素因のある患者

9.1.7 心疾患のある患者

心機能を悪化させるおそれがある。

9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者

免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.3 参照]

9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者

投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。[11.1.12 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、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、肺動脈出血(いずれも0.4%)等の出血があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.10 重篤な肝障害(6.2%)

[8.7、9.3 参照]

11.1.11 リンパ増殖性疾患(1.2%)

発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.12 急性腎障害(頻度不明)

腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.8、9.1.9、9.2 参照]

11.2 その他の副作用

	40%以上	10~40%未満	10%未満
過敏症 ^(注1)		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病 ^(注2)
発熱及びインフルエンザ様症状 ^(注2)	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST増加、ALT増加、LDH増加	AI-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滅する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。[11.1.8 参照]

13.2 処置

本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤に白濁注射用水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時間以上かかって注入するよう流速を設定すること。

14.2.2 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター(ポアサイズ0.2ミクロン)を使用すること。

14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が1例報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

2週間反復静脈内投与試験(サル)において赤血球パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン)の減少がみられた。

22. 包装

1バイアル

*2023年4月改訂(第2版)

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

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご注意ください。

●その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

