

サイモグロブリン点滴静注用 25mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に関する責任は、
ジェンザイム・ジャパン株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することは
できません。

ジェンザイム・ジャパン株式会社

1.4 特許状況



1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.2	疾患の概要及び治療法.....	2
1.5.3	開発の経緯.....	4
1.5.4	参考資料.....	5
1.5.5	開発の経緯図.....	6

1.5.1 起源又は発見の経緯

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンは、ヒトの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 であり、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 製剤の一つである。

ATG 及び抗リンパ球グロブリン (ALG) の免疫抑制剤としての開発の歴史は、1937 年に抗リンパ球血清が血液中のリンパ球数を減少させることを Chew が報告した¹⁾ことに始まる。1960 年代に入り、Woodruff らは、抗ヒトリンパ球血清がリンパ球を破壊する作用を利用して移植した皮膚の生着を延長できることを報告した²⁾。1967 年には Starzl ら³⁾により抗リンパ球血清が腎移植における免疫抑制剤として用いられ、動物及びヒトで実験的又は臨床的な臓器移植に広く応用されるようになった。

Pasteur Mérieux 社は本剤の開発に先行して、ウマ ALG (後にウマ ATG に変更された) 製剤であるリンフォグロブリン[®] (以下、リンフォグロブリン) を移植片拒絶反応の予防と治療の効能・効果で、1969 年にフランスで上市した。以降、各国において承認を取得し、50 以上の国で承認された。

一方、再発等により薬剤を繰り返し使用する場合や、他のウマ血清製剤 (破傷風ウマ抗毒素や乾燥まむしウマ抗毒素) 投与歴がある患者又はウマ血清蛋白にアレルギーのある患者に、ウマ由来の異種血清蛋白を投与することはアナフィラキシーや血清病の発現も危惧されるため、これら安全性の観点からウマ以外の動物由来の ATG が強く望まれた。そこで、Pasteur Mérieux 社は、リンフォグロブリンと動物種を異にするウサギ ATG 製剤であるサイモグロブリンについて、1982~1983 年にフランスで腎移植、心臓移植並びに血液学領域における少数例の臨床試験を実施した。この臨床試験成績及びレトロスペクティブな臨床データに基づきフランスで承認申請を行い、1984 年 4 月 6 日に、本剤は「腎移植、心臓移植時の拒絶反応の予防又は治療、移植片対宿主病の治療及び再生不良性貧血の治療」を適応として承認され、1985 年に発売された。

米国では、当時の SangStat 社 (現 Genzyme Polyclonals 社) が、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンである Atgam[®] (現ファイザー社、以下 Atgam) を対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施した (第 5.3.5.1 項)⁴⁾。その結果、有効性主要評価項目である血清クレアチニン値が投与前以下に回復した症例数は、サイモグロブリン群 88%、Atgam 群 76% であり、サイモグロブリン群では回復した症例数が有意に多かった ($p=0.027$)。安全性では、サイモグロブリンの薬理作用を示す白血球減少が高頻度に発現した。本試験によりサイモグロブリンの腎移植後の急性拒絶反応に対する有効性が検証され、1998 年 12 月に同効能・効果に対する承認を取得した。

英国は、最も近年に腎移植後の急性拒絶反応の治療に対する承認を取得した国であるが、すでに年間約 350~400 例に本剤が使用されていたことから (売上高に基づく推定)、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; MHRA) との協議の結果、公表文献に基づく申請に関する欧州議会及び欧州連合理事会指令 Directive 2001/83/EC 第 10 条(1)(a)(ii) (改訂版) に準拠しての申請が適切であると判断され、2008 年 3 月に「腎移植時の拒絶反応の予防、腎移植時のステロイド抵抗性拒絶反応の治療及び心臓移植時の拒絶反応の予防」を効能・効果とする承認を取得した。

第 1.5.2 項「3) 欧米における腎移植後の急性拒絶反応に対する治療」に記載したとおり、欧米では、サイモグロブリンは、腎移植後の急性拒絶反応に対する治療薬、特にステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する使用法は確立された標準療法となっている。

また、欧米及び日本のいずれにおいてもステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する標準治療薬である OKT3 との比較については、欧米においては承認以降も検討されている。Webster らは、腎移植患者の急性拒絶反応の治療に使用するポリクローナル抗体 (ATG 及び ALG 製剤) とモノクローナル抗体 (OKT3[®]、以下 OKT3) を評価する目的で、コクラン比較試験中央レジスタ (Cochrane Central Register of Controlled Trials-CENTRAL- (2005 年発行 Cochrane Library 第 2 版))、MEDLINE (1996~2005 年 6 月)、EMBASE (1980 年~2005 年 6 月) 及びコクラン腎臓グループ (Cochrane Renal Group の専門レジスタ (2005 年 6 月) の検索を行い、無作為化比較試験を抽出してデータ解析を実施した⁵⁾。抽出された 21 試験 (49 報、総症例数 1387 例) の結果、拒絶反応からの回復 (RR : 1.32、95%CI : 0.33-5.28)、その後の拒絶反応の予防 (RR : 0.99、95%CI : 0.61-1.59)、移植片喪失の予防 (死亡による打ち切り ; RR : 1.80、95%CI : 0.29-11.12、機能した移植片を有する死亡を含む ; RR : 1.08、95%CI : 0.38-3.10) と、いずれの項目においても OKT3 は ATG 製剤 (サイモグロブリン及び Atgam) 又は ALG 製剤を凌ぐ有益性は認められなかった。同様に死亡、CMV 感染症、悪性腫瘍及び 1 年後の血清クレアチニン値についても有意な差は認められなかった。安全性では OKT3 群では投与後の発熱、悪寒及び倦怠感などの症候群がサイモグロブリン又は ALG 群に比べて 3 倍の頻度で発生した (RR : 3.21、95%CI : 1.34-7.70)。

更に近年、Kainz らにより腎移植後に生検により急性拒絶反応が確認され OKT3 又は ATG で治療された 399 症例の移植腎の生着及び患者の生死についての成績が得られた⁶⁾。その結果、OKT3 群では 50%の症例で 6.3 年移植腎の機能が保たれ、ATG 群では同時点で 74%の症例で移植腎は生着していた (p=0.006)。また、生着期間の中央値は OKT3 群では 4.6 年、ATG 群では 9.5 年 (p=0.004) であった。患者の生死については、両群で有意な差はみられなかったものの、ATG は OKT3 に比しより移植腎の長期間の生着を示すものであった。

1.5.2 疾患の概要及び治療法

1) 腎移植後の急性拒絶反応

腎移植は末期腎不全患者に対する唯一の根治的治療手段であり、拒絶反応を治療できない場合は移植腎の廃絶が起これ、患者は腎臓透析に戻ることを余儀なくされる。

ドナーより提供された移植腎に対するレシピエントの拒絶反応は正常な免疫応答反応であり、アロ抗原の直接あるいは間接的な抗原提示により、レシピエント側のリンパ球を刺激して免疫応答である拒絶反応が引き起こされる。移植腎を生着させ機能させるために、種々の免疫抑制剤による免疫応答の抑制が必須であるが、急性拒絶反応はこれらの薬剤によっても抑制が十分でない場合に発生し、追加の抑制を必要とする反応である。

免疫応答による拒絶反応は、その好発時期と機序により、既存抗体の関与で移植後直ちに発生し 24 時間以内に拒絶される超急性拒絶反応、細胞性免疫とおそらくは既存抗体

の双方の関与で移植後 1 週間以内に発生する促進急性拒絶反応、細胞性免疫により移植後 1 週間から 3 ヶ月の間に好発する急性細胞性拒絶反応、さらに移植後産生される液性抗体の関与で移植後 3 ヶ月以降徐々に発生する慢性拒絶反応に分類される⁷⁾。いわゆる「急性拒絶反応」は、細胞性反応が主たる役割を果たしており、CD4 陽性ヘルパー T 細胞がクラス II 抗原を認識することから免疫反応が生じるが、拒絶反応に関与する免疫担当細胞は多種であり、ヘルパー T 細胞 (Th0) がサイトカインにより Th1 と Th2 に分化誘導され、Th1 は細胞性免疫に、Th2 は液性免疫を調節している。臨床的には移植後 5 日以降から 1 ヶ月以内に好発する⁸⁾、細胞性拒絶反応は組織学的には、皮髄境界から皮質部の範囲でリンパ球 (主に T 細胞)、単球及び形質細胞が尿細管、動静脈周囲に浸潤増生し尿細管炎、静脈内皮炎、糸球体炎を起こす。それに伴い間質の浮腫や尿細管の萎縮傾向を認め、尿細管構造の破壊消失に及ぶ。臨床診断上では血清クレアチニン値の上昇を主な所見とし、最終的には腎生検により判定される⁹⁾。

2) 本邦における腎移植後の急性拒絶反応に対する治療

腎移植後の急性拒絶反応治療の第一選択はステロイドパルス療法である。通常、メチルプレドニゾン 500 mg～1 g を 2～3 日間にわたり静脈内投与する。無効の場合にはステロイド抵抗性拒絶反応と考え、ムロモナブ CD3 (OKT3 モノクローナル抗体) やデオキシスパガリンの投与を行う。

ムロモナブ CD3 (オルソクロン OKT3 注) は、CD3 に対するモノクローナル抗体である。OKT3 は CD3 のサブユニットの一つと結合した後、オプソニン作用、引き続き抗原変調作用を受けて、CD3 陽性 T 細胞は血中及び移植腎から消失する。その結果、T 細胞の細胞傷害作用が抑制され、急性拒絶反応が寛解すると考えられている¹⁰⁾。

グスペリムス塩酸塩 (スパニジン[®]点滴静注用 100 mg、慣用名デオキシスパガリン) は、分子量 496.90 の低分子物質であり、インターロイキン 2 (IL-2) レセプターを発現した細胞傷害性 T リンパ球が IL-2 に反応してエフェクター細胞となるまでの増殖及び分化の過程を直接抑制すると考えられている¹¹⁾。

急性拒絶反応治療としては、ステロイドパルス療法の効果が良好であること、またステロイド抵抗性拒絶反応に際しても他治療薬にて治療可能であることから、2008 年の日本移植学会の調査では、廃絶原因に関して調査可能であった 3,032 例中、急性拒絶反応が原因となって移植腎が廃絶したのは 262 例 (8.6%) であり、拒絶反応に対する治療法は確立してきたものと判断されている¹²⁾。

3) 欧米における腎移植後の急性拒絶反応に対する治療

欧米における急性拒絶反応に対する治療は、European Association of Urology が 2009 年に腎移植のガイドラインを発行し、T 細胞性急性拒絶反応に対しては、「メチルプレドニゾン (500 mg～1 g) を 3 日間静脈内投与するステロイドパルス療法を行い、重度のステロイド抵抗性を示す場合は、ALG 及び抗 CD3 モノクローナル抗体 (OKT3) 等の T 細胞減少作用を有する生物学的製剤を用いてもよい」とし、「重度のステロイド抵抗性拒絶反応の場合は、強力な免疫抑制 (高用量のステロイド療法、タクロリムスへの変更、T 細胞減少作用を有する製剤の使用等)」が推奨された¹³⁾。また、米国でも Kidney Disease:

Improving Global Outcomes Transplant Work Group によるガイドラインが 2009 年に発行され、急性細胞性拒絶反応に対する治療としては、最初にコルチコステロイドによる治療を行うこと、コルチコステロイドに反応しない場合及び急性拒絶反応が再発した場合には、リンパ球減少作用のある抗体製剤又は OKT3 で治療を行うことが推奨されている¹⁴⁾。

1.5.3 開発の経緯

欧米において、サイモグロブリンを含む ATG 製剤は、前項に記したとおり、特にステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療の選択肢の一つである。本邦における本剤以外の ATG 製剤は、現在、日本臓器製薬株式会社が販売する「ゼットブリン® (抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン注射液)」のみであり、適応は「重症・中等症の再生不良性貧血」である。したがって、日本では腎移植後の急性拒絶反応の治療を適応症とする ATG 製剤はない。

サイモグロブリンは、T 細胞性表面抗原 (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ている。本邦では、本剤は免疫抑制剤として「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を効能・効果として 2008 年 11 月より販売している製剤である。

OKT-3 の製造販売元であるヤンセン ファーマ株式会社が 20 年[■]に世界的に供給を中止することを決定した。販売中止以降、国内では特にステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療薬がなくなると危惧されており、日本移植学会より、平成 21 年 6 月 18 日付け厚生労働省医政局開発振興課発出の「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」に対して、サイモグロブリンを腎移植後の急性拒絶反応の治療及び腎移植における急性拒絶反応の抑制について要望書が提出された。以上の状況において、海外で「腎移植後の急性拒絶反応の治療」の適応を有する ATG 製剤は本剤のみであること、及び OKT-3 供給中止後の本剤の医療ニーズの高さ及び緊急性を考慮し、当局とも相談を重ねた上、公知の情報並びに日本人における腎移植後の急性拒絶反応に対する本剤の有効性及び安全性を臨床研究により補足し承認申請を行うこととなった。

なお、臨床研究は 20 年[■] 月[■]より開始されている。腎移植後のステロイド抵抗性急性拒絶反応に対するサイモグロブリンの有効性及び安全性を、オープンラベル多施設共同で試験を実施しており、目標症例数は 10 例で、20 年[■] 月[■]までに終了する予定である。

1.5.4 参考資料

- 1) Chew WB. J Immunol 1937; 33: 271
- 2) Woodruff, et al. Effect of Lymphocyte Depletion by Thoracic Duct Fistula and Administration of Antilymphocytic Serum on the Survival of Skin Homografts in Rats. Nature 1963; 200: 702
- 3) Starzl TE, et al. Transplant Proc 1969; 1: 448
- 4) Gaber AO, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 1998; 66(1): 29-37
- 5) A. Webster, et al: Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Data base Syst Rev. 2006 Apr 19; (2): CD004756
- 6) Kainz et al: Antithymocyte globulin use for treatment of biopsy confirmed acute rejection is associated with prolonged renal allograft survival. European society for Organ Transplantation 2010; 23: 64-70
- 7) 日本腎臓学会 渉外・企画委員会/腎移植推進委員会 編. 腎移植の進歩-わが国の現状と今後の展望. 東京医学社. 2006
- 8) 日本移植学会 日本病理学会 編. ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織学的診断基準. 金原出版株式会社. 2009
- 9) 東間 紘, 高橋公太 編. 腎移植ハンドブック. 中外医学社. 2000
- 10) 医薬品インタビューフォーム：オルソクロン OKT3[®]注. ヤンセンファーマ株式会社
- 11) 医薬品インタビューフォーム：スパニジン[®]点滴静注用 100 mg. 日本化薬株式会社
- 12) 日本移植学会広報委員会 編. 臓器移植ファクトブック 2009.
<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/fct2009.pdf>
- 13) European Association of Urology, Guidelines on Renal Transplantation, 2009.
- 14) KDIGO Transplant Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1-S157

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.5 開発の経緯図

今回の効能・効果の申請については、開発の経緯（1.5.3）に示したように緊急性の高いものであることから、公知の情報を主な資料として提出していることから開発の経緯図は記載できないため省略する。

なお、薬理試験の2報告書については以下に記載するスケジュールで実施したものをを用いた。

試験項目	試験の種類	試験番号	開始	終了
薬効薬理試験	カニクイザルの試験		19■■年■■月	20■■年■■月
	ウイルス不活化処理の影響		19■■年■■月	19■■年■■月

1.6.1 外国での申請・承認状況

本剤は、1984年4月にフランスで「腎移植、心臓移植時の拒絶反応の予防又は治療、移植片対宿主病の治療及び再生不良性貧血の治療」の効能・効果で承認されて以来、わが国を含めて58カ国で承認されている（平成22年4月30日現在）。

米国での承認は1998年12月で、承認効能は「腎臓移植後の急性拒絶反応の治療」に限定されている。カナダにおいては2002年11月に、「腎臓移植後の急性拒絶反応の治療及び成人腎臓移植患者における前処置」に関して承認を取得している。一方、欧州諸国では、腎臓、心臓、膵臓あるいは肝臓移植後の拒絶反応の予防又は治療及び移植片対宿主病の治療、再生不良性貧血の治療等の効能・効果で承認を取得している。さらに、フランスにおいて、2003年2月に「造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防」の適応が追加され、その後オーストリア、デンマーク、ルクセンブルク、イタリア等においても同様の効能追加がされている。また、英国において、2008年3月19日に「腎臓移植時の拒絶反応の予防、腎臓移植時のステロイド抵抗性拒絶反応の治療及び心臓移植時の拒絶反応の予防」の効能・効果で承認を取得した。

2010年4月現在の、本剤の各国における承認年月日と承認効能・効果を表1.6.1-1に示した。

表 1.6.1-1 承認年月日及び承認効能・効果

国又は地域	承認年月日	適応症				
		臓器移植領域			血液領域	
		腎臓		その他臓器 ¹⁾	再生不良性貧血	GVHD
		治療	予防			
フランス	1984年4月16日	○	○	○	○	○
ウルグアイ	1987年1月14日	○	○	○	○	○
ベルギー	1987年3月25日	○	○	○	○	○
ポーランド	1988年11月5日	○	○	○	○	○
マレーシア	1988年12月15日	○	○	○	—	○
南アフリカ	1989年2月15日	○	○	○	○	○
アルゼンチン	1989年4月12日	○	○	○	○	○
韓国	1989年9月11日	○	○	○心	○	—
チェコ	1989年11月1日	○	○	○	○	○
スロバキア	1989年11月1日	○	○	○心、肝、膵	○	○
ブラジル	1990年1月30日	○	○	○	○	○
香港	1990年2月20日	○	○	○	—	○
シンガポール	1990年3月7日	○	○	○	—	○
タイ	1990年4月12日	○	○	○	○	○
イスラエル	1990年5月1日	○	○	○	○	○
台湾	1990年5月15日	○	○	○	—	○
中国	1991年2月12日	○	○	○	○	○
チリ	1991年6月19日	○	○	○	○	○
フィリピン	1991年9月2日	○	○	○	—	○
ペルー	1992年3月31日	○	○	○	○	○

1.6 外国における使用状況等に関する資料

国又は地域	承認年月日	適応症				
		臓器移植領域			血液領域	
		腎臓		その他臓器 ¹⁾	再生不良 性貧血	GVHD
		治療	予防	治療・予防		
インド	1992年4月30日	○	○	○	○	○
ハンガリー	1992年5月22日	○	○	○心、肝、膵	○	○
ルーマニア	1993年6月11日	○	○	○	○	○
ドイツ	1994年8月4日	○	○	○心、肝、膵 ²⁾	○	—
メキシコ	1994年10月18日	○	○	○	○	○
ルクセンブルグ	1994年12月2日	○	○	○	○	○
リトアニア	1995年12月2日	○	○	○	○	○
コロンビア	1995年6月4日	○	○	○	○	○
ギリシャ	1995年10月11日	○	○	○	○	○
オーストリア	1995年12月18日	○	○	○心、肝、膵	○	○
ラトビア	1996年3月21日	○	○	○	○	○
スイス	1996年6月25日	○	○	○	○	○
ベラルーシ	1997年6月25日	○	○	○	○	○
ポルトガル	1997年6月25日	○	○	○心、肝、膵	○	○
デンマーク	1997年6月25日	○	○	○心、肝、膵	○	○
オランダ	1997年6月25日	○	—	—	—	—
フィンランド	1998年1月12日	○	○	—	—	—
エストニア	1998年10月31日	○	○	○	○	○
アメリカ合衆国	1998年12月30日	○	—	—	—	—
スペイン	1999年6月7日	○	○	—	○	○
イタリア	2000年7月8日	○	○	○心、肝、膵	○	○
チュニジア	2000年12月19日	○	○	○	○	○
ウクライナ	2001年3月13日	○	○	○	○	○
スウェーデン	2002年5月17日	○	—	—	—	—
カナダ	2002年11月20日	○	—	—	—	—
ノルウェー	2003年10月3日	○	—	—	—	—
マケドニア	2007年4月24日	○	○	○	○	○
イギリス	2008年3月19日	○	○	○心	—	—
コスタリカ	2008年7月9日	○	○	○	○	○
オーストラリア	2008年7月11日	○	○	—	○	—
日本	2008年7月11日	—	—	—	○	○
クロアチア	2008年9月26日	○	○	○(心)	—	—
マルタ	2008年12月11日	○	○	○(心)	—	—
トリニダードトバゴ	2009年7月20日	○	○	○	—	○
アイルランド	2009年10月9日	○	○	○(心)	—	—
スロベニア	2010年1月20日	○	○	○(心)	—	—
クウェート	2010年1月26日	○	○	○	—	○
イラン	2010年8月17日	○	○	○	○	○
パナマ	2010年8月23日	○	○	○	○	○

○：適応あり。—：適応なし

1) その他の臓器について特に明記しない場合は臓器の特定なし。心：心臓、肝：肝臓、膵：膵臓

2) ドイツでの膵臓の適応症は予防のみ。

1.6.2 代表的な添付文書の原文と和訳の概要

米国及び EU で承認されている添付文書（効能・効果、用法・用量、使用上の注意等）の和訳を表 1.6-2 に示した。また、日本の添付文書（案）を比較表に併記した。

最新版の米国及び EU で承認されている添付文書、並びに Company Core Data Sheet (CCDS) を添付した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 1.6.2-1 外国における主要な添付文書の概要

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）	
販売名	サイモグロブリン点滴静注用 25mg		サイモグロブリン® 25 mg 点滴溶液用粉末	サイモグロブリン	
会社名	ジェンザイム・ジャパン株式会社			ジェンザイムコーポレーション	
組成	【組成・性状】			定性的および定量的組成 ウサギ抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン、1バイアルあたり 25 mg。1 mL の再溶解済み溶液には、5 mg のウサギ抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンが含まれる。 賦形剤のリストについては、6.1 項参照。	
	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
	成分		1 バイアル中の分量		備考
	添加物	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		—
		水酸化ナトリウム	適量		—
		塩酸	適量		—
性状	白色ないし乳白色の乾燥製剤である。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)}	6.6～7.4				
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 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					

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
る。				
性状				<p>性状</p> <p>サイモグロブリン® [抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）] は、ウサギをヒト胸腺細胞で免疫処置することにより得られた、殺菌済みの精製γ-免疫グロブリンである。この免疫抑制剤は、ヒトTリンパ球上で発現する抗原に対する細胞障害抗体を含有する。</p> <p>サイモグロブリンは滅菌済みの凍結乾燥製剤で、米国薬局方・注射用蒸留水（SWFI）により再溶解した後に静脈投与する。</p> <p>各々の10 mLバイアルには25 mgの抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）と、50 mgのグリシン、50 mgのマンニトールおよび10 mgの塩化ナトリウムが含まれている。</p> <p>5 mLのSWFIにより再溶解した場合には、再溶解済み製剤の各々のバイアルには約5 mg/mLのサイモグロブリンが含有され、その>90%は、ウサギγ-免疫グロブリン（IgG）である。再溶解済みの溶液のpHは6.5～7.2である。非T細胞性抗原に対して交差反応をする抗体を枯渇させるために、製造工程ではヒト赤血球が使用されている。潜在的な外因性ウイルスを取り除く、あるいは不活性化する製造工程は、認証済みである。ヒト赤血球はいずれも、米国の登録血液バンクまたはFDA承認血液バンクから入手したものである。各々のロットに対して、ウイルス不活化手順（低温殺菌、すなわち、60° C/10 hrでの有効成分の加熱処理）を行っている。サイモグロブリンの各ロットは、効力検定（リンパ球障害性試験およびE-ロゼット阻害試験）および交差反応抗体検査（5ロットごとの赤血球凝集試験、血小板凝集試</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）		
				験、抗ヒト血清蛋白質抗体試験、抗糸球体基底膜抗体試験および線維芽細胞障害試験）の後に、出荷されている。		
効能・効果	<p>【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 腎移植後の急性拒絶反応の治療</p> <p><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。</p> <p>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⁾</p>			適応症および利用法 サイモグロブリンは、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。		
	<table border="1"> <tr> <td>最重症</td> <td>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</td> </tr> </table>	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			
	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					

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）						
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>好中球 1,000/μL未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td>血小板 50,000/μL未満</td> </tr> <tr> <td>軽症</td> <td>それ以外のもの</td> </tr> </table> <p>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。 ○腎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。</p>		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			
	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									
用法・用量	<p>【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。 腎移植後の急性拒絶反応の治療 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</p>		<p>用量および用法 サイモグロブリンは常に、厳密な医学的監視の下で使用し、免疫抑制剤の利用経験のある医師により処方するようにしなければならない。</p> <p>用量</p> <p>用量は、適応症、投与処方および併用する他の免疫抑制剤の種類により変動する。 参考として、以下の用量を利用することができる。投与は、用量漸減を行うことなく、中断することができる。</p> <p>実質臓器移植での免疫抑制 移植片拒絶反応の予防 腎移植後は、3～9日間にわたり1～1.5 mg/kg/day、累積用量は3～13.5 mg/kgに相当。</p>	<p>用量および用法 急性腎移植片拒絶反応の治療を目的としたサイモグロブリンの推奨用量は、7～14日間にわたる1.5 mg/kg体重の連日投与である。推奨投与経路は、high-flow 静脈を用いる静脈内点滴である。サイモグロブリンは、最初の点滴では最低6時間をかけて輸注し、翌日以降の治療では最低4時間をかけて輸注するようにする。</p> <p>サイモグロブリンは、in-line の0.22 μm のフィルターを通じて投与するようにする。</p> <p>サイモグロブリンは、凍結乾燥（固形）サイモグロブリン（25 mg）を含有する10 mLバイアルとして今日供される。</p> <p>輸液に関する推奨法でのバイアルの再溶解法および希釈法については、投与時の調製法の項を参照されたい。サイモグロブリンは、推奨されている流速で投与した場合には、副作用を生ずる可能性が低いことが、研究により示されている。予防的な抗ウイルス</p>						

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
<p>点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>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。</p> <p>試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5 mL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。</p> <p>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に投与すること。</p> <p>3. 腎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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>（1）血小板数が50,000～75,000/mm³又は白血球数が2,000～3,000/mm³の場合、本剤の減量を考慮すること。</p> <p>（2）持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm³）又は白血球減少症（<2,000/mm³）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。</p>		<p>心移植後は、3～5日間にわたり1～2.5 mg/kg/day、累積用量は3～12.5 mg/kgに相当。</p> <p>ステロイド抵抗性移植片拒絶反応の治療： 腎移植後は、7～14日間にわたり1.5 mg/kg/day、累積用量は10.5～21 mg/kgに相当。</p> <p>用量変更 肥満患者では、投薬量は、実際の体重ではなく、理想体重に基づくものとするようにする。</p> <p>小児患者および高齢患者 小児科対象集団（乳児、小児および思春期）および高齢患者での推奨用量は、成人と同一である。腎移植での移植片拒絶反応の治療に関する小児のデータは存在しない。</p> <p>腎機能不全および肝機能不全 PKおよび代謝の点からは、肝機能不全およびまたは腎機能不全を生じた患者での用量調節は不要である。</p> <p>用法 サイモグロブリンは通常、複数の免疫抑制剤を併用する治療処方の一部として投与される。</p> <p>ウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリンの点</p>	<p>ス療法を行うことが望ましい。点滴の1時間前にコルチコステロイド、アセトアミノフェン、および/または、抗ヒスタミン薬の前投与を行うことが望ましく、これによって、点滴中の副作用の発生頻度および重症度が低下すると思われる（警告：一般および副作用：市販後使用経験の項参照）。医療担当者は、点滴中および点滴後には有害事象に関して患者をモニタリングするようにしなければならない。T細胞数のモニタリング（絶対数および/またはサブセット）を行い、T細胞枯渇の水準を評価することが望ましい。総白血球数および血小板数もモニタリングするようにする。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
			<p>滴前に、静脈内コルチコステロイドおよび抗ヒスタミン薬による前投与を行うことが望ましい。解熱薬（アセトアミノフェンなど）も、初回点滴の忍容性を増大させると思われる。</p> <p>ウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリンは、等張性の0.9%塩化ナトリウム溶液または5%グルコース溶液により希釈した後に点滴する。再溶解後は、粒子性物質がないことを確認すること。再溶解による粒子性物質の不注意による投与を回避するために、サイモグロブリンは、0.22 μmのin-lineフィルター通じて投与することが望ましい。</p> <p>High-flow 静脈にゆっくりと点滴する。点滴速度を調整し、点滴の総時間が6時間以上となるようにする。点滴に伴う有害事象の管理に関する注意事項については、「使用時の特別な警告および注意」ならびに4.8項の「有害事象」の項を参照のこと。</p>	
本文冒頭	<p>本剤は、製造工程においてヒト赤血球（採取国：米国）を使用して製造されたものである。B型肝炎ウイルスに対する核酸増幅検査を実施しておらず、本剤によるB型肝炎ウイルス感染のリスクを完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕</p>			

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
警告	<p>【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腎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。</p>		<p>使用時の特別な警告および注意 サイモグロブリンは、院内で、厳密な医学的な監視の下で使用すること。サイモグロブリンは、移植現場で免疫抑制療法の経験のある医師の指示に従って投与するようにしなければならない。点滴中は、患者を慎重に監視すること。アナフィラキシー性ショックの徴候について、患者には特に注意を払ってモニタリングを行うようにしなければならない。点滴中および点滴終了後患者が安定化するまでのあいだは、注意深く患者のモニタリングを継続するようにしなければならない。</p> <p>サイモグロブリンの投与前には、患者がウサギ蛋白質に対してアレルギーを示すか否かを検討することが望ましい。治療初日のあいだは、必要に応じて緊急治療が行えるように、医療担当者が待機し、装置などの準備がなされてなければならない。</p> <p>免疫を介する反応 まれに、サイモグロブリンの使用に伴う重篤な免疫媒介反応が報告されており、アナフィラキシーまたは重度のサイトカイン放出症候群（CRS）が示される。</p> <p>極めてまれに、致死性的アナフィラキシ</p>	<p>警告 サイモグロブリン®は、腎移植患者の管理を目的とする免疫抑制療法の経験のある医師以外は使用してはならない。</p> <p>サイモグロブリンは、腎移植患者の治療を目的とする免疫抑制療法の経験のある医師以外は使用してはならない。サイモグロブリン点滴中は、医学的監視が必要である。</p> <p>免疫を介する反応 サイモグロブリンの使用に伴う重篤な免疫媒介反応が報告されており、アナフィラキシーまたは重度のサイトカイン放出症候群（CRS）が示される。致死性的アナフィラキシーが報告されている。アナフィラキシー反応が発現した場合、直ちに注入を終了する。</p> <p>医療担当者は、アナフィラキシーを生じた患者の治療ができるようにしていなければならない。0.3 mL～0.5 mLの皮下投与用エピネフリン水溶液（1:1000希釈液）などの緊急治療、ならびに、酸素、静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、昇圧アミンおよび気道管理手段などのその他の蘇生手順が、臨床的必要性に応じて、提供されるようにしておかなければならない。サイモグロブリンに対してアナフィラキシー生じた経歴のある患者に対して、さらにサイモグロブリンを投与することは、望ましくない。重度の急性輸注関連反応（IAR）は、活性化された単球およびリンパ球によるサイトカイン放出に起因する CRS に一致する。まれに、これらの報告された反応が重篤な心肺イベントや死亡と関連する（使用上の注意および市販後臨床経験からの有害事象を参照）。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
			<p>一が報告されている（市販後臨床経験からの有害事象を参照）。アナフィラキシー反応が発現した場合、直ちに注入を終了し、適切な救急処置を開始する。サイモグロブリンに対してアナフィラキシーを発現したことがある患者へのサイモグロブリン投与は、慎重に熟慮した後にのみ行われること。</p> <p>重度の急性輸注関連反応（IAR）は、活性化された単球およびリンパ球によるサイトカイン放出に起因するCRSに一致する。まれに、これらの報告された反応が重篤な心肺イベントや死亡と関連する（使用上の注意および市販後臨床経験からの有害事象を参照）。</p> <p>感染症 サイモグロブリンは、他の免疫抑制剤と併用されることが多い。感染症（細菌、真菌、ウイルスおよび原虫）、感染症の再活性化（特にサイトメガロウイルス[CMV]）および敗血症が、サイモグロブリンと多数の免疫抑制剤との併用投与後に報告されている。まれに、これら感染症は致命的となる。</p>	<p>感染症 サイモグロブリンは、他の免疫抑制剤と併用されることが多い。感染症（細菌、真菌、ウイルスおよび原虫）、感染症の再活性化（特にサイトメガロウイルス[CMV]）および敗血症が、サイモグロブリンと多数の免疫抑制剤との併用投与後に報告されている。まれに、これら感染症は致命的となる。</p>
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 		<p>サイモグロブリンは、以下の患者に対して禁忌である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギ蛋白質または賦形剤に対する過敏症 ・免疫抑制の追加が禁忌であると考え 	<p>禁忌 サイモグロブリンは、ウサギ蛋白質または賦形剤に対する過敏症及び免疫抑制の追加が禁忌であると考えられる活動性の急性または慢性感染症の患者に対して禁忌である。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
	<p>4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者 [「3. 相互作用」の項(1)参照]</p> <p>【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）】</p> <p>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。]</p> <p>2. ウイルス感染症の患者</p> <p>3. 細菌感染症の患者</p> <p>4. 真菌感染症の患者</p> <p>[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。]</p>		<p>られる活動性の急性または慢性感染症</p>	
使用上の注意	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) アレルギー素因のある患者</p> <p>(3) 肝障害のある患者[肝機能を悪化させるおそれがある]。</p> <p>(4) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある]。</p> <p>(5) 心疾患のある患者[心機能を悪化させるおそれがある]。</p>		<p>一般</p> <p>サイモグロブリンは、使用される抗胸腺細胞グロブリン（ATG）供給源に依存して蛋白質の組成および濃度が変化するため、その適正投与は、他の ATG 製剤と異なる。そのため、医師は、投与する ATG 製剤にとって、その処方用量が適正であることを保証するため、注意を払う必要がある。</p> <p>サイモグロブリンは、患者を入院させて、厳重な医学的監視の下に使用し、点滴中は患者を注意深くモニターするべきである。推奨用量および注入時間を遵守することによって、IAR の発現頻度および重症度が緩和されると思われる。加えて、点滴速度を緩徐にすることによって、これら IAR の多くは最小限に抑制されると思われる。5. 解熱剤、コルチコステロイドや抗ヒスタ</p>	<p>使用上の注意</p> <p>一般</p> <p>サイモグロブリンは、使用される抗胸腺細胞グロブリン（ATG）供給源に依存して蛋白質の組成および濃度が変化するため、その適正投与は、他の ATG 製剤と異なる。そのため、医師は、投与する ATG 製剤にとって、その処方用量が適正であることを保証するため、注意を払う必要がある。</p> <p>サイモグロブリンは、患者を入院させて、厳重な医学的監視の下に使用し、点滴中は患者を注意深くモニターするべきである。推奨用量および注入時間を遵守することによって、IAR の発現頻度および重症度が緩和されると思われる。加えて、点滴速度を緩徐にすることによって、これら IAR の多くは最小限に抑制されると思われる。5. 解熱剤、コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤の前投与によって、これら有害反応の発現頻度および重症度が共に軽減されると思われる（用法及び用量を参照）。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
			<p>ミン剤の前投与によって、これら有害反応の発現頻度および重症度が共に軽減されると思われる。</p> <p>点滴速度が速いことによって、CRSを示す症例が報告されている。まれに、重度のCRSは致死的となる。</p> <p>血液作用 血小板減少症や白血球減少症（リンパ球減少症および好中球減少症を含む）が確認されており、用量調節によって回復可能である3。血小板減少症や白血球減少症が、基礎疾患の一部でない、またはサイモグロブリン投与の原因疾患に関連しない場合、次の減量が提案される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数が 50,000～75,000/mm³ の場合、または白血球数が 2,000～3,000/mm³ の場合、減量を考えなければならぬ。 持続的で重度の血小板減少症（< 50,000/mm³ の）または白血球減少症（< 2,000/mm³）が生じた場合、サイモグロブリン投与中止を考えるべきである。 <p>白血球および血小板数は、サイモグロブリン投与中および投与後にモニターするようにする。重度の好中球減少性の再生不良性貧血を生じた患者では、特に慎重なモニタリング、適切な予防措置ならびに、発熱と感染症の管理が必要であり、適切な血小板輸血による</p>	<p>点滴速度が速いことによって、CRSを示す症例が報告されている。まれに、重度のCRSは致死的となる。</p> <p>血液作用 血小板減少症や白血球減少症（リンパ球減少症および好中球減少症を含む）が確認されており、用量調節によって回復可能である（用法及び用量を参照）。</p> <p>感染症 感染症、感染症の再活性化および敗血症が、サイモグロブリンと多数の免疫抑制剤との併用投与後に報告されている。患者を注意深くモニターし、適切な感染予防策が推奨される。</p> <p>悪性疾患 サイモグロブリンを含む免疫抑制剤の使用によって、リンパ腫または移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）などの悪性疾患発生頻度が増大すると考えられる（市販後臨床経験からの有害事象を参照）。いずれを輸注する場合も同じであるが、投与部位に反応が生じる可能性があり、例えば、疼痛、腫脹および紅斑などが考えられる。推奨されるサイモグロブリン投与経路は、流速の速い静脈（high flow vein）を用いた静脈内投与である（用法及び用量を参照）。</p> <p>免疫予防注射 サイモグロブリン投与後の弱毒化生ワクチン接種の安全性は検討されていない。ゆえに、直前にサイモグロブリン投与を受けている患者には、弱毒化生ワクチンを用いた予防接種が推奨されない。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
			<p>支持療法も必要とされる。</p> <p>感染症 感染症、感染症の再活性化および敗血症が、サイモグロブリンと多数の免疫抑制剤との併用投与後に報告されている。患者を注意深くモニターし、適切な感染予防策が推奨される。</p> <p>悪性疾患 サイモグロブリンを含む免疫抑制剤の使用によって、リンパ腫または移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）などの悪性疾患発生頻度が増大すると考えられる（市販後臨床経験からの有害事象を参照）。</p> <p>感染性物質の伝播のリスク サイモグロブリンの製造工程では、ヒト血液成分（ホルムアルデヒド処理した赤血球）および胸腺細胞が使用されている。ヒト成分を用いて調製された製剤の利用によって引き起こされる感染症を予防するための標準的な手段には、ドナーの選別、特定の感染マーカーについての個々の供給品のスクリーニング、ウイルスの不活化/除去のために効果的な製造手順の採用などがある。</p> <p>それにもかかわらず、ヒト成分を用いて調製された製剤を投与する場合には、感染性物質の伝播の可能性を完全</p>	<p>臨床検査 サイモグロブリン療法中は、リンパ球数のモニタリング（すなわち、総リンパ球数および/またはT細胞サブセット）が、T細胞枯渇の度合いを評価するのに有用と思われる（薬物動態および免疫原性の項を参照）。安全のために、WBC数および血小板数もモニタリングすべきである（用量および用法の項を参照）。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
			<p>に排除することができない。これは、未知または顕現性のウイルスおよびその他の病原体にもあてはまる。</p> <p>サイモグロブリンで採用されている手段は、HIV、HBV および HCV などのエンベロープを有するウイルス、ならびに、HAV およびパルボウイルス B19 などエンベロープを持たないウイルスに対して有効であると考えられている。</p> <p>サイモグロブリンを患者に投与する際には常に、製品の名称およびバッチ番号を記録し、患者と製品のバッチとの関連性が明らかにできるようにしておくことが、強く望まれる。</p> <p>サイモグロブリン投与に際して特に考慮すべき点</p> <p>いずれを輸注する場合も同じであるが、投与部位に反応が生じる可能性があり、例えば、疼痛、腫脹および紅斑などが考えられる。</p> <p>推奨されるサイモグロブリン投与経路は、流速の速い静脈（high flow vein）を用いた静脈内投与であるが、末梢静脈から投与しても差し支えない。サイモグロブリンを末梢静脈から投与する場合、ヘパリンおよびヒドロコルチゾンを併用した0.9%塩化ナトリウム輸液を用いることによって、表在性血栓静脈炎および深部静脈血栓症が生じる</p>	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
		<p>可能性が最小限に抑制され则认为られる。サイモグロブリン、ヘパリンおよびハイドロコルチゾンを併用したデキストロース輸液では沈殿が認められており、推奨されない（薬剂的配合禁忌を参照）。</p> <p>免疫予防注射 サイモグロブリン投与後の弱毒化生ワクチン接種の安全性は検討されていない。ゆえに、直前にサイモグロブリン投与を受けている患者には、弱毒化生ワクチンを用いた予防接種が推奨されない。</p>	
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の製造工程において、ヒト血液由来成分（赤血球、採血国：米国）が使用されているが、B型肝炎ウイルス（HBV）に対する核酸増幅検査は実施されていない。ヒト血液由来成分は最終製品の成分には含まれておらず、製造工程でウイルス不活化処理による対策が講じられていることから、本剤によるHBV感染のリスクは極めて低いと考えられるが、HBV感染のリスクは完全には排除できないことから、本剤の投与に際しては、その旨患者又はその保護者に対し説明を十分に行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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</p>			

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）						
	<p>があるので、適切な治療を行うこと。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 本剤投与の初期にインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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に認識させるために、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。</p> <p>(8) 腎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。</p>									
使用上の注意（つづき）	3. 相互作用									
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）		<p>薬物相互作用試験は行われていない。</p> <p>食物および飲み物との相互作用は考えにくい。</p> <p>1つの適合性試験に基づくと、サイモグロブリン、ヘパリンおよびハイドロコルチゾンを併用したデキストロース輸液で沈澱が認められており、推奨されない。これ以外の薬剤学的配合禁忌</p>	<p>薬物相互作用</p> <p>・薬物相互作用試験は行われていない。</p> <p>・サイモグロブリンは、標準的な免疫抑制療法を受けている患者に対して投与されるため、患者は免疫系の過剰抑制を生じやすくなると思われる。多くの移植センターでは、抗体療法中は、免疫抑制剤による維持療法が減少している。</p> <p>・サイモグロブリンは、ウサギ免疫グロブリンと交差反応をする抗体の産生を促進させる可能性がある（薬物動態および免疫原性の項参照）。</p>						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>本剤の免疫抑制作用による。</td> </tr> </tbody> </table>	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。			
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。								

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）								
)	(2) 併用注意（併用に注意すること）		データは得られていないため、同一輸液中でサイモグロブリンと他の医薬品を混合してはならない。									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の免疫抑制剤 シクロスポリン等</td> <td>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。</td> <td>相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>				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。		
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。										
使用上の注意（つづき）	<p>4. 副作用</p> <p>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）</p> <p>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。（適応追加申請時）</p>		<p>望ましくない作用</p> <p>フランスでの多施設共同市販後サーベイランス試験で認められた有害事象</p> <p>1997年6月から1998年3月までに、18箇所のフランスの移植センターが French Multicentre Post-marketing Surveillance Study（フランス多施設共同市販後サーベイランス試験）-00PTFO に参加した。</p> <p>この前向き、単独群、観察的コホート試験には、総数 240 例の患者が参加した。患者はいずれも、腎移植の急性拒絶反応に対する予防措置として、サイモグロブリンの投与を受けた。</p> <p>表の安全性データは、サイモグロブリンとの因果関係にかかわらず、この試験で報告されたすべての有害事象を示している。</p>	<p>有害事象</p> <p>臨床試験</p> <p>米国第Ⅲ相試験</p> <p>サイモグロブリンの有害事象は概ね管理可能または回復可能であった。サイモグロブリンとアトガムの腎移植後急性拒絶反応治療における有効性と安全性を比較する米国第3相比較対照試験（n=163）において、臨床的著明な有害事象に2治療群間の有意差は認められなかった（表2）。サイモグロブリンの有害事象は概ね管理可能または回復可能であった。サイモグロブリン投与群の3例およびアトガム投与群の3例から1年間の追跡期間中に悪性疾患が報告された。この中にサイモグロブリン群における2例の PTLD およびアトガム群における2例の PTLD が含まれた。</p> <p>表1. 報告頻度が高い有害事象および著明な有害事象*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基本語</th> <th>サイモグロブリン n=82</th> <th>アトガム n=81</th> <th>p 値[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>患者数(%)</td> <td>患者数(%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	基本語	サイモグロブリン n=82	アトガム n=81	p 値 [†]		患者数(%)	患者数(%)	
基本語	サイモグロブリン n=82	アトガム n=81	p 値 [†]									
	患者数(%)	患者数(%)										
			血液およびリンパ系障害									

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）																																																																																																																								
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック（頻度不明注）、アナフィラキシー様症状（0.6%）、サイトカイン放出症候群（頻度不明注）、…ショック、アナフィラキシー様症状、サイトカイン放出症候群に伴う重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、頻脈、低血圧、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）が Infusion associated reaction としてあらわれ、死亡に至った例が報告されてい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、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。また、急速な投与によりまれに重度のサイトカイン放出症候群あるいはアナフィラキシーが発現し死亡したとの報告もあるので投与速度に注意すること。</p> <p>2) 感染症（肺炎、敗血症等）（15.6%）…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り、まれに死亡に至る症例も報告されているので、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。</p> <p>3) 間質性肺炎（3.1%）…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。</p> <p>4) 血小板減少（45.6%）…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、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。</p> <p>5) 出血傾向…脳出血（2.5%）、下血（1.9%）、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血（いずれも 0.6%）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。</p> <p>6) 重篤な肝障害（9.4%）…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等</p>		<p>きわめて高頻度**：リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症</p> <p>胃腸障害</p> <p>高頻度*：下痢、嚥下障害、悪心、嘔吐</p> <p>全身障害および投与局所様態</p> <p>きわめて高頻度：発熱</p> <p>高頻度：戦慄</p> <p>免疫系障害</p> <p>高頻度：血清病</p> <p>感染症および寄生虫症</p> <p>きわめて高頻度：感染</p> <p>筋骨格系および結合組織障害</p> <p>高頻度：筋肉痛</p> <p>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）</p> <p>高頻度：悪性新生物</p> <p>呼吸器、胸郭および縦隔障害</p> <p>高頻度：呼吸困難</p> <p>皮膚および皮下組織障害</p> <p>高頻度：そう痒症、発疹</p> <p>血管障害</p> <p>高頻度：低血圧</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">報告頻度の高い事象</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>52</td> <td>(63.4)</td> <td>51</td> <td>(63.0)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>47</td> <td>(57.3)</td> <td>35</td> <td>(43.2)</td> <td>0.086</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>47</td> <td>(57.3)</td> <td>24</td> <td>(29.6)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>38</td> <td>(46.3)</td> <td>35</td> <td>(43.2)</td> <td>0.753</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>33</td> <td>(40.2)</td> <td>28</td> <td>(34.6)</td> <td>0.518</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>31</td> <td>(37.8)</td> <td>22</td> <td>(27.2)</td> <td>0.181</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>30</td> <td>(36.6)</td> <td>26</td> <td>(32.1)</td> <td>0.622</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>30</td> <td>(36.6)</td> <td>23</td> <td>(28.4)</td> <td>0.316</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>30</td> <td>(36.6)</td> <td>23</td> <td>(28.4)</td> <td>0.316</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>30</td> <td>(36.6)</td> <td>36</td> <td>(44.4)</td> <td>0.341</td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>28</td> <td>(34.1)</td> <td>28</td> <td>(34.6)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>呼吸困難</td> <td>23</td> <td>(28.0)</td> <td>16</td> <td>(19.8)</td> <td>0.271</td> </tr> <tr> <td>無力症</td> <td>22</td> <td>(26.8)</td> <td>26</td> <td>(32.1)</td> <td>0.495</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>22</td> <td>(26.8)</td> <td>15</td> <td>(18.5)</td> <td>0.262</td> </tr> <tr> <td>頻脈</td> <td>22</td> <td>(26.8)</td> <td>19</td> <td>(23.5)</td> <td>0.719</td> </tr> <tr> <th colspan="6">著名な事象</th> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>47</td> <td>(57.3)</td> <td>24</td> <td>(29.6)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>11</td> <td>(13.4)</td> <td>3</td> <td>(3.7)</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>7</td> <td>(8.5)</td> <td>20</td> <td>(24.7)</td> <td>0.006</td> </tr> </tbody> </table> <p>*報告頻度の高い有害事象とは、因果関係に関わらず、各治療群の患者の 25% 超から報告されたものとする。著明な有害事象とは、発現頻度に有意水準 0.05 以下で治療群間差を認めたものとする。</p> <p>†フィッシャーの直接法を用いて投与群間比較したときの p 値</p> <p>両投与群において 3 ヶ月の追跡期間に生じた感染症を表 2 にまとめる。いずれの感染症についても、サイモグロブリン群とアトガム群で有意差は認められず、CMV 感染症の発現頻度は両群で等しかった。</p>	報告頻度の高い事象						発熱	52	(63.4)	51	(63.0)	1.0	悪寒	47	(57.3)	35	(43.2)	0.086	白血球減少症	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001	疼痛	38	(46.3)	35	(43.2)	0.753	頭痛	33	(40.2)	28	(34.6)	0.518	腹痛	31	(37.8)	22	(27.2)	0.181	下痢	30	(36.6)	26	(32.1)	0.622	高血圧	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316	悪心	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316	血小板減少症	30	(36.6)	36	(44.4)	0.341	末梢性浮腫	28	(34.1)	28	(34.6)	1.0	呼吸困難	23	(28.0)	16	(19.8)	0.271	無力症	22	(26.8)	26	(32.1)	0.495	高カリウム血症	22	(26.8)	15	(18.5)	0.262	頻脈	22	(26.8)	19	(23.5)	0.719	著名な事象						白血球減少症	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001	倦怠感	11	(13.4)	3	(3.7)	0.047	浮動性めまい	7	(8.5)	20	(24.7)	0.006
報告頻度の高い事象																																																																																																																											
発熱	52	(63.4)	51	(63.0)	1.0																																																																																																																						
悪寒	47	(57.3)	35	(43.2)	0.086																																																																																																																						
白血球減少症	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001																																																																																																																						
疼痛	38	(46.3)	35	(43.2)	0.753																																																																																																																						
頭痛	33	(40.2)	28	(34.6)	0.518																																																																																																																						
腹痛	31	(37.8)	22	(27.2)	0.181																																																																																																																						
下痢	30	(36.6)	26	(32.1)	0.622																																																																																																																						
高血圧	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316																																																																																																																						
悪心	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316																																																																																																																						
血小板減少症	30	(36.6)	36	(44.4)	0.341																																																																																																																						
末梢性浮腫	28	(34.1)	28	(34.6)	1.0																																																																																																																						
呼吸困難	23	(28.0)	16	(19.8)	0.271																																																																																																																						
無力症	22	(26.8)	26	(32.1)	0.495																																																																																																																						
高カリウム血症	22	(26.8)	15	(18.5)	0.262																																																																																																																						
頻脈	22	(26.8)	19	(23.5)	0.719																																																																																																																						
著名な事象																																																																																																																											
白血球減少症	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001																																																																																																																						
倦怠感	11	(13.4)	3	(3.7)	0.047																																																																																																																						
浮動性めまい	7	(8.5)	20	(24.7)	0.006																																																																																																																						

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）																																																																																																																																																																				
<p>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。</p> <p>7) リンパ増殖性疾患(1.3%)…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。</p> <p>注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） 急性腎不全…静注用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。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="112 909 705 1356"> <thead> <tr> <th></th> <th>40%以上</th> <th>10～40%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> <td>筋痛、紅斑、血清病^{注3)}</td> </tr> <tr> <td>発熱及びインフルエンザ様症状^{注2)}</td> <td>発熱、熱感</td> <td>頭痛、関節痛、悪寒</td> <td>胸痛</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球減少、好中球減少、リンパ球減少</td> <td>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</td> <td>高カリウム血症</td> </tr> </tbody> </table>		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	白血球減少、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			<p>（抗体投与期間中、ウイルス予防策は施設の判断に任せましたが、全ての施設で治療中にガンシクロビル投与が用いられた。）</p> <p>表 2. 感染症</p> <table border="1" data-bbox="1624 462 2116 1284"> <thead> <tr> <th rowspan="2">器官分類 基本語</th> <th colspan="2">サイモグロブリン n=82</th> <th colspan="3">アトガム n=81</th> <th rowspan="2">p 値[†]</th> </tr> <tr> <th>患者数</th> <th>(%)</th> <th>報告者数</th> <th>(%)</th> <th>報告者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td> <td>30</td> <td>(36.6)</td> <td>36</td> <td>22</td> <td>(27.2)</td> <td>29</td> <td>0.240</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>25</td> <td>(30.5)</td> <td>26</td> <td>19</td> <td>(23.5)</td> <td>21</td> <td>0.378</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>14</td> <td>(40.2)</td> <td>33</td> <td>28</td> <td>(34.6)</td> <td>28</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>CMV</td> <td>11</td> <td>(13.4)</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>(11.1)</td> <td>9</td> <td>0.812</td> </tr> <tr> <td>敗血症</td> <td>10</td> <td>(12.2)</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>(9.6)</td> <td>7</td> <td>0.610</td> </tr> <tr> <td>モリニア症</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>(1.2)</td> <td>1</td> <td>0.497</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>5</td> <td>(6.1)</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>(3.7)</td> <td>3</td> <td>0.720</td> </tr> <tr> <td>胃腸口腔モリニア症</td> <td>3</td> <td>(3.7)</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>(2.5)</td> <td>1</td> <td>0.497</td> </tr> <tr> <td>胃炎</td> <td>1</td> <td>(1.2)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>1.000</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>(1.2)</td> <td>1</td> <td>0.497</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>(1.2)</td> <td>1</td> <td>0.497</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>4</td> <td>(4.9)</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>0.120</td> </tr> <tr> <td>単純ヘルペス</td> <td>4</td> <td>(4.9)</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>0.120</td> </tr> <tr> <td>尿生殖器</td> <td>15</td> <td>(18.3)</td> <td>15</td> <td>22</td> <td>(29.2)</td> <td>22</td> <td>0.195</td> </tr> <tr> <td>尿路感染症</td> <td>15</td> <td>(18.3)</td> <td>15</td> <td>21</td> <td>(25.9)</td> <td>21</td> <td>0.262</td> </tr> <tr> <td>膣炎</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>(1.2)</td> <td>1</td> <td>0.497</td> </tr> <tr> <td>明記せず</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>(2.5)</td> <td>2</td> <td>0.245</td> </tr> </tbody> </table> <p>†フィッシャーの直接法を用いて感染症発現頻度を群間比較したときの p 値</p>	器官分類 基本語	サイモグロブリン n=82		アトガム n=81			p 値 [†]	患者数	(%)	報告者数	(%)	報告者数	全身	30	(36.6)	36	22	(27.2)	29	0.240	感染症	25	(30.5)	26	19	(23.5)	21	0.378	その他	14	(40.2)	33	28	(34.6)	28	28	CMV	11	(13.4)	11	9	(11.1)	9	0.812	敗血症	10	(12.2)	10	7	(9.6)	7	0.610	モリニア症	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497	消化器	5	(6.1)	5	3	(3.7)	3	0.720	胃腸口腔モリニア症	3	(3.7)	0	2	(2.5)	1	0.497	胃炎	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1.000	呼吸器	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497	肺炎	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497	皮膚	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120	単純ヘルペス	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120	尿生殖器	15	(18.3)	15	22	(29.2)	22	0.195	尿路感染症	15	(18.3)	15	21	(25.9)	21	0.262	膣炎	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497	明記せず	0	(0.0)	0	2	(2.5)	2	0.245
	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	白血球減少、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																																																																																																																																																																				
器官分類 基本語	サイモグロブリン n=82		アトガム n=81			p 値 [†]																																																																																																																																																																	
	患者数	(%)	報告者数	(%)	報告者数																																																																																																																																																																		
全身	30	(36.6)	36	22	(27.2)	29	0.240																																																																																																																																																																
感染症	25	(30.5)	26	19	(23.5)	21	0.378																																																																																																																																																																
その他	14	(40.2)	33	28	(34.6)	28	28																																																																																																																																																																
CMV	11	(13.4)	11	9	(11.1)	9	0.812																																																																																																																																																																
敗血症	10	(12.2)	10	7	(9.6)	7	0.610																																																																																																																																																																
モリニア症	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497																																																																																																																																																																
消化器	5	(6.1)	5	3	(3.7)	3	0.720																																																																																																																																																																
胃腸口腔モリニア症	3	(3.7)	0	2	(2.5)	1	0.497																																																																																																																																																																
胃炎	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1.000																																																																																																																																																																
呼吸器	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497																																																																																																																																																																
肺炎	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497																																																																																																																																																																
皮膚	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120																																																																																																																																																																
単純ヘルペス	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120																																																																																																																																																																
尿生殖器	15	(18.3)	15	22	(29.2)	22	0.195																																																																																																																																																																
尿路感染症	15	(18.3)	15	21	(25.9)	21	0.262																																																																																																																																																																
膣炎	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497																																																																																																																																																																
明記せず	0	(0.0)	0	2	(2.5)	2	0.245																																																																																																																																																																

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）				CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
精神神経系		筋硬直、めまい	感覚減退			
消化器		悪心、嘔吐、下痢				
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	血圧上昇及び低下、頻脈			
血管			静脈炎、投与部位疼痛			
その他	CRP増加、脱力	疼痛、末梢性浮腫、無力症、倦怠感	耳鳴、呼吸困難、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）			
<p>注1）副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。</p> <p>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。</p> <p>注3）本剤投与後5～15日後に発現する傾向があり、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。</p>						<p>市販後使用経験</p> <p>サイモグロブリンの承認後利用のあいだに、以下のような副作用が認められている。これらの反応は、不特定規模の集団から自発的に報告されているため、その頻度を高い信頼性で推定したり、薬物曝露との因果関係を確立することは、まず不可能である。</p> <p>輸注関連反応および免疫系障害</p> <p>IARはサイモグロブリン投与後に発現すると考えられ、単回投与コースにおける1または2回目の輸注をするや否や発現すると思われる。IARの臨床症状は、次の徴候および症状の一部を含む—発熱、悪寒／さむけ、呼吸困難、悪心／嘔吐、下痢、低血圧または高血圧、倦怠感、発疹および／または頭痛。サイモグロブリンに伴うIARは軽度で一過性の場合が多く、点滴速度を緩め、薬物を投与することによって緩和される（使用上の注意を参照）。重篤で、極めてまれに致死性アナフィラキシー反応が報告されている（警告を参照）。死亡は、事象発現中にエピネフリンが投与されなかった患者で生じた。</p> <p>CRSに一致するIARが報告されている（警告を参照）。重度で、生命の危険を伴う可能性のあるCRSがまれに報告されている。重度CRSの市販後報告は、心臓循環機能不全（低血圧、急性呼吸不全症候群[ARDS]、肺水腫、心筋梗塞、頻脈および／または死亡）に関連している。</p> <p>市販後監視中、発熱、発疹、関節痛および／または筋肉痛など血清病の可能性を示す反応が報告されている。血清病はサイモグロブリン投与5～15日後に</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
				<p>発現する傾向がある。症状は、通常、治療を行わなくても消退し（self-limited）、あるいはコルチコステロイド投与によって速やかに軽快する。</p> <p>免疫抑制に起因する有害事象 感染症、感染症の再活性化および敗血症が、サイモグロブリンと多数の免疫抑制剤との併用投与後に報告されている（警告および使用上の注意を参照）。まれに、PTLDをはじめとするリンパ腫および固形腫瘍を含む（ただしこの限りではない）悪性疾患が報告されている（使用上の注意を参照）。これらの有害事象は、常に、多数の免疫抑制剤と併用することによって生じた。</p>
	<p>5. 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。</p>			
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (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。〕</p>		<p>妊娠および授乳 サイモグロブリンを用いた動物生殖試験は実施されていない。サイモグロブリンが胎児損傷を引き起こすか否か、あるいは生殖能力に影響を及ぼすか否かは分かっていない。妊婦へのサイモグロブリン投与は、明白な必要がある場合に限ること。</p> <p>授乳婦におけるサイモグロブリンの試験は行われていない。本剤がヒト乳汁中に排泄されるか否かは分かっていない。他のイムノグロブリンはヒト乳汁</p>	<p>発癌性、変異原性、受胎能の低下 サイモグロブリンの発癌性および変異原性ならびに、受胎能低下を生じる可能性については、検討されていない。</p> <p>妊娠：カテゴリーC サイモグロブリンを用いた動物生殖試験は実施されていない。サイモグロブリンが胎児損傷を引き起こすか否か、あるいは生殖能力に影響を及ぼすか否かは分かっていない。妊婦へのサイモグロブリン投与は、明白な必要がある場合に限ること。</p> <p>授乳</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
使用上の注意（つづき）			中に排泄されるため、サイモグロブリン投与中は授乳を中断するべきである。	授乳婦におけるサイモグロブリンの試験は行われていない。本剤がヒト乳汁中に排泄されるか否かは分かっていない。他のイムノグロブリンはヒト乳汁中に排泄されるため、サイモグロブリン投与中は授乳を中断するべきである。
	7. 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) 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。]			小児での利用 小児患者でのサイモグロブリンの安全性および有効性については、比較対照試験では確立されていない。しかし、欧州での少数の試験および米国での特例による利用によると、用量、有効性および有害事象プロファイルは成人と異なるものではないと考えられている。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
使用上の注意（つづき）				<p>薬物／臨床検査</p> <p>サイモグロブリンは、イムノグロブリンを用いるいずれのルーチン臨床検査にも干渉しないことが示されている。しかし、サイモグロブリンは特に、ウサギ抗体に基づくイムノアッセイおよびクロスマッチまたはパネル反応性抗体細胞毒性測定を妨げると考えられる。</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
使用上の注意（つづき）	<p>9. 過量投与</p> <p>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。</p>			<p>過量投与</p> <p>不慮の過量投与によって、白血球減少症（リンパ球減少症および好中球減少症を含む）および血小板減少症が誘発される場合がある（用法及び用量を参照）。</p>
使用上の注意（つづき）	<p>10. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 溶解</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) 希釈</p> <p>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。</p>			<p>投与時の調製法</p> <p>再溶解</p> <p>必要なバイアル数を算定した後、無菌的手技を用いて、サイモグロブリンの各々のバイアルを 5 mL の米国薬局方・注射用蒸留水（SWFI）により再溶解する。再溶解したサイモグロブリンは、室温で最長 24 時間までは、物理的及び化学的に安定である；しかし、室温での貯蔵は勧められない。サイモグロブリンには保存剤が含まれていないため、再溶解した製剤は直ちに利用するようにする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 凍結乾燥製剤の再溶解前に、サイモグロブリンのバイアルを室温に戻す。 キャップを無菌的に取り外し、ゴム製ストッパーを露出させる。 殺菌綿棒またはアルコール綿棒でストッパーを清拭する。 サイモグロブリン凍結乾燥粉末の各々のバイアルを、5 mL の SWFI で無菌的に再溶解する。 粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかに回転させる。各々の再溶解済みバイアルに

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
<p>②腎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(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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 			<p>は、25 mg または 5 mg/mL のサイモグロブリンが含まれている。</p> <p>6. 再溶解後は、溶液中に粒子性物質がないことを視認する。粒子性物質が残存する場合には、粒子性物質が視認できなくなるまで、バイアルの穏やかな回転を続ける。粒子性物質が残存し続ける場合には、そのバイアルを廃棄する。</p> <p>希釈</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 算定した数のサイモグロブリンのバイアルの内容物を、点滴用溶液（生理食塩液またはデキストロース溶液）のバッグに移す。推奨容量：サイモグロブリン1バイアルにつき、点滴用溶液 50 mL（総容量は通常、50～500 mL となる）。 2. バッグを 1～2 回、穏やかに逆さにし、溶液を混和させる。 <p>点滴</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 点滴セットについての製造業者の指示に従う。high-flow 静脈内へは 0.22 μm のフィルターを通じて輸注する。 2. 初回投与では最低 6 時間、その後の投与では最低 4 時間をかけて投与が行われるように、流速を設定する。
<p>11. その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 件報告されている。 			

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
使用上の注意（つづき）			自動車の運転および重機操縦能力に及ぼす作用 サイモグロブリン点滴中に生じる可能性のある有害事象、特に CRS を考えると、サイモグロブリン投与コース中の患者は、自動車の運転や器械操作を行ってはならない。	
貯法	【貯法】凍結を避け、2～8℃で遮光保存 【使用期限】外箱及びラベルに表示 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること			貯蔵法 ・冷蔵庫内で2℃～8℃（36°F～46°F）にて貯蔵する。 ・遮光のこと。 ・凍結しないこと。 ・ラベルに表示されている有効期限を過ぎたものは使用しないこと。 ・再溶解済みのサイモグロブリンは、室温で最長24時間までは、物理的及び化学的に安定である；しかし、室温での貯蔵は勧められない。サイモグロブリンには保存剤が含まれていないため、再溶解した製剤は直ちに利用するようにする。 ・サイモグロブリンの点滴用溶液は直ちに使用しなければならない。 ・点滴後に残った未使用の薬剤は、廃棄しなければならない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	日本添付文書（案）	CCSI（2006年11月改訂版）	欧州製品概要（2009年8月改訂版）	米国添付文書（2008年9月改訂版）
				ならない。

Sterile Lyophilized Powder

For Intravenous Use Only

Rx only

WARNING

Thymoglobulin® should only be used by physicians experienced in immunosuppressive therapy for the management of renal transplant patients.

DESCRIPTION

Thymoglobulin® [Anti-thymocyte Globulin (Rabbit)] is a purified, pasteurized, gamma immune globulin, obtained by immunization of rabbits with human thymocytes. This immunosuppressive product contains cytotoxic antibodies directed against antigens expressed on human T-lymphocytes.

Thymoglobulin is a sterile, freeze-dried product for intravenous administration after reconstitution with Sterile Water for Injection, USP (SWFI).

Each 10 mL vial contains 25 mg anti-thymocyte globulin (rabbit) as well as 50 mg glycine, 50 mg mannitol, and 10 mg sodium chloride.

After reconstitution with 5 mL SWFI, each vial of reconstituted product contains approximately 5 mg/mL of Thymoglobulin, of which >90% is rabbit gamma immune globulin (IgG). The reconstituted solution has a pH of 6.5 - 7.2. Human red blood cells are used in the manufacturing process to deplete cross-reactive antibodies to non-T-cell antigens. The manufacturing process is validated to remove or inactivate potential exogenous viruses. All human red blood cells are from US registered or FDA licensed blood banks. A viral inactivation step (pasteurization, i.e., heat treatment of active ingredient at 60°C/10 hr) is performed for each lot. Each Thymoglobulin lot is released following potency testing (lymphocytotoxicity and E-rosette inhibition assays), and cross-reactive antibody testing (hemagglutination, platelet agglutination, anti-human serum protein antibody, antiglomerular basement membrane antibody, and fibroblast toxicity assays on every fifth lot).

PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

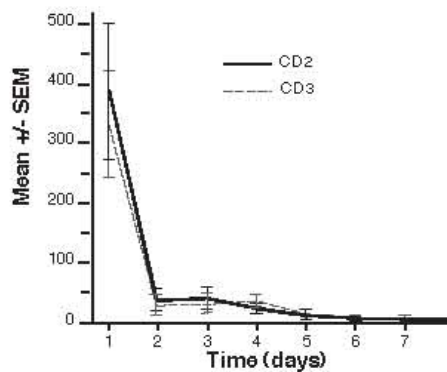
The mechanism of action by which polyclonal antilymphocyte preparations suppress

immune responses is not fully understood. Possible mechanisms by which Thymoglobulin may induce immunosuppression in vivo include: T-cell clearance from the circulation and modulation of T-cell activation, homing, and cytotoxic activities. Thymoglobulin includes antibodies against T-cell markers such as CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, HLA Class I heavy chains, and β 2 micro-globulin. In vitro, Thymoglobulin (concentrations >0.1 mg/mL) mediates T-cell suppressive effects via inhibition of proliferative responses to several mitogens. In patients, T-cell depletion is usually observed within a day from initiating Thymoglobulin therapy. Thymoglobulin has not been shown to be effective for treating antibody (humoral) mediated rejections.

Pharmacokinetics and Immunogenicity

After an intravenous dose of 1.25 to 1.5 mg/kg/day (over 4 hours for 7-11 days) 4-8 hours post-infusion, Thymoglobulin levels were on average 21.5 mcg/mL (10-40 mcg/mL) with a half-life of 2-3 days after the first dose, and 87 mcg/mL (23-170 mcg/mL) after the last dose. During the Thymoglobulin* Phase 3 randomized trial, of the 108 of 163 patients evaluated, anti-rabbit antibodies developed in 68% of the Thymoglobulin-treated patients, and anti-horse antibodies developed in 78% of the Atgam**-treated patients (p=n.s.). No controlled studies have been conducted to study the effect of anti-rabbit antibodies on repeat use of Thymoglobulin. However, monitoring the lymphocyte count to ensure that T-cell depletion is achieved upon retreatment with Thymoglobulin is recommended. Based on data collected from a limited number of patients (Clinical study Phase 3, n=12), T-cell counts are presented in the chart below. These data were collected using flow cytometry (FACSCAN, Becton-Dickinson).

Mean T-Cell Counts Following Initiation of Thymoglobulin Therapy



* Thymoglobulin is a registered trademark of Genzyme Corporation, Cambridge, MA 02142
 **Atgam is a registered trademark of Pfizer Inc, New York, NY 10017

Clinical Trials

US Phase 3 Study

A controlled, double-blind, multicenter, randomized clinical trial comparing Thymoglobulin and Atgam was conducted at 28 US transplant centers in renal transplant patients (n=163) with biopsy-proven Banff Grade II (moderate), Grade III (severe), or steroid-resistant Grade I (mild) acute graft rejection. This clinical trial rejected the null hypothesis that Thymoglobulin was more than 20% less effective in reversing acute rejection than Atgam. The overall weighted estimate of the treatment difference (Thymoglobulin – Atgam success rate) was 11.1% with a lower 95% confidence bound of 0.07%. Therefore, Thymoglobulin was at least as effective as Atgam in reversing acute rejection episodes. In the study, patients were randomized to receive 7 to 14 days of Thymoglobulin (1.5 mg/kg/day) or Atgam (15 mg/kg/day). For the entire study, the two treatment groups were comparable with respect to donor and recipient characteristics. During the trial, the FDA approved new maintenance immunosuppressive agents (tacrolimus and mycophenolate). Off-protocol use of these agents occurred during the second half of the study in some patients without affecting the overall conclusions (Thymoglobulin 22/43, Atgam 20/37; p=0.826). The results, however, are presented for the first and second halves of the study (Table 1). In Table 1, successful treatment is presented as those patients whose serum creatinine levels (14 days from the diagnosis of rejection) returned to baseline and whose graft was functioning on day 30 after the end of therapy.

Table 1. Response to Study Treatment by Rejection Severity and Study Half

Success / n	Total		First Half		Second Half	
	Thymoglobulin	Atgam	Thymoglobulin	Atgam	Thymoglobulin	Atgam
Risk factor						
Baseline						
Rejection						
Severity:						
Mild	9/10 (90%)	5/8 (62.5%)	5/5 (100%)	1/3 (33.3%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)
Moderate	44/58 (75.5%)	41/58 (70.7%)	22/26 (84.6%)	22/32 (68.8%)	22/32 (68.8%)	19/26 (73.1%)
Severe	11/14 (71.6%)	8/14 (57.1%)	6/8 (75.0%)	3/8 (37.5%)	5/6 (83.3%)	5/6 (83.3%)
Overall	64/82 (78.0%)	54/80 (67.5%)	33/39 (84.6%)	26/43 (60.5%)	31/43 (72.1%)	28/37 (75.7%)

Weighted estimate of difference	11.1% ^a	19.3%	-3.2%
(Thymoglobulin – Atgam)			
Lower one-sided 95% confidence bound	0.07%	4.6%	-19.7%

p Value^b 0.061^c 0.008^d 0.625^d

- a. across rejection severity and study half
- b. under null hypothesis of equivalence (Cochran-Mantel-Haenszel test)
- c. one-sided stratified on rejection severity and study half
- d. one-sided stratified on rejection severity

There were no significant differences between the two treatments with respect to (i) day 30 serum creatinine levels relative to baseline, (ii) improvement rate in post-treatment histology, (iii) one-year post-rejection Kaplan-Meier patient survival (Thymoglobulin 93%, n=82 and Atgam 96%, n=80), (iv) day 30 and (v) one-year post-rejection graft survival (Thymoglobulin 83%, n=82; Atgam 75%, n=80).

INDICATIONS AND USAGE

Thymoglobulin is indicated for the treatment of renal transplant acute rejection in conjunction with concomitant immunosuppression.

CONTRAINDICATIONS

Thymoglobulin is contraindicated in patients with history of allergy or anaphylaxis to rabbit proteins or to any product excipients, or who have active acute or chronic infections which contraindicate any additional immunosuppression.

WARNINGS

Thymoglobulin should only be used by physicians experienced in immunosuppressive therapy for the treatment of renal transplant patients. Medical surveillance is required during Thymoglobulin infusion.

Immune-mediated reactions

Serious immune-mediated reactions have been reported with the use of Thymoglobulin and consist of anaphylaxis or severe cytokine release syndrome (CRS).

Fatal anaphylaxis has been reported. If an anaphylactic reaction occurs, the infusion should be terminated immediately. Medical personnel should be available to treat patients who experience anaphylaxis. Emergency treatment such as 0.3 mL to 0.5 mL aqueous epinephrine (1:1000 dilution) subcutaneously and other resuscitative measures including oxygen, intravenous fluids, antihistamines, corticosteroids, pressor amines, and airway management, as clinically indicated, should be provided. Any further administration

of Thymoglobulin to a patient who has a history of anaphylaxis to Thymoglobulin is not recommended. Severe, acute infusion-associated reactions (IARs) are consistent with CRS which is attributed to the release of cytokines by activated monocytes and lymphocytes. Severe acute CRS can cause serious cardiorespiratory events and/or death (See **PRECAUTIONS** and **ADVERSE REACTIONS: Post-Marketing Experience**).

Infection

Thymoglobulin is routinely used in combination with other immunosuppressive agents. Infections (bacterial, fungal, viral and protozoal), reactivation of infection (particularly cytomegalovirus [CMV]) and sepsis have been reported after Thymoglobulin administration in combination with multiple immunosuppressive agents. Severe acute infections can be fatal.

PRECAUTIONS

General

Appropriate dosing for Thymoglobulin is different from dosing for other anti-thymocyte globulin (ATG) products, as protein composition and concentrations vary depending on the source of ATG used. Physicians should therefore exercise care to ensure that the dose prescribed is appropriate for the ATG product being administered. Thymoglobulin should be used under strict medical supervision in a hospital setting, and patients should be carefully monitored during the infusion. The first dose should be infused over a minimum of 6 hours into a high-flow vein. Close compliance with the recommended dosage and infusion time may reduce the incidence and severity of infusion associated reactions (IARs). Additionally, reducing the infusion rate may minimize many of these IARs. Premedication with corticosteroids, acetaminophen, and/or an antihistamine and/or slowing the infusion rate may reduce reaction incidence and intensity (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Rapid infusion rates have been reported with case reports consistent with cytokine release syndrome (CRS). Severe acute CRS can be fatal.

Hematologic Effects

Thrombocytopenia and/or leukopenia (including lymphopenia and neutropenia) have been identified and are reversible following dose adjustments (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Infection

Infections, reactivation of infection, and sepsis have been reported after Thymoglobulin administration in combination with multiple immunosuppressive agents. Careful patient monitoring and appropriate anti-infective prophylaxis are recommended.

Malignancy

Use of immunosuppressive agents, including Thymoglobulin, may increase the incidence of malignancies, including lymphoma or post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) (See **ADVERSE REACTIONS: Post-Marketing Experience**).

Special Considerations for Thymoglobulin Infusion

Reactions at the infusion site can occur and may include pain, swelling, and erythema. The recommended route of administration for Thymoglobulin is intravenous infusion using a high-flow vein (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Immunizations

The safety of immunization with attenuated live vaccines following Thymoglobulin therapy has not been studied; therefore, immunization with attenuated live vaccines is not recommended for patients who have recently received Thymoglobulin.

Laboratory Tests

During Thymoglobulin therapy, monitoring the lymphocyte count (i.e., total lymphocyte and/or T-cell subset) may help assess the degree of T-cell depletion (See Pharmacokinetics and Immunogenicity). For safety, WBC and platelet counts should also be monitored (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Drug Interactions

- No drug interaction studies have been performed.
- Because Thymoglobulin is administered to patients receiving a standard immunosuppressive regimen, this may predispose patients to overimmunosuppression. Many transplant centers decrease maintenance immunosuppression therapy during the period of antibody therapy.
- Thymoglobulin can stimulate the production of antibodies which crossreact with rabbit immune globulins (See Pharmacokinetics and Immunogenicity).

Drug/Laboratory Test Interactions

Thymoglobulin has not been shown to interfere with any routine clinical laboratory tests

which do not use immunoglobulins. Thymoglobulin may interfere with rabbit antibody-based immunoassays and with cross-match or panel-reactive antibody cytotoxicity assays.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic and mutagenic potential of Thymoglobulin and its potential to impair fertility have not been studied.

Pregnancy: Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with Thymoglobulin. It is also not known whether Thymoglobulin can cause fetal harm or can affect reproduction capacity. Thymoglobulin should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers

Thymoglobulin has not been studied in nursing women. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because other immunoglobulins are excreted in human milk, breast-feeding should be discontinued during Thymoglobulin therapy.

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.

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trials

US Phase 3 Study

Thymoglobulin adverse events are generally manageable or reversible. In the US Phase 3 controlled clinical trial (n=163) comparing the efficacy and safety of Thymoglobulin and Atgam, there were no significant differences in clinically significant adverse events between the two treatment groups (Table 2). Malignancies were reported in 3 patients who received Thymoglobulin and in 3 patients who received Atgam during the one-year follow-up period. These included two post-transplant lymphoproliferative diseases (PTLDs) in the Thymoglobulin group and two PTLDs in the Atgam group.

Table 2. Frequently Reported and Significant Adverse Events*

Preferred Term	Thymoglobulin n=82		Atgam n=81		p value †
	Number of patients (%)		Number of patients (%)		
Frequently Reported Events					
Fever	52	(63.4)	51	(63.0)	1.0
Chills	47	(57.3)	35	(43.2)	0.086
Leukopenia	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001
Pain	38	(46.3)	35	(43.2)	0.753
Headache	33	(40.2)	28	(34.6)	0.518
Abdominal pain	31	(37.8)	22	(27.2)	0.181
Diarrhea	30	(36.6)	26	(32.1)	0.622
Hypertension	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316
Nausea	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316
Thrombocytopenia	30	(36.6)	36	(44.4)	0.341
Peripheral edema	28	(34.1)	28	(34.6)	1.0
Dyspnea	23	(28.0)	16	(19.8)	0.271
Asthenia	22	(26.8)	26	(32.1)	0.495
Hyperkalemia	22	(26.8)	15	(18.5)	0.262
Tachycardia	22	(26.8)	19	(23.5)	0.719
Significant Events §					
Leukopenia	47	(57.3)	24	(29.6)	<0.001
Malaise	11	(13.4)	3	(3.7)	0.047
Dizziness	7	(8.5)	20	(24.7)	0.006

* Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) are summarized. Frequently reported adverse events are those reported by more than 25% of patients in a treatment group; significant adverse events are those where the incidence rate differed between treatment groups by a significance level of ≤ 0.05 .

† p Value comparing treatment groups using Fisher's exact test.

§ statistically significant differences in the AEs.

Infections occurring in both treatment groups during the 3-month follow-up are summarized in Table 3. No significant differences were seen between the Thymoglobulin and Atgam groups for all types of infections, and the incidence of cytomegalovirus (CMV) infection was equivalent in both groups. (Viral prophylaxis was by the center's discretion during antibody treatment, but all centers used gancyclovir infusion during treatment.)

Table 3. Infections

BODY SYSTEM Preferred Term	Thymoglobulin n=82			Atgam n=81			p Value [†]
	Number of patients	(%)	Total Report	Number of patients	(%)	Total Report	
BODY AS A WHOLE	30	(36.6)	36	22	(27.2)	29	0.240
Infection	25	(30.5)	26	19	(23.5)	21	0.378
Other	14	(17.1)	15	11	(13.6)	12	0.665
CMV	11	(13.4)	11	9	(11.1)	9	0.812
Sepsis	10	(12.2)	10	7	(9.6)	7	0.610
Moniliasis	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497
DIGESTIVE	5	(6.1)	5	3	(3.7)	3	0.720
Gastrointestinal moniliasis	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1	0.367
Oral moniliasis	3	(3.7)	0	2	(2.5)	1	0.497
Gastritis	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1.000
RESPIRATORY	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497
Pneumonia	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497
SKIN	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120
Herpes simplex	4	(4.9)	4	0	(0.0)	0	0.120
UROGENITAL	15	(18.3)	15	22	(29.2)	22	0.195
Urinary tract infection	15	(18.3)	15	21	(25.9)	21	0.262
Vaginitis	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0.497
NOT SPECIFIED	0	(0.0)	0	2	(2.5)	2	0.245

† p Value comparing treatment groups using Fisher's exact test.

Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Thymoglobulin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Infusion-Associated Reactions and Immune System Disorders

IARs may occur following the administration of Thymoglobulin and may occur as soon as the first or second infusion during a single course of Thymoglobulin treatment. Clinical manifestations of Infusion-associated reactions IARs have included some of the following signs and symptoms: fever, chills/rigors, dyspnea, nausea/vomiting, diarrhea, hypotension or hypertension, malaise, rash, and/or headache. IARs with Thymoglobulin are generally manageable with a reduction in infusion rates and/or with medications (See

PRECAUTIONS). Serious and fatal anaphylactic reactions have been reported (See **WARNINGS**). The fatalities occurred in patients who did not receive epinephrine during the event.

IARs consistent with cytokine release syndrome (CRS) have been reported. Severe and potentially life-threatening CRS have also been reported. Post-marketing reports of severe CRS have included cardiorespiratory dysfunction (including hypotension, acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, myocardial infarction, tachycardia, and/or death).

During post-marketing surveillance, reactions such as fever, rash, arthralgia, and/or myalgia, indicating possible serum sickness, have been reported. Serum sickness tends to occur 5 to 15 days after onset of Thymoglobulin therapy. Symptoms are manageable with corticosteroid treatment.

Adverse Events Due to Immunosuppression

Infections, reactivation of infection, and sepsis have been reported after Thymoglobulin administration in combination with multiple immunosuppressive agents (See **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**). Malignancies including, but not limited to post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) and other lymphomas as well as solid tumors have been reported (See **PRECAUTIONS**). These adverse events were reported with use of a combination of multiple immunosuppressive agents.

OVERDOSAGE

Thymoglobulin overdosage may result in leukopenia (including lymphopenia and neutropenia) or thrombocytopenia, which can be managed with dose reduction (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of Thymoglobulin for treatment of acute renal graft rejection is 1.5 mg/kg of body weight administered daily for 7 to 14 days. The recommended route of administration is intravenous infusion using a high-flow vein. Thymoglobulin should be infused over a minimum of 6 hours for the first infusion and over at least 4 hours on subsequent days of therapy.

Thymoglobulin should be administered through an in-line 0.22 micrometer filter.

Thymoglobulin is supplied as a 10 mL vial containing lyophilized (solid) Thymoglobulin (25 mg).

Please see **Preparation for Administration** for vial reconstitution and dilution in infusion solution recommendations. Investigations indicate that Thymoglobulin is less likely to produce side effects when administered at the recommended flow rate. Administration of antiviral prophylactic therapy is recommended. Premedication with corticosteroids, acetaminophen, and/or an antihistamine 1 hour prior to the infusion is recommended and may reduce the incidence and intensity of side effects during the infusion (See **PRECAUTIONS: General and ADVERSE REACTIONS: Post-Marketing Experience**). Medical personnel should monitor patients for adverse events during and after infusion. Monitoring T-cell counts (absolute and/or subsets) to assess the level of T-cell depletion is recommended. Total white blood cell and platelet counts should be monitored.

Overdosage of Thymoglobulin may result in leukopenia (including lymphopenia and neutropenia) and/or thrombocytopenia. The Thymoglobulin dose should be reduced by one-half if the WBC count is between 2,000 and 3,000 cells/mm³ or if the platelet count is between 50,000 and 75,000 cells/mm³. Stopping Thymoglobulin treatment should be considered if the WBC count falls below 2,000 cells/mm³ or platelets below 50,000 cells/mm³.

Preparation for Administration

Reconstitution

After calculating the number of vials needed, using aseptic technique, reconstitute each vial of Thymoglobulin with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP (SWFI). Reconstituted Thymoglobulin is physically and chemically stable for up to 24 hours at room temperature; however, room temperature storage is not recommended. As Thymoglobulin contains no preservatives, reconstituted product should be used immediately.

1. Allow Thymoglobulin vials to reach room temperature before reconstituting the lyophilized product.
2. Aseptically remove caps to expose rubber stoppers.
3. Clean stoppers with germicidal or alcohol swab.
4. Aseptically reconstitute each vial of Thymoglobulin lyophilized powder with the 5 mL of SWFI.
5. Rotate vial gently until powder is completely dissolved. Each reconstituted vial contains

25 mg or 5 mg/mL of Thymoglobulin.

6. Inspect solution for particulate matter after reconstitution. Should some particulate matter remain, continue to gently rotate the vial until no particulate matter is visible. If particulate matter persists, discard this vial.

Dilution

1. Transfer the contents of the calculated number of Thymoglobulin vials into the bag of infusion solution (saline or dextrose). Recommended volume: per one vial of Thymoglobulin use 50 mL of infusion solution (total volume usually between 50 to 500 mL).
2. Mix the solution by inverting the bag gently only once or twice.

Infusion

1. Follow the manufacturer's instructions for the infusion administration set. Infuse through a 0.22 micrometer filter into a high-flow vein.
2. Set the flow rate to deliver the dose over a minimum of 6 hours for the first dose and over at least 4 hours for subsequent doses.

HOW SUPPLIED

Thymoglobulin is available as sterile, lyophilized powder to be reconstituted with sterile Water for Injection, USP (SWFI). Each package contains a 10 mL vial of freeze-dried Thymoglobulin (25 mg) NDC# 58468-0080-1.

Storage

- Store in refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Protect from light.
- Do not freeze.
- Do not use after the expiration date indicated on the label.
- Reconstituted Thymoglobulin is physically and chemically stable for up to 24 hours at room temperature; however, room temperature storage is not recommended. As Thymoglobulin contains no preservatives, reconstituted product should be used immediately.
- Infusion solutions of Thymoglobulin must be used immediately.
- Any unused drug remaining after infusion must be discarded.

REFERENCES

1. Bonnefoy-Bérard N, et al. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in

- polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation* (1991) **51**:669-673.
2. Bonnefoy-Bérard N, et al. Inhibition of CD25 (IL-2R α) expression and Tcell proliferation by polyclonal anti-thymocyte globulins. *Immunology* (1992) **77**:61-67.
 3. Bonnefoy-Bérard N, et al. Antiproliferative effect of antilymphocyte globulins on B cells and B-cell lines. *Blood* (1992) **79**:2164-2170.
 4. Bonnefoy-Bérard N, Revillard J-P. Mechanisms of immunosuppression induced by antilymphocyte globulins and OKT3. *J Heart Lung Transplant* (1996) **15**:435-442.
 5. Bourdage J, et al. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* (1995) **59**:1194-1200.
 6. Broyer M, et al. Triple therapy including cyclosporine A versus conventional regimen—a randomized prospective study in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* (1987) **19**:3582-3585.
 7. Clark KR, et al. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection. *Transpl Int* (1993) **6**:18-21.
 8. Gaber AO, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* (1998) **66**:29-37.
 9. Guttman RD, et al. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving Thymoglobuline and immunosuppression. *Transplant Proc* (1997) **29** (suppl 7A):24S-26S.
 10. Ippoliti G, et al. Prophylactic use of rabbit ATG vs horse ALG in hearttransplanted patients under Sandimmun (CyA) therapy: clinical and immunological effects. *Clin Transplantation* (1989) **3**:204-208.

Manufactured for:

Genzyme Corporation
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142 USA

By:

Genzyme Polyclonals, S.A.S.
Marcy L'Etoile, France
US License No. 1596

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Thymoglobuline®▼ 25 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin 25 mg per vial. 1 ml reconstituted solution contains 5 mg rabbit, anti-human thymocyte immunoglobulin.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Immunosuppression in solid organ transplantation
 - Prevention of graft rejection in renal transplantation
 - Treatment of steroid resistant graft rejection in renal transplantation
 - Prevention of graft rejection in heart transplantation.

Thymoglobuline is usually used in combination with other immunosuppressive drugs

4.2 Posology and method of administration

Thymoglobuline must always be used under strict medical supervision and prescribed by physicians with experience in using immunosuppressive agents.

Posology

The posology depends on the indication, the administration regimen and the combination with other immunosuppressive agents.

The following dosage may be used as a reference. Treatment can be discontinued without gradual tapering of the dose.

Immunosuppression in solid organ transplantation

Prophylaxis of graft rejection

1 to 1.5 mg/kg/day for 3 to 9 days after transplantation of a kidney, corresponding to a cumulative dose of 3 to 13.5 mg/kg.

1 to 2.5 mg/kg/day for 3 to 5 days after transplantation of a heart, corresponding to a cumulative dose of 3 to 12.5 mg/kg.

Treatment of steroid resistant graft rejection:

1.5 mg/kg/day for 7 to 14 days after transplantation of a kidney, corresponding to a cumulative dose of 10.5 to 21 mg/kg.

Dose modifications

For obese patients dosing should be based on ideal weight rather than actual weight.

Paediatric and elderly patients

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.

Renal and hepatic impairment

In view of the PK and metabolism no dose adjustment is necessary in patients with hepatic and/or renal impairment.

Method of administration

Thymoglobuline is usually administered in the context of a therapeutic regimen combining multiple immunosuppressive agents.

It is recommended to administer pre-medication with intravenous corticosteroids and antihistamines prior to infusion of rabbit anti-human thymocyte globulin. Anti-pyretic agents (e.g. paracetamol) may also increase the tolerability of the initial infusion.

Rabbit anti-human thymocyte globulin is infused after dilution in isotonic 0.9 % sodium chloride or 5 % glucose solution. Inspect solution for particulate matter after reconstitution. To avoid inadvertent administration of particulate matter from reconstitution, it is recommended that Thymoglobuline is administered through a 0.22 µm in-line filter.

Infuse slowly into a high-flow vein. Adjust the infusion rate so that the total duration of infusion is not less than 6 hours. See “Special warnings and precautions for use” and section 4.8 “**Adverse Events**” for advice about the management of any adverse events associated with infusion.

4.3 Contraindications

Thymoglobuline is contraindicated in patients with:

- Hypersensitivity to rabbit proteins or to any product excipients (see Section 6.1 “Excipients”).
- Active acute or chronic infections, which would contraindicate any additional immunosuppression.

4.4 Special warnings and precautions for use

Thymoglobuline should be used under strict medical supervision in a hospital setting. Thymoglobuline must only be administered according to the instructions of a physician with experience of immunosuppressive therapy in the transplant setting. Patients should be carefully monitored during the infusion. Particular attention must be paid to monitoring the patient for any symptoms of anaphylactic shock. Close monitoring of the patient must continue during the infusion and for a period of time following the end of the infusion until the patient is stable.

Prior to administration of Thymoglobuline it is advisable to determine whether the patient is allergic to rabbit proteins. Medical personnel and equipment, etc. must be readily at hand during the first days of therapy to provide emergency treatment if necessary.

Warnings

Immune-mediated reactions

In rare instances, serious immune-mediated reactions have been reported with the use of Thymoglobuline and consist of anaphylaxis or severe cytokine release syndrome (CRS).

Very rarely, fatal anaphylaxis has been reported (See section 4.8 “Adverse Events”). If an anaphylactic reaction occurs, the infusion should be terminated immediately and appropriate emergency treatment should be initiated. Equipment for emergency therapy for anaphylactic shock must be readily available.

Any further administration of Thymoglobuline to a patient who has a history of anaphylaxis to Thymoglobuline should only be undertaken after serious consideration.

Severe, acute infusion-associated reactions (IARs) are consistent with CRS which is attributed to the release of cytokines by activated monocytes and lymphocytes. In rare instances, these reported reactions are associated with serious cardiorespiratory events and/or death (See under “**Precautions**” and section 4.8 “**Adverse Events**”).

Infection

Thymoglobuline is routinely used in combination with other immunosuppressive agents. Infections (bacterial, fungal, viral and protozoal), reactivation of infection (particularly CMV) and sepsis have been

reported after Thymoglobuline administration in combination with multiple immunosuppressive agents. In rare cases, these infections have been fatal.

Precautions

General

Appropriate dosing for Thymoglobuline is different from dosing for other anti-thymocyte globulin (ATG) products, as protein composition and concentrations vary depending on the source of ATG used. Physicians should therefore exercise care to ensure that the dose prescribed is appropriate for the ATG product being administered.

Thymoglobuline should be used under strict medical supervision in a hospital setting. Patients should be carefully monitored during the infusion and for a period of time following the end of the infusion until the patient is stable. Close compliance with the recommended dosage and infusion time may reduce the incidence and severity of IARs. Additionally, reducing the infusion rate may minimize many of these adverse reactions. Premedication with antipyretics, corticosteroids, and/or antihistamines may decrease both the incidence and severity of these adverse reactions.

Rapid infusion rates have been associated with case reports consistent with cytokine release syndrome (CRS). In rare instances, severe CRS can be fatal.

Haematological Effects

Thrombocytopenia and/or leukopenia (including lymphopenia and neutropenia) have been identified and are reversible following dose adjustments. When thrombocytopenia and/or leukopenia are not part of the underlying disease or associated with the condition for which Thymoglobuline is being administered, the following dose reductions are suggested:

- A reduction in dosage must be considered if the platelet count is between 50,000 and 75,000 cells/mm³ or if the white cell count is between 2,000 and 3,000 cells/mm³;
- Stopping Thymoglobuline treatment should be considered if persistent and severe thrombocytopenia (<50,000 cells/mm³) occurs or leukopenia (<2,000 cells/mm³) develops.

White blood cell and platelet counts should be monitored during and after Thymoglobuline therapy. Patients with severe neutropenic aplastic anaemia require very careful monitoring, appropriate prophylaxis and treatment of fevers and infections as well as adequate platelet transfusion support.

Infection

Infections, reactivation of infection (particularly CMV), and sepsis have been reported after Thymoglobuline administration in combination with multiple immunosuppressive agents. Careful patient monitoring and appropriate anti-infective prophylaxis are recommended.

Malignancy

Use of immunosuppressive agents, including Thymoglobuline, may increase the incidence of malignancies, lymphoma or post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) (See section 4.8 “**Adverse Events**”).

Risk of Transmission of Infectious Agents

Human blood components (formaldehyde treated red blood cells), as well as thymus cells are used in the manufacturing process for Thymoglobuline. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared using human components include selection of donors, screening of individual donations for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for inactivation/removal of viruses.

Despite this, when medicinal products prepared using human components are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken for Thymoglobuline are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses such as HAV and parvovirus B19

It is strongly recommended that every time that Thymoglobuline is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

Special Considerations for Thymoglobuline Infusion

As with any infusion, reactions at the injection site can occur and may include pain, swelling, and erythema.

The recommended route of administration for Thymoglobulin is intravenous infusion using a high-flow vein; however, it may be administered through a peripheral vein. When Thymoglobuline is administered through a peripheral vein, concomitant use of heparin and hydrocortisone in an infusion solution of 0.9% sodium chloride may minimize the potential for superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis.

The combination of Thymoglobuline, heparin and hydrocortisone in a dextrose infusion solution has been noted to precipitate and is not recommended (See section 6.2 Incompatibilities).

Immunisations

The safety of immunisation with attenuated live vaccines following Thymoglobuline therapy has not been studied; therefore, immunisation with attenuated live vaccines is not recommended for patients who have recently received Thymoglobuline.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been performed.

Interactions with food and drink are unlikely.

Thymoglobuline has not been shown to interfere with any routine clinical laboratory tests which use immunoglobulins. However, Thymoglobuline can induce production of human anti-rabbit antibodies which may interfere with rabbit antibody-based immunoassays and with cross-match or panel-reactive antibody cytotoxicity assays. Thymoglobuline may interfere with ELISA tests.

See also section 6.2 (incompatibilities).

4.6 Pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with Thymoglobuline. It is not known whether Thymoglobuline can cause foetal harm or can affect reproductive capacity. Thymoglobuline should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Thymoglobuline has not been studied in nursing women. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because other immunoglobulins are excreted in human milk, breast-feeding should be discontinued during Thymoglobuline therapy.

Thymoglobuline has not been studied in labour or delivery.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Given the possible adverse events which can occur during the period of Thymoglobuline infusion, in particular cytokine release syndrome, it is recommended that patients should not drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse events from French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study

From June 1997 to March 1998, 18 French transplantation centres participated in the French Multicentre Post-marketing Surveillance Study-00PTF0.

A total of 240 patients participated in this prospective, single arm, observational cohort study. All patients received Thymoglobuline as prophylaxis of acute rejection for renal transplant.

The safety data in the table represent all adverse events reported in the study regardless of relationship to Thymoglobuline.

Blood and lymphatic system disorders
Very common ^{**} : lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia
Gastrointestinal disorders
Common [*] : Diarrhoea, dysphagia, nausea, vomiting
General disorders and administrative site conditions
Very common: Fever
Common: Shivering
Immune system disorders
Common: Serum sickness
Infections and infestations
Very common: Infection
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: Myalgia
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Common: Malignancy
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: Dyspnoea
Skin and subcutaneous tissue disorder
Common: Pruritus, rash
Vascular disorder
Common: Hypotension

* Common : ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

** Very common ($\geq 1/10$)

Undesirable effects which have been discussed in other sections of this document are listed per clinical disorder below. Because these events are from post marketing surveillance, their true frequencies are not known.

Infusion-Associated Reactions and Immune System Disorders

Infusion-associated reactions (**IAR**) may occur following the administration of Thymoglobuline and may occur as soon as the first or second dose. Clinical manifestations of IARs have included some of the following signs and symptoms: fever, chills/rigors, dyspnoea, nausea/vomiting, diarrhoea, hypotension or hypertension, malaise, rash, and/or headache. IARs with Thymoglobuline are usually mild and transient and are managed with reduced infusion rates and/or medications. Serious and in very rare instances, fatal anaphylactic reactions have been reported (See section 4.4 “**Warnings**”). These fatal reactions occurred in patients who did not receive adrenaline during the event.

IARs consistent with **Cytokine Release Syndrome (CRS)** have been reported. Severe and potentially life-threatening CRS is rarely reported. Post-marketing reports of severe Cytokine Release Syndrome have been associated with cardiorespiratory dysfunction (including hypotension, ARDS, pulmonary oedema, myocardial infarction, tachycardia, and/or death).

Serum Sickness

During post-marketing surveillance, reactions such as fever, rash, arthralgia, and/or myalgia, indicating possible serum sickness, have been reported. Serum sickness tends to occur 5 to 15 days after onset of Thymoglobuline therapy. Symptoms are usually self-limited or resolve rapidly with corticosteroid treatment.

Adverse events due to immunosuppression

Infections, reactivation of infection, and sepsis have been reported after Thymoglobuline administration in combination with multiple immunosuppressive agents., Malignancies including, but not limited to post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) and other lymphomas as well as solid tumours have been reported (See section 4.4 “**Precautions**”).

These adverse events were always associated with a combination of multiple immunosuppressive agents.

For safety relating to transmissible agents, see section 4.4 “Precautions”

4.9 Overdose

Inadvertent overdose may induce leucopenia (including lymphopenia and neutropenia) and thrombocytopenia.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressive agents, ATC code: L04AA04

Rabbit anti-human thymocyte globulin is a selective immunosuppressive agent (mostly acting on T lymphocytes). Lymphocyte depletion probably constitutes the primary mechanism of the immunosuppression induced by rabbit anti-human thymocyte globulin. This depletion is both peripheral and central; peripheral lymphocyte depletion can be detected as early as 24 hours after the first infusion.

Lymphocyte counts start to rise as soon as Thymoglobuline is discontinued.

This lymphocyte depletion has been shown to occur *in vitro* by a number of different mechanisms (eg apoptosis, complement dependent lysis and antibody dependent cytotoxicity); the exact mechanisms which take place *in vivo* remain undetermined.

In addition to the T cell depletion, Thymoglobuline also has effects on dendritic cells (causing apoptosis), and on B cells. *In vitro*, Thymoglobuline does not activate B-cells. Antiproliferative activity against B-cells and certain lymphoblastoid cell lines has also been demonstrated *in vitro*. This effect may be partially protective against the development of PTLD.

Thymoglobuline also has activity against a number of cell surface epitopes (eg CD 3, CD7, CD8, CD19, CD20, CD32, CD28), binding to them and causing downmodulation. The epitopes targeted include those involved in the immune response, in apoptosis, and in signal transduction, and include both B and T cell epitopes. In particular, Thymoglobuline has activity against both leucocyte and endothelial cell adhesion molecules (eg CD11a, CD18, CD11b, CD44, CD54, LPAM 1) which in animal studies has been shown to reduce tethering of leucocytes to the endothelium. Effector cells are thus unable to migrate through the endothelium to the graft. This effect may also, in theory, reduce ischaemia-reperfusion injury by allowing better flow through the microcirculation.

The combination of T cell depletion and downmodulation of adhesion molecules results in interference with multiple pathways by which rejection occurs.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following the first infusion of 1.25 mg/kg of Thymoglobuline (in kidney transplant recipients), total serum rabbit IgG levels of between 10 and 40 µg/ml are obtained. The serum levels decline steadily until the following infusion with an estimated elimination half-life of 2-3 days. There has been shown to be a relationship between dose given and total Thymoglobuline levels.

The trough rabbit IgG levels increase progressively reaching 20 to 170 µg/ml at the end of an 11-day course of treatment. A gradual decline is subsequently observed following discontinuation of treatment with rabbit anti-human thymocyte globulin. However, total rabbit IgG remains detectable in 81 % of patients at 2 months. Active Thymoglobuline (that is IgG which is available to bind to human lymphocytes and which causes the desired immunological effects) has a less noticeable relationship with dose given, and disappears

from the circulation faster, with only 12% of patients having detectable active Thymoglobuline levels at day 90.

Significant immunisation against rabbit IgG is observed in about 40 % of patients. In most cases, immunisation develops within the first 15 days of treatment initiation. Patients presenting with immunisation show a faster decline in total but not active rabbit IgG levels.

5.3 Preclinical safety data

No mutagenicity, reproduction or genotoxicity studies have been conducted due to the nature and intended use of the product.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

- glycine
- sodium chloride
- mannitol

Other components:

Thymoglobuline may also contain residues of polysorbate, from the manufacturing process.

6.2 Incompatibilities

Based on a single compatibility study ([Trissel LA, 2003; Am J Health Syst Pharm](#)) the combination of Thymoglobuline, heparin and hydrocortisone in a dextrose infusion solution has been noted to precipitate and is not recommended.

In the absence of additional pharmaceutical incompatibility data, Thymoglobuline should not be mixed with other medicinal products in the same infusion.

6.3 Shelf life

3 years.

Immediate use after dilution is recommended in order to prevent microbial contamination.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless reconstitution or dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (at 2°C to 8).

Do not freeze.

During transport a temperature excursion up to 25°C for 3 days will not alter the product characteristics.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder in a vial (type I glass) closed with a stopper (chlorobutyl). Each pack contains one 10 ml vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitute the powder with 5 ml of sterile water for injections to obtain a solution containing 5 mg protein per ml. The solution is clear or slightly opalescent. Reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration. Should some particulate matter remain, continue to gently rotate the vial until no particulate matter is visible. If particulate matter persists, discard the vial. Immediate use of reconstituted product is recommended. Each vial is for single use only. Depending on the daily dose, reconstitution of several vials of Thymoglobuline powder might be needed. Determine the number of vials to be used and round up to the nearest vial. To avoid inadvertent administration of particulate matter from reconstitution, it is recommended that Thymoglobuline is administered through a 0.22 µm in-line filter.

The daily dose is diluted in an infusion solution (0.9% sodium chloride or 5% glucose solution) so as to obtain a total infusion volume of 50 to 500 ml (usually 50 ml / vial).

The product should be administered on the same day.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 12375/0021

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

19/03/2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

08/2009

Thymoglobuline [anti-thymocyte globulin (rabbit)]

Final Company Core Safety Information (CSI)

