サイモグロブリン

サイモグロブリン®点滴静注用 25mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.7　臨床概要

ジェンザイム・ジャパン株式会社

目　　次

2.7　　臨床概要 3
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4　特別な試験 14
2.7.2.5　付録 17
2.7.3　臨床的有効性の概要 19
2.7.3.1　背景及び概観 19
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 20
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 42
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 44
2.7.3.6　付録 44
2.7.4　臨床的安全性の概要 48
2.7.4.1　医薬品への曝露 48
2.7.4.2　有害事象 57
2.7.4.3　臨床検査値の評価 82
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 88
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 91
2.7.4.6　市販後データ 92
2.7.4.7　付録 109
2.7.5　参考文献 113
2.7.6　個々の試験のまとめ 114

略語・用語の定義一覧

略号	正式名（英語）	正式名（日本語）
ALT	Alanine Amino Transferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ATG	Antithymocyte Globulin	抗胸腺細胞グロブリン
CD	Cluster of Differentiation	表面抗原分類（分化抗原群）
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reacion Terms	米国 FDA 副作用用語集
CRS	Cytokine Release Syndrome	サイトカイン放出症候群
CSI	Core Safety Information	コア安全性情報
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EBV	Epstein Barr Virus	Epstein Barr ウイルス
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay	酵素免疫（吸着）測定法
F-ATG	Fresenius-ATG	Fresenius 社製 ATG
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球型抗原
IV	Intravenous	静脈内
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukine	インターロイキン
M-ATG	Mérieux-ATG	Mérieux 社製 ATG（サイモグロブリン）
NS	Not Significant	有意でない
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態学
PRA	Panel Reactive Antibody	既存抗体検査
PTLD	Post-transplant(ation) Lymphoproliferative Disorder	移植後リンパ増殖性障害
rATG	Rabbit Antithymocyte Globulin	ウサギ抗胸腺細胞グロブリン
Scr	Serum Creatinine	血清クレアチニン
SD	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TRRT	Treatment of Rejection in Renal Transplantation	腎移植における拒絶反応の治療
V_d	Volume of Distribution	（みかけの）分布容積

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

サイモグロブリンは静脈内投与でバイオアベイラビリティは 100%と考えられるため、試験は実施していない。

2.7.2　臨床薬理の概要

第 5.3.3.2 項　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
第 5.3.4.2 項　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

2.7.2.1　背景及び概観

サイモグロブリンは、ヒト胸腺細胞で免疫したウサギ由来の抗ヒト胸腺細胞ポリクローナル抗体製剤である。本邦では「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」の効能・効果で 2008 年 11 月より販売している薬剤である。

今般、効能追加として申請する「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に対しては、腎移植患者にサイモグロブリンを投与し、その薬物動態を検討した試験（TRRT-PK-01）、腎又は心移植患者に対してサイモグロブリンを投与し、薬物動態、免疫応答、サイトカイン放出反応及びリンパ球数を検討した試験（TRRT-PK/PD-01）、並びに腎移植後の急性拒絶反応を呈した患者にサイモグロブリンを投与し、サイモグロブリン濃度及び抗サイモグロブリン抗体を測定した試験（TRRT-PK/PD-02）の結果を新たに示した。いずれも海外で実施され公表文献に記載されたものであるため、本申請資料では参考資料とした（表 2.7.2.1）。その結果を本項にまとめる。

なお、これらの試験成績は試験報告書ではなく公表された文献に基づいており、試験番号は、本効能追加申請に際して独自に付したものである。

試験 TRRT-PK/PD-01 はカナダ及びフランスで同じ試験計画書に従い実施された試験結果をまとめた成績であり、そのうちカナダで実施した試験報告書は、サイモグロブリンの初回申請時に参考へ－4（サイモグロブリン静脈内投与における臨床試験及び薬物動態試験）として提出されている。また、試験 TRRT-PK/PD-02 は、サイモグロブリンの腎移植後の急性拒絶反応に対する治療の有効性評価に用いた無作為化二重盲検比較試験（第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項参照、試験 TRRT-01）に参加した患者の血清を用いた臨床薬理試験である。

個々の試験の試験計画は、試験結果と併せ第 2.7.2.2 項に示した。

表 2.7.2.1　　薬物動態及び薬理を検討した試験

実施国	試験番号 (文献情報) [報告書添付場所]	投与方法/投与量	対象	資料区分
フランス	TRRT-PK-01 (Bunn, 1996) [第 5.3.3.2 項]	Mérieux-ATG（M-ATG、サイモグロブリン）：2 mg/kg/日、IV Fresenius-ATG（F-ATG）：6 mg/kg/日、IV	腎移植患者	参考資料
カナダ・フランス	TRRT-PK/PD-01 (Guttmann, 1997) [第 5.3.4.2 項]	カナダ（モントリオール） サイモグロブリン：2.5 mg/kg/日、IV フランス（リヨン） サイモグロブリン：1.25 mg/kg/日、IV	カナダ： 腎・心移植 フランス： 腎移植患者	参考資料
米国	TRRT-PK/PD-02 (Regan, 2001) [第 5.3.4.2 項]	サイモグロブリン：1.5 mg/kg/日、IV	腎移植後の急性拒絶反応	参考資料

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

すべての臨床薬理試験の一覧を、第 2.7.2.5 項 付録に示す。

本 2.7.2.2 項では個々の試験計画及び結果について要約する。

(1) 臨床薬理試験 TRRT-PK-01（Bunn, 1996）

腎移植患者におけるポリクローナル抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（抗胸腺細胞グロブリン、以下 ATG）の静注後の分布と消失の動態を、酵素免疫測定法（ELISA 法）を用いて検討した。

患者 11 例に対して、ウサギ由来 ATG（Fresenius 社（F-ATG）又は Mérieux 社（M-ATG、以下、サイモグロブリン））の 2～6 mg/kg 連日投与を合計 14 コース実施した。1 コースあたりの投与期間は 5～10 日間であった。更に、3 種併用免疫抑制療法（シクロスポリン、プレドニゾロン及びアザチオプリン）を行った。白血球数を毎日測定し ATG の投与量を調節した。白血球数が 3.0×10^9/L を下回った場合には投与を中止し、4.0×10^9/L を超えるまで回復した場合に投与を再開した。

投与開始前、投与 1 日目は 4 時間ごとに、以降は投与直前（トラフ濃度）に血液を採取した。投与終了後最大 300 日まで血液検体を時々採取し、ATG の血清中及び血漿中濃度を測定し、消失相を解析した。本試験では総 ATG をモニタリングした。

以下のパラメータを用いて、サイモグロブリンの薬物動態プロフィールを評価した。

- 各 ATG の消失半減期
- 見かけの分布容積：見かけの分布容積（ATG V_d）の値は $V_d = D/\Delta C$ で計算した。D は ATG の 1 日投与量（mg/kg）を、ΔC は血漿中 ATG 濃度（mg/L）の 1 日あたりの増分を表わす。

ATG 投与計 9 コース（6 例）の解析では、すべてのデータは単一指数関数によく当てはまり（r^2>0.95）、平均半減期 29.8 日（範囲 14.3～45.0 日）の一次速度過程を示した。この試験結果から、ウサギ ATG が単一指数関数的にヒト血中から緩徐に消失することが示された。総ウサギ免疫グロブリン濃度は連日投与期間を通じて上昇し、投与最終日に最大濃度に達した。

ATG の見かけの分布容積（V_d）は 5 例において検討され、平均は 0.12 L/kg（範囲 0.07～0.17 L/kg）であった。これは、血漿容積の推定値の約 2 倍である。この見かけの分布容積の値は、ATG が血漿及び血管外液中にとどまり、体内の脂溶性コンパートメントには移行しないことを示している。したがって、体脂肪の多い患者での過量投与を避けるためには、総体重ではなく除脂肪体重に基づいて ATG の投与量を計算することがより適切であると考えられる。

(2) 臨床薬理試験 TRRT-PK/PD-01（Guttmann, 1997）

サイモグロブリンの薬物動態及び *in vitro* での生物学的作用について、カナダとフランスの 2 医療センターで 2 試験が行われた。モントリオール（カナダ）の Royal Victoria Hospital では 10 例の腎・心移植患者、リヨン（フランス）の Hôpital Edouard Herriot では 20 例の腎移植患者より血液検体を採取した。

上記 2 試験の目的は、薬物動態の評価、サイモグロブリン初回投与後の末梢血中での短期間のサイトカイン放出反応の測定並びに末梢血リンパ球数及びサブセットの相対的割合に対する作用の測定である。サイモグロブリン並びにアザチオプリン、シクロスポリン及びプレドニゾロンからなる 4 種類の免疫抑制剤を逐次投与された患者を 3 ヵ月間追跡した。

モントリオールの施設では、全例にサイモグロブリン 2.5 mg/kg/日（最大 150 mg）を投与し、2～4 日目に 1.5 mg/kg/日まで減量し、計 5～7 日間投与した。サイモグロブリンを生理食塩液 100 mL に溶解し 3 時間かけて静注した。リヨンの施設では、1.25 mg/kg/日を 4～6 時間かけて 10 日間投与した。サイモグロブリン投与の 1 時間前に、ステロイド 1 日量静注、ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静注、アセトアミノフェン 650 mg 経口投与（4 時間間隔で 2 回）からなる前投与を行った。

以下のパラメータにより薬物動態及び薬理学的プロフィールを評価した。本試験では総 ATG をモニタリングした。

- サイモグロブリンの消失半減期（$t_{1/2}$）：ウサギ免疫グロブリン G（IgG）の $t_{1/2}$ は患者間で大きく変動し、その値は-log 2/k（自然対数、k は線形回帰曲線の勾配）であった。
- サイトカイン濃度：末梢血中のサイトカイン（TNFα、IL-6、IL-1β 及び IFNγ）濃度を初回投与前、並びに投与 1、2、3、4、6、8、12、18 及び 24 時間後に測定した。患者を 48 時間モニターし、その翌日に 2 回目の投与を行った。
- リンパ球サブセットの測定：初回投与前から投与 7 日目まで、並びに 12 週後まで測定し、フローサイトメトリー測定値よりリンパ球絶対数を測定した。

サイモグロブリンの消失曲線を図 2.7.2.1 に示す。最初の 24 時間で算出された $t_{1/2}$ は 44.2 時間であった。10 日後の最終消失半減期 $t_{1/2}$ は 13.8 日間であったが、異種タンパク質の免疫異物除去に関連した各患者のばらつきを反映して、大きな変動がみられた。

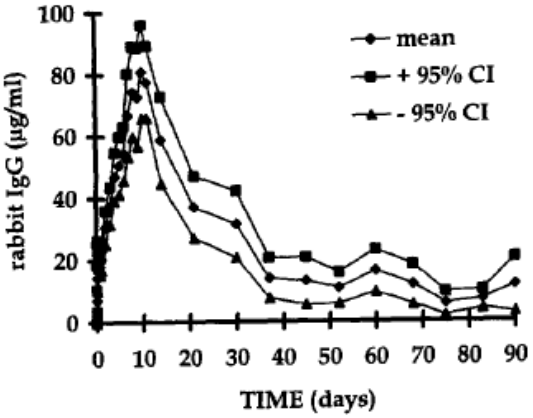
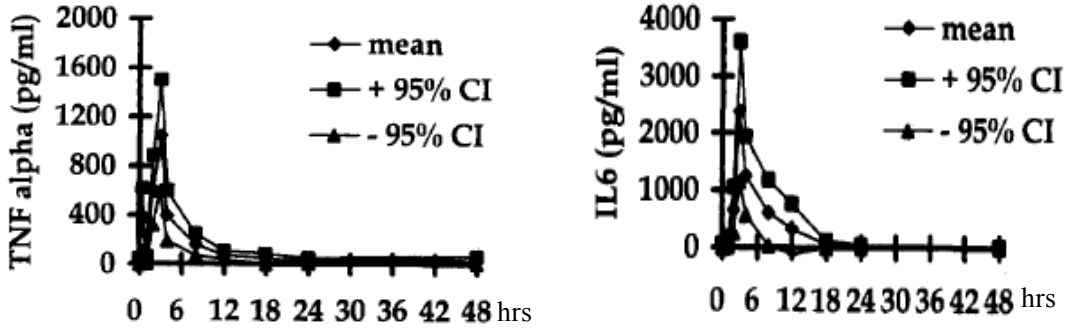


図 2.7.2.1　　サイモグロブリンの消失曲線：試験 TRRT-PK/PD-01

サイトカイン放出は初回投与後でのみ顕著であった。被験者間で反応に大きなばらつきがみられ、TNFα と IL-6 についてのみ、平均 3 時間後に著しい放出がみられた（図 2.7.2.2 TNFα 及び IL-6 の末梢血中濃度）。IL-1β 及び IFNγ 濃度の一貫した又は著しい上昇はみられなかった。



TNFα　　IL-6

図 2.7.2.2　　TNFα 及び IL-6 の末梢血中濃度：試験 TRRT-PK/PD-01

リンパ球サブセットの百分率及び絶対数の最初の 1 週間の推移を図 2.7.2.3 に、12 週間の推移を図 2.7.2.4 に示す。

百分率及び絶対数のいずれもすべての CD グループで著しい減少がみられた。これらの末梢血細胞は、免疫抑制剤の投与中止後しばらく経過するまで、正常値への回復傾向をほとんど示さなかった（その間、化学的な免疫抑制は継続した）。細胞百分率はサイモグロブリン投与終了後速やかに反応したが、正常値を下回ったままであった。絶対数は、3 ヵ月間の測定期間を通じて減少したままであった。

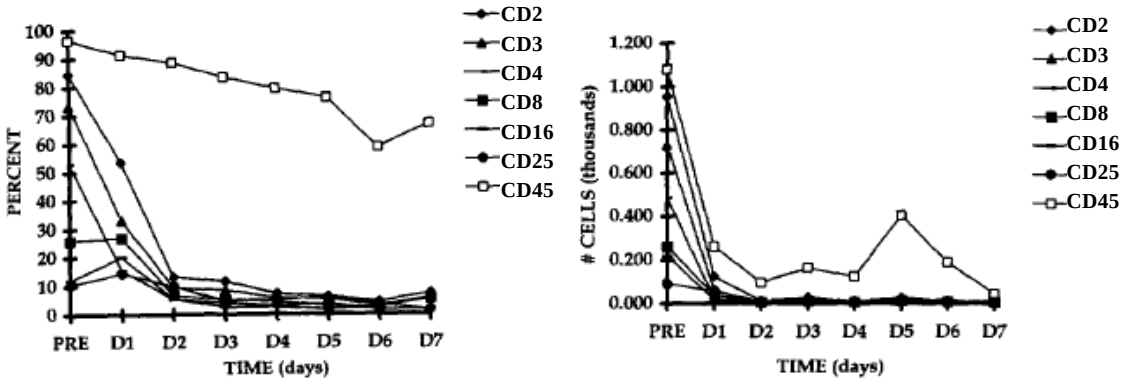


図 2.7.2.3　リンパ球サブセット百分率及び絶対数（最初の 1 週間）：
試験 TRRT-PK/PD-01

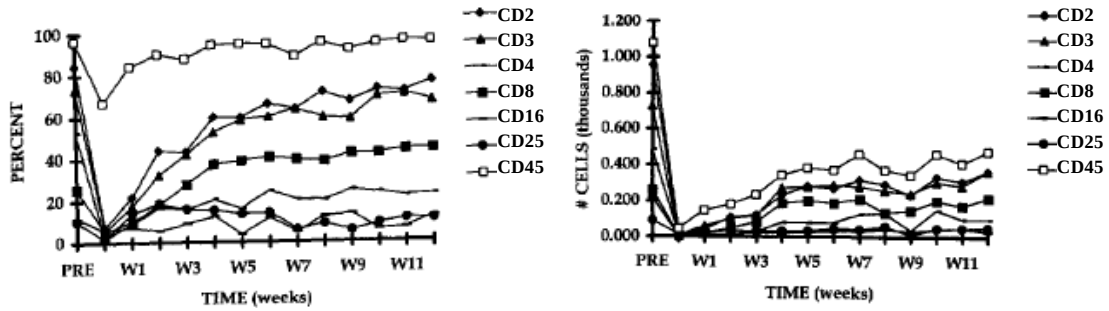


図 2.7.2.4　リンパ球サブセット百分率及び絶対数（12 週間）：
試験 TRRT-PK/PD-01

(3) 臨床薬理試験 TRRT-PK/PD-02（Regan, 2001）

本試験の主な目的は、急性拒絶反応を呈する腎移植レシピエントにおける総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン（ヒトリンパ球に結合している抗体）の濃度測定である。

この試験は、Atgam®（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤（日本未発売）、以下 Atgam）（15 mg/kg/日、7～14 日間）とサイモグロブリン（1.5 mg/kg/日、7～14 日間）の有効性及び安全性を比較した多施設共同二重盲検無作為化第 III 相試験であり（第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項参照、試験 TRRT-01）、そのうち、サイモグロブリン投与患者 80 例から血清検体を採取した。

以下のパラメータを用いて、サイモグロブリンの薬理学的プロフィールを評価した。

- 活性サイモグロブリン（ヒトリンパ球に結合している抗体）及び総サイモグロブリン濃度の測定：測定時点は、ベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 1～14 日目並びに 21、30 及び 90 日目。

総サイモグロブリン濃度と活性サイモグロブリン濃度は、以下のとおり測定した。

- ELISA 法（血清中総サイモグロブリン濃度測定）

  単一ストリップ ELISA 法を用いて、ウサギ IgG に対するヒト IgG、IgM 及び IgA を測定した。西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG（H 鎖+L 鎖）ヤギ抗体（horseradish peroxidase conjugated goat anti-human IgG (H+L) antibody）を用いて、ウサギ IgG への抗体結合を検出した。この抗体は L 鎖を認識するため、IgG だけでなく IgM 及び IgA も検出する。

- FACScan アッセイ（活性サイモグロブリン濃度測定）

  新鮮血全血単位から得たバフィーコートより末梢血単核細胞を分離し、Ficoll-Hypaque 勾配遠心法を用いて更に分離した。希釈後の細胞を検体とともにインキュベートしたのち、ビオチン標識抗ウサギ IgG（ヤギ）及びアビジン-FITC で染色し、発色反応を起こした。最後に FACScan 法（リンパ球ゲート）を用いて細胞を解析した。

総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン濃度の測定では、試験 TRRT-01 の実施計画書で規定した投与量（1.5 mg/kg、以下 full dose）又はそれに近い用量を投与された患者のみを対象とし、投与回数が 5 回以下の患者は除外した。51 例が full dose（1.5 mg/kg）の平均 10.2 回（範囲 6～14 回）の投与を受けた。

総サイモグロブリン濃度を投与回数（投与日数）で層別し、図 2.7.2.5 に示す。全測定時点で投与回数と濃度の間で高い相関がみられた。総サイモグロブリン濃度の最大値（平均）は 171 µg/mL（投与回数 14 回）～66 µg/mL（投与回数 6 回）であった。

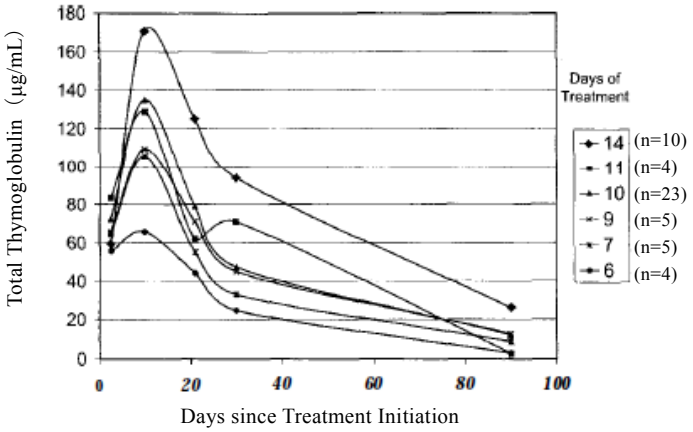


図 2.7.2.5　総サイモグロブリン濃度：試験 TRRT-PK/PD-02

活性サイモグロブリン濃度を投与回数（投与日数）で層別し、図 2.7.2.6 に示す。活性サイモグロブリンは、サイモグロブリン中のウサギ IgG の 7%がヒト末梢血リンパ球に特異

的で、93%が非特異的であった。投与期間全体をとおして、活性サイモグロブリンは、総サイモグロブリンよりも急速に減少した、投与開始後 21 日目までに、ピーク時の 0.6～0.8%から 0.1～0.3%に減少した。

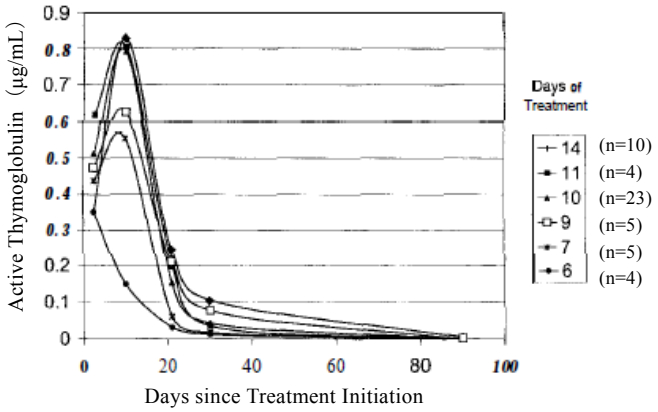


図 2.7.2.6　活性サイモグロブリン濃度：試験 TRRT-PK/PD-02

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

(1) 薬物動態（血清中濃度）

試験 TRRT-PK-01 で、Bunn らは、ELISA 法により、腎移植患者における総サイモグロブリンの薬物動態を検討した。結論は以下のとおりである。

- サイモグロブリンの血清中濃度は、連日の投与期間を通じて増加し、投与最終日に最大濃度に達した。
- 高い血清中濃度は少なくとも 60 日間持続した。
- 消失半減期（$t_{1/2}$）は平均 29.8 日（14.3～45.0 日）であった。
- 分布容積（V_d）の推定値は平均 0.12 L/kg（0.07～0.13 L/kg）であった。これはサイモグロブリンが血漿及び血管外液中にとどまり、脂溶性コンパートメントには移行しないことを示している。

試験 TRRT-PK/PD-01 で、Guttman らは、フランス及びカナダの 2 施設における腎及び心移植患者の薬物動態データを公表した。投与開始日と投与 10 日後の血清中消失半減期をそれぞれ算出した。

- 血清中消失半減期:　　投与開始日：　44.2 時間
  投与 10 日後：　13.8 日

個々の患者のばらつきを反映して、消失半減期の値には大きな変動がみられた。サイモグロブリンの消失は T 細胞との結合性（それに引き続くアポトーシス）に影響を受ける。したがって、サイモグロブリン投与後にみられる T 細胞の早期かつ急速な減少により、サイモグロブリン消失の急速な低下と消失半減期の延長が説明される。

しかし、総サイモグロブリン濃度と抗リンパ球活性を有する IgG 濃度は異なる。そこで、試験 TRRT-PK/PD-02 では、Regan らは、活性サイモグロブリン（*in vitro* の測定では約 7%）と総サイモグロブリンを区別した上で、急性拒絶反応のみられた腎移植患者での血清中濃度を測定した。

上述の試験同様、総サイモグロブリンの血清中濃度は投与回数（投与日数）との高い相関がみられた。

- 活性サイモグロブリン濃度は総サイモグロブリン濃度と同様のプロフィールを示したが、用量反応性は総サイモグロブリン濃度ほどには顕著ではなかった。
- 投与中の活性サイモグロブリンの血清中最高濃度は 0.8%であった。

- 投与終了後 20 日目に、活性サイモグロブリン濃度は 0.1%にまで低下した。したがって、Regan らの試験及び他の試験で測定された残存総サイモグロブリン濃度は活性の指標にはならない。
- 投与終了後 90 日目で、活性サイモグロブリンが検出できた患者は 12%のみであったが、総サイモグロブリンは 81%の患者で検出可能であった。したがって、それ以上投与を行わない場合には、活性サイモグロブリンは急速に循環血中から除去される。

(2) 薬力学的効果

試験 TRRT-PK/PD-01 で、Guttmann らは、サイモグロブリンがリンパ球のすべての CD サブグループ（百分率及び絶対値）を著しく減少させることを示した。この試験では、CD2、CD3、CD4、CD8、CD16、CD25 及び CD45 陽性リンパ球の百分率と絶対数を調べた。*in vitro* では CD45 に対する作用が認められるが、*in vivo* での CD45 に対する作用は、他のサブグループの減少と比べてやや少なかった。末梢血リンパ球減少は 3 ヵ月間の観察期間を超えて持続した。

また、サイトカイン放出は、初回投与により TNFα 及び IL-6 の放出がみられたが、IL-1β と IFNχ の放出はみられなかった。

2.7.2.4　特別な試験

サイモグロブリンの免疫原性は、第 2.7.2.2 項に示すサイモグロブリンの臨床薬理試験（TRRT-PK/PD-01 及び TRRT-PK/PD-02）にて同時に検討された。

(1) 試験 TRRT-PK/PD-01 における抗体測定結果

本試験では、サイモグロブリン投与前、投与 30 分、1、2、4、8、12 及び 24 時間後、その後 1 週間連日、1 週間～3 ヵ月に血液採取し、循環血中のウサギ IgG 及び抗ウサギ IgG 抗体を測定した。

その結果、モントリオールでの 6 例でウサギ IgG に対する抗体反応（IgG、IgM 又は両者のいずれか）がみられた。これは投与後 4～13 週間で生じた。同様に、リヨンの 8 例でウサギ IgG に対する抗体反応がみられた（IgG 4 例、IgM 6 例）。IgM 抗体は移植後 2 週間に出現し、IgG はその後に出現した。IgG 陽性の患者では、ウサギ IgG の免疫異物除去に 1～2 週間先立って IgG が検出された。

(2) 試験 TRRT-PK/PD-02 における抗体測定結果

本試験は、腎移植後に急性拒絶反応を発現した患者に対してサイモグロブリン又は Atgam を無作為に割り付け、その有効性及び安全性を検討する試験（第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項参照、試験 TRRT-01）に参加した患者を対象とし、その血清サンプルより免疫原性を検討したものである。

以下のパラメータを用いて検討した。

- 抗サイモグロブリン抗体の測定：測定時点は、ベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 7、14、21、30 及び 90 日目。

抗サイモグロブリン抗体陽性患者の割合を図 2.7.2.7 に示す。抗サイモグロブリン抗体は、投与開始 0～5 日目で 6%、6～14 日目で 41%、21 日目で 68%、30 日目で 70%、90 日目では 29%の症例でみられた。

なお、Regan らは、比較のために、投与群（サイモグロブリン又は Atgam）によらず全患者のベースライン時点の血清を検査し、ベースライン時点での感作の状態を調べており、その結果は、表 2.7.2.2 に示すとおりであった[1)]。

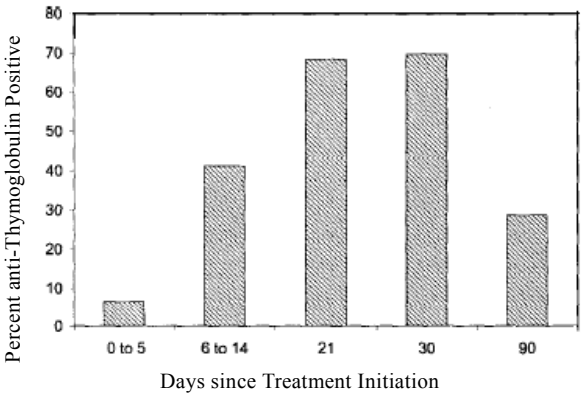


図 2.7.2.7　抗サイモグロブリン抗体陽性症例の割合：試験 TRRT-PK/PD-02

表 2.7.2.2 投与前の患者群及びコントロール群の血清中抗ウサギ及び抗ウマ抗体の有無

群	抗ウサギ抗体		抗ウマ抗体	
	陽性	陰性	陽性	陰性
患者群	13	117	11	119
コントロール群（健康成人）	2	94	5	97
投与前患者と対照群の比較	p = 0.03 統計学的有意差あり		p = 0.43 統計学的有意差なし	

多変量回帰分析を用いて、サイモグロブリン濃度に対する dose number（full dose 回数+ partial dose 回数）と感作の影響を調べた。総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン濃度ともに、dose number（full dose 回数+ partial dose 回数）及び感作の状態（抗サイモグロブリン抗体量を昇順に 1、2、3 の三段階で表現）に基づき推定を行った。筆者らは、dose number と抗ウサギ IgG 抗体により総サイモグロブリン濃度の患者間変動の 47～76%が説明されると結論付けた。活性サイモグロブリン濃度については、上記の変数により説明付けられるのは、観察された患者間変動の 13～48%のみであった。予想どおり、dose number 及び partial dose number ともに正の相関係数（dose number が大きくなるにつれて、サイモグロブリン濃度は高くなる）を示した。感作の状態は、負の相関（感作レベルが大きくなるにつれて、サイモグロブリン濃度は低くなる）を示した。患者のサイモグロブリン濃度プロフィールに対する感作の影響は規定投与の 1 つ（10 日間投与群）のみで示され、サイモグロブリン濃度に対する抗サイモグロブリン抗体の影響が明らかに示された。活性サイモグロブリンに対する感作の影響は総サイモグロブリンに対するものより小さかった。10 日間投与群での感作患者と非感作患者のレベルは統計学的に同等であった。

しかし、抗体に感作された患者でのサイモグロブリンの血清中濃度は非感作患者とは異なっていた。投与終了時点での総サイモグロブリン濃度は同程度であったが、その後、感作患者でより急速に減少した。活性サイモグロブリン濃度は感作患者の方が低かった（図 2.7.2.8）。

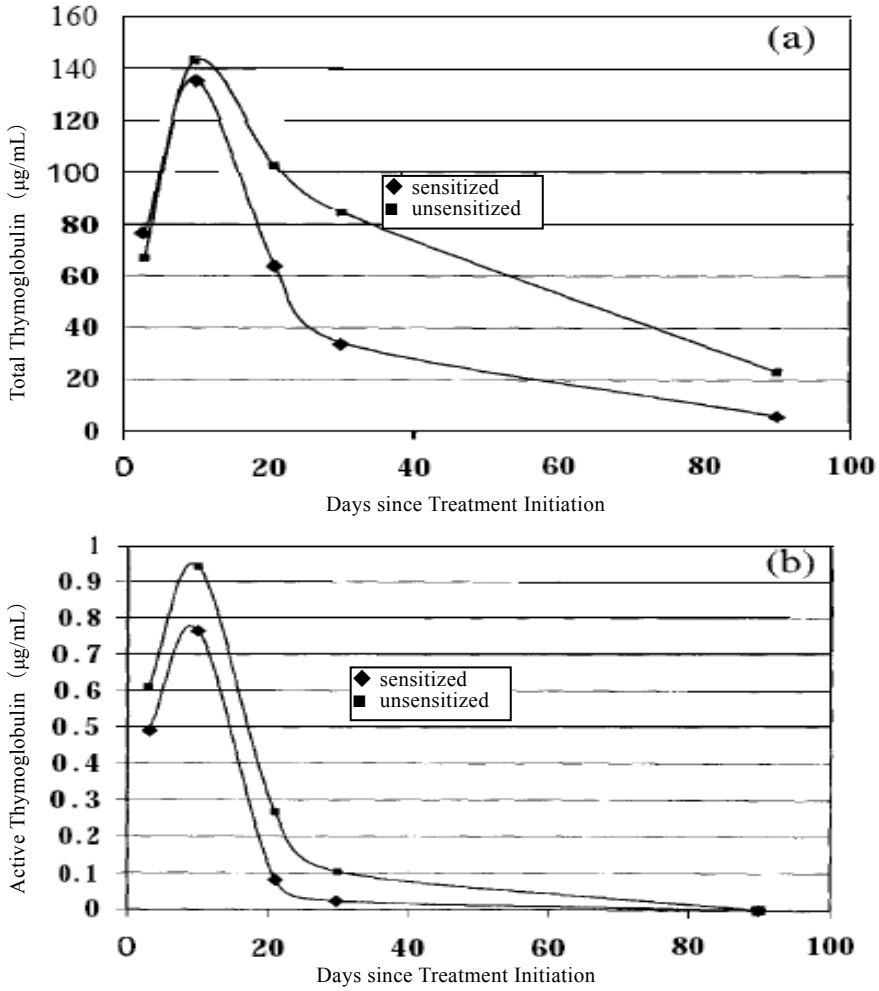


図 2.7.2.8　サイモグロブリン濃度（総濃度及び活性型濃度）と感作の関係

総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリンの濃度プロフィールは非常に異なる。活性サイモグロブリンはより急速に消失し、90 日目までに活性サイモグロブリンが検出された患者は 12%のみだが、総サイモグロブリンは 81%の患者で検出可能であった。抗サイモグロブリン抗体により総サイモグロブリンと活性サイモグロブリン濃度の両方が低下することが示された。抗ウサギ IgG 抗体のみられる患者では、非感作患者と比べて、総サイモグロブリンと活性サイモグロブリンのより急速な減少がみられた。筆者らは、総サイモグロブリンと活性サイモグロブリンの循環血中濃度を調節する場合には、感作を考慮する必要があると結論付けている。すなわち、高感作患者（例えば再投与患者）では増量、抗サイモグロブリン抗体量が少ない患者群では減量が望ましい。

2.7.2.5　付録

臨床薬理試験の一覧を、表 2.7.2.5 に示す。

表 2.7.2.5　臨床薬理試験の一覧

試験の種類	試験番号（文献）試験報告書添付場所	試験の目的	被験薬; 投与レジメン; 投与経路;	被験者数	健常被験者又は患者の診断名	投与期間	評価基準	結果
PK	TRRT-PK-01 (Bunn,1996) 第 5.3.3.2 項	薬物動態： ATG の分布及び消失	サイモグロブリン 2 mg/kg/日、IV 又は F-ATG 6 mg/kg/日、IV	11 例	腎移植患者	5～10 日間	- 消失半減期 - 見かけの分布容積	ヒト血液からの rATG の消失は遅く、単一指数関数的な経時的変化を示した。見かけの分布容積の測定値から、rATG は血漿・血管外液に留まり、脂肪性コンパートメントには入らない。
PK/PD	TRRT-PK/PD-01 (Guttmann, 1997) 第 5.3.4.2 項	薬物動態及び *in vitro* での生物学的作用	モントリオールの施設: サイモグロブリン 2.5 mg/kg/日、IV リヨンの施設: サイモグロブリン 1.25 mg/kg/日、IV	モントリオール 10 例 リヨン 20 例	モントリオール: 腎・心移植患者 リヨン: 腎移植患者	モントリオール: 7 日間 リヨン: 10 日間	- サイモグロブリン半減期 - 循環血中ウサギ IgG・抗ウサギ IgG 抗体 - サイトカイン濃度 - リンパ球サブセット数	最初の 24 時間での $t_{1/2}$ は 44.2 時間であり、患者間で大きく変動した。異種タンパク質に対する免疫応答も患者間で大きく変動し、移植後 3 ヵ月までに生じた。2 例を除く全例が IgM 又は IgG クラス抗体からなる異種タンパク質に対する免疫応答を示した。初回投与時のみ、TNFα と IL-6 の放出がみられたが、IL-1β と IFNγ の放出はみられなかった。主なリンパ球サブセットの抑制を伴う末梢血リンパ球減少作用が示された。
PK/PD	TRRT-PK/PD-02 (Regan, 2001) 第 5.3.4.2 項	免疫応答及びサイモグロブリンの消失	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV	80 例	腎移植後の急性拒絶反応の治療において、サイモグロブリンと Atgam を比較した二重盲検無作為化第 III 相臨床試験に参加していた患者 (試験 TRRT-01 、 第 2.7.3.2 項参照)	7～14 日間	- 活性及び総サイモグロブリン濃度の測定 - 抗サイモグロブリン抗体濃度の測定	総サイモグロブリンと活性サイモグロブリンの濃度プロフィールは異なっていた。活性サイモグロブリンは急速に消失した: 90 日目で活性サイモグロブリンが検出された患者は 12%のみであったが総サイモグロブリンは 81%の患者で検出可能であった。抗サイモグロブリン抗体により総及び活性サイモグロブリン濃度が減少した。抗ウサギ IgG 抗体を生じた患者は、非感作患者と比べて、より急速な総サイモグロブリンと活性サイモグロブリンの消失がみられた。

2.7.3　臨床的有効性の概要

第 5.3.5.1 項　申請する適応症に関する比較対照試験報告書
第 5.3.5.4 項　その他の試験報告書

2.7.3.1　背景及び概観

今般、効能追加として申請する「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に対して有効性を検討した試験を表 2.7.3.1 に示す。なお、試験番号は、申請者が独自に付した試験番号である。

このうち、企業が実施した試験は TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）のみであり、本試験は当時の GCP を遵守し実施されたが、1998 年 FDA の承認後ではそれらの資料は保管されていない。他の海外の 3 試験（TRRT-02、TRRT-03 及び TRRT-04）は公表文献中、無作為化対照比較試験を選択し示すものである。また、本邦においては試験 TRRT-05 を実施中であるが、本試験は臨床研究であり、20[redacted]年[redacted]月現在継続中である。以上のことから、本申請資料ではいずれも参考資料とした。

個々の試験の試験計画は、試験結果と併せ第 2.7.3.2 項に示した。

表 2.7.3.1　有効性を検討した試験

実施国	試験番号 (文献情報) [報告書添付場所]	試験のデザイン	投与方法/投与量	対象	資料区分
米国	TRRT-01 （SANG-93-3-K-THY-R） [第 5.3.5.1 項]	無作為化 二重盲検 Atgam 対照 多施設共同	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV、7～14 日間投与 Atgam 15 mg/kg/日、IV、7～14 日間投与	腎移植患者	参考資料
フランス	TRRT-02 (Alamartine, 1994) [第 5.3.5.1 項]	無作為化 OKT3 対照 2 施設共同	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV、10 日間投与 OKT3 5 mg/日、IV、10 日間投与	腎移植患者	参考資料
フランス	TRRT-03 (Mariat, 1998) [第 5.3.5.1 項]	無作為化	サイモグロブリン：10 日間投与 < 40 kg 体重　：25 mg/日 40～75 kg 体重 ：50 mg/日 > 75 kg 体重　：75 mg/日 OKT3 5 mg/日を 3 日間投与、その後 2.5 mg/日を 7 日間投与	腎移植患者	参考資料
ノルウェー	TRRT-04 (Midtvedt, 2003) [第 5.3.5.1 項]	無作為化 OKT3 対照 単施設	サイモグロブリン 初回投与 2 mg/kg/日、IV T 細胞数>50 /mm^3：1 mg/kg/日 OKT3 初回投与 5 mg/日、 2 日目以降 2.5 mg/日、IV T 細胞数>50 /mm^3： 5 mg/日	腎移植患者	参考資料
日本	TRRT-05 実施中研究 [第 5.3.5.4 項]	オープン 多施設共同	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV 7～14 日間投与	腎移植患者	参考資料

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性試験の一覧を第 2.7.3.6 項 付録に示した。

個々の試験計画及び試験結果の要約を以下に示す。

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）

本試験では、腎移植後の急性拒絶反応の治療においてサイモグロブリンと Atgam®（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン、日本未発売、以下 Atgam）の比較を行った。

米国の 25 施設の移植センターで、初回又は 2 回目の腎移植の際に生検で確認された急性拒絶反応を呈した計 163 例（サイモグロブリン群 82 例、Atgam 群 81 例）を試験に組み入れた。無作為化に際して、腎移植拒絶反応の Banff 分類（移植腎病理診断基準）に基づく層別割付けを行った。拒絶反応を、グレード I（軽度）、グレード II（中等度）及びグレード III（高度）に分類した[注1]。被験者にサイモグロブリン又は Atgam を 7～14 日間投与し 3 ヵ月間追跡した。治療後 6 及び 12 ヵ月まで、安全性を監視した。静注メチルプレドニゾロン（最大 500 mg）、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの前投与は可とした。各施設の標準に従って、併用免疫抑制療法（アザチオプリン、プレドニゾロン及びシクロスポリン）を行った。試験薬投与中の併用免疫抑制剤の減量は可としたが、投与終了の少なくとも 3 日前には拒絶反応前の投与量に戻すこととした。

血清クレアチニン値の測定（Day 0 から投与終了時、Day 14、21、30、90）により有効性を評価した。主要評価項目は寛解率とした。寛解の定義は、投与終了時点又は投与終了 14 日後における 2 日間以上間隔を置いた測定で 2 回連続して血清クレアチニン値がベースライン（Day 0 値）以下へ回復することとした。

副次的評価項目は以下のとおりである。

- Day 30 での移植片生着率
- Day 30 での血清クレアチニン値（ベースライン値の百分率）
- 治療後の生検所見の改善率（ベースライン所見との比較）
- 寛解例における Day 90 までの拒絶反応再発率
- 治療後 1 年時点での患者生存率、移植片生着率、拒絶反応再発率

注 1 本試験実施当時の Banff 分類（1993 年 Banff）は、グレード I（軽度）：25%以上に広がる明らかな間質への細胞浸潤と中等度の尿細管炎（尿細管横断面当たり、あるいは尿細管細胞 10 個に対して 4 個を越す細胞浸潤の存在）、グレード II（中等度）：(A)高度な尿細管炎（尿細管横断面当たり 10 個以上の細胞浸潤）を伴う間質細胞浸潤、(B)軽度から中等度までの動脈内膜炎、グレード III（高度）：高度な動脈内膜及び/又はフィブリノイド壊死や中膜平滑筋細胞壊死を伴う全層性動脈炎、原因が特定できない新しい巣状腎梗塞や間質出血はグレード III とする。

主要評価項目である寛解率を表 2.7.3.2 に示す。サイモグロブリン群の寛解率は 87.8%（72/82 例）であり、Atgam 群の 76.3%（61/80 例）よりも有意に高い寛解率を示した（p=0.027）。重症度の各カテゴリーでも、サイモグロブリン群は Atgam 群よりも寛解率が高い傾向がみられた。

表 2.7.3.2　　寛解率：拒絶反応グレード別（ITT）：試験 TRRT-01

	サイモグロブリン群 N=82			Atgam 群 N=80		
	N	寛解例	寛解率	N	寛解例	寛解率
ベースライン Banff グレード						
グレード I 軽度	10	9	(90.0%)	8	7	(87.5%)
グレード II 中等度	58	52	(89.7%)	58	44	(75.9%)
グレード III 重度	14	11	(78.6%)	14	10	(71.4%)
全症例	82	72	(87.8%)	80	61	(76.3%)

Estimate of difference（サイモグロブリン－Atgam）=11.4%
Lower one-sided 95% confidence bound = 1.6%

副次的評価項目である Day 30 での移植片生着率を表 2.7.3.3 に示す。生着率は、サイモグロブリン群 94%、Atgam 群 90%であった。各群において、グレード I（Banff 分類）の移植片の方が、グレード III よりも Day 30 での生着率が高かった。

表 2.7.3.3　Day 30 における移植片生着率：拒絶反応グレード別（ITT）：試験 TRRT-01

	サイモグロブリン群 N=82			Atgam 群 N=80		
	N	生着例	生着率	N	生着例	生着率
ベースライン Banff グレード						
グレード I 軽度	10	10	(100.0%)	8	8	(100.0%)
グレード II 中等度	58	55	(94.8%)	57	52	(91.2%)
グレード III 重度	14	12	(85.7%)	13	10	(76.9%)
全症例	82	77	(93.9%)	80	70	(89.7%)

Estimate of difference（サイモグロブリン－Atgam）= 4.1%
Lower one-sided 95% confidence bound = -2.9%

副次的評価項目の、Day 30 での血清クレアチニン値（ベースライン値の百分率）を表 2.7.3.4 に示す。Day 30 での血清クレアチニン値は両群で同様であった（サイモグロブリン群 72%、Atgam 群 80%）。また、ベースラインから Day 90 までの血清クレアチニン値の推移を表 2.7.3.5 に示す。サイモグロブリン群では中央値でベースラインの 3.1 mg/dL から Day 90 では 2.0 mg/dL に低下し、Atgam 群ではベースラインの 3.6 mg/dL から Day 90 に 1.9 mg/dL に低下した。

表 2.7.3.4　　Day 30 における血清クレアチニン値のベースラインからの変化量：拒絶反応グレード別（ITT）：試験 TRRT-01

	サイモグロブリン群 N=82*			Atgam 群 N=80*		
	N	中央値	平均値	N	中央値	平均値
ベースライン Banff グレード						
グレード I 軽度	10	74.6%	67.5%	8	66.0%	68.9%
グレード II 中等度	57	68.0%	71.3%	55	72.0%	83.1%
グレード III 重度	13	70.4%	77.8%	10	71.1%	68.8%
全症例	80	70.5%	71.9%	73	72.0%	79.6%

*N：Day 30 の血清クレアチニン値がない症例を除く
Estimate of difference（サイモグロブリンーAtgam）= -7.7
Lower one-sided 95% confidence bound = 3.2

表 2.7.3.5　　血清クレアチニン値の推移（mg/dL、ITT）：試験 TRRT-01

	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=80	
	N	中央値	N	中央値
全症例				
ベースライン	82	3.1	80	3.6
Day 7	82	2.3	80	2.8
Day 14	76	2.2	67	2.3
Day 21	66	2.0	66	2.4
Day 30	80	2.1	73	2.2
Day 90	68	2.0	60	1.9
すべての測定時期で血清クレアチニン値が得られている症例				
ベースライン	59	3.0	49	3.4
Day 7	59	2.2	49	2.6
Day 14	59	2.1	49	2.3
Day 21	59	2.0	49	2.2
Day 30	59	2.0	49	2.2
Day 90	59	2.0	49	1.9

副次的評価項目である治療後の生検所見の改善率（ベースライン所見との比較）を表 2.7.3.6 に示す。

一部の患者（サイモグロブリン群 20 例、Agtam 群 18 例の計 38 例）で、治療後の生検検体を評価したところ、組織学的グレードの改善率は両群で有意な差はなかった（サイモグロブリン群 65%、Atgam 群 50%）。

表 2.7.3.6　生検における改善率（ITT）：試験 TRRT-01

	サイモグロブリン群 N=82*			Atgam 群 N=80*		
	N	1 段階以上の改善例	改善率	N	1 段階以上の改善例	改善率
ベースライン Banff グレード						
グレード I 軽度	1	1	100.0%	1	0	0.0%
グレード II 中等度	17	10	58.8%	14	8	57.1%
グレード III 重度	2	2	100.0%	3	1	33.3%
全症例	20	13	65.0%	13	9	50.0%

Estimate of difference（サイモグロブリン－Atgam）= 15.4 %
Lower one-sided 95% confidence bound = -9.2%

また、主要評価項目で「寛解」であった患者における、Day 90 までの拒絶反応再発率を表 2.7.3.7 に示す。拒絶反応の再発率（再発の定義 No.1）は、Atgam 群の 36.1%と比べて、サイモグロブリン群では 16.7%と有意に少なかった。

表 2.7.3.7　寛解例における Day 90 までの拒絶反応再発率：試験 TRRT-01

	拒絶反応の延べ再発数		拒絶反応の再発症例数		
再発の定義*	サイモグロブリン群	Atgam 群	サイモグロブリン群 N=72	Atgam 群 N=61	p 値**
No.1	12	25	12（16.7%）	22（36.1%）	0.011
No.2	10	17	10（13.9%）	16（26.2%）	0.042
No.3	6	12	6（8.3%）	12（19.7%）	0.039

*再発の定義：
No.1：臨床兆候から拒絶反応と考えられるもの
No.2：No.1 の定義を満たし、かつ、血清クレアチニン値が 20%以上増加し、拒絶反応治療を要したもの
No.3：No.1 の定義を満たし、かつ、血清クレアチニン値が 20%以上増加し、生検で拒絶反応が明らかなもの
**p 値：twe-tailed p values

治療後 1 年時点での移植片生着率は全例で 79%（サイモグロブリン群 83%、Atgam 群 75%）であった。拒絶反応の重症度で層別した場合、各群において、グレード III の拒絶反応は明らかに不良であった。重症度の各カテゴリーにおいて、サイモグロブリン群でより良好な結果がみられた。

本試験では、成人腎移植患者での急性拒絶反応の治療において、サイモグロブリンは Atgam よりも「有効」であった。

(2) 試験 TRRT-02（Alamartine、1994）

本試験では、腎移植の際のステロイド抵抗性拒絶反応の治療において、サイモグロブリンと抗 CD3 モノクローナル抗体（OKT3®、オルソクローン、以下 OKT3）を無作為に割り付け比較した。

腎移植レシピエントには予防的に 3 剤併用免疫抑制療法（シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロン）を行い、急性拒絶反応が疑われた場合には、メチルプレドニゾロン 15 mg/kg を 2 回ボーラス投与した。ステロイドに対する明らかな反応がみられない場合に移植片生検により迅速な組織学的診断を行い、高度の急性細胞性拒絶反応の診断が得られた患者を OKT3 又はサイモグロブリンに無作為に割り付けた。なお、生検で典型的な血管性拒絶反応がみられた患者は除外した。

サイモグロブリン投与群は 32 例、OKT3 投与群は 27 例であった。透析期間、レシピエントの年齢、冷阻血時間、パネル反応性抗体、HLA-A、HLA-B 及び HLA-DR 不適合、再移植回数について、両群は同等であった。

OKT3 投与患者での初回投与効果（first-dose effect）を最小限に抑えるために、27 例中 11 例に対して、初回静注の 1 時間前に、メチルプレドニゾロン 15 mg/kg を追加投与した。標準的な光学顕微鏡を用いて、全生検を再評価し、細胞性拒絶反応のグレード判定（1+、2+、3+）を行った。

生検の結果を表 2.7.3.8 に示す。細胞性拒絶反応のグレードでは、サイモグロブリン群と OKT3 群に統計学的に有意な差はなかったが、サイモグロブリン群では OKT3 群よりも血管病変を有する症例が多かった（サイモグロブリン群：5/32 例、19%、OKT3 群：1/27 例、3%）。

表 2.7.3.8 腎生検の結果：試験 TRRT-02

グレード	サイモグロブリン群 N=32	OKT3 群 N=27	p 値*
1+	16%	11%	NS
2+	59%	70%	
3+	25%	19%	

*p 値: 検定方法不明

NS: not significant

以下のパラメータを用いて、有効性を評価した。

- 腎機能：治療前後での血清クレアチニン値
- 拒絶反応の総数
- 1 年及び 2 年時点での移植片生着率

1)　腎機能：治療前後での血清クレアチニン値

血清クレアチニン値を表 2.7.3.9 に示す。

血清クレアチニン値は、サイモグロブリン群では投与前の 625 ± 294 μmol/L（7.06 ± 3.32 mg/dL）から投与終了後数ヵ月（at months）では 259 ± 194 μmol/L（2.93 ± 2.19 mg/dL）に減少し、OKT3 群では投与前の 541 ± 318 μmol/L（6.11 ± 3.59 mg/dL）から投与終了後数ヵ月では 230 ± 105 μmol/L（2.60 ± 1.19 mg/dL）と減少した。投与前後とも両群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.9 血清クレアチニン値：試験 TRRT-02

	サイモグロブリン群 N=32	OKT3 群 N=27	p 値*
投与前	625 ± 294 μmol/L (7.06 ± 3.32 mg/dL)	541 ± 318 μmol/L (6.11 ± 3.59 mg/dL)	NS
投与終了後	417 ± 273 μmol/L (4.71 ± 3.08 mg/dL)	334 ± 271 μmol/L (3.77 ± 3.06 mg/dL)	NS
投与終了後数ヵ月（at months、詳細時期不明）	259 ± 194 μmol/L (2.93 ± 2.19 mg/dL)	230 ± 105 μmol/L (2.60 ± 1.19 mg/dL)	NS

*p 値: 検定方法不明

NS: not significant

2)　拒絶反応の総数

治療後の拒絶反応の総数及び 3 ヵ月時点での生着不全について表 2.7.3.10 に示す。両群間で統計学的に有意な差はなかった。著者らは、両治療の有効性はほぼ同等であったが、OKT3 の方がやや好ましい傾向がみられたと結論付けた。生着不全の原因は、サイモグロブリン群では、静脈血栓症（1 例）、敗血症（2 例）、原発性腎機能不全（primary nonfunctioning kidney）（1 例）及び拒絶反応（7 例）であり、OKT3 群では動脈血栓症（1 例）、拒絶反応（3 例）であった。

表 2.7.3.10 拒絶反応再発数及び生着不全症例数：試験 TRRT-02

	サイモグロブリン群 N=32	OKT3 群 N=27	p 値*
拒絶反応再発数	1.5 ± 0.7 回	1.6 ± 0.8 回	NS
3 ヵ月時点での生着不全症例数	5/32 例（16 %）	1/26 例（4%）	NS
最終フォローアップ時点での生着不全症例数	11/32 例（34%）	4/26 例（15%）	NS

*p 値: 検定方法不明

NS: not significant

3)　1 年及び 2 年時点での移植片生着率

移植片生着率は、OKT3 群（1 年時点 93%、2 年時点 88%）の方がサイモグロブリン群（1 年時点 67%、2 年時点 63%）よりも良好であった（p=0.05）。

著者らは、サイモグロブリンと OKT3 は、同種腎移植レシピエントでのステロイド抵抗性の急性細胞性拒絶反応の治療において、ともに有効であると結論付けた。

(3) 試験 TRRT-03（Mariat、1998）

本試験では、腎移植レシピエントでの生検で確認されたステロイド抵抗性急性拒絶反応の初回の治療において低用量サイモグロブリンと低用量 OKT3 を比較した。

腎移植患者に対して同一の免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロンからなる 3 剤併用療法）導入療法が行われ、急性拒絶反応が疑われた場合、メチルプレドニゾロン 15 mg/kg の 2 回のボーラス投与を 2 日間実施した。ステロイドで血清クレアチニン値が明確に下がらない場合にステロイド抵抗性とし、生検を行った。Banff 分類で急性拒絶反応が確認され、血清クレアチニン値が低下しない症例は、無作為にサイモグロブリン又は OKT3 群に割り付けられた。

サイモグロブリンは、体重 40 kg 未満：25 mg/日、体重 40～75 kg：50 mg/日、体重 75 kg を超える：75 mg/日を 10 日間投与し、OKT3 は、5 mg/日を 3 日間、引き続き 2.5 mg/日を 7 日間投与した。両群とも、初回投与 1 時間前にメチルプレドニゾロン 5 mg/kg のボーラス投与を実施した。なお、シクロスポリン及びアザチオプリンは中止せず併用した。

以下のパラメータを用いて有効性を評価した：

- 拒絶反応の再発
- 免疫抑制：投与前日及び投与後（隔日）に末梢 CD2 及び CD3 陽性細胞を、投与期間終了時及び 45 日後に、総リンパ球及び CD3、CD4、CD8 リンパ球の絶対数を測定した。
- 移植片機能：血清クレアチニン値

1)　拒絶反応の再発

投与終了後 3 ヵ月時点での移植片機能喪失はサイモグロブリン群で 1 件（3%）、OKT3 群で 3 件（10%）であった。生命表法による拒絶反応再発の頻度分析を図 2.7.3.1 に示す。追跡調査最終時点（531 ± 331 日）では、それぞれ 4 件（13%）と 6 件（21%）であった。投与終了後 3 ヵ月時点での拒絶反応再発の累積発現率は、サイモグロブリン群で 28%、OKT3 群で 38%であった。生命表法による移植片生着率を図 2.7.3.2 に示す。サイモグロブリン群と OKT3 群でそれぞれ 96% vs. 90%（3 ヵ月時点）、93% vs. 90%（6 ヵ月時点）、89% vs. 81%（12 ヵ月時点）であった。

拒絶反応の抑制は両群で同等であったが、著者らはサイモグロブリン群でより好ましい傾向がみられたと述べている。

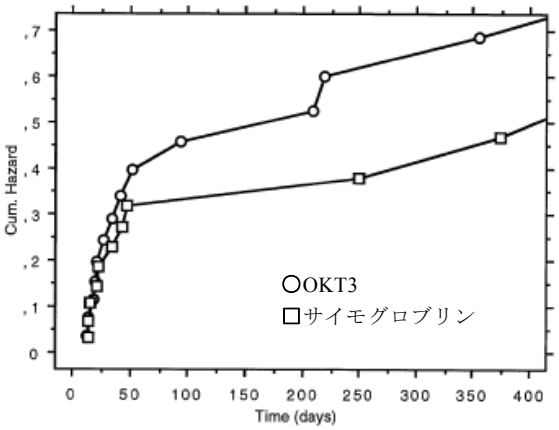


図 2.7.3.1 拒絶反応の再発の Kaplan-Meier 累積ハザード率

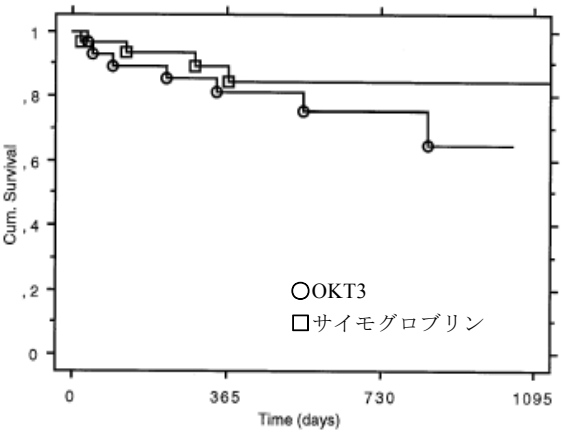
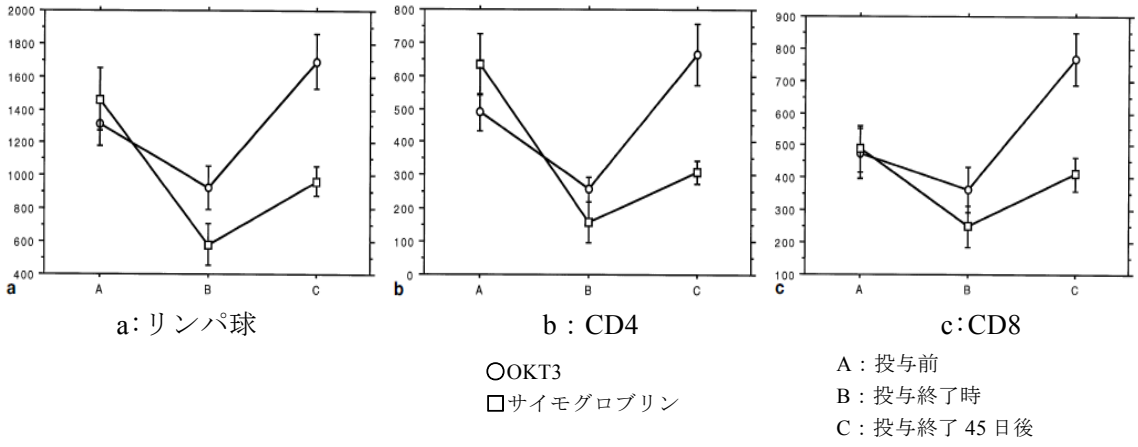


図 2.7.3.2 移植片生着率

2)　免疫抑制

初回投与後 2 日以内に、全例で循環血中の CD2 陽性又は CD3 陽性細胞が消失し、投与期間を通じてみられなかった。

投与前のリンパ球数及び CD3、CD4、CD8 リンパ球の絶対数は両群で同等であった。投与終了時でのリンパ球サブセット数はサイモグロブリン群の方が低かったが、その差は統計学的に有意ではなかった（p=NS）。投与終了 45 日後では、リンパ球数、CD3、CD4 及び CD8 細胞数のいずれも、OKT3 群よりもサイモグロブリン群で統計学的に有意に低かった（p<0.001）。



a：リンパ球　　b：CD4　　c：CD8

OKT3
サイモグロブリン

A：投与前
B：投与終了時
C：投与終了 45 日後

図 2.7.3.3 リンパ級及びリンパ級サブセットの絶対数：試験 TRRT-03

3)　移植片機能：血清クレアチニン値

投与終了時の血清クレアチニン値はサイモグロブリン群及び OKT3 群でそれぞれ 306 ± 253 µmol/L（3.46 ± 2.86 mg/dL）及び 237 ± 166 µmol/L（2.68 ± 1.88 mg/dL）、投与終了 45 日後の血清クレアチニン値は 245 ± 181 µmol/L（2.77 ± 2.05 mg/dL）及び 242 ± 134 µmol/L（2.73 ± 1.51 mg/dL）であり、血清クレアチニン値に基づく移植片機能については両群で同等であった。

著者らは、ステロイド抵抗性急性拒絶反応に対して、低用量サイモグロブリンと低用量 OKT3 は同程度に有効であると結論付けている。サイモグロブリンと OKT3 ともに、減量による有効性の低下はみられなかった。

(4) 試験 TRRT-04（Midtvedt、2003）

本試験の目的は、生検で確認されたステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈した腎移植レシピエントにおいて、抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン）又は抗 CD3 モノクローナル抗体（OKT3）を用いた個別化治療（当日の T リンパ球数にのみ基づく）の可能性を検討することである。副次的な目的は、有効性を損なわない範囲での低用量での安全性の確認であった。

OKT3 投与群に 28 例、サイモグロブリン投与群に 27 例を無作為に割り付けた。基礎治療として 3 剤併用免疫抑制療法（シクロスポリン A、プレドニゾロン及びアザチオプリン）を移植当日から投与した。

以下のパラメータを用いて有効性を評価した。

- T 細胞反応：免疫磁気法を用いて、T 細胞中の CD2 陽性細胞数を測定した。モノクローナル及びポリクローナル抗 T 細胞抗体の治療経験に基づき、50 /mm^3 未満への減少が適切であると判断した。投与前及び投与中の連日 10 日間、T 細胞数を測定し、試験薬の投与量を調節した。サイモグロブリン 2 mg/kg を Day 1 に投与し、T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合にのみ低用量（1 mg/kg）を再投与した。OKT3 5 mg を Day 1 に投与し、T 細胞数が 50 /mm^3 未満の間は、低用量（2.5 mg）を再投与した。T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合には、OKT3 5 mg を投与した。
- 拒絶反応の抑制は、腎機能の着実な改善（サイモグロブリン又は OKT3 投与終了時点での血清クレアチニン値が投与開始時点での血清クレアチニン値を下回った状態）と定義した。

導入療法開始前の CD2 陽性 T 細胞数は両群間で統計学的に有意な差はなかった。初回投与後の T 細胞数は、OKT3 群と比べて、サイモグロブリン群で有意に少なかった。この傾向（サイモグロブリン群の T 細胞数は OKT3 群よりも有意に少ない）は治療期間全体を通して認められた。T 細胞数モニタリングに基づく用量調節の結果、OKT3 の累積投与量は 32.5 ± 6.8 mg（投与期間 10 日間）、平均 1 日投与量 0.04 mg/kg/日であった。同様に、T 細胞数モニタリングに基づく用量調節の結果、サイモグロブリンの累積投与量は 354 ±

151 mg、平均投与回数 2.3 回（範囲 1～4 回）、10 日間での平均 1 日投与量は 0.42 mg/kg/日であった。

拒絶反応発現までの平均期間は両群で同等であった（OKT3 群では移植後 28 ± 22 日、サイモグロブリン群では移植後 23 ± 16 日）。平均血清クレアチニン値（μmol/L [mg/dL]）は両群で同等であった（以下サイモグロブリン/OKT3 の順：拒絶反応前 157 ± 72 [1.77 ± 0.81]/151 ± 88 [1.71 ± 0.99]、投与開始時 308 ± 125 [3.48 ± 1.41]/330 ± 94 [3.73 ± 1.06]、投与終了後 254 ± 122 [2.87 ± 1.38]/246 ± 144 [2.78 ± 1.63]、追跡調査終了（平均 32 ヵ月）時点 166 ± 55 [1.88 ± 0.62] (n=24)/164 ± 57 [1.85 ± 0.64] (n=23)）。

T 細胞モニタリングと抗体治療を行った 10 日間で透析を要したのは 13 例（サイモグロブリン=7/OKT3=6）であった。2 移植片が抗体治療に反応せず、拒絶反応により機能を喪失した（サイモグロブリン=1/OKT3=1）。投与後最初の 3 ヵ月以内に、生検で確認された再拒絶反応が 26 件みられた（サイモグロブリン=12/27 (44%)/OKT3=14/28 (50%)）。急性拒絶反応による移植片機能喪失 2 件以外にも、慢性拒絶反応による機能喪失が 3 件みられた（サイモグロブリン; n=1、移植後 30 ヵ月/OKT3; n=2、移植後 6 及び 8 ヵ月）。

個別化 T 細胞モニタリングに基づくサイモグロブリン及び OKT3 の投与量は、腎移植レシピエントでのステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療における「標準用量（standard set dose）」として安全かつ同等に有効であると考えられた。「標準用量」での抗リンパ球抗体治療はレシピエントによっては不適切であり、一部の患者では過剰な免疫抑制を生じる可能性がある。個別化 T 細胞モニタリングにより、両抗体の有効性を損なうことなく、減量を行うことが可能である。

(5) 試験 TRRT-05（本邦臨床研究、実施中）

試験 TRRT-05 は本邦における臨床研究であり、20[redacted]年[redacted]月現在継続中である。腎移植後急性拒絶反応を呈し、ステロイドパルス療法にて血清クレアチニン値が改善しない症例 7 例がエントリーし、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日投与を受けた。7 例については、投与終了 90 日後までの観察が終了している。

実施計画書では、サイモグロブリン投与期間が規定の 7～14 日未満でも有効性が見られ投与を終了する場合もあると想定され、これらの被験者に対し臨床的に有効かどうかを検討する可能性を考慮し、サイモグロブリンを 1 回でも投与された被験者が有効性の解析対象集団（以下、「実施計画書の解析対象集団」）とされた。一方、中間報告書（第 5.3.5.4 項）では、本臨床研究の規定の投与期間及び海外の承認用法・用量での投与期間が 7～14 日間であることから、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7～14 日間投与された被験者（以下、「規定の投与期間を満たす解析対象集団」）を対象に有効性を評価した。全 7 例中以下の 2 例を、規定の投与期間を満たす解析対象集団から除外することとした。

- 症例[redacted]-02

Day 5 投与中に前日に実施した検査結果によりシュードモナス菌が発見され尿路感染症と判断されたため、サイモグロブリン投与を中断し以降中止した。投与期間は 5 日間であった。

- 症例[redacted]-02

Day 6 投与後に帯状疱疹を発現し以降の投与を中止したため、投与期間は 6 日間であった。

本申請資料では、実施計画書の解析対象集団及び規定の投与期間を満たす解析対象集団の結果を併記した。

1)　有効性主要評価項目：血清クレアチニン値

血清クレアチニン値は、Day 1 投与前と投与終了 14 日後を比較し、以下のとおり評価することとした。

Scr（投与終了 14 日後）＜ Scr（Day 1 投与前）：有効
Scr（投与終了 14 日後）≥ Scr（Day 1 投与前）：無効

血清クレアチニン値による有効性評価を表 2.7.3.11 に示す。実施計画書の解析対象集団 7 例中 6 例が「有効」、1 例が「無効」であった。一方、規定の投与期間を満たす解析対象集団では、5 例中 4 例が「有効」、1 例が「無効」であった。なお、投与期間が規定を満たさず評価から除外した 2 例ではいずれも「有効」であった（表中網掛けで示す）。

また症例[redacted]-04 は、有効性主要評価項目の血清クレアチニン値による有効性評価は「無効」であったが、急性拒絶反応は改善していることが腎生検により示された。詳細を個々の症例ごとの結果に記述する。

表 2.7.3.11　血清クレアチニン値：試験 TRRT-05

症例番号	Day 1 投与前 mg/dL	投与終了 14 日後 mg/dL	有効性評価	備考
[redacted]-01	2.14	1.27	有効	
[redacted]-02	5.12	2.52	有効	投与期間 5 日
[redacted] -01	3.01	2.46	有効	
[redacted]-03	2.75	1.98	有効	
[redacted]-01	2.91	2.34	有効	
[redacted]-04	2.14	2.51	無効	
[redacted]-02	1.59	1.36	有効	投与期間 6 日

実施計画書の解析対象集団 7 例における各観察日の血清クレアチニン値の推移を表 2.7.3.12 及び図 2.7.3.4 に、同様に規定の投与期間を満たす解析対象集団 5 例の結果を表 2.7.3.13 及び図 2.7.3.5 に示す。

表 2.7.3.12　血清クレアチニン値の推移（実施計画書の解析対象集団）：試験 TRRT-05

測定日	N	Scr（mg/dL）				
		平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
DAY1（投与前）	7	2.809	1.1384	1.59	5.12	2.75
DAY2	7	3.223	0.9581	1.62	4.75	3.23
DAY3	7	2.873	0.7037	1.65	3.68	2.91
DAY4	7	2.383	0.4873	1.53	2.95	2.40
DAY5	7	2.099	0.5033	1.36	2.88	2.11
DAY6	5	1.930	0.5552	1.27	2.51	1.85
DAY7	5	1.924	0.4542	1.33	2.50	1.87
最終投与日	7	1.843	0.5236	0.97	2.50	1.87
投与終了3日後	7	1.831	0.5236	1.08	2.53	1.86
投与終了14日後	7	2.063	0.5436	1.27	2.52	2.34
投与終了90日後	7	1.917	0.5788	1.22	2.90	1.99

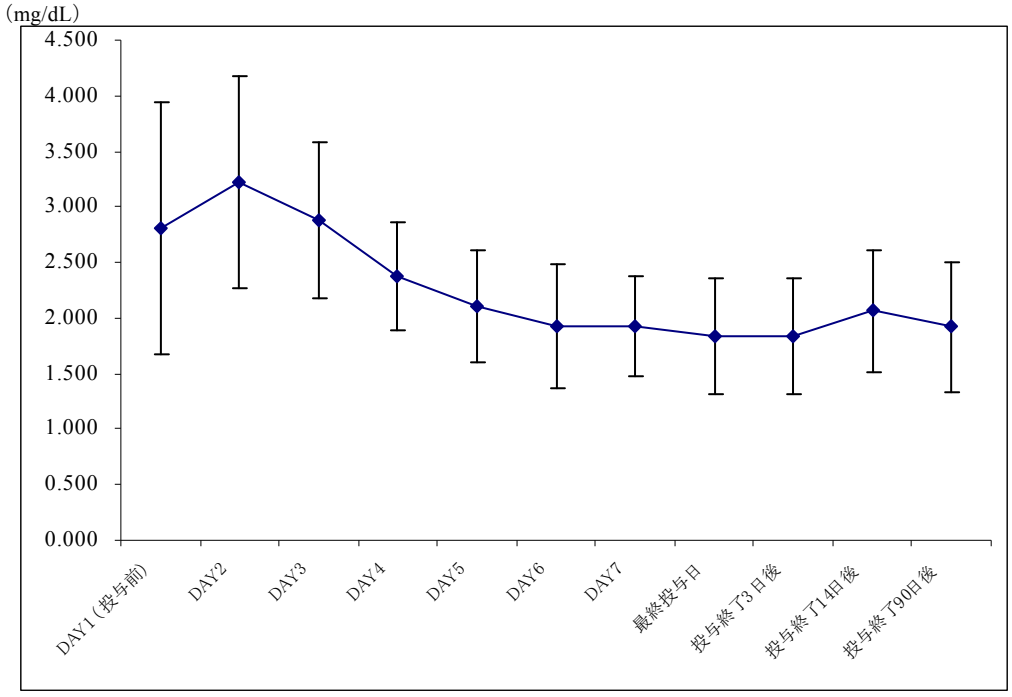


図 2.7.3.4　血清クレアチニン値の推移図（平均値±標準偏差）
（実施計画書の解析対象集団）：試験 TRRT-05

表 2.7.3.13　血清クレアチニン値の推移（規定の投与期間を満たす解析対象集団）：試験 TRRT-05

測定日	N	Scr（mg/dL）				
		平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
DAY1（投与前）	5	2.590	0.4211	2.14	3.01	2.75
DAY2	5	3.238	0.3891	2.88	3.82	3.23
DAY3	5	2.956	0.4443	2.35	3.59	2.91
DAY4	5	2.466	0.3434	2.02	2.95	2.40
DAY5	5	2.186	0.4597	1.75	2.88	2.11
DAY6	4	2.095	0.4791	1.54	2.51	2.17
DAY7	5	1.924	0.4542	1.33	2.50	1.87
最終投与日	5	1.828	0.5578	0.97	2.50	1.87
投与終了 3 日後	5	1.942	0.5578	1.08	2.53	2.01
投与終了 14 日後	5	2.112	0.5143	1.27	2.51	2.34
投与終了 90 日後	5	2.106	0.5668	1.31	2.90	2.15

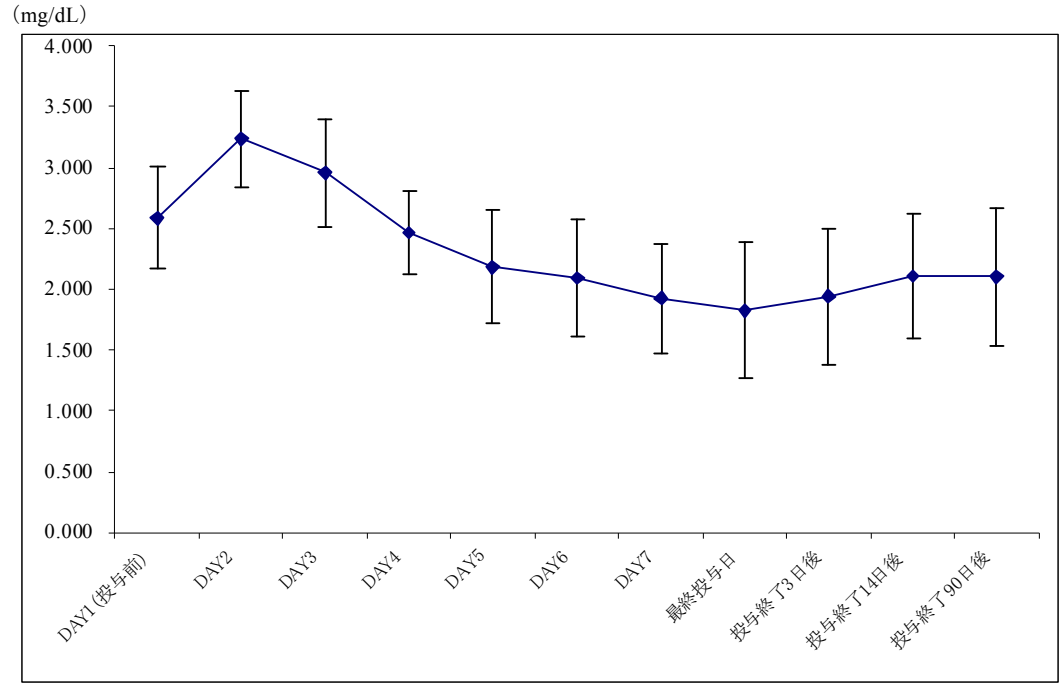


図 2.7.3.5 血清クレアチニン値の推移図（平均値±標準偏差）
（規定の投与期間を満たす解析対象集団）：試験 TRRT-05

各症例における血清クレアチニン値の推移を図 2.7.3.6～2.7.3.12 に示す。

症例[redacted]-01 は、投与開始 5 日目（Day 5）に投与前値よりも減少し、以降維持した。

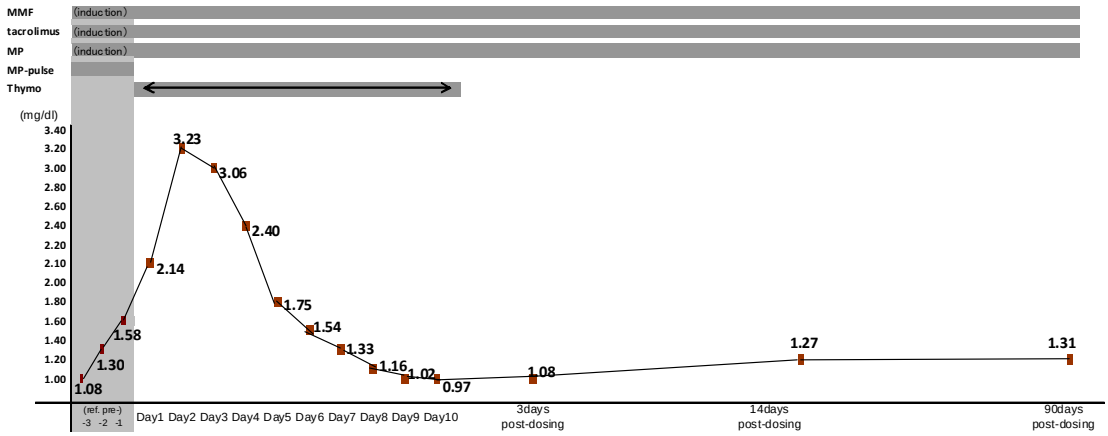


図 2.7.3.6 血清クレアチニン値の推移（1）症例[redacted]-01：試験 TRRT-05

症例[redacted]-02 は、投与翌日より低下し始めたが、尿路感染症により Day 5 に投与を中止した。

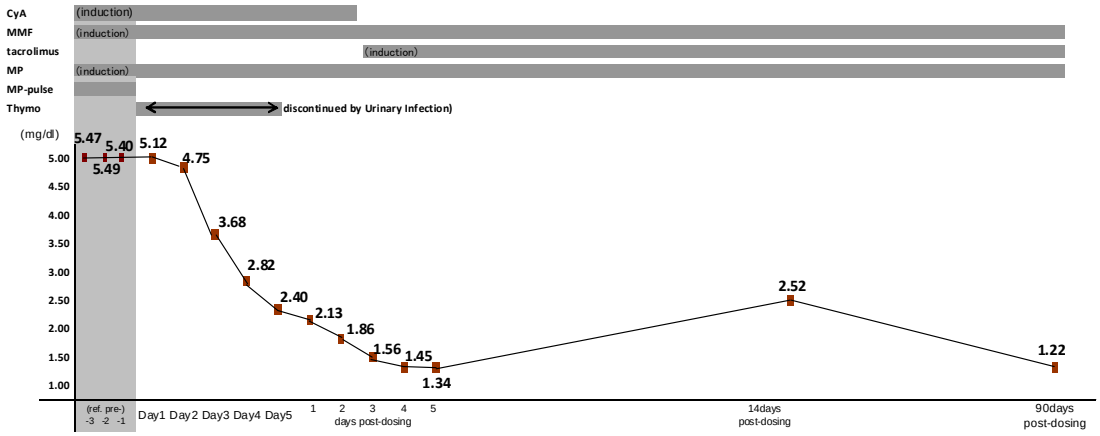


図 2.7.3.7 血清クレアチニン値の推移（2）症例[redacted]-02：試験 TRRT-05

症例[redacted]-01 は、Day 2 より低下し始め、投与終了 3 日後では 2.01 mg/dL まで低下した。

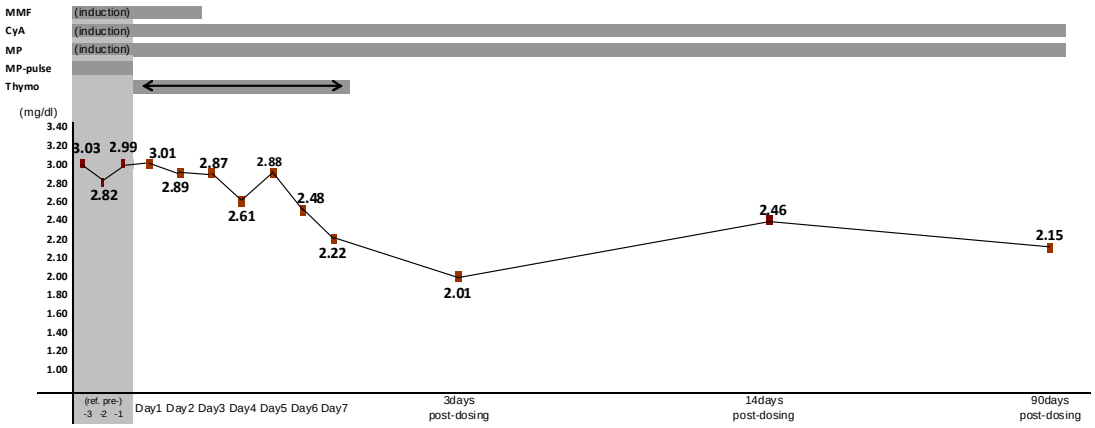


図 2.7.3.8 血清クレアチニン値の推移（3）症例[redacted]-01：試験 TRRT-05

症例[redacted]-03 は、Day 5 に投与前値よりも減少し、以降維持した。

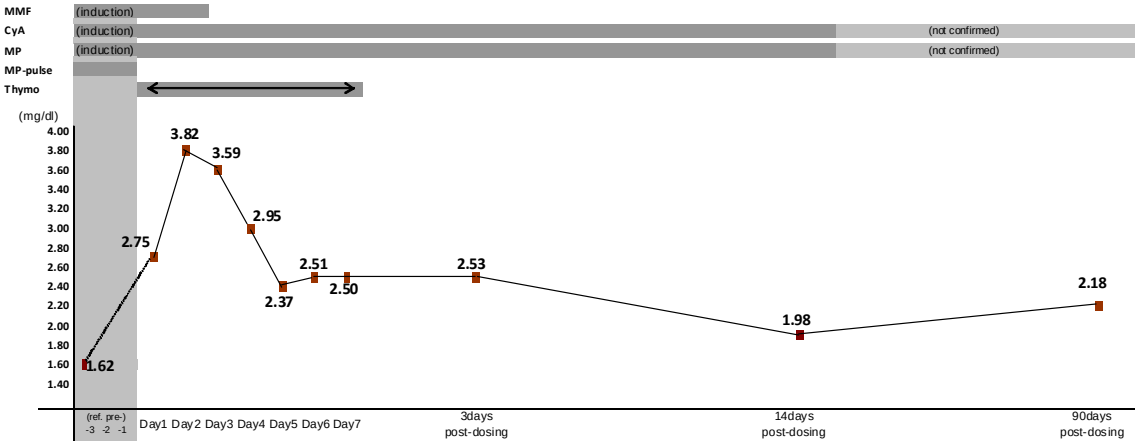


図 2.7.3.9 血清クレアチニン値の推移（4）症例[redacted]-03：試験 TRRT-05

症例[redacted]-01 は、Day 4 より低下し始め、Day 7 の 1.87 mg/dL が最低値であった。

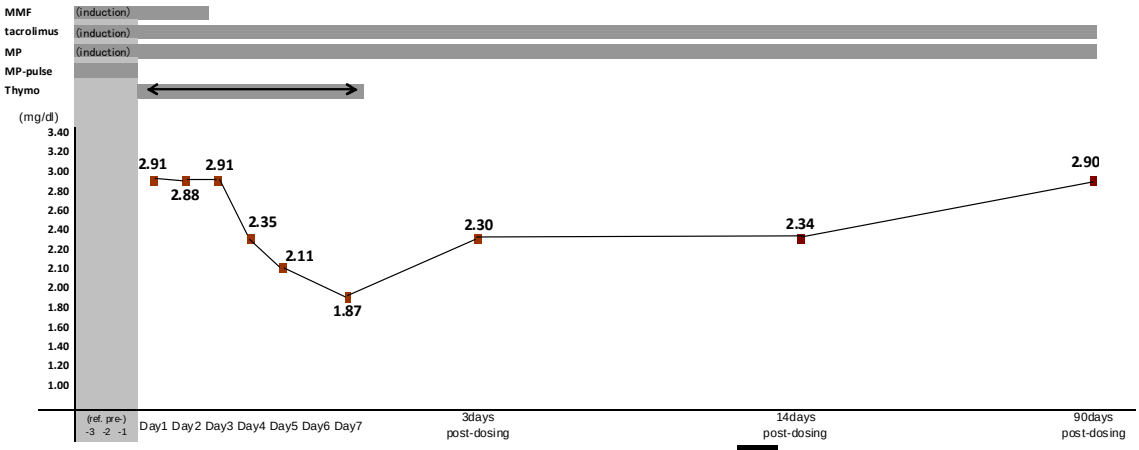


図 2.7.3.10 血清クレアチニン値の推移（5）症例[redacted]-01：試験 TRRT-05

症例[redacted]-04 は、Day 5 に一旦低下したものの、投与終了 14 日後の血清クレアチニン値が Day 1 よりも高く、血清クレアチニン値による有効性評価で「無効」であり、拒絶反応の再発が疑われた。しかし、腎生検の結果、最初の拒絶反応発症時（図中：biopsy 1）では Acute T cell mediated rejection (Banff：IIB)、ステロイドパルス療法にて治療した後（図中：biopsy 2）でも Acute T cell mediated rejection（病理診断コメント：細胞性拒絶が持続し、血管拒絶の影響で線維化や瘢痕化が進行している）であったが、サイモグロブリン投与後の、血清クレアチニン値が上昇した時点での生検（図中：biopsy 3）では、以前の v2（血管腔の 25%以上に及ぶ中等度から高度な動脈内膜炎：Grade IIB に相当）が v0（動脈内膜炎なし）になっており、病理診断コメントでは、「かつての拒絶の影響による瘢痕化を一部に認める。また、軽度の細胞性拒絶反応の持続所見を一部に認める。」とされた。これらの病理組織検査の結果、担当医は、血清クレアチニン値の上昇は、同時に投与しているカルシニューリンインヒビターの腎毒性に起因した上昇である可能性が高く、拒絶反応自体はサイモグロブリンにて治療でき、再発もしていないと判断した。

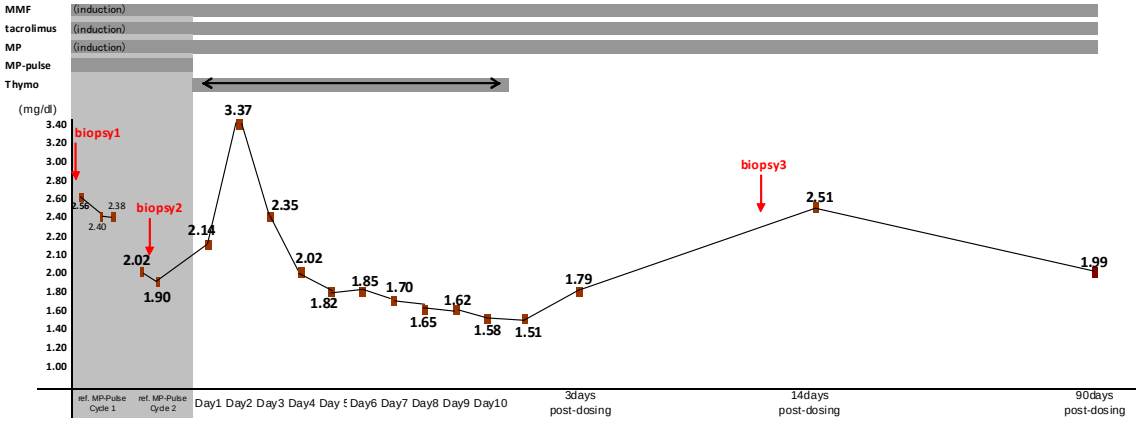


図 2.7.3.11 血清クレアチニン値の推移（6）症例[redacted]-04：試験 TRRT-05

症例[redacted]-02 は、Day 5 に投与前値よりも低下した。本症例は、帯状疱疹により Day 6 投与後に投与を中止した。

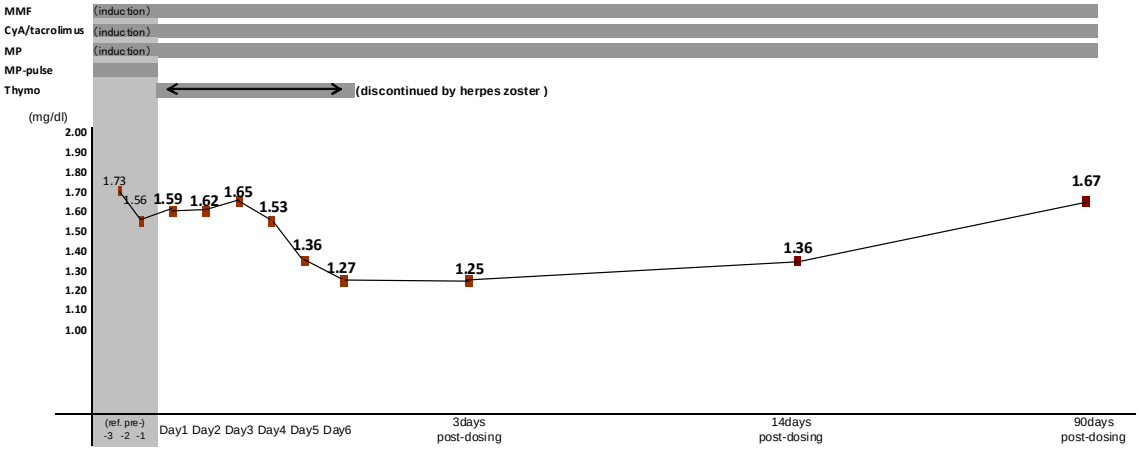


図 2.7.3.12 血清クレアチニン値の推移（7）症例[redacted]-02：試験 TRRT-05

2)　有効性副次的評価項目：推算糸球体濾過量（eGFR）

eGFR 値*は、Day 1 投与前と投与終了 14 日後を比較し、以下のとおり評価することとした。

eGFR（投与終了 14 日後）＞eGFR（Day 1 投与前）：有効

eGFR（投与終了 14 日後）≦eGFR（Day 1 投与前）：無効

*eGFR（男性）：194 ×Scr^ － 1.094 × age^ － 0.287

eGFR（女性）：eGFR（男性）× 0.739

（Scr：血清クレアチニン値、^：べき乗、age：年齢、eGFR 単位：mL/min./1.73 m^2）

推定糸球体濾過量（eGFR）による有効性評価を表 2.7.3.14 に示す。実施計画書の解析対象集団 7 例中 6 例が「有効」、1 例が「無効」であった。一方、規定の投与期間を満たす解析対象集団では、5 例中 4 例が「有効」、1 例が「無効」であった。なお、投与期間が規定を満たさず評価から除外した 2 例ではいずれも「有効」であった（表中網掛けで示す）。

表 2.7.3.14　推算糸球体濾過量（eGFR）：試験 TRRT-05

症例番号	Day 1 投与前 mL/min./1.73 m^2	投与終了 14 日後 mL/min./1.73 m^2	有効性評価	備考
[redacted]-01	30.9	54.8	有効	
[redacted] -02	12.1	26.3	有効	投与期間 5 日
[redacted]-01	20.0	25.0	有効	
[redacted]-03	1.50	21.9	有効	
[redacted]-01	22.9	29.1	有効	
[redacted]-04	28.1	23.6	無効	
[redacted]-02	39.2	46.5	有効	投与期間 6 日

3)　有効性副次的評価項目：生着

投与終了 90 日後まで観察し、生着の有無を確認することとした。なお、継続的な透析を要した場合は透析の日付を記録することとした。

表 2.7.3.15 に生着の有無を示す。実施計画書の解析対象集団 7 例、並びに 2 例（表中網掛けで示す）を除外した規定の投与期間を満たす解析対象集団 5 例において、投与終了 90 日後で移植腎は生着していた。透析を行った症例はない。

表 2.7.3.15　生着の有無：試験 TRRT-05

症例番号	生着の有無
[redacted]-01	生着
[redacted] -02	生着
[redacted]-01	生着
[redacted]-03	生着
[redacted]-01	生着
[redacted]-04	生着
[redacted]-02	生着

4)　有効性副次的評価項目：急性拒絶反応の再発

投与終了 90 日後まで観察し、急性拒絶反応の再発の有無を確認することとした。再発例においては再発日を記録することとした。

表 2.7.3.16 に急性拒絶反応の再発の有無を示す。実施計画書の解析対象集団 7 例、並びに 2 例（表中網掛けで示す）を除外した規定の投与期間を満たす解析対象集団 5 例において、投与終了 90 日後までの急性拒絶反応の再発はなかった。

表 2.7.3.16　急性拒絶反応の再発：試験 TRRT-05

症例番号	急性拒絶反応の再発
[redacted]-01	なし
[redacted]-02	なし
[redacted]-01	なし
[redacted]-03	なし
[redacted]-01	なし
[redacted]-04	なし
[redacted]-02	なし

5)　有効性副次的評価項目：生存

投与終了 90 日後まで観察し、生存の有無及び死亡例においては死亡日を記録することとした。

表 2.7.3.17 に生存の有無を示す。実施計画書の解析対象集団 7 例、並びに 2 例（表中網掛けで示す）を除外した規定の投与期間を満たす解析対象集団 5 例において、投与終了 90 日後で生存が確認された。

表 2.7.3.17　生存の有無：試験 TRRT-05

症例番号	生存の有無
[redacted]-01	生存
[redacted]-02	生存
[redacted]-01	生存
[redacted]-03	生存
[redacted]-01	生存
[redacted]-04	生存
[redacted]-02	生存

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

比較対照試験 4 試験の対象集団は第 2.7.4.1.3 項に示した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

比較対照試験 4 試験における有効性の成績を表 2.7.3.18 に示す。

最も直近の試験は 1996～1999 年に実施された（試験 TRRT-04）。感作患者での有効性（血清クレアチニン値、移植片不全、移植片機能及び総死亡）について、サイモグロブリン群と OKT3 群で差はみられなかった。また、治療前後での T 細胞数の測定では、治療後の血清中 T 細胞数は OKT3 群と比べてサイモグロブリン群で有意に少なかった（$p<0.05$）。Mariat の試験（TRRT-03）は同様の試験デザインであったが、試験時期は早期（1992～1995 年）であった。

米国での試験 TRRT-01（19[redacted]～19[redacted]年）では、OKT3 ではなく、Atgam とサイモグロブリンを比較した。この試験では、移植片生着率について、治療前の拒絶反応の重症度（グレード I のみがステロイド抵抗性）別に層別解析を行った。各重症度カテゴリーにおいて、サイモグロブリン群でより改善傾向がみられた。

1989～1991 年に実施された最も古い試験（TRRT-02）では、サイモグロブリンの移植片生着率は OKT3 よりも劣っていた（$p=0.05$）。サイモグロブリン群での移植片生着率（試験 TRRT-02）は、最近の試験（TRRT-03）のものよりも低い。なお、1992 年以前の試験で使用されたサイモグロブリンはウイルス対策のための加熱処理を施されていない。

表 2.7.3.18 全有効性試験成績の比較検討：比較対照試験

パラメータ	TRRT-01 (19[redacted]-19[redacted]実施)			TRRT-02 (1989-1991 実施)			TRRT-03 (1992-1995 実施)			TRRT-04 (1996-1999 実施)		
投与群	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	Atgam	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*
投与量（mg/kg/日）	1.5	15		1.5	5					2 → 1	5 →2.5	
投与期間（日）	7～14	7～14		10	10					10	10	
併用療法	Triple*	Triple*		Triple	Triple *		Triple	Triple		Triple*	Triple*	
症例数	82	80**		32	27		31	29		27	28	
血清クレアチニン (μmol/L [mg/dL]):												
投与前				625±294 [7.06±3.32]	541±318 [6.11±3.59]	NS				308±125 [3.48±1.41]	330±94 [3.73±1.06]	NS
投与終了後				417±273 [4.71±3.08]	334±271 [3.77±3.06]	NS	306+253 [3.46±2.86]	237+166 [2.68±1.88]	-	254±122 [2.87±1.38]	246±144 [2.78±1.63]	NS
1 週間										218±77 [2.46±0.87]	224±116 [2.53±1.31]	NS
1 ヵ月	X	X					245+181 [2.77±2.05]†	242+134 [2.73±1.51]†	-			
3 ヵ月				259±194 [2.93±2.19]‡	230±105‡ [2.60±1.19]‡					169+45 [1.91±0.51]	193+106 [2.18±1.20]	NS
移植片生着率 (%):												
1～3 ヵ月	94	90	***				96	90	NS			
6 ヵ月							93	90	NS			
1 年	83	75	p=0.19	67	93		89	81	NS			
2 年				63	88	p=0.05						
拒絶反応数				1.5+0.7	1.6+0.8	NS				2	3	
3 ヵ月以内の再発(%)							28	38	NS	44	50	NS
拒絶反応抑制率 (%)				84	96	NS						
移植片機能喪失 (%)	-	-					-	-		-	-	
3 ヵ月時点				16	4	NS						
最終追跡時点				66	85	NS						

表 2.7.3.18 全有効性試験成績の比較検討：比較対照試験

パラメータ	TRRT-01 (19[redacted]-19[redacted]実施)			TRRT-02 (1989-1991 実施)			TRRT-03 (1992-1995 実施)			TRRT-04 (1996-1999 実施)		
投与群	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	Atgam	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*	ｻｲﾓｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	OKT3	*p*
移植片機能喪失：	-	-		11 (34%)	4 (15%)		4 (13%)	6 (21%)	NS	4 (15%)	4 (14%)	
拒絶反応				7	3		1	4		2	3	
感染／敗血症				2								
死亡							3	1		2	1	
その他				2	1			1				

Triple = 3 剤併用免疫抑制療法（ステロイド＋タクロリムス/シクロスポリン＋ミコフェノール酸モフェチル/アザチオプリン）
* 初回投与効果を最小限に抑えるために、初回投与前にメチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン又はジフェニルヒドラミンを追加投与。
** Atgam 群から 1 例脱落により n=80。
*** 拒絶反応の重症度による層別解析で有意差あり　　† 1 ヵ月ではなく 45 日間時点で評価
‡ 3 ヵ月ではなく投与終了後数ヶ月時点（at months、詳細時期不明）で評価

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

部分集団での検討は行っていない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

これらの臨床試験で用いた投与レジメンを表 2.7.3.19 に要約した。投与量は 0.75～1.5 mg/kg/日、投与期間は平均 10 日間、最大累積投与量（理論値）は 4.31～21 mg/kg であった。

Midtvedt の試験（TRRT-04）でのサイモグロブリンの投与量は、規定では初日 2 mg/kg/日、以降 1 mg/kg/日であったが、実際の平均投与量は 0.42 mg/kg/日、平均投与回数は 2.3 回、累積投与量は 345 ± 151 mg であった。患者の体重を 60 kg とした場合、累積投与量 5.75 mg/kg に相当する。

表 2.7.3.19　腎移植拒絶反応の治療におけるサイモグロブリンの投与量

試験	実施時期	症例数	規定の投与量 (mg/kg/日)	実際の投与量 (mg/kg/日)	規定の投与期間(日)	実際の投与期間(日)	最大累積投与量の理論値 (mg/kg)	実際の累積投与量 (mg/kg)
TRRT-01	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	82	1.50	1.5	7～14	平均 10	21	-
TRRT-02 (Alamartine 1994)	1989～91 年	32	1.50	1.5	10	10	15	-
TRRT-03 (Mariat 1998)	1992～1995 年	31	体重 40 kg 未満 ：25 mg/日 体重 40～75 kg ：50 mg/日 体重 75 kg 超 ：75 mg/日	0.75*	10	10	<10 12 10	7.5*
TRRT-04 (Midtvedt 2003)	1996 年 5 月～ 1999 年 2 月	27	2.00 (Day 1) 1.00 (以降)	0.42	10	-	11	4.31
合計	-	172	-	-	-	-	-	-
平均	-	-	1.44	1.04	-	10	14.88	4.31
標準偏差 (SD)	-	-	0.52	0.55	-	-	6.6	-
範囲	-	-	0.75～2.00	0.42～1.5	7～14	10	4.31～21	

-　報告なし
実際の累積投与量は報告されていないため、最大累積投与量の理論値を計算により求めた。
* 3 群でのサイモグロブリンの平均投与量

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

サイモグロブリンは連日投与であるが投与期間は 7～14 日間と短い。「第 2.7.2 項　臨床薬理の概要」で述べたように、サイモグロブリンの効果の持続期間（消失半減期）は、初回投与後の経過時間と総サイモグロブリン又は活性サイモグロブリンのどちらを測定したかに依存する（試験 TRRT-PD/PK-02）。

Regan らの試験（TRRT-PD/PK-02）では、腎移植後の急性拒絶反応の治療のためにサイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を投与した。症例数は少ないが、総サイモグロブリン又は活性サイモグロブリン濃度（感作患者及び非感作患者ともに）と有効性の間に相関はみられなかった。

詳細は「第 2.7.2 項　臨床薬理の概要」に示した。

2.7.3.6　付録

臨床的有効性試験の一覧を、表 2.7.3.20 に示す。

表 2.7.3.20　臨床的有効性試験の一覧（1/3）

試験の種類	試験番号（文献）試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン・対照の種類	被験薬; 投与レジメン; 投与経路;	被験者数	健常被験者又は患者の診断名	投与期間	評価基準	結果
有効性・安全性	TRRT-01 第 5.3.5.1 項	腎移植後の急性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリンと Atgam の比較	多施設共同、二重盲検、無作為化試験	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV 又は Atgam 15 mg/kg/日、IV	163 例	初回又は 2 回目の腎移植患者、年齢 18 歳以上、初回又は 2 回目の腎移植後に生検で確認した急性拒絶反応	7～14 日間	• Day 30 での移植片生着率 • Day 30 での血清クレアチニン値 • 治療後の生検所見の改善率 • 寛解例における Day 90 までの拒絶反応再発率 • 治療後 1 年時点での患者生存率、移植片生着率、拒絶反応再発率	本試験では、成人腎移植後の急性移植片拒絶反応治療において、サイモグロブリンは Atgam よりも有効であった。
有効性・安全性	TRRT-02 (Alamartine, 1994) 第 5.3.5.1 項	腎移植の際のステロイド抵抗性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリンと OKT3 の比較	無作為化前向き試験	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV 又は OKT3 5 mg/kg/日、IV	59 例	初回拒絶反応の患者、ステロイド抵抗性拒絶反応	10 日間	• 腎機能：投与前後での血清クレアチニン値 • 拒絶反応の総数 • 1 年及び 2 年時点での移植片生着率	腎移植患者でのステロイド抵抗性の急性細胞性拒絶反応の治療において、サイモグロブリンと OKT3 はともに有効であった。

表 2.7.3.15 臨床的有効性試験の一覧（2/3）

試験の種類	試験番号（文献）試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン・対照の種類	被験薬; 投与レジメン; 投与経路;	被験者数	健常被験者又は患者の診断名	投与期間	評価基準	結果
有効性・安全性	TRRT-03 (Mariat, 1998) 第 5.3.5.1 項	腎移植患者で生検で確認された初回のステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療における低用量サイモグロブリンと低用量 OKT3 の比較	無作為化前向き試験	サイモグロブリン 体重換算 <40 kg: 25 mg/日 40-75 kg: 50 mg/日 >75 kg: 75 mg/日 IV、10 日間投与 OKT3 5 mg/日を 3 日間、その後 2.5 mg/日を 7 日間 IV 投与	60 例	初回の移植片拒絶反応を呈し、高用量ステロイドに反応しない腎移植患者	10 日間	• 拒絶反応の再発 • 免疫抑制：リンパ球数 • 移植片機能：血清クレアチニン値	著者らは、ステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療において、低用量サイモグロブリンと低用量 OKT3 は同程度に有効であると結論付けた。サイモグロブリンと OKT3 ともに、減量による有効性の低下はみられなかった。
有効性・安全性	TRRT-04 (Midtvedt, 2003) 第 5.3.5.1 項	生検で確認された急性ステロイド抵抗性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリンと OKT3 の有効性及び安全性の比較	無作為化前向き試験	サイモグロブリン 初回 2 mg/kg/日、IV T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合 1 mg/kg/日 OKT3 初回 5 mg/日、2 日目から 2.5 mg/日、IV T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合 5 mg/日	55 例	生検で確認されたステロイド抵抗性急性拒絶反応を呈する腎移植患者	10 日間	• T 細胞反応：CD2 陽性細胞数 • 拒絶反応治療：血清クレアチニン値	個別化 T 細胞モニタリングに基づくサイモグロブリン及び OKT3 の投与量は、腎移植患者でのステロイド抵抗性の急性拒絶反応治療における標準用量として安全かつ同等に有効であると考えられた。標準用量での治療はレシピエントによっては不適切であり、他の患者では過剰な免疫抑制を生じる可能性がある。個別化 T 細胞モニタリングにより、減量を行うことが可能である。

表 2.7.3.15 臨床的有効性試験の一覧（3/3）

試験の種類	試験番号（文献）試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン・対照の種類	被験薬; 投与レジメン; 投与経路;	被験者数	健常被験者又は患者の診断名	投与期間	評価基準	結果
有効性・安全性	TRRT-05 (本邦臨床研究、実施中) 第 5.3.5.4 項	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安全性及び有効性の検討	オープン 多施設共同 対照薬なし	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV	(目標) 10 例 (20[redacted]年[redacted]月現在) 7 例	ステロイド抵抗性急性拒絶反応	7～14 日間	• 投与終了 14 日後における血清クレアチニン値が投与前（Day 1 投与前）値以下である症例の割合 • 投与終了 14 日後における eGFR 値が投与前（Day 1 投与前）値以下である症例の割合 • 投与終了 90 日後までの生着率 • 投与終了 90 日後までの急性拒絶反応の再発率 • 投与終了 90 日後までの生存率	（20[redacted]年[redacted]月現在、7 例が投与終了 90 日後までの観察を終了したため、それらの結果を示す。） 主要評価項目である投与終了 14 日後の血清クレアチニン値による有効性評価では、実施計画書の解析対象集団 7 例中 6 例、規定の投与期間を満たす解析対象集団 5 例中 4 例が「有効」であった。

2.7.4　臨床的安全性の概要

第 5.3.5.1 項　申請する適応症に関する比較対照試験報告書
第 5.3.5.4 項　その他の試験報告書
第 5.3.6 項　市販後の使用経験に関する報告書

サイモグロブリンは海外では 1984 年にフランスで「腎移植、心臓移植時の拒絶反応の予防又は治療、ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治療及び再生不良性貧血治療」の効能・効果で承認されて以来販売されており、安全性情報のほとんどは市販後データ（自発報告又は公表文献）である。これらに加えて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、並びに腎臓、心臓のみならず肝臓、膵臓の移植後拒絶反応の治療や予防薬として使用されている。本邦においては、2008 年 7 月 16 日に「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」の効能・効果で承認を取得し 2008 年 11 月より販売している。

今般、申請する効能・効果である「腎移植後の急性拒絶反応の治療」を対象とし、企業が治験依頼者となり実施した試験は 1 試験であり 1990 年代に実施された。本項では、企業が実施した試験 SANG-93-3-K-THY-R（試験 TRRT-01）を含め、以下に示す成績をまとめる。

- 試験 SANG-93-3-K-THY-R（試験 TRRT-01）
- 本申請資料の有効性部分（「第 2.7.3 項 臨床的有効性の概要」）で示した公表文献に記載された安全性情報（試験 TRRT-02、TRRT-03 及び TRRT-04）
- 本邦における臨床研究（試験 TRRT-05）で得られた安全性データ（中間報告）
- 市販後データ（2008 年及び 2009 年に収集した安全性情報のうち、腎移植患者に発症した有害事象）
- 特定の安全性上の懸念を検討するために行われた研究の公表文献に含まれる安全性データ

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

今般、申請する効能・効果である「腎移植後の急性拒絶反応」に対する安全性を検討した試験一覧を表 2.7.4.1 に示した。このうち、企業が実施した試験 TRRT-01 は当時の GCP を遵守し実施されたが、1998 年 FDA の承認後ではそれらの資料は保管されていない。他の海外の 3 試験（TRRT-02、TRRT-03 及び TRRT-04）は公表文献中、無作為化対照比較試験を選択し示すものである。また、本邦における試験 TRRT-05 は臨床研究であり、20[redacted]年[redacted]月現在継続中である。以上のことから、本申請資料ではいずれも参考資料とした。なお、安全性情報の収集項目は各試験で異なっており、表 2.7.4.1 に併せて示す。

また、米国ジェンザイム社の安全性情報データベースから 2008 年及び 2009 年に収集されたデータのうち、適応症又は使用目的が腎移植である安全性情報を検討した。更に、腎移植における安全性を検討した結果が公表された文献について検討を行った。

表 2.7.4.1　安全性検討資料

実施国	試験番号 (文献情報) [報告書添付場所]	試験のデザイン/ [安全性情報データ収集項目]	投与方法/投与量	対象/ 安全性解析対象症例数	資料区分
米国	TRRT-01 （SANG-93-3-K-THY-R） [第 5.3.5.1 項]	無作為化 二重盲検 Atgam 対照 多施設共同 [有害事象] [バイタルサイン] [臨床検査]	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV Atgam 15 mg/kg/日、IV 7～14 日間投与	腎移植患者/163 例	参考資料
フランス	TRRT-02 (Alamartine, 1994) [第 5.3.5.1 項]	無作為化 OKT3 対照 2 施設共同 [有害事象]	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV OKT3 5 mg/日、IV 10 日間投与	腎移植患者/59 例	参考資料
フランス	TRRT-03 (Mariat, 1998) [第 5.3.5.1 項]	無作為化 [忍容性]	サイモグロブリン 体重 < 40 kg：25 mg/日 40～75 kg：50 mg/日 > 75 kg：75 mg/日 IV、10 日間投与 OKT3 5 mg/日を 3 日間投与、その後 2.5 mg/日を 7 日間投与	腎移植患者/60 例	参考資料
ノルウェー	TRRT-04 (Midtvedt, 2003) [第 5.3.5.1 項]	無作為化 OKT3 対照 単施設 [感染症]	サイモグロブリン 初回投与 2 mg/kg/日、IV T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合 1 mg/kg/日 OKT3 初回投与 5 mg/日、 2 日目から 2.5 mg/日、IV T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合 5 mg/日	腎移植患者/55 例	参考資料
日本	TRRT-05 （実施中の臨床研究） [第 5.3.5.4 項]	オープン 多施設共同 [有害事象] [バイタルサイン] [臨床検査]	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日、IV 7～14 日間投与	腎移植患者/7 例	参考資料

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における曝露状況

本試験は無作為化二重盲検比較試験であり、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日又は Atgam 15 mg/kg/日のいずれかに割り付けられ、7～14 日間投与を行うこととした。投与期間中に血小板数 50,000～75,000/mm^3 又は白血球数 2,000～3,000/mm^3 に減少した場合は、投与量を 1/2 に減じることを可能とした。

登録症例計 163 例のうち 82 例がサイモグロブリン群に割り付けられた。これらの症例における投与状況を表 2.7.4.2 に示す。平均 10.0 日間の投与が行われ、投与期間中に 1 日用量を減量したのは 82 例中 28 例（34.1%）であり、投与を中断した症例は 20 例（24.4%）であった。

表 2.7.4.2 試験 TRRT-01 におけるサイモグロブリンの投与状況

	サイモグロブリン投与群 （N=82）
投与日数	
2-4 回	2　(2.4 %)
5-7 回	13　(15.9 %)
8-10 回	42　(51.2 %)
11-12 回	7　(8.5 %)
13-14 回	18　(23.0 %)
平均± SD （中央値、最短-最長）	10.0 ± 2.6　（10.0、3-14）
1 日用量を減量した症例数	28　(34.1 %)
投与を中断した症例数	20　(24.4 %)

(2) 試験 TRRT-02 における曝露状況

本試験では、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日又は OKT3　5 mg/日群に無作為に割り付けられ 10 日間投与を行うこととされた。サイモグロブリン群は合計 59 例中 32 例であり、投与中止した症例の報告はない。投与期間中の用量増減等については言及されていないため不明である。

(3) 試験 TRRT-03 における曝露状況

本試験では、サイモグロブリン低用量群（< 40 kg 体重：25 mg/日、40～75 kg 体重：50 mg/日、> 75 kg 体重：75 mg/日、10 日間投与）又は OKT3 低用量群（5 mg/日を 3 日間投与、その後 2.5 mg/日を 7 日間投与）に無作為に割り付けた。サイモグロブリン低用量群には合計 60 例中 31 例が割り付けられ、累積投与量は平均 484 ± 110 mg で 1 日の投与量平均は 0.75 mg/kg/日であった。

(4) 試験 TRRT-04 における曝露状況

本試験では、腎移植後のステロイド抵抗性急性拒絶反応を発症した患者をサイモグロブリン群又は OKT3 群に無作為に割り付け、投与期間中の T 細胞数によって投与量を変更することとした。

サイモグロブリン群では、サイモグロブリン 2 mg/kg を Day 1 に投与し、T 細胞数が 50 /mm^3 を超えた場合 1 mg/kg/日を再投与することとした。

サイモグロブリン群は合計 55 例中 27 例が割り付けられ、累積投与量は平均 345 ± 151 mg で、10 日間の平均 1 日投与量は 0.42 mg/kg であった。

(5) 試験 TRRT-05（実施中の本邦臨床研究）における曝露状況

本試験は、本邦にて実施中の臨床研究であり、腎移植後にステロイド抵抗性急性拒絶反応を発症した患者にサイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7～14 日間投与することとされている。20[redacted]年 [redacted]月 31 日現在、合計 7 例が投与され、投与期間は 7 日間 3 例、10 日間 2 例、5 日間 1 例（有害事象により投与中止）及び 6 日間 1 例（有害事象により投与中止）であった。

(6) 海外の市販後における曝露状況

サイモグロブリンは、1984 年 4 月 16 日にフランスで初めて承認されて以来、2010 年 12 月 31 日時点において 59 ヵ国において使用されている。サイモグロブリンの効能・効果は多岐にわたり、臓器移植における拒絶反応の予防又は治療、再生不良性貧血、造血幹細胞移植における急性及び慢性の GVHD の予防又は治療などに対し、2008 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日で約[redacted]人の患者に使用されている。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験 TRRT-01、TRRT-02、TRRT-03、TRRT-04 及び TRRT-05 における人口統計学的特性及びその他の特性を、以下に試験ごとに示す。

(1) 試験 TRRT-01 の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験における対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.3 に示す。年齢、性別、人種、ベースラインの拒絶反応重症度及び原疾患で、サイモグロブリン群と Atgam 群の群間に差のある特性はなかった。

表 2.7.4.3 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における人口統計学的特性

	サイモグロブリン群 N=82	Atgam 群 N=81	p 値*
年齢（歳）			0.383
平均	39.3	40.6	
中央値（最小-最大）	40.0 （15-73）	42.0（17-68）	
性別　男性	57 （69.5）	49 （60.5）	0.253
女性	25 （30.5）	32 （39.5）	
人種　白人	44 （53.7）	41 （50.6）	0.862
アフリカ人	29 （35.4）	28 （34.6）	
ヒスパニック	5 （6.1）	8 （9.9）	
アジア人	4 （4.9）	4 （4.9）	
ベースライン拒絶反応重症度			0.907
軽度	10 （12.2）	8 （9.9）	
中等度	58 （70.7）	59 （72.8）	
重度	14 （17.1）	14 （17.3）	
原疾患			
高血圧性腎硬化症	18 （22.0）	15 （18.5）	0.697
糖尿病	13 （15.9）	18 （22.2）	0.325
糸球体腎炎	12 （14.6）	13 （16.0）	0.831
多発性嚢胞腎	9 （11.0）	9 （11.1）	1.0
腎盂腎炎	2 （2.4）	0 （0.0）	0.497
腎炎（薬剤誘発性）	1 （1.2）	0 （0.0）	1.0
閉塞性尿路疾患	0 （0.0）	1 （1.2）	0.497
その他	19 （23.2）	20 （24.7）	0.856
不明	8 （9.8）	5 （6.2）	0.565
移植から治験薬投与までの日数			ND**
平均± SD	199.4 ± 404.6	190.6 ± 445.8	
中央値（最小-最大）	30.0（5-2276）	29.0（6-2493）	
急性拒絶反応から治験薬投与までの日数			ND**
平均 ± SD	159 ± 250	206 ± 520	
中央値（最小-最大）	59.0（6 – 933）	34.0（4 – 2454）	
透析の種類（移植時）			ND**
血液透析	51 （62.2）	58 （71.6）	
腹膜透析	22 （26.8）	17 （21.0）	
透析なし	9 （11.0）	6 （7.4）	
HLA ミスマッチ抗原数			ND**
0	1 （1.2）	4 （4.9）	
1	1 （1.2）	0 （0.0）	
2	2 （2.4）	4 （4.9）	
3	13 （15.9）	11 （13.6）	
4	18 （22.0）	18 （22.2）	
5	29 （35.4）	27 （33.3）	
6	18 （22.0）	17 （21.0）	
併用免疫抑制剤			ND**
プレドニゾン	82 （100.0）	80 （97.5）	
シクロスポリン	79 （96.3）	78 （91.4）	
アザチオプリン	57 （69.5）	53 （67.9）	
メチルプレドニゾロン	42 （51.2）	44 （54.3）	
ミコフェノール酸モフェチル	34 （41.5）	36 （44.4）	
タクロリムス	18 （22.0）	25 （30.9）	
ヒドロコルチゾン	4 （4.4）	2 （2.5）	
OKT3	2 （2.4）	6 （7.4）	

*p 値：数値データ：Wilcoxon rank sum test、カテゴリカルデータ：Fisher’s exact test

**ND: 解析なし

(2) 試験 TRRT-02 の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験における対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.4 に示す。

表 2.7.4.4 試験 TRRT-02 における人口統計学的特性

	サイモグロブリン群 N=32	OKT3 群 N=27
透析期間（ヵ月）	40 ± 38	42 ± 46
年齢（歳）	43 ± 12	41 ± 12
冷阻血時間（時間）	30 ± 10	30 ± 11
PRA（既存抗体検査）	15% ± 30%	18% ± 33%
HLA-A、-B 及び DR ミスマッチ抗原数	2.5 ± 0.9	2.1 ± 1
Second Grafts	11%	12%
移植から拒絶反応までの間隔（日数）	12 ± 8	10 ± 9
細胞性拒絶反応程度 　Grade 1+ 　Grade 2+ 　Grade 3+ 血管病変あり	 5（16%） 19（59%） 8（25%） 5（19%）	 3　（11%） 19　（70%） 5　（19%） 1　（3%）

(3) 試験 TRRT-03 の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験における対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.5 に示す。

表 2.7.4.5 試験 TRRT-03 における人口統計学的特性

	サイモグロブリン群 N=31	OKT3 群 N=29
2 度目の移植	3（10%）	1（3%）
透析期間（ヵ月）	47 ± 68	32 ± 42
性別 　女性	 7（24%）	 7（22%）
年齢（歳）	43 ± 13	44 ± 13
ドナー年齢（歳）	39 ± 10	40 ± 17
最大 PRA	20 ± 30	14 ± 27
PRA＞80%	3（10%）	3（10%）
HLA-A/B/DR ミスマッチ抗原数	3.1 ± 0.7	2.6 ± 0.9
温阻血時間（分）	21 ± 7	23 ± 13
冷阻血時間（分）	27 ± 8	32 ± 9

PRA：既存抗体検査

(4) 試験 TRRT-04 の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験における対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.6 に示す。

表 2.7.4.6 試験 TRRT-04 における人口統計学的特性

	サイモグロブリン群 N=27	OKT3 群 N=28
性別		
男性	21 （77.8%）	14 （50.0%）
女性	6 （22.2%）	14 （50.0%）
年齢（歳）	49.5 ± 14.3	51.3 ± 13.7
体重（kg）	80 ± 14	77 ± 13
ドナー年齢（歳）	48 ± 15	49 ± 14
透析		
なし	6 （22,2%）	3 （10.7%）
血液透析	20 （74.1%）	23 （82.1%）
腹膜透析	1 （3.7%）	2 （7.1%）
透析期間（ヵ月）	9±8	11±11
HLA ミスマッチ抗原数		
A	0.74 ± 0.65	0.89 ± 0.31
B	1.18 ± 0.62	1.25 ± 0.58
DR	0.74 ± 0.52	0.85 ± 0.82
原疾患		
糸球体腎炎	10 （37.0%）	12 （42.9%）
多発性嚢胞腎	5 （18.5%）	7 （25.0%）
高血圧性腎硬化症	2 （7.4%）	2 （7.1%）
糖尿病	1 （3.7%）	2 （7.1%）
その他	9 （33.3%）	5 （17.9%）
CMV (D/R)		
D-R-	1 （3.7%）	2 （7.1%）
D-R+	6 （22.2%）	9 （32.1%）
D+R-	6 （22.2%）	8 （28.6%）
D+R+	14 （51.9%）	9 （32.1%）

D：ドナー、R：レシピエント

(5) 試験 TRRT-05（本邦における臨床研究）の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験は、本邦における臨床研究であり、20[redacted]年[redacted]月 31 日までにエントリーした 7 症例の人口統計学的特性を個々の症例別に記載する。

症例[redacted]-01 は年齢 3[redacted]歳男性患者で、腎不全の原疾患は、6 歳時に診断された I 型糖尿病であり、膵腎同時移植を受けた。血液透析を約 13 年受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 40 代男性の脳死患者からの献腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA ミスマッチ抗原数は、A、B、DR それぞれ 1 であった。直接リンパ球交差試験結果は陰性である。膵腎同時移植に際して免疫抑制剤として、メチルプレドニゾロン、バシリキシマブ、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 16 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法で一旦血清クレアチニンは改善したが、ステロイドパルス減量中に増加したため本研究への参加となった。なお、他の合併症としては、不眠、膵移植時の重炭酸の喪失、飲水量の低下及び尿路感染症の疑いがあり薬剤が処方されているが、いずれも移植のための入院に起因する、あるいは移植後の症状である。

症例[redacted]-02 は年齢 3[redacted]歳男性患者で、腎不全の原疾患は不明である。腹膜透析を約 5 年 3 ヵ月間受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 50 歳台の母親からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA は 1 ハプロタイプアイデンティカルで、直接リンパ球交差試験結果は陰性である。また、血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントとも HIV、HTLV-1、HBs Ag はいずれも陰性、CMV 陽性であった。腎移植に際しての免疫抑制剤として、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、バシリキシマブ及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 2 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法にて 3 日間治療したが、血清クレアチニン値が上昇し、本研究への参加となった。なお、難聴及び高血圧を合併している。

症例[redacted]-01 は年齢 4[redacted]歳の男性患者で、腎不全の原疾患は IgA 腎症である。血液透析を約 6 年 5 ヵ月間受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 60 歳台の母親からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA は 1 ハプロタイプアイデンティカルで、ABO 血液型は不適合症例であった。血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントいずれも HIV、HTLV-1 及び HBs Ag 陰性、EBV 及び CMV 陽性であった。腎移植に際して、二重濾過血漿交換療法が行われ、免疫抑制剤として、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、バシリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 8 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法にて 4 日間治療したが、血清クレアチニン値が上昇し、本研究への参加となった。なお、高血圧を合併している。

症例[redacted]-03 は年齢 5[redacted]歳の女性患者で、腎不全の原疾患は糖尿病性腎症である。血液透析を約 2 年 2 カ月間受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 40 歳代の妹からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA ミスマッチ抗原数は、A、B、DR それぞれ 2 であった。血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントとも HIV、HTLV-1 及び HBs Ag 陰性、CMV 陽性であった。免疫抑制剤としてメチルプレドニゾロン、シクロスポリン、バシリキシマブ及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 41 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法にて改善したもののステロイド減量中に拒絶反応が再発し、本研究への参加となった。

症例[redacted]-01 は年齢 2[redacted]歳の男性患者で、腎不全の原疾患はループス腎炎である。血液透析を約 1 年受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 60 歳代の父親からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA のミスマッチ抗原数は、A 及び B がそれぞれ 1 で、ABO 血液型は不適合症例であった。血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントとも HIV、HTLV-1 及び HBs Ag 陰性、CMV 陽性であり、EBV はドナー陰性、レシピエントで陽性であった。免疫抑制剤としてメチルプレドニゾロン、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 27 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法を 3 日間実施したが明確な改善がみられず、本研究への参加となった。

症例[redacted]-04 は年齢 4[redacted]歳の男性患者で、腎不全の原疾患は糖尿病性腎症である。血液透析を約 9 ヵ月受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 60 歳代の母親からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA は 1 ハプロタイプアイデンティカルで、血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントとも HIV、HTLV-1 及び

HBs Ag 陰性、CMV 陽性であった。免疫抑制剤としてメチルプレドニゾロン、シクロスポリン、バシリキシマブ及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 14 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法にて改善したものの減量中に拒絶反応が再発し、再度ステロイドパルス療法を実施したが、改善の徴候がみられなかったため、本研究への参加となった。

症例[redacted]-02 は年齢 4[redacted]歳の男性患者で、腎不全の原疾患は糸球体腎炎である。血液透析及び腹膜透析を約 4 年 5 ヵ月受けており、これまでに移植歴はない。今回の移植は、年齢 40 歳代の女性（非血縁）からの生体腎移植であった。ドナーとレシピエントの HLA ミスマッチ抗原数は、A が 1、B 及び DR がそれぞれ 2 であった。血清ウイルス検査結果では、ドナー、レシピエントとも HIV、HTLV-1 及び HBs Ag 陰性、CMV 陽性であり、EBV はレシピエントで陽性、ドナーは実施していない。免疫抑制剤としてメチルプレドニゾロン、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。移植 20 日後に急性拒絶反応が発現し、ステロイドパルス療法にて改善せず、本研究への参加となった。

2.7.4.2　有害事象

試験 TRRT-01 で報告された有害事象は COSTART で収集され、本項では対応する MedDRA/J Version 12.1 の用語に和訳した。試験 TRRT-02、TRRT-03 及び TRRT-04 の有害事象は、MedDRA/J Version 12.1 を用いて和訳した。試験 TRRT-05 で報告された有害事象名については、MedDRA/J Version 12.1 に読み替えを行い、記載及び集計を行った。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

表 2.7.4.1 安全性検討資料に示したとおり、各試験で体系的な有害事象の収集は行っておらず、本項では試験ごとに収集された有害事象について記載する。

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）の有害事象

試験 TRRT-01 では投与 90 日後までに発現したすべての有害事象及び投与後に悪化したすべての事象を収集し、COSTART に変換して集計した。また、投与中に発現する可能性のある有害事象（アナフィラキシー、関節痛、悪寒、下痢、浮動性めまい、呼吸困難、発熱、白血球減少症、筋肉痛、悪心、血小板減少症、嘔吐）及び他の免疫抑制剤により発現する可能性のある有害事象については、特別にその有無について記録し、その他の有害事象と併せて発現例数及び頻度を分析した（第 2.7.4.2.1.1 項に記載）。有害事象の概略を表 2.7.4.7 に示す。

サイモグロブリン群、Atgam 群ともに、少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した。サイモグロブリン群では 82 症例に 1203 件の有害事象が発現し、Atgam 群では 81 症例に 1160 件の有害事象が発現した。

表 2.7.4.7 有害事象概略：試験 TRRT-01(SANG-93-3-K-THY-R)

	サイモグロブリン群 N=82	Atgam 群 N=81
有害事象発現例		
全有害事象	82　(100.0)	81 (100.0)
治験薬と関連のある有害事象（unlikely を含む）	82　(100.0)	81 (100.0)
治験薬と関連のある有害事象（unlikely を除く）	65　(79.3)	60　(74.1)
重症度別有害事象		
軽度	15　(18.3)	22　(27.2)
中等度	38　(46.3)	41　(50.6)
重度	17　(20.7)	4　(4.9)
不明	12　(14.6)	14　(17.3)
死亡例	3　(3.7)	1　(1.2)
重篤有害事象発現例		
全有害事象	48　(58.5)	48　(59.3)
治験薬と関連のある有害事象	15　(18.3)	9　(11.1)
有害事象による中止例	0　(0.0)	0　(0.0)

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を基本語別に表 2.7.4.8 に示す。

いずれかの群で 50%以上の高頻度で報告された有害事象は発熱、悪寒及び白血球減少症であった。発現頻度がいずれかの群で 25～50%の有害事象は、疼痛、血小板減少症、頭痛、下痢、末梢性浮腫、腹痛、高血圧、悪心、無力症、頻脈、高カリウム血症及び呼吸困難であった。

表 2.7.4.8 有害事象：試験 TRRT-01(SANG-93-3-K-THY-R)

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81	
全身性	77	(93.9)	76	(93.8)
発熱	52	(63.4)	51	(63.0)
悪寒	47	(57.3)	35	(43.2)
疼痛	38	(46.3)	36	(44.4)
頭痛	33	(40.2)	28	(34.6)
腹痛	31	(37.8)	23	(28.4)
無力症	22	(26.8)	26	(32.1)
感染	14	(17.1)	16	(19.8)
背部痛	12	(14.6)	15	(18.5)
胸痛	11	(13.4)	12	(14.8)
倦怠感	11	(13.4)	4	(4.9)
過量投与	5	(6.1)	0	(0.0)
腹部腫脹	4	(4.9)	4	(4.9)
頚部痛	4	(4.9)	4	(4.9)
全身性浮腫	3	(3.7)	4	(4.9)
耐性上昇	3	(3.7)	8	(9.9)
膿瘍	2	(2.4)	3	(3.7)
嚢胞	2	(2.4)	1	(1.2)
インフルエンザ症候群	2	(2.4)	0	(0.0)
注射部位炎症	2	(2.4)	2	(2.5)
骨盤痛	2	(2.4)	0	(0.0)
敗血症	2	(2.4)	1	(1.2)
血清病	2	(2.4)	0	(0.0)
腹水	1	(1.2)	2	(2.5)
顔面浮腫	1	(1.2)	5	(6.2)
注射部位疼痛	1	(1.2)	8	(9.9)
悪寒および発熱	0	(0.0)	3	(3.7)
注射部位出血	0	(0.0)	2	(2.5)
心血管系	52	(63.4)	44	(54.3)
高血圧	30	(36.6)	23	(28.4)
頻脈	22	(26.8)	19	(23.5)
低血圧	13	(15.9)	6	(7.4)
動悸	3	(3.7)	3	(3.7)
末梢血管障害	3	(3.7)	0	(0.0)
心筋症	2	(2.4)	0	(0.0)
心血管障害	2	(2.4)	2	(2.5)
心電図異常	2	(2.4)	0	(0.0)
出血	2	(2.4)	2	(2.5)

表 2.7.4.8 有害事象：試験 TRRT-01(SANG-93-3-K-THY-R)（続き）

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81	
蒼白	2	(2.4)	0	(0.0)
血管拡張	2	(2.4)	5	(6.2)
体位性低血圧	0	(0.0)	2	(2.5)
消化器系	65	(79.3)	63	(77.8)
下痢	30	(36.6)	26	(32.1)
悪心	30	(36.6)	23	(28.4)
嘔吐	20	(24.4)	16	(19.8)
便秘	14	(17.1)	17	(21.0)
消化不良	12	(14.6)	15	(18.5)
食欲不振	8	(9.8)	6	(7.4)
鼓腸	7	(8.5)	7	(8.6)
肝機能検査異常	5	(6.1)	4	(4.9)
食道炎	3	(3.7)	1	(1.2)
口腔モニリア症	3	(3.7)	1	(1.2)
異常便	2	(2.4)	2	(2.5)
胃腸出血	2	(2.4)	3	(3.7)
歯肉炎	2	(2.4)	1	(1.2)
胃炎	1	(1.2)	4	(4.9)
胃腸障害	1	(1.2)	2	(2.5)
メレナ	1	(1.2)	4	(4.9)
膵炎	1	(1.2)	2	(2.5)
直腸出血	1	(1.2)	2	(2.5)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(2.5)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	2	(2.5)
嚥下障害	0	(0.0)	4	(4.9)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(2.5)
消化器モニリア症	0	(0.0)	2	(2.5)
直腸障害	0	(0.0)	4	(4.9)
内分泌系	2	(2.4)	4	(4.9)
クッシング症候群	2	(2.4)	2	(2.5)
血液およびリンパ系	62	(75.6)	54	(66.7)
白血球減少症	47	(57.3)	24	(29.6)
血小板減少症	30	(36.6)	36	(44.4)
貧血	19	(23.2)	18	(22.2)
白血球増加症	16	(19.5)	13	(16.0)
斑状出血	3	(3.7)	3	(3.7)
赤血球異常	2	(2.4)	0	(0.0)
凝固障害	1	(1.2)	2	(2.5)
血液量増加症	1	(1.2)	2	(2.5)
血小板血症	0	(0.0)	2	(2.5)
代謝および栄養	72	(87.8)	62	(76.5)
末梢性浮腫	28	(34.1)	28	(34.6)
高カリウム血症	22	(26.8)	15	(18.5)
クレアチニン増加	15	(18.3)	11	(13.6)
低カリウム血症	11	(13.4)	10	(12.3)

表 2.7.4.8 有害事象：試験 TRRT-01(SANG-93-3-K-THY-R)（続き）

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81	
アシドーシス	10	(12.2)	8	(9.9)
高血糖	10	(12.2)	11	(13.6)
低リン酸血症	10	(12.2)	11	(13.6)
浮腫	8	(9.8)	15	(18.5)
脱水	7	(8.5)	5	(6.2)
体重増加	7	(8.5)	3	(3.7)
低マグネシウム血症	5	(6.1)	9	(11.1)
高脂血症	4	(4.9)	4	(4.9)
治癒異常	4	(4.9)	3	(3.7)
高尿酸血症	3	(3.7)	1	(1.2)
低カルシウム血症	3	(3.7)	6	(7.4)
低蛋白血症	3	(3.7)	1	(1.2)
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	(2.5)
高カルシウム血症	2	(2.4)	2	(2.5)
高クロール血症	2	(2.4)	1	(1.2)
高コレステロール血症	2	(2.4)	1	(1.2)
高リン酸塩血症	2	(2.4)	2	(2.5)
筋骨格系	32	(39.0)	29	(35.8)
関節痛	16	(19.5)	18	(22.2)
筋肉痛	16	(19.5)	10	(12.3)
下肢痙攣	5	(6.1)	6	(7.4)
筋無力症	4	(4.9)	5	(6.2)
神経系	41	(50.0)	47	(58.0)
不眠症	16	(19.5)	10	(12.3)
不安	9	(11.0)	12	(14.8)
振戦	9	(11.0)	17	(21.0)
浮動性めまい	7	(8.5)	20	(24.7)
うつ病	5	(6.1)	5	(6.2)
筋緊張亢進	4	(4.9)	3	(3.7)
情動不安定	3	(3.7)	1	(1.2)
傾眠	3	(3.7)	7	(8.6)
錯乱	2	(2.4)	5	(6.2)
錯感覚	2	(2.4)	4	(4.9)
神経過敏	1	(1.2)	6	(7.4)
離人症	0	(0.0)	2	(2.5)
呼吸器系	45	(54.9)	44	(54.3)
呼吸困難	23	(28.0)	16	(19.8)
肺障害	13	(15.9)	10	(12.3)
咳嗽増加	9	(11.0)	14	(17.3)
喘息	5	(6.1)	5	(6.2)
肺機能低下	5	(6.1)	2	(2.5)
咽頭炎	5	(6.1)	4	(4.9)
鼻炎	5	(6.1)	10	(12.3)
副鼻腔炎	5	(6.1)	5	(6.2)

表 2.7.4.8 有害事象：試験 TRRT-01(SANG-93-3-K-THY-R)（続き）

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81	
喀痰増加	5	(6.1)	3	(3.7)
無気肺	3	(3.7)	1	(1.2)
過換気	3	(3.7)	2	(2.5)
肺炎	3	(3.7)	2	(2.5)
無呼吸	2	(2.4)	0	(0.0)
喀血	2	(2.4)	0	(0.0)
鼻出血	1	(1.2)	3	(3.7)
胸水	1	(1.2)	2	(2.5)
皮膚	35	(42.7)	26	(32.1)
発疹	11	(13.4)	6	(7.4)
発汗	11	(13.4)	4	(4.9)
ざ瘡	10	(12.2)	4	(4.9)
そう痒症	8	(9.8)	7	(8.6)
皮膚障害	3	(3.7)	4	(4.9)
男性型多毛症	2	(2.4)	3	(3.7)
皮膚乾燥	1	(1.2)	3	(3.7)
単純ヘルペス	1	(1.2)	2	(2.5)
真菌性皮膚炎	0	(0.0)	2	(2.5)
特殊感覚	12	(14.6)	7	(8.6)
弱視	5	(6.1)	0	(0.0)
中耳炎	2	(2.4)	2	(2.5)
耳鳴	2	(2.4)	0	(0.0)
耳の障害	0	(0.0)	2	(2.5)
泌尿生殖器系	20	(24.4)	29	(35.8)
血尿	7	(8.5)	4	(4.9)
アルブミン尿	3	(3.7)	2	(2.5)
腎臓痛	2	(2.4)	1	(1.2)
排尿困難	1	(1.2)	8	(9.9)
水腎症	1	(1.2)	2	(2.5)
インポテンス	1	(1.2)	2	(2.5)
腎不全	1	(1.2)	6	(7.4)
腎機能異常	1	(1.2)	2	(2.5)
尿路感染	1	(1.2)	3	(3.7)
尿異常	1	(1.2)	2	(2.5)
夜間頻尿	0	(0.0)	2	(2.5)
乏尿	0	(0.0)	2	(2.5)
頻尿	0	(0.0)	2	(2.5)
尿失禁	0	(0.0)	3	(3.7)
尿路障害	0	(0.0)	3	(3.7)
その他	1	(1.2)	3	(3.7)
他に特定されない有害事象	1	(1.2)	3	(3.7)

注：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を示した。

(2) 試験 TRRT-02 の有害事象

試験 TRRT-02 では有害事象の収集方法は記載されていないが、文献中にある副作用（side effect）の発現例数及び発現頻度を以下に示した。

サイモグロブリン群での副作用発現率は OKT3 群と同等であったが、重症度はより低かった。感染症発症はサイモグロブリン群の方が多かった。早期の副作用（発熱、血小板減少、白血球減少、ショック等）はサイモグロブリン群 23/32 例（72%）及び OKT3 群 18/27 例（67%）、サイトメガロウイルス感染はサイモグロブリン群 14/32 例（44%）及び OKT3 群 8/27 例（30%）、ヘルペスウイルス感染はサイモグロブリン群 6/32 例（19%）及び OKT3 群 1/27 例（4%）、細菌感染症はサイモグロブリン群 9/27 例（28%）及び OKT3 群 1/32 例（4%）でみられた。感染症全体の発現率はサイモグロブリン群 72%及び OKT3 群 41%であった。

表 2.7.4.9 有害事象：試験 TRRT-02

	サイモグロブリン群 N=32	OKT3 群 N=27	p 値
早期にみられた副作用（発熱・血小板減少症、白血球減少症・ショック）	23 （72%）	18（67%）	NS
感染症全体	72%	41%	0.03
サイトメガロウイルス感染	14 （44%）	8（30%）	NS
ヘルペスウイルス感染	6 （19%）	1（4%）	NS
細菌感染	9 （28%）	1（4%）	0.03

(3) 試験 TRRT-03 の有害事象

試験 TRRT-03 ではサイモグロブリン及び OKT3 とも低用量を投与し、それぞれの忍容性を評価した。

忍容性は OKT3 群の方が不良であった。発熱はサイモグロブリン群に比し OKT3 群でより多くみられたが（6% vs.52% 、p=0.001）、主に初回投与症候群（悪寒、頭痛、筋肉痛及び振戦を伴う）によるものであった。サイモグロブリン群及び OKT3 群でそれぞれ以下の有害事象がみられた: 白血球・血小板減少（22% vs. 17%）、サイトメガロウイルス感染（39% vs. 45%）、ヘルペスウイルス感染（10% vs. 7%）、重度の細菌感染（6% vs. 10%）、尿路感染（4% vs. 7%）、モノクローナル免疫グロブリン血症（6% vs. 10%）、固形腫瘍（0% vs. 7%）。死亡例はサイモグロブリン群 3 例、OKT3 群 1 例であった。感染症及び悪性腫瘍の発現頻度は同等であった。サイモグロブリン群の方が末梢血リンパ球サブセット減少の程度はより顕著かつ長期間であった。

表 2.7.4.10 忍容性評価：試験 TRRT-03

	サイモグロブリン群 N=31	OKT3 群 N=29
白血球・血小板減少	22%	17%
サイトメガロウイルス感染	39%	45%
ヘルペスウイルス感染	10%	7%
重度の細菌感染	6%	10%
尿路感染	4%	7%
モノクローナル免疫グロブリン血症	6%	10%
固形腫瘍	0%	7%

(4) 試験 TRRT-04 の有害事象

試験 TRRT-04 では T リンパ球数に基づく投与量調節を行い、サイモグロブリン及び OKT3 投与での感染症発現を比較検討した。

投与開始後 3 ヵ月間で、計 25 例においてサイトメガロウイルス感染（サイモグロブリン群 14 例、OKT3 群 11 例、p=NS）がみられた。

表 2.7.4.11 投与後 3 ヵ月以内の感染症：試験 TRRT-04

	サイモグロブリン群 N=27	OKT3 N=28	p 値
サイトメガロウイルス感染	14	11	NS
細菌性肺炎	3	3	-
尿路感染	1	0	-
致死性全身性アスペルギルス感染（Lethal generalized aspergillosis infection）	0	1	-

-：p 値未記載

(5) 試験 TRRT-05（本邦における臨床研究）の有害事象（20[redacted]年[redacted]月 31 日現在）

本試験は、本邦における臨床研究であり、20[redacted]年[redacted]月現在継続中である。これまでに 7 例の症例がエントリーし、サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日投与を受けた。全 7 例の投与終了 90 日後までに発現した有害事象を表 2.7.4.12 に示す。

有害事象は、7 例全例に発現した。最も高い頻度で発現した有害事象は発熱、白血球数減少及びサイトメガロウイルス血症であり、それぞれ全 7 例中 6 例（85.7%）に発現した。また、リンパ球数減少が 7 例中 4 例（57.1%）に発現した。

表 2.7.4.12 有害事象：試験 TRRT-05

器官別大分類 基本語*	発現例数 N=7	（症例番号）	発現件数
胃腸障害			
下痢	1（14.3%）	[redacted]-01	1
腹痛	1（14.3%）	[redacted]-01	1
肛門周囲痛	1（14.3%）	[redacted]-01	1
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	6（85.7%）	[redacted]-01, 02, 03, 04, [redacted]-01, [redacted]-01	7
倦怠感	2（28.6%）	[redacted]-01, [redacted]-02	2
局所腫脹	1（14.3%）	[redacted]-01	1
注入部位腫脹	1（14.3%）	[redacted]-01	1
滴下投与部位痛	1（14.3%）	[redacted]-01	1
疼痛	1（14.3%）	[redacted]-02	1
感染症および寄生虫症			
サイトメガロウイルス血症	6（85.7%）	[redacted]-01, 02, [redacted]-01, 03, 04, [redacted]-01	7
シュードモナス性尿路感染	1（14.3%）	[redacted]-02	2
ポリオーマウイルス関連腎症	1（14.3%）	[redacted]-01	1
帯状疱疹	1（14.3%）	[redacted]-02	1
鼻咽頭炎	1（14.3%）	[redacted]04	1
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	1（14.3%）	[redacted]-01	1
神経系障害			
振戦	1（14.3%）	[redacted]-01	1
頭痛	1（14.3%）	[redacted]-01	1
腎および尿路障害			
排尿困難	1（14.3%）	[redacted]-01	1
膀胱刺激症状	1（14.3%）	[redacted]-02	1
代謝および栄養障害			
食欲減退	1（14.3%）	[redacted]-01	1
臨床検査			
白血球数減少	6（85.7%）	[redacted]-01, 02, [redacted]-01, [redacted]-01, 03, 04	6
リンパ球数減少	4（57.1%）	[redacted]-01, 02, 03, 04	4
血小板数減少	1（14.3%）	[redacted]-04	1

*MedDRA/J Version 12.1

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象は、試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）にて検討された。本試験で全体の 25%以上の症例で発現した有害事象を表 2.7.4.13 に示す。

これらの高頻度でみられた有害事象のうち、白血球減少症はサイモグロブリン群で 57.3%と Atgam 群の 29.6%に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（$p<0.001$）。白血球減少症はサイモグロブリンによる T 細胞及びその他の白血球細胞傷害に起因する。その他の高頻度でみられた有害事象で群間に有意な差のある有害事象はなかった。

表 2.7.4.13 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）で 25%以上の症例に発現した有害事象

基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81		p 値*
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)	36	(44.4)	0.875
血小板減少症	30	(36.6)	36	(44.4)	0.341
頭痛	33	(40.2)	28	(34.6)	0.518
下痢	30	(36.6)	26	(32.1)	0.622
末梢性浮腫	29	(34.1)	28	(34.6)	1.0
腹痛	31	(37.8)	23	(28.4)	0.245
高血圧	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316
悪心	30	(36.6)	23	(28.4)	0.316
無力症	22	(26.8)	26	(32.1)	0.495
頻脈	22	(26.8)	19	(23.5)	0.719
高カリウム血症	22	(26.8)	15	(18.5)	0.262
呼吸困難	23	(28.0)	16	(19.8)	0.271

*p 値: Fisher’s exact test

また、投与中に発現する可能性のある有害事象（アナフィラキシー、関節痛、悪寒、下痢、浮動性めまい、呼吸困難、発熱、白血球減少症、筋肉痛、悪心、血小板減少症、嘔吐）及び他の免疫抑制剤により発現する可能性のある有害事象については、特別にその有無について記録し、その他の有害事象と併せて発現例数及び頻度を分析した。

特別に記録した有害事象について、表 2.7.4.14 に示す。サイモグロブリン群では 70 例（85.4%）で 320 件、Atgam 群では 67 例（82.7%）で 249 件の事象が報告された。悪寒及び白血球減少症は、サイモグロブリン群での発現頻度が Atgam 群よりも高かった（それぞれ p=0.026 及び p=0.001）。

表 2.7.4.14 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）で特別に記録した有害事象

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81		p 値*
全身性	53	(64.6)	52	(64.2)	1.0
悪寒	42	(51.2)	27	(33.3)	0.026
発熱	26	(31.7)	32	(39.5)	0.329
頭痛	22	(26.8)	21	(25.9)	1.0
背部痛	9	(11.0)	6	(7.4)	0.589
胸痛	6	(7.3)	6	(7.4)	1.0
注射部位疼痛	1	(1.2)	3	(3.7)	0.367
心血管系	22	(26.8)	16	(19.8)	0.355

表 2.7.4.14 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）で特別に記録した有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	サイモグロブリン群 N=82		Atgam 群 N=81		p 値*
頻脈	19	(23.2)	14	(17.3)	0.436
低血圧	7	(8.5)	4	(4.9)	0.534
血栓性静脈炎	0	(0.0)	1	(1.2)	0.497
消化器系	36	(43.9)	24	(29.6)	0.074
悪心	24	(29.3)	13	(16.0)	0.061
下痢	16	(19.5)	12	(14.8)	0.534
嘔吐	15	(18.3)	11	(13.6)	0.522
食欲不振	4	(4.9)	0	(0.0)	0.120
血液およびリンパ系	42	(51.2)	33	(40.7)	0.210
白血球減少症	35	(42.7)	14	(17.3)	0.001
血小板減少症	26	(31.7)	28	(34.6)	0.741
筋骨格系	22	(26.8)	12	(14.8)	0.082
筋肉痛	14	(17.1)	5	(6.2)	0.049
関節痛	12	(14.6)	10	(12.3)	0.819
神経系	10	(12.2)	15	(18.5)	0.285
振戦	6	(7.3)	7	(8.6)	0.781
浮動性めまい	4	(4.9)	9	(11.1)	0.160
呼吸器系	9	(11.0)	9	(11.1)	1.0
呼吸困難	9	(11.0)	9	(11.1)	1.0
皮膚	8	(9.8)	9	(11.1)	0.803
発汗	5	(6.1)	3	(3.7)	0.720
発疹	4	(4.9)	4	(4.9)	1.0
そう痒症	3	(3.7)	4	(4.9)	0.720
蕁麻疹	1	(1.2)	0	(0.0)	1.0

2.7.4.2.1.2　死亡

試験 TRRT-01 で 9 例、試験 TRRT-03 及び試験 TRRT-04 でそれぞれ 4 例ずつ、合計 17 例が死亡した。これらの死亡例について第 2.7.4.7 項付録中の表に示す。なお、試験 TRRT-02 では死亡例は報告されておらず、試験 TRRT-05 では死亡例はない。

試験 TRRT-01 ではサイモグロブリン群の 3 例及び Atgam 群の 1 例が 90 日間の投与後観察期間中に死亡した。サイモグロブリン群の 3 例中 1 例（症例番号 2（施設番号 18））及び Atgam 群の 1 例（症例番号 4（施設番号 11））は、治験薬との関連ありの死亡であった。詳細を「第 2.7.4.2.2 項 個別有害事象の文章による説明」に記載した。その他に 90 日後以降 1 年後までの死亡例は 5 例（サイモグロブリン群 3 例、Atgam 群 2 例）であった。

試験 TRRT-03 ではサイモグロブリン群の 3 例が、それぞれ 9 日目、290 日目及び 369 日目に死亡し、OKT3 群の 1 例が 36 日目に死亡した。これらの症例についての死亡原因、有害事象名及び治験薬との因果関係等については記載がなく不明である。

試験 TRRT-04 では投与開始後 3 ヵ月間の観察期間中に、サイモグロブリン群の 1 例が肺炎/敗血症により投与 14 日後に死亡した。また、すべての症例は 2000 年末までの長期フォローアップが行われており（最初の症例の投与：1996 年 5 月～最後の症例の投与：1999 年 2 月、最長 40 ヵ月のフォローアップ）、その間に OKT3 群の 1 例が 40 ヵ月後に結腸癌を発現して死亡した。またサイモグロブリン群では 1 例が投与後 2 週間に脳血管発作により死亡し、1 例が結腸癌により 34 ヵ月後に死亡した。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）及び試験 TRRT-05（本邦における臨床研究、継続中）にて収集検討されたが、試験 TRRT-02、TRRT-03 及び TRRT-04 では重篤度評価がなく不明である。

試験 TRRT-01 における治験薬に関連した重篤有害事象について、表 2.7.4.15 に示す。なお、本試験における重篤有害事象は、重症、死亡の恐れ、障害又は入院期間の延長を要する事象と定義された。詳細を「第 2.7.4.2.2 項 個別有害事象の文章による説明」に記載した。

表 2.7.4.15 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における治験薬に関連した重篤な有害事象（転帰：死亡を含む）

症例番号/施設番号	年齢（歳）	性別	有害事象 基本語/報告事象名*	発現時期（日）	因果関係	処置	転帰
【サイモグロブリン群】							
4-01	5[redacted]	男	副鼻腔炎	11	Probably	入院	軽快
			血清病	12	Probably	入院	軽快
1-05	5[redacted]	男	心房粗動	6	possibly	治療	回復
			頻脈	6	probably	治療	回復
			胸痛（Chest run）	6	possibly	治療	回復
			クレアチニン増加	25	probably	治療	軽快
			胃腸出血/胃腸出血	30	probably	治療	回復
3-8	3[redacted]	男	発疹	12	probably	入院	回復
11-08			低血圧	1	probably	治療/治療	回復
23-9			血小板減少症	2	probably	なし	回復
5-11			白血球減少症	11	possibly	治療/入院	未回復
			血小板減少症	10	possibly	治療/入院	未回復
2-13	4[redacted]	女	貧血 /ヘマトクリット減少	-1	possibly	入院	悪化
			低リン酸血症	6	possibly	入院	回復
6-13	4[redacted]	男	発熱	4	possibly	なし	回復
			酸素飽和度低下 体温上昇（increase in temperature）	4	possibly	なし	回復
			呼吸困難/息切れ	4	possibly	なし	回復

*基本語/報告事象名：報告事象名が基本語と同一の場合は記載していない

表 2.7.4.15 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における治験薬に関連した
重篤な有害事象（転帰：死亡を含む）（続き）

症例番号/施設番号	年齢（歳）	性別	重篤有害事象 基本語/報告事象名*	発現時期（日）	因果関係	処置	転帰
9-13	3[redacted]	女	白血球減少症	39	probably	治療	回復
10-13	2[redacted]	男	高カリウム血症	9	possibly	治療	回復
3-15	4[redacted]	女	血清病	10	probably	入院	回復
			胸痛	10	probably	入院	回復
21-15			胸痛	1	probably	治療	回復
			頻脈	1	probably	治療	回復
			発熱	1	probably	治療	回復
			悪寒	1	probably	治療	回復
			振戦	1	probably	治療	回復
			呼吸困難	1	probably	治療	回復
2-16			発疹	12	possibly	入院	軽快
			蕁麻疹	121	possibly	入院	回復
2-18	2[redacted]	女	汎血球減少症	25	possibly	治療	死亡
			リンパ腫様反応	33	possibly	治療	死亡
			呼吸困難 / 息切れ	35	unlikely	治療	不変
			無呼吸	35	possibly	治療	死亡
			敗血症	37	possibly	治療	死亡
			心不全	39	possibly	治療	死亡
3-18	4[redacted]	男	発熱	15	possibly	入院	回復
			サイトメガロウイルス	15	possibly	入院	回復
			低血圧	15	Not related	入院	回復
			呼吸困難	15	possibly	入院	悪化
			十二指腸炎	20	possibly	入院	回復
			食道びらん	20	possibly	入院	回復
			出血性胃炎/ 胃粘膜びらん	20	possibly	入院	回復
【Atgam 群】							
8-01	5[redacted]	男	尿路感染/ UTI	91	probably	入院	不変
			リンパ嚢腫（Cyst lymphocele）	15	possibly	治療	軽快
			リンパ嚢腫（Cyst lymphocele）	91	probably	入院	不変
41-07	2[redacted]	女	血小板減少症 移植後リンパ増殖性障害	17	probably	治療	不変
			思考異常/精神状態変化	20	probably	入院	不変
6-08	4[redacted]	男	関節症/関節腫脹	12	possibly	入院	回復
			急性胃腸炎	17	possibly	治療	回復
9-8	3[redacted]	女	腹痛	17	possibly	入院	回復
			急性胃腸炎	17	possibly	治療	回復
			貧血	24	unlikely	入院	回復
41-10			発熱	12	possibly	OTC	回復
			白血球減少症 / WBC 減少	13	possibly	なし	回復
4-11	2[redacted]	男	発熱/発熱の事象	32	possibly	入院	死亡
			凝固（Coagulation）/播種性血管内凝固	32	possibly	入院	死亡
			移植後リンパ増殖性障害 血小板減少症	32	possibly	入院	死亡

表 2.7.4.15 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における治験薬に関連した重篤な有害事象（転帰：死亡を含む）（続き）

症例番号/施設番号	年齢（歳）	性別	重篤有害事象 基本語/報告事象名*	発現時期（日）	因果関係	処置	転帰
4-13	4[redacted]	男	腹痛	5	possibly	治療	不変
			腰痛（Back pain lower）	5	possibly	治療	不変
			腹水/腹部の腹水	7	possibly	治療	不明
1-17	4[redacted]	女	クレアチニン増加	11	possibly	入院	回復
3-23			悪心	5	possibly	入院	回復
			嘔吐	5	possibly	入院	回復

*基本語/報告事象名：報告事象名が基本語と同一の場合は記載していない

試験 TRRT-05（本邦臨床研究、継続中）におけるすべての重篤有害事象を表 2.7.4.1.16 に示す。本研究における重篤の定義は、1. 死亡に至る、2. 生命を脅かす、3. 入院又は入院の延長が必要、4. 永続的又は重大な障害/機能不能に陥る、5. 先天異常を来す、6. 重大な医学的事象で内科・外科的処置が必要な事象である。

重篤な有害事象は 7 例中 6 例に 10 件発現し、その内訳は白血球数減少が 2 例、リンパ球数減少が 2 例、シュードモナス性尿路感染が 1 例（2 件）、ポリオーマウイルス関連腎症が 1 例、帯状疱疹が 1 例、発熱が 1 例及びサイトメガロウイルス血症が 1 例であった。このうちシュードモナス性尿路感染と帯状疱疹は、サイモグロブリン投与期間中に発現し、その後の投与を中止した。10 件いずれも「3. 入院又は入院の延長が必要である」と判断された。詳細を「第 2.7.4.2.2 項 個別有害事象の文章による説明」に記載した。

表 2.7.4.16 試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における重篤な有害事象

症例番号	年齢(歳)	性別	有害事象（基本語*）	発現時期	因果関係	処置	転帰
[redacted]-01	3[redacted]	男	白血球数減少	投与終了 7 日後	可能性大	なし	軽快
			リンパ球数減少	投与 3 日目	可能性大	なし	軽快
[redacted]-02	3[redacted]	男	リンパ球数減少	投与 4 日目	可能性大	なし	軽快
			シュードモナス性尿路感染	投与 4 日目	なし	あり	回復
			シュードモナス性尿路感染	投与終了 12 日後	なし	あり	回復
[redacted]-01	4[redacted]	男	サイトメガロウイルス血症	投与 5 日目	可能性大	あり	回復
[redacted]-03	5[redacted]	女	発熱	投与 1 日目	確実	あり	回復
[redacted]-01	2[redacted]	男	ポリオーマウイルス関連腎症	投与終了 77 日後	可能性大	あり	未回復
[redacted]-02	4[redacted]	男	帯状疱疹	投与 6 日目	可能性大	あり	軽快
			白血球数減少	投与 4 日目	確実	あり	軽快

*MedDRA/J Version 12.1

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

サイモグロブリンはその主たる作用機序がリンパ球減少であるため、白血球減少症の発現率は高い。リンパ球減少については、「第 2.7.4.3 項 臨床検査値の評価」に記載する。

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

サイモグロブリン投与により発現する可能性のある症候群として、Infusion-associated reaction 及びサイトカイン放出症候群、血液毒性として血小板減少症及び白血球減少症、並びに感染症、悪性腫瘍、注入部位反応、血清病について以下にまとめて考察する。

(1)　Infusion-Associated Reaction 及び免疫系疾患

サイモグロブリン投与後に infusion-associated reaction を生じることがあり、初回又は 2 回目の投与直後にみられる。Infusion-associated reaction の臨床症状には発熱、悪寒（chills）/悪寒（rigors）、呼吸困難、悪心/嘔吐、下痢、低血圧又は高血圧、倦怠感、発疹及び頭痛等の兆候及び症状がある。

サイモグロブリンによる infusion-associated reaction は、通常、軽度かつ一過性で、減量及び注入速度の減速により管理可能である。重篤かつ（極めて稀に）致死的なアナフィラキシー反応が報告されている。致死的な反応は、アナフィラキシー反応の発現中にアドレナリンを投与されなかった患者でみられた。

サイトカイン放出症候群（CRS）を伴う infusion-associated reaction が報告されている。ただし、重度で生命を脅かす可能性のある CRS の報告はまれである。

(2)　血液毒性

血小板減少症及び白血球減少症（リンパ球減少症、好中球減少症など）がみられるが、用量調節により可逆的である。血小板減少症と白血球減少症が基礎疾患によるものではない、又はサイモグロブリンの投与条件と関連がない場合は、以下の減量が推奨される。

血小板数が 50,000～75,000 /mm^3 又は白血球数が 2,000～3,000 /mm^3 の場合は減量を考慮すること。

持続的かつ重度の血小板減少症（<50,000 /mm3）又は白血球減少症（<2,000 /mm^3）がみられた場合は、サイモグロブリン投与の中止を考慮すること。

サイモグロブリンの投与中及び投与後には白血球数と血小板数をモニターすること。

(3)　感染

多剤併用免疫抑制療法とともにサイモグロブリンを投与した患者での、感染症、感染の再活性化及び敗血症が報告されている。注意深い患者モニタリングと感染症に対する適切な予防投与が推奨される。

(4)　悪性腫瘍

免疫抑制剤（サイモグロブリンを含む）の使用により、悪性腫瘍、リンパ腫又は移植後リンパ増殖性障害（PTLD）が増加する可能性がある。まれに、悪性腫瘍（PTLD、その他のリンパ腫及び固形腫瘍）が報告されている。これらの有害事象は多剤併用免疫抑制療法と常に関連している。

(5)　注入部位反応

他の静脈内投与と同様に、注入部位反応（疼痛、腫脹及び紅斑）がみられる。サイモグロブリンを末梢血管から投与する場合には、0.9%生理食塩液中にヘパリンとヒドロコルチゾンを加えることにより、表在性血栓性静脈炎と深部静脈血栓症の発症リスクを最小限に抑えることができる。

(6)　血清病

血清病は、サイモグロブリンの初回投与後 5～15 日目に特徴的にみられる。血清病は III 型アレルギー反応（免疫複合体反応）より生じる。併用免疫抑制療法により血清病を防ぐことができる。血清病の治療は待機治療又はステロイド投与のいずれかである。通常、完全に回復する。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）及び試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における死亡例及び重篤有害事象発現例について、以下に記載する。なお、試験 TRRT-01 では投与終了 90 日後までに発現した重篤有害事象例についてであり、その後の長期フォローアップ期間で発現した事象については含まれない。

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における死亡例

1)　症例番号 2（施設番号 18）（2-18）【死亡例】、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 2[redacted]歳白人女性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は Day 25 に汎血球減少症を、Day 33 に移植後リンパ腫（post-transplant lymphoma）を、Day 35 に呼吸困難、Day 37 に敗血症を、更に Day 39 に心不全を発現し、いずれも重篤かつ重度であった。患者は Day 44 に重篤有害事象からの合併症により死亡した。試験期間中、患者は悪寒、白血球増加症、血小板減少症、高血圧、血清 GPT 増加、発熱、頻脈、下痢、歯肉炎、肝機能検査異常、関節痛、腹痛、頭痛、食欲不振、消化不良、悪心、嘔吐、白血球減少症、筋肉痛、不安、回転性めまい及び耳痛を発現した。悪寒、血小板減少症及び肝機能検査異常

は possibly related と考えられた。これらの結果生じた関節痛、筋肉痛、発熱、頭痛、頻脈、呼吸困難、食欲不振、悪心及び嘔吐も possibly related と考えられた。

2) **症例番号 2（施設番号 12）（2-12）【死亡例】、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01**

年齢 5[redacted]歳の白人女性で、原疾患は糖尿病、中等度の拒絶反応を呈し、7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は Day 10 に腹痛を、更に Day 11 に両下肢痛（pain in both legs）、痙攣、無呼吸、左肺ラ音（crackles in the left lung）、左肺底のラ音（rales in the left base of the lungs）及び錯乱を発現し、重篤と判断され Day 12 に死亡した。すべての事象に関して unlikely related と考えられた。

3) **症例番号 26（施設番号 09）（26-09）【死亡例】、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01**

年齢 5[redacted]歳白人男性で、移植の原疾患は化学療法に起因しており、重度の拒絶反応を呈した。サイモグロブリンの投与で 5 日間治療された。患者は Day 3 に下痢及び関節痛を、また、Day 35 に白血球減少症を発現し、これらは probably 又は possibly related と考えられた。これらは軽快又は完全に回復した。患者は Day 36 に心筋梗塞を発症し、入院治療したが Day 37 に死亡した。この重篤事象については not related と考えられた。

4) **症例番号 4（施設番号 11）（4-11）【死亡例】、Atgam 投与：試験 TRRT-01**

年齢 2[redacted]歳の白人男性で 4 日間の Atgam 投与を受けた。Day 27 に患者は中等度の汎血球減少症を発現し、possibly related と評価された。Day 32 に発熱、重度の血小板減少症及び重度の腎移植部位の痛み（pain over the kidney graft）を発現して入院した。移植片の破裂が懸念され、移植腎の摘出が行われた。手術中、腸骨窩に重大な出血が発生し、大量の肝臓壊死に対して生検が行われた。肝生検の結果、リンパ増殖性障害の可能性が示唆された。アシクロビルを投与したが奏功せず、患者は劇症型の移植後リンパ増殖性障害により Day 38 に死亡した。

(2) **試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）におけるその他の重篤有害事象発現例**

1) **症例番号 4（施設番号 01）（4-01）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01**

年齢 5[redacted]歳の白人男性で、サイモグロブリンの 7 日間投与を完了した。本症例は Day 1 に発熱、頭痛及び高血圧を、また、Day 3 及び Day 4 に肺障害、頭痛及び身体痛（body aches）を発現した。これらの有害事象は Day 4 に軽快した。これらすべての有害事象は担当医師により軽度又は中等度と評価され、治験薬との因果関係は definitely（発熱）又は possibly（高血圧、頭痛、身体痛（body aches））であった。肺障害（うっ血）は治験

薬との因果関係は unlikely と評価された。Day 5 の投与中に、probably related 中等度の悪心及び嘔吐が起こり、投与を中断した結果、同日の経過観察中に回復した。Day 4 の投与中に、possibly related 中等度の白血球減少症が発現した。患者は、同日、重度の副鼻腔炎を発現して入院した。副鼻腔炎は重篤で probably related と評価され、Day 15 に軽快した。Day 12 には悪寒、発熱、身体痛（body pain）、顎痛、血清病及び咽頭炎を発現した。血清病は重篤と評価された。すべての有害事象は probably 又は possibly related で Day 15 に軽快した。Day 30 に患者は中等度のクレアチニン増加、神経痛及びアルブミン尿を発現した。クレアチニン増加及び神経痛は possibly、アルブミン尿は unlikely で拒絶反応とは関連なしと評価された。

2) 症例番号 1（施設番号 05）（1-05）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 5[redacted]歳の白人男性で、サイモグロブリンを 6 日間投与された。Day 1、2、4 及び 5 に軽度の頻脈を発現し、治験薬との因果関係は unlikely と評価された。Day 5 の投与中に中等度の probably reated の白血球減少症を発現した。投与量を減量したが白血球減少症は回復しなかった。Day 6 に胸痛、心房粗動、頻脈及び呼吸困難を発現した。すべての事象は重度で、possibly 又は probably related であった。心房粗動及び頻脈は重篤と評価された。治験薬投与を中断し、その後中止した。治療によりこれらの事象は回復した。Day 18 から Day 30 の間に、患者は喘息、拒絶反応（rejection）、蒼白、腹痛、胃腸出血、貧血及びクレアチニン増加を発現した。拒絶反応（rejection）、胃腸出血及びクレアチニン増加は重篤と判断された。これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、治療により回復した。拒絶反応（rejection）以外の有害事象は probably related であり、拒絶反応（rejection）は not related と評価された。

3) 症例番号 2（施設番号 13）（1-13）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人女性、原疾患は多発性嚢胞腎で、サイモグロブリンを 7 日間投与された。患者は Day 2 から Day 9 の間に、血小板減少症、高血圧、無力症、胸痛、倦怠感、低血圧、疼痛、便秘及び低リン酸血症を発現した。すべて軽度又は中等度であり、possibly 又は probably related であった。患者の右足の疼痛以外のすべての事象は回復した。Day 10 に患者は右大腿及び骨盤の疼痛並びに蒼白を発現した。患者は投与前より続く貧血により入院した。低リン酸血症は Day 20 までに回復し、貧血は Day 24 までに完全に回復した。
Day 29 から Day 90 の間には腹痛、振戦、右下肢痛（right leg pain）、低血圧、鼓腸、口腔モニリア症及び高カリウム血症を発現した。すべて軽度又は中等度で possibly 又は probably related であった（高カリウム血症及び低血圧は unlikely と評価された）。

4) 症例番号 6（施設番号 13）（6-13）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人男性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。Day 1 の投与中に軽度で possibly related の腹痛及び背部痛を発現したが、投与中断により完全に回復した。Day 4 には発熱、酸素飽和度低下（decrease in oxygen saturation）及び呼吸困難が発現し、重篤で possibly related と評価された。これらの事象は治療なしで Day 6 までに回復した。Day 7 から Day 90 までの間に、発疹及び呼吸困難（probably related）、高血圧、動悸、末梢性浮腫、発汗、関節痛、不眠症、神経過敏及び傾眠（すべて possibly related）、疼痛、低カリウム血症、下肢痙攣、白血球増加症及びアシドーシス（すべて unlikely related）、体重増加及び腎臓痛（not related）が報告された。すべての事象は軽度又は中等度であった。

5) 症例番号 9（施設番号 13）（9-13）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 3[redacted]歳の白人女性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。Day 39 に重度の白血球減少症を発現し、重篤と評価された。試験期間中に疼痛、嘔吐、高尿酸血症、白血球増加症、低カルシウム血症、末梢性浮腫、肺障害、血尿、アシドーシス、脱水、低リン酸血症、発熱、筋緊張亢進、消化不良、高血糖、高カリウム血症、腹痛、無力症、頭痛、高血圧、低血圧、食欲不振、悪心、貧血、低マグネシウム血症、体重減少、喀痰増加及び発疹が発現した。嘔吐、末梢性浮腫及び低リン酸血症は related と考えられた。重篤事象である白血球減少症は、probably related と考えられ、G-CSF により完全に回復した。

6) 症例番号 10（施設番号 13）（10-13）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 2[redacted]歳の黒人男性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。Day 9 に患者は高カリウム血症を発現し、重度、重篤であり possibly related と評価された。高カリウム血症を最初に発現したのは Day 4 で同じく重篤であったが、unlikely related と考えられた。試験期間中に不安、悪寒、発熱、白血球減少症、錯感覚、喘息、呼吸困難、頻脈、腹痛、動悸、異常便、低リン酸血症、耳鳴、下痢、貧血、浮動性めまい及びざ瘡も発現した。白血球減少症、高カリウム血症は薬剤治療で完全に回復した。高カリウム血症に対しては calcium chloride、calcium gluconate、florinef、kayexalate、lasix、sodium bicarbonate 及び regular insulin にて治療した。

7) 症例番号 3（施設番号 15）（3-15）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の黒人女性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は Day 10 に血清病及び胸痛を発現し、いずれも重篤で重症と評価された。試験期間中に背部痛、悪寒、発熱、悪心、嘔吐、呼吸困難、高血圧、食欲不振、下痢、胃潰瘍、関節痛、発疹、発汗、高脂血症、クレアチニン増加及び鼓腸を発現した。重篤事象である血清病及び胸痛は

probably related と考えられた。患者は入院し、これらの症状が完全に回復するまでの 6 日間、投与を中断した。

8) 症例番号 3（施設番号 18）（3-18）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳白人男性で 7 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は Day 15 から発熱、感染、心筋症、低血圧及び呼吸困難を発現し、Day 20 から十二指腸炎、食道炎及び出血性胃炎を発現した。試験期間中、患者は悪寒、悪心、白血球減少症、治癒異常、振戦、血液量増加症、筋無力症、皮膚乾燥、うつ病、鼻炎、不眠症、腹痛、頭痛及び発汗を発現した。悪寒、振戦及び白血球減少症は possibly related と考えられた。低血圧及び心筋症以外のすべての重篤な有害事象は possibly related と考えられた。すべての重篤な有害事象により入院加療となった。呼吸困難及び発熱は発現後に悪化し、心筋症及び低血圧は軽快し、その他の事象は完全に回復した。発熱は最終的には完全に回復した。

9) 症例番号 21（施設番号 15）（21-15）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 5[redacted]歳の白人男性で 13 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は、最初の投与中に息切れ、悪寒、発熱及び頻脈を発現したため、投与を中止して Benadryl を IV 投与した。EKG で洞性頻脈及び心房性期外収縮が認められた。患者は約 30 分後に気分がよくなり、安定化した。治験薬投与は翌朝まで中断した。再開後、患者は 13 日間のサイモグロブリン投与を完了した。

10) 症例番号 3（施設番号 8）（3-8）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 3[redacted]歳のヒスパニック系男性で 12 日間のサイモグロブリン投与を受けた。11 日目の投与で患者は悪寒、発熱、関節痛、悪心、嘔吐及び発疹を発現した。投与を中止し、治験薬のアレルギー反応又は CVP line のコンタミによる二次的な感染と診断され、治療を受けた。抗生物質投与により発疹、悪心及び嘔吐は翌日回復した。その後に実施した 12 日目の投与は何も発現せず投与終了した。発熱は 4 日間で回復し、他になにも合併症なく退院した。

11) 症例番号 11（施設番号 8）（11-8）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 2[redacted]歳のヒスパニック系男性で 10 日間のサイモグロブリン投与を受けた。最初の投与中に、悪心、嘔吐、悪寒及び頭痛を伴う低血圧が発現した。投与を中止し、ICU にてステロイドとドパミンの IV 投与で治療された。血圧コントロールが難しく、Catapress、Procardia、Vasotec、Minoxidil 及び Lopressor で治療中であった。Minoxidil、Procardia 及び Catapress は 2 日後に終了した。低血圧関連事象後に治験薬投与を再開し、その後は合併症なく投与を完了した。

12) 症例番号 23（施設番号 9）（23-9）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 5[redacted]歳の黒人女性で 3 日間のサイモグロブリン投与を受けた。移植後に患者は原因不明の全身性発作（generalized seizure）が起こり、移植 3 日後、尿量が減少し、クレアチニン値が増加した。生検にて重度の急性拒絶反応が確認され、治験薬の投与が開始された。移植手術後の Day 5 に患者は腹膜透析を再開した。その後すぐに、患者は血液量減少症及び低血圧の症状を示した。患者は ICU に移動し、投与は中止した。この時点で血小板減少症が発現し、シクロスポリンからタクロリムスに変更した。シクロスポリンに起因する症状からは徐々に回復し、これらすべての症状が回復した後、退院した。

13) 症例番号 2（施設番号 16）（2-16）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人女性で 11 日間のサイモグロブリン投与を受けた。投与期間中に、患者は合併していた貧血が悪化し、赤血球パック 2 単位（2 units of packed red blood cells）で治療された。また、患者は点滴中にそう痒症及び発疹を発現し、投与中止した。これらは Benadryl 及び Atarax で回復し退院した。

14) 症例番号 5（施設番号 11）（5-11）、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人男性で 10 日間のサイモグロブリン投与を受けた。患者は汎血球減少症により Day 10 に中止した。9 日後に低血圧により ICU 治療となり、サイトメガロウイルス感染と診断された。抗ウイルス薬及び G-CSF を含む補助的療法により徐々に回復し、Day 35 に退院した。

15) 症例番号 8（施設番号 01）（8-01）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 5[redacted]歳の白人男性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。Day 13 から Day 19 の間に、患者は嚢胞（精液瘤）、便秘、リンパ腫様反応及び前立腺痛（pain in prostate）を発現した。すべて中等度又は軽度であった。嚢胞及びリンパ腫様反応は possibly related と評価され、便秘及び疼痛は unlikely と評価された。患者は Day 91 に胸痛、悪寒、発熱、頭痛、並びに膀胱及び尿路感染（cyst urinary tract infection）により入院となった。膀胱及び尿路感染（cyst urinary tract infection）は重篤と評価された。患者は治療されたが膀胱及び尿路感染（cyst and urinary tract infection）は不変であった。

16) 症例番号 41（施設番号 07）（41-07）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 2[redacted]歳の黒人女性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。患者は Day 1 及び Day 2 の投与中に悪寒、発熱、高血糖及び筋肉痛を発現した。これらの事象は軽度又は中等度で、probably 又は possibly related と評価された。高血糖以外は完全に回復したが、高血糖は不変であった。患者は Day 12 の投与中に中等度の頭痛を発現し、possibly related と評価さ

れた。OTC 薬で治療し回復した。Day 17 に、患者は生検の結果、腎移植片の移植後リンパ増殖性障害の診断にて入院となった。軽度であり probably related と評価された。患者は、Day 20 に精神状態変化を発症し、中等度で probably related と評価された。また、Day 24 から Day 33 では軽度の発熱をみとめ、not related と評価された。

17) 症例番号 6（施設番号 08）（6-08）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人男性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。Day 1 の投与中に胸痛、関節痛、筋肉痛及び呼吸困難を発症し、胸痛及び呼吸困難は軽度、関節痛及び筋肉痛は中等度で、全事象は definitely related と評価された。投与中断後に胸痛及び呼吸困難は回復し、関節痛及び筋肉痛は治療にて回復した。Day 12 では、患者は背部痛、悪寒、発熱、足部痛及び右手の痛み（pain, feet and right hand）及び関節症により入院となり、関節症は重篤と評価された。背部痛は重度、その他の事象は軽度又は中等度と評価された。担当医師はすべての事象について possibly related と考えた。Day 15 までに回復した。

18) 症例番号 9（施設番号 08）（9-08）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 3[redacted]歳のヒスパニック系女性患者で 7 日間の Atgam 投与を受けた。Day 2 から Day 9 の間に無力症、頭痛、鼓腸、血小板減少症、浮動性めまい、錯感覚、振戦及び発汗を発症した。全事象は軽度又は中等度で、probably 又は possibly related と評価された。血小板減少症は不変であり、その他の事象はすべて完全に回復した。Day 17 では患者は腹痛（重度）及び胃腸炎（中等度）により入院し、いずれも重篤で possibly related と評価された。これらは治療により回復した。

19) 症例番号 4（施設番号 13）（4-13）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳のヒスパニック系男性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。Day 5 に腹痛及び腰痛（lower back pain）を、また、Day 7 に腹水を発現し、重篤と評価された。患者は Day 1 に非重篤な腹痛を発現していた。試験期間中に患者は悪寒、発熱、頻脈、血管拡張術、下痢、消化不良、嘔吐、白血球増加症、アシドーシス、アミラーゼ増加、浮腫、皮膚乾燥、排尿困難、尿失禁、腹部腫脹、感染、心拡大、膵炎、血小板血症、傾眠、肺水腫、尿異常、顔面浮腫（facial edema）、疼痛、肝機能検査異常、低カリウム血症、末梢性浮腫、不安、性器浮腫、陰嚢浮腫、食欲不振、不眠症、振戦及び発疹を発現した。腹水、悪寒、発熱、頻脈、下痢、消化不良、嘔吐、白血球増加症、アシドーシス、アミラーゼ増加、排尿困難、膵炎、低カリウム血症、食欲不振、振戦及び発疹は possibly 又は probably reated と評価された。重篤な有害事象である Day 5 に発現した腹痛及び腰痛（lower back pain）は possibly related と評価された。腹痛及び疼痛はデメロールにて治療された。腹痛は更にモルヒネ（術後の疼痛に対し）、アセトアミノフェン、コデイン及び vistaril により治療されたが、これらの重篤な有害事象の転帰は不変であった。

20) 症例番号 1（施設番号 17）（1-17）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 4[redacted]歳の白人女性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。Day 11 にクレアチニンの中等度の増加がみられ、重篤で possibly related と評価された。入院して患者は完全に回復した。患者は、その他に発熱、頻脈、嚥下障害、貧血、血液量増加症、血小板減少症、脱水、高カリウム血症、関節痛、不安、振戦、呼吸困難、鼻炎、皮膚潰瘍、排尿困難、感染、低血圧、白血球減少症、筋肉痛、喘息、肺障害、肺機能低下、メレナ、直腸障害、無力症、末梢性浮腫及び中耳炎を発現した。発熱、頻脈、血小板減少症、振戦、呼吸困難、白血球減少症、筋肉痛及び皮膚潰瘍は possibly 又は probably related と考えられた。

21) 症例番号 41（施設番号 10）（41-10）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 3[redacted]歳黒人男性で 9 日間の Atgam 投与を受けた。投与は問題なく完了した。投与終了 3 日後に発熱及び倦怠感を発現した。血液学的検査により重度の白血球減少症及び中等度の血小板減少症が示唆された。サイトメガロウイルス感染の可能性により入院し、抗菌剤及び抗ウイルス剤にて治療し、8 日後に問題なく退院した。

22) 症例番号 3（施設番号 23）（3-23）、Atgam 投与：試験 TRRT-01

年齢 5[redacted]歳のヒスパニック系男性で 7 日間の Atgam 投与を受けた。5 日間投与後に悪心及び嘔吐が発現し、評価のために入院した。補助的治療も開始され、患者は治験薬投与を再開された。悪心と嘔吐は回復し、患者は 5 日後に退院した。

(3) 試験 TRRT-05（本邦臨床試験における重篤有害事象発現例）

1) 症例番号[redacted]-01、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例[redacted]-01 は、Day 1（初回投与日）の投与後に体温が上昇し始め、Day 2 の投与前で 38.0°C に上昇した。既にアセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン等が投薬されており、新たに追加した治療はない。発熱は Day 9（投与 9 日目）まで続き、最高で 38.2°C（Day 5）であったが、Day 9 投与後では 36.4°C に回復した。発熱は有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade で「1：軽度」であり、非重篤で、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価された。

また、Day 3 にリンパ球数減少が発現し、CTCAE Grade で「4：命にかかわる又は障害を引き起こす」であり、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価された。移植時から入院しているが、本事象が入院必要な事象と判断されたことから「重篤」である。その他に、全 10 日間の投与期間中の有害事象として、食欲減退（発現日：Day 1、重症度：軽度、因果関係：可能性小（以下同様））、倦怠感（Day 2、軽度、可能性小）、腹痛（Day 4、軽度、可能性大）、排尿痛（Day 4、軽度、関連なし）、下痢（Day 5、軽度、

可能性大）、振戦（手指）（Day 7、軽度、可能性小）がみられ、いずれも非重篤であった。投与期間中に発現したいずれの事象も回復又は軽快した。

投与終了後では、2 日後にサイトメガロウイルス血症（投与終了後 2 日目、軽度、可能性大）がその後の検査により判明し、バルガンシクロビルにて治療を開始し、投与終了後 37 日目の検査では回復した。また、投与終了 3 日後に肛門痛（軽度、可能性小）、4 日後に四肢痛（軽度、可能性小）が発現した。

また、白血球数は、サイモグロブリン投与開始後に徐々に低下していたが、投与終了 7 日後、2730 /μL まで低下（CTCAE Grade 1：軽度）し有害事象とした。サイモグロブリンによる可能性は否定できず、可能性大と評価された。本症例は投与終了 21 日後に退院し、その時点での白血球数は、2130 /μL であったが、その後、投与終了 31 日後に 490 /μL まで低下したため、入院加療となった。G-CSF（レノグラスチム）及びγ-グロブリンにて治療して徐々に軽快し、投与終了 38 日後では 2040 /μL である。投与後に徐々に減少した白血球数はサイモグロブリンに起因すると考えられたが、入院を要するほど重症化したのは、サイトメガロウイルス感染治療に使用しているバルガンシクロビルが主原因と、担当医師は考えている。これによりバルガンシクロビルの用量を減量し経過観察中である。

2) 症例番号[redacted]-02、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例[redacted]-02 は、投与 5 日目（Day 5）の投与中に前日実施した培養検査結果が得られ、その結果、尿路感染症と診断され、治療優先してサイモグロブリン投与を中止した。培養の結果では血液、尿ともにシュードモナス菌が検出されており、担当医師はシュードモナス性尿路感染と判断した。入院加療を要するため重篤、重症度は重度、サイモグロブリン薬剤との因果関係はなしと評価された。フロモキセフナトリウム、セフェピム、アミカシン、ドリペネム、γ-グロブリンにて治療し、5 日後に回復した。

5 日間の投与期間中に、発熱（Day 4、軽度）が発現し、フルルビプロフェンアキセチルが発熱に対して処方されたが、おそらく尿路感染に起因する可能性が高いと思われ、サイモグロブリンとの因果関係は可能性小と判断された。その他、疼痛（Day 4、軽度、関連なし）及び倦怠感（Day 5、軽度、可能性小）が発現した。また、投与中止 1 日後に膀胱刺激症状（軽度、関連なし）が報告されている。いずれも非重篤であった。

また、リンパ球数減少が Day 4 に観察された。CTCAE Grade で「4：生命を脅かす又は活動不能とする」であり、サイモグロブリンとの因果関係は可能性大、移植後より入院中であるが、本事象が入院を要する事象と判断されたため重篤と評価された。経過観察中である。

投与 4 日後に発現していた尿路感染症については一旦回復したが、その後、投与終了 21 日後の培養で、尿にシュードモナスが検出された。入院期間延長により重篤と判断され、重症度は中等度、ドリペネム及びγ-グロブリンにより治療され、2 日後に回復した。サイモグロブリンとの因果関係はなしと評価された。

3) 症例番号[redacted]-01、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例[redacted]-01 は、初回投与翌日（Day 2）に発熱を発現し、CTCAE Grade は軽度、サイモグロブリンとの因果関係は確実と評価された。非重篤である。投与前よりアセトアミノフェンが処方されていたが、ジクロフェナクナトリウム坐剤に変更し、治療された。

Day 4 に白血球数が 2900/μL に低下し、CTCAE Grade で中等度、サイモグロブリンとの因果関係は可能性大と評価された。G-CSF で治療され、翌日には回復した。

本症例はサイモグロブリン投与前に CMV アンチゲネミアが検出されていることが、後日の検査で判明しておりステロイドによるものと判断された。しかし、その後 Day 5 ではアンチゲネミア数が増加していたため、CMV 感染症の増悪と判断された。中等度で、この悪化とサイモグロブリンの因果関係は可能性大、入院期間の延長を要する事象と判断され、重篤と評価された。ガンシクロビルで治療開始し、治療開始 12 日後に感染症が回復した。なお、Day 2 に発現した発熱は、37°C 台まで下がっていたものの長期間持続しており、この長期化は、CMV 感染症によるものである可能性が高いと判断された。

4) 症例番号[redacted]-03、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例番号[redacted]-03 は、投与初日（Day 1）に 40.2°C の高熱（CTCAE Grade 3：高度）を発現し、「重篤」で、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価された。NSAID にて治療し、4 日後に回復した。

臨床検査にて白血球数及びリンパ球数が Day 4 に減少しはじめ、それぞれ最低時で 2840 /μL（CTCAE Grade：中等度）及び 11 /μL（CTCAE Grade「4：命にかかわる又は障害を引き起こす」）まで低下した。白血球数は 5 日後に回復したが、リンパ球数は投与終了 90 日後で 448 /μL（CTCAE Grade 3：高度）と未回復である。いずれもサイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価され、経過観察のみで治療薬は処方していない。

また、投与終了 3 日後にサイトメガロウイルス血症を発現した。非重篤で、重症度は軽度と判定された。サイモグロブリンとの因果関係は否定できず「可能性小」と評価された。バルガンシクロビルにて治療され、56 日後に回復した。

5) 症例番号[redacted]-01、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例番号[redacted]-01 は、投与初日（Day 1）に頭痛、発熱、注入部位腫脹及び注入部位疼痛を発現した。いずれも非重篤で発熱が CTCAE Grade 中等度、その他は軽度であった。サイモグロブリンとの因果関係は、発熱が「確実」、注入部位腫脹及び注入部位疼痛が「可能性大」、頭痛は「可能性小」と評価された。頭痛にはロキソプロフェンナトリウム水和物製剤、注入部位腫脹にはアクリノール液にて治療し、いずれも軽快した。

Day 4 には局所腫脹（医師報告名：腰部発赤腫脹）が発現したが、経過観察のみにて同日軽快した。非重篤で、軽度、サイモグロブリンとの因果関係は可能性小であった。

白血球数は、投与前の 9200 /μL から投与後に徐々に低下し、Day 7（最終投与日）では 2300 /μL と低下した。Day 7 よりレノグラスチムにて治療され、2 日後に軽快した。非重篤、CTCAE Grade では「3：高度」、サイモグロブリンとの因果関係は確実と評価された。

また、サイトメガロウイルス血症が 2 回発現した。1 回目は投与終了 2 日後、2 回目は投与終了 82 日後で、いずれも非重篤、程度は軽度であった。経過観察のみでそれぞれ 5 日後及び 24 日後に軽快し、サイモグロブリンとの因果関係は可能性大と評価された。

投与終了 77 日後に、ポリオーマウイルス関連腎症（BK ウイルス腎症）を発現し、加療のため入院となった。入院のため重篤であり、程度は軽度、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価された。対症療法としてニューキノロンで対応しているが、未回復でありフォロー観察中である。

6) 症例番号[redacted]-02、サイモグロブリン投与：試験 TRRT-05（本邦臨床研究）

症例番号[redacted]-02 は、Day 6 投与後に帯状疱疹を発現し、治療のため、その後のサイモグロブリン投与を中止した。入院加療を要したため重篤であり、重症度は中等度である。ビタラビン、アシクロビル、グリチルリチン酸モノアンモニウム及びスルホ化人免疫グロブリン G にて治療し、約 1 ヵ月後に軽快した。免疫抑制剤の使用と拒絶反応発現によるサイモグロブリン投与により、免疫抑制状態であり、帯状疱疹の発症はこの免疫抑制状態に起因する可能性があると判断され、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」と評価された。

その他に非重篤であるが、Day 4 に白血球数が 2500 /μL に減少し、CTCAE Grade で「3：高度」、サイモグロブリンとの因果関係は「確実」と評価された。レノグラスチムにて治療され 2 日後に軽快した。また、投与終了 14 日後にサイトメガロウイルス血症が発現し、ガンシクロビルにて治療し、約 1 ヵ月後に軽快した。非重篤、軽度であり、サイモグロブリンとの因果関係は「可能性大」である。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

安全性評価として臨床検査値を体系的に検討した試験は、試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）及び試験 TRRT-05（本邦臨床研究）であった。

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における臨床検査値

試験 TRRT-01 の血液生化学検査はベースライン、最終投与日、Day 7、Day 14、Day 21、Day 30 及び Day 90 に行われた。ベースラインと最終投与日との変化を表 2.7.4.17 に示す。

本試験の対象患者の特性からクレアチニン値及び尿素窒素値は正常範囲を超えていた。また、炭酸ガス値が正常以下の症例も多くみられた。ベースラインと最終投与日で特別な傾向はみられず、投与群間の比較においても差はみられなかった。

表 2.7.4.17 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における血液生化学検査

臨床検査項目	サイモグロブリン群 N=82			Atgam 群 N=81			p 値**
	N*	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ 中央値	投与最終日 変化量 中央値	N*	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ 中央値	投与最終日 変化量 中央値	
Na (mEq/L)	81	136.0	1.0	81	137.0	2.0	0.555
K（mEq/L）	81	4.7	-0.2	81	4.7	-0.4	0.441
Cl（mEq/L）	81	104.5	3.0	81	104.0	2.0	0.523
炭酸ガス（mEq/L）	81	21.0	0.7	81	20.0	1.0	0.566
グルコース（mg/dL）	9	137.0	15.0	9	139.0	-52.0	0.093
尿素窒素（mg/dL）	81	56.5	-11.0	81	54.0	-13.0	0.919
クレアチニン（mg/dL）	81	3.1	-0.9	81	3.5	-0.7	0.087
Ca（mg/dL）	4	8.7	-0.0	9	8.9	-0.3	0.643
リン（mg/dL）	4	3.7	-1.9	9	3.9	-0.5	0.439
総タンパク（g/dL）	3	5.7	-0.4	7	5.9	0.0	0.361
アルブミン（g/dL）	3	3.2	-0.0	9	3.2	-0.2	0.780
尿酸（mg/dL）	1	7.6	1.7	8	6.7	-0.6	0.435
総ビリルビン（mg/dL）	4	0.6	-0.0	9	0.5	0.0	0.754
直接ビリルビン（mg/dL）	1	0.2	-0.3	3	0.1	0.1	0.371
間接ビリルビン（mg/dL）	4	0.4	-0.1	1	0.4	0.2	NA
アルカリホスファターゼ（U/L）	4	67.0	2.5	9	75.0	-3.0	1.0
ALT（U/L）	4	24.0	8.5	8	21.0	6.0	0.865
AST（U/L）	4	17.0	5.0	9	16.0	4.0	0.488

*N: 各項目で変化量を測定できた症例数
**p 値：Wilcoxon rank sum test（NA=not applicable）

血液学的検査はベースライン、最終投与日、Day 7、Day 14、Day 21、Day 30 及び Day 90 に行われた。ベースラインと最終投与日との変化を表 2.7.4.18 に示す。

白血球数及び血小板数以外の項目では両群とも同様の推移であった。白血球数中央値は、投与中から Day 90 まで両群とも減少した。変化量中央値はサイモグロブリン群で Atgam 群よりも低く、最終投与日及び Day 7 で p=0.009 及び p<0.001 と統計学的に有意であった（有意水準 5%）。また、ベースラインで正常から高値を示していたサイモグロブリン群の 20 例（24.3%）及び Atgam 群の 6 例（7.4%）も最終投与日では正常範囲未満であった。白血球数の減少が認められることに一致して、有害事象でも白血球減少症が高頻度で報告されているが、これらは、有効性に関連したパラメータとして考えられる。

血小板数中央値は、最終投与日及び Day 14 で両群とも減少した。Day 21 から Day 90 まで、変化量中央値はサイモグロブリン群で減少し、Atgam 群では増加した。両群間の差は Day 21、Day 30 で統計学的に有意であった（有意水準 5%）。血小板減少症は高頻度で報告された有害事象であり、本臨床検査結果と一致した。

表 2.7.4.18 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）における血液学的検査

臨床検査項目		サイモグロブリン群 N=82			Atgam 群 N=81			p 値**
		N*	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ 中央値	変化量 中央値	N*	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ 中央値	変化量 中央値	
白血球数（10^3/mL^3）	最終投与日	23	10.4	-4.8	31	10.4	-1.9	0.009
	Day 7	81	10.4	-4.3	79	10.4	-2.0	<0.001
赤血球数（10^6/mL^3）	最終投与日	23	3.2	-0.1	31	3.2	-0.3	0.164
ヘマトクリット(%)	最終投与日	23	28.5	-1.0	31	29.2	-2.5	0.204
ヘモグロビン(g/dL)	最終投与日	23	9.6	-0.1	31	9.6	-0.8	0.195
血小板数（10^3/mL^3）	最終投与日	23	246.0	-91.0	31	229.5	-103.0	0.416
	Day 14	72	246.0	-16.0	66	229.5	-61.0	0.030
	Day 21	63	246.0	-31.0	64	229.5	17.5	0.044
	Day 30	62	246.0	-21.0	55	229.5	25.0	0.017
	Day 90	63	246.0	-9.0	61	229.5	21.0	0.118

*N: 各項目で変化量を測定できた症例数
**p 値：Wilcoxon rank sum test（NA=not applicable）

(2) 試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値

試験 TRRT-05 では、投与開始日（Day 1）の投与前、Day 4、Day 7、Day 14、投与終了 3 日後、14 日後及び 90 日後（又は最終観察日）に臨床検査を行うこととされた。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の要約を、それぞれ表 2.7.4.19、表 2.7.4.20 及び表 2.7.4.21 に示す。

臨床的に重要な異常値と判断された検査値は、いずれの症例も、血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、白血球数及びリンパ球数であり、拒絶反応由来あるいはサイモグロブリンの効果によるものであった。

表 2.7.4.19 試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：(1) 血液学的検査

項目	単位	測定日	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
ヘモグロビン	g/dL	Day 1	7	10.39	0.857	9.3	11.7	10.6
		Day 4	7	9.84	0.728	9.0	11.0	9.5
		Day 7	5	9.56	0.948	8.1	10.3	10.1
		投与終了 3 日後	7	9.66	1.021	8.1	10.9	9.7
		投与終了 14 日後	7	9.14	1.208	7.2	10.6	9.4
		投与終了 90 日後	7	11.66	1.418	9.1	13.1	11.3
ヘマトクリット	%	Day 1	7	31.97	2.618	28.8	34.9	31.5
		Day 4	7	29.66	2.194	26.7	32.4	29.4
		Day 7	5	28.82	2.416	24.8	31.3	29.3
		投与終了 3 日後	7	29.50	3.217	24.5	32.6	30.3
		投与終了 14 日後	7	27.86	3.961	21.5	32.3	29.0
		投与終了 90 日後	7	36.31	4.369	29.2	41.4	36.0
白血球数	/μL	Day 1	7	10,974	3430.7	7,100	16,900	9,200
		Day 4	7	5,051	2702.7	2,500	8,280	3,690
		Day 7	5	4,048	2339.0	2,110	7,400	2,840
		投与終了 3 日後	7	10,574	6634.1	2,720	20,300	10,600
		投与終了 14 日後	7	3,909	1829.9	1,820	6,790	3,300
		投与終了 90 日後	7	3,533	1642.9	1,300	5,400	2,900
赤血球数	$x10^4$/μL	Day 1	7	354.1	30.11	317	407	347
		Day 4	7	336.4	35.74	291	382	331
		Day 7	5	329.2	32.66	279	358	338
		投与終了 3 日後	7	333.1	45.34	271	391	342
		投与終了 14 日後	7	311.1	38.42	236	352	316
		投与終了 90 日後	7	399.7	54.56	300	455	417
血小板数	$x10^4$/μL	Day 1	7	29.00	10.239	10.4	42.9	28.3
		Day 4	7	14.86	6.801	5.5	22.9	13.6
		Day 7	5	17.38	7.643	6.3	24.7	17.6
		投与終了 3 日後	7	23.74	8.514	12.7	36.1	21.5
		投与終了 14 日後	7	28.63	11.009	11.6	41.9	30.9
		投与終了 90 日後	7	23.83	5.416	16.5	30.4	25.7
好中球	%	Day 1	7	84.70	5.822	74.8	90.5	86.5
		Day 4	6	95.70	2.228	92.9	98.5	95.9
		Day 7	4	84.40	18.984	56.0	95.5	93.1
		投与終了 3 日後	7	92.96	5.337	81.5	96.9	94.7
		投与終了 14 日後	7	84.63	7.116	69.7	90.4	87.4
		投与終了 90 日後	6	73.52	9.392	55.5	80.8	77.3
リンパ球	%	Day 1	7	8.20	3.610	4.5	14.5	6.5
		Day 4	6	1.03	0.944	0.1	2.4	0.7
		Day 7	4	0.45	0.420	0.0	1.0	0.4
		投与終了 3 日後	7	1.00	0.719	0.0	2.0	0.8
		投与終了 14 日後	7	5.96	7.695	1.5	23.2	3.5
		投与終了 90 日後	7	11.46	5.498	4.0	21.0	9.2
単球	%	Day 1	7	5.13	3.045	2.0	10.9	3.8
		Day 4	6	3.20	2.105	0.9	6.9	2.9
		Day 7	4	4.33	2.612	1.0	7.3	4.5
		投与終了 3 日後	7	2.71	1.790	1.0	6.5	2.3
		投与終了 14 日後	7	3.91	2.044	0.4	6.8	4.2
		投与終了 90 日後	7	9.84	9.052	3.0	29.5	6.1

表 2.7.4.19 試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：
(1) 血液学的検査（続き）

項目	単位	測定日	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
好酸球	%	Day 1	7	1.04	1.705	0.0	4.6	0.0
		Day 4	6	0.07	0.121	0.0	0.3	0.0
		Day 7	3	0.10	0.173	0.0	0.3	0.0
		投与終了 3 日後	7	0.36	0.730	0.0	2.0	0.1
		投与終了 14 日後	7	3.36	2.602	0.0	6.2	2.5
		投与終了 90 日後	7	3.36	3.288	0.7	9.0	1.4
好塩基球	%	Day 1	7	0.29	0.672	0.0	1.8	0.0
		Day 4	6	0.00	0.000	0.0	0.0	0.0
		Day 7	3	0.00	0.000	0.0	0.0	0.0
		投与終了 3 日後	6	0.10	0.167	0.0	0.4	0.0
		投与終了 14 日後	7	0.64	0.685	0.0	2.1	0.4
		投与終了 90 日後	6	0.80	0.690	0.0	2.0	0.8
$CD4^+$	%	Day 1	6	37.53	6.633	29.0	48.0	36.0
		Day 4	3	4.73	4.100	0.0	7.2	7.0
		Day 7	2	3.90	4.101	1.0	6.8	3.9
		投与終了 3 日後	4	2.00	1.541	0.4	3.6	2.0
		投与終了 14 日後	5	5.12	3.741	1.0	10.4	5.0
		投与終了 90 日後	5	16.50	9.192	10.0	23.0	16.5
$CD8^+$	%	Day 1	6	34.43	8.294	24.0	43.4	36.7
		Day 4	3	7.83	5.008	3.0	13.0	7.5
		Day 7	2	3.05	2.899	1.0	5.1	3.1
		投与終了 3 日後	4	1.88	1.561	0.4	4.0	1.6
		投与終了 14 日後	5	15.12	23.567	1.3	56.9	7.0
		投与終了 90 日後	2	31.60	2.263	30.0	33.2	31.6
$CD19^+$	%	Day 1	6	4.17	5.310	0.0	14.0	2.5
		Day 4	3	35.53	33.467	8.6	73.0	25.0
		Day 7	2	24.95	18.455	11.9	38.0	25.0
		投与終了 3 日後	4	17.65	19.198	0.7	37.0	16.5
		投与終了 14 日後	5	8.68	11.341	0.3	27.0	2.7
		投与終了 90 日後	2	10.00	2.828	8.0	12.0	10.0

表 2.7.4.20　試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：(2) 血液生化学検査

項目	単位	測定日	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
血清尿素窒素	mg/dL	Day 1	7	44.53	17.635	27.6	79.1	38.1
		Day 4	7	41.29	17.045	21.2	69.0	36.3
		Day 7	5	36.52	14.906	22.0	52.8	31.0
		投与終了 3 日後	7	27.40	16.757	13.6	59.8	18.5
		投与終了 14 日後	7	29.56	9.250	16.8	40.9	32.5
		投与終了 90 日後	7	27.89	9.289	16.0	39.2	25.0
尿酸	mg/dL	Day 1	5	8.58	1.033	7.1	10.0	8.5
		Day 4	6	8.02	1.745	5.7	10.3	8.1
		Day 7	2	7.30	0.990	6.6	8.0	7.3
		投与終了 3 日後	6	7.95	2.277	5.2	11.1	7.7
		投与終了 14 日後	7	7.20	1.407	5.2	9.4	7.0
		投与終了 90 日後	7	8.64	2.226	5.8	13.1	8.5

表 2.7.4.20　試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：
(2) 血液生化学検査（続き）

項目	単位	測定日	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
空腹時血糖	mg/dL	Day 1	5	132.4	40.33	84	192	121
		Day 4	6	112.2	34.37	82	176	102
		Day 7	3	96.7	23.01	74	120	96
		投与終了 3 日後	6	128.3	59.85	76	235	105
		投与終了 14 日後	4	103.5	29.76	75	142	99
		投与終了 90 日後	7	112.7	23.82	88	159	104
Cl	mM	Day 1	7	106.7	4.57	101	114	107
		Day 4	7	110.3	4.27	103	115	111
		Day 7	5	110.2	5.97	100	115	113
		投与終了 3 日後	7	107.3	7.97	91	116	110
		投与終了 14 日後	7	106.7	4.23	101	112	108
		投与終了 90 日後	7	106.0	4.40	99	110	107
K	mM	Day 1	7	4.94	0.616	3.9	5.9	5.0
		Day 4	7	4.06	0.538	3.1	4.8	4.1
		Day 7	5	4.14	0.607	3.6	5.0	4.0
		投与終了 3 日後	7	4.19	0.736	3.1	5.1	4.4
		投与終了 14 日後	7	4.94	0.637	3.7	5.8	4.9
		投与終了 90 日後	7	4.61	0.731	3.4	5.7	4.7
Na	mM	Day 1	7	136.9	2.54	134	140	137
		Day 4	7	139.1	2.97	134	143	139
		Day 7	5	139.4	2.70	136	143	139
		投与終了 3 日後	7	139.9	4.22	132	145	140
		投与終了 14 日後	7	137.6	3.91	130	141	139
		投与終了 90 日後	7	139.1	2.41	135	142	140
Ca	mg/dL	Day 1	3	9.77	0.586	9.1	10.2	10.0
		Day 4	4	8.75	0.794	7.7	9.6	8.9
		Day 7	3	8.73	0.513	8.3	9.3	8.6
		投与終了 3 日後	5	8.96	0.391	8.3	9.3	9.0
		投与終了 14 日後	7	9.10	0.794	7.8	10.0	9.3
		投与終了 90 日後	7	9.60	0.557	8.8	10.5	9.5
ALT	IU/L	Day 1	6	29.2	43.72	5	118	14
		Day 4	6	23.2	29.86	6	83	12
		Day 7	5	10.6	5.46	6	20	9
		投与終了 3 日後	7	18.3	21.85	6	67	11
		投与終了 14 日後	6	13.5	11.71	6	37	10
		投与終了 90 日後	7	15.3	5.94	9	24	12
AST	IU/L	Day 1	5	13.4	6.88	7	25	12
		Day 4	6	11.3	4.63	6	19	11
		Day 7	4	11.3	7.93	6	23	8
		投与終了 3 日後	7	12.6	5.74	6	21	11
		投与終了 14 日後	6	11.7	4.76	8	21	10
		投与終了 90 日後	7	16.7	2.98	12	19	19
ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ	IU/L	Day 1	4	189.5	107.70	75	319	182
		Day 4	3	190.7	87.19	90	242	240
		Day 7	3	234.3	20.13	213	253	237
		投与終了 3 日後	7	271.9	109.24	147	459	253
		投与終了 14 日後	5	308.4	64.42	251	396	286
		投与終了 90 日後	7	328.7	99.99	201	495	331

表 2.7.4.20　試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：
(2) 血液生化学検査（続き）

項目	単位	測定日	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
γ-GTP	IU/L	Day 1	4	48.5	61.14	9	139	23
		Day 4	5	43.8	42.26	10	108	19
		Day 7	3	27.7	10.60	18	39	26
		投与終了 3 日後	6	55.3	46.83	11	141	49
		投与終了 14 日後	6	35.0	32.43	11	98	23
		投与終了 90 日後	7	29.6	19.75	13	61	23
総ビリルビン	mg/dL	Day 1	6	0.43	0.137	0.3	0.6	0.4
		Day 4	5	0.50	0.212	0.2	0.7	0.5
		Day 7	4	0.40	0.115	0.3	0.5	0.4
		投与終了 3 日後	7	0.49	0.204	0.2	0.8	0.5
		投与終了 14 日後	7	0.39	0.107	0.2	0.5	0.4
		投与終了 90 日後	7	0.46	0.162	0.3	0.8	0.4
総コレステロール	mg/dL	Day 1	6	199.3	32.73	145	241	205
		Day 4	3	189.7	12.86	175	199	195
		Day 7	3	207.3	21.96	182	221	219
		投与終了 3 日後	7	181.0	38.19	114	241	185
		投与終了 14 日後	5	168.2	25.91	136	198	162
		投与終了 90 日後	7	178.1	36.66	144	239	161
LDH	IU/L	Day 1	6	195.5	67.91	122	317	177
		Day 4	5	204.2	40.03	150	253	202
		Day 7	5	162.4	44.53	117	219	154
		投与終了 3 日後	7	216.9	50.47	151	295	211
		投与終了 14 日後	7	213.9	62.04	171	338	189
		投与終了 90 日後	5	282.6	64.82	224	387	283
トリグリセリド	mg/dL	Day 1	6	119.0	33.06	93	184	112
		Day 4	3	171.0	42.46	145	220	148
		Day 7	3	188.7	67.00	148	266	152
		投与終了 3 日後	7	176.7	61.03	106	291	180
		投与終了 14 日後	6	158.2	87.77	57	320	146
		投与終了 90 日後	7	117.1	65.58	74	261	95
総蛋白	g/dL	Day 1	7	5.79	0.823	4.2	6.6	6.1
		Day 4	5	5.26	0.270	4.8	5.5	5.3
		Day 7	3	4.90	0.693	4.1	5.3	5.3
		投与終了 3 日後	7	5.43	0.732	4.3	6.4	5.4
		投与終了 14 日後	7	5.56	0.586	4.7	6.1	5.8
		投与終了 90 日後	7	6.56	0.346	6.1	6.9	6.5
アルブミン	g/dL	Day 1	6	3.48	0.471	2.8	4.2	3.5
		Day 4	6	3.05	0.226	2.7	3.3	3.1
		Day 7	5	2.94	0.445	2.4	3.6	3.0
		投与終了 3 日後	7	3.27	0.461	2.7	4.0	3.4
		投与終了 14 日後	7	3.43	0.386	3.0	3.9	3.6
		投与終了 90 日後	7	4.33	0.407	3.6	4.8	4.5

表 2.7.4.21　試験 TRRT-05（本邦臨床研究）における臨床検査値：(3) 尿検査

項目	測定日	N	－	±	1+	2+	3+
尿糖	Day 1	7	6	0	1	0	0
	Day 4	5	5	0	0	0	0
	Day 7	3	3	0	0	0	0
	投与終了 3 日後	7	6	0	1	0	0
	投与終了 14 日後	7	7	0	0	0	0
	投与終了 90 日後	6	6	0	0	0	0
尿たん白	Day 1	7	4	2	1	0	0
	Day 4	5	1	1	3	0	0
	Day 7	3	1	1	1	0	0
	投与終了 3 日後	7	3	2	2	0	0
	投与終了 14 日後	7	2	2	2	1	0
	投与終了 90 日後	6	2	2	2	0	0
ウロビリノーゲン	Day 1	7	0	7	0	0	0
	Day 4	5	0	5	0	0	0
	Day 7	5	0	4	0	0	0
	投与終了 3 日後	7	0	7	0	0	0
	投与終了 14 日後	7	1	6	0	0	0
	投与終了 90 日後	6	0	6	0	0	0

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

安全性評価としてバイタルサイン等を体系的に検討した試験は、試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）及び試験 TRRT-05（本邦臨床研究）であった。

(1) 試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）におけるバイタルサイン及び身体的所見

試験 TRRT-01（SANG-93-3-K-THY-R）ではバイタルサインを Day 21、Day 30 及び Day 90 に測定し、ベースラインとの変化量を検討した。測定した体重、体温、血圧及び脈拍について特記すべき変化はなかった。また、身体的所見として、眼、耳、鼻及び喉、呼吸器、心臓血管、消化器、肝臓、泌尿生殖器、神経、血液、内分泌、代謝、皮膚並びに筋骨格について Day 30 及び Day 90 に観察評価した。ベースラインとの変化を評価できた症例において、ベースライン時に「異常」と評価された症例数よりも Day 30 又は Day 90 に「異常」と評価された症例数が増加した項目は、サイモグロブリン群で肝臓（ベースライン異常症例数：0/26 例、Day 30 異常症例数：2/26 例、Day 90 異常症例数：2/27 例）のみであり、Atgam 群では異常症例数が増加した項目はなかった。

(2) 試験 TRRT-05（本邦臨床研究）におけるバイタルサイン

試験 TRRT-05（本邦臨床研究）では、バイタルサインを Day 1 から最終投与日までの投与前後に測定した。Day 1 から Day 7 のバイタルサイン推移を表 2.7.4.22～表 2.7.4.25 に示す。なお、呼吸数は測定された症例が極めて少なく、本推移の要約には示さなかった。

表 2.7.4.22　収縮期血圧：試験 TRRT-05

項目	測定時期	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
収縮期血圧（mmHg）	Day 1 投与前	7	140.9	20.31	110	169	140
	Day 1 投与後	6	163.3	21.38	137	192	162
	Day 2 投与前	7	146.1	26.72	122	202	139
	Day 2 投与後	7	138.7	24.62	105	174	134
	Day 3 投与前	7	137.4	25.04	100	166	131
	Day 3 投与後	7	144.7	15.70	131	178	139
	Day 4 投与前	7	146.0	12.45	120	160	149
	Day 4 投与後	7	143.1	16.27	130	172	134
	Day 5 投与前	6	142.8	18.05	118	168	142
	Day 5 投与後	5	138.0	15.35	129	165	130
	Day 6 投与前	5	136.4	27.97	98	158	155
	Day 6 投与後	5	130.2	18.19	105	152	127
	Day 7 投与前	5	150.2	27.01	110	172	163
	Day 7 投与後	5	144.0	24.73	125	186	133

表 2.7.4.23　拡張期血圧：試験 TRRT-05

項目	測定時期	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
拡張期血圧（mmHg）	Day 1 投与前	7	81.7	12.82	60	97	80
	Day 1 投与後	6	89.8	10.91	68	97	94
	Day 2 投与前	7	85.0	16.22	62	108	90
	Day 2 投与後	7	87.7	17.21	60	112	85
	Day 3 投与前	7	89.4	15.65	67	108	83
	Day 3 投与後	7	82.9	17.35	61	107	78
	Day 4 投与前	7	83.9	14.87	61	102	81
	Day 4 投与後	7	82.1	17.98	55	106	82
	Day 5 投与前	6	82.7	18.23	53	110	83
	Day 5 投与後	5	77.6	16.61	57	103	75
	Day 6 投与前	5	81.8	19.42	52	102	80
	Day 6 投与後	5	78.0	20.46	52	100	75
	Day 7 投与前	5	81.4	23.16	41	96	92
	Day 7 投与後	5	76.8	12.28	58	90	77

表 2.7.4.24　心拍数：試験 TRRT-05

項目	測定時期	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
心拍数	Day 1 投与前	7	81.1	7.52	68	89	83
（回/分）	Day 1 投与後	6	89.3	19.89	63	113	87
	Day 2 投与前	7	86.6	11.33	69	105	85
	Day 2 投与後	6	74.5	12.18	63	95	71
	Day 3 投与前	7	84.3	10.42	70	101	85
	Day 3 投与後	7	83.7	10.84	65	101	84
	Day 4 投与前	7	83.4	9.71	71	101	82
	Day 4 投与後	7	79.6	12.29	64	94	80
	Day 5 投与前	6	76.3	6.92	67	85	76
	Day 5 投与後	5	80.2	10.06	63	88	84
	Day 6 投与前	5	74.8	5.07	68	81	75
	Day 6 投与後	5	75.6	8.79	61	83	80
	Day 7 投与前	5	75.2	6.98	69	85	72
	Day 7 投与後	5	76.2	8.50	65	84	78

表 2.7.4.25　体温：試験 TRRT-05

項目	測定時期	N	平均	標準偏差	最小値	最大値	中央値
体温	Day 1 投与前	7	36.76	0.299	36.2	37.1	36.8
（°C）	Day 1 投与後	6	38.40	1.495	36.6	40.2	38.5
	Day 2 投与前	7	37.36	0.798	36.4	38.3	37.4
	Day 2 投与後	7	36.77	0.263	36.4	37.1	36.7
	Day 3 投与前	7	37.03	0.774	36.2	38.4	36.7
	Day 3 投与後	7	36.91	0.463	36.6	37.9	36.8
	Day 4 投与前	7	37.33	0.670	36.6	38.3	37.1
	Day 4 投与後	7	36.93	0.256	36.6	37.4	36.9
	Day 5 投与前	6	36.90	0.899	36.0	38.6	36.7
	Day 5 投与後	5	37.10	0.671	36.4	38.2	37.0
	Day 6 投与前	5	36.80	0.447	36.1	37.3	36.9
	Day 6 投与後	5	36.82	0.545	35.9	37.3	37.0
	Day 7 投与前	5	37.00	0.592	36.5	37.9	36.7
	Day 7 投与後	5	36.50	0.675	35.5	37.3	36.4

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

該当しない。特別な患者集団及び状況下での臨床的な安全性を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.1　内因的要因

内因性の民族的要因及び本剤への異なる反応性、又は個別化投与の必要性に関するデータはない。

2.7.4.5.2　外因的要因

文化的習慣が本剤への反応性に与える影響に関するデータはない。本剤の性質から文化的習慣が反応性に影響を与える可能性はほとんどない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。食物・飲料との相互作用の可能性はほとんどない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

サイモグロブリンの胎仔への危険性又は生殖能力への影響は不明である。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、投与しないこと。

2.7.4.5.5　過量投与

本剤の過量投与は白血球減少及び血小板減少を生じる可能性がある。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の性質から、薬物乱用の可能性はない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

反跳現象又は離脱症状は報告されていない。投与中止前の緩徐な離脱又は減量は不要である。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

サイモグロブリン投与中に有害事象（特にサイトカイン放出症候群）が生じる可能性があるため、自動車運転及び機械操作は避けるべきである。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　　海外における市販後データ

本剤は 1984 年 4 月 16 日にフランスで初めて承認されて以来、2010 年 12 月 31 日時点において 59 ヵ国で承認を取得している。本剤の適応症は種々にわたり、2008 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日までに、各種適応（固形臓器移植後の移植片拒絶反応の予防及び治療、再生不良性貧血の治療、造血幹細胞移植後の急性あるいは慢性移植片対宿主病の予防及びステロイド抵抗性急性移植片対宿主病の治療）に対し、世界中で延べ約[redacted]例以上の患者に投与された。また 1984 年のフランスでの承認以降、1985 年から 2009 年までに世界中で各種適応に対し本剤を投与された患者数は、延べ[redacted]例以上に達する。

2.7.4.6.2　　海外で報告された有害事象

本邦においては、2008 年 7 月 16 日に「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」に対する承認を取得し、2008 年 11 月より販売を開始した。本項においては、2008 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日までの間に、自発報告、文献報告、規制当局及び臨床試験を情報源として海外及び本邦で報告された有害事象を表 2.7.4.26 に示した。今回本邦において追加適応を申請する疾患は、「腎移植後の急性拒絶反応の治療」であるため、追加適応を申請する疾患とそれ以外の適応に分けた。日本以外の世界中から収集された有害事象の総例数は、「腎移植後の急性拒絶反応の予防･治療」が 414 例、その他の適応症が 1,021 例であった。また、日本から収集された有害事象の総例数は、その他の適応症として 297 例であった。

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
血液およびリンパ系障害	貧血	3	1	4	3		3			
	再生不良性貧血							2		2
	出血性素因							1		1
	骨髄機能不全				1		1			
	自己免疫性溶血性貧血				1		1			
	凝血異常				1		1			
	播種性血管内凝固				1		1	5		5
	発熱性好中球減少症	2		2	18	1	19	3		3
	溶血	2		2	2		2			
	溶血性貧血				1		1			
	溶血性尿毒症症候群				2		2			
	白血球減少症	6	1	7	3	1	4	2		2
	白血球増加症	3		3	1		1			
	リンパ節症				3	1	4	1	1	2
	リンパ球増加症				2		2			
	リンパ球減少症				1		1	1		1
	好中球減少症	2		2	8	1	9			
	汎血球減少症		1	1	4		4	2		2
	血小板減少症	11	1	12	19	2	21			
	血栓性微小血管症	2		2				1		1
	血栓性血小板減少性紫斑病				2		2			
	エヴァンズ症候群				1		1			
	二血球減少症	1		1						

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
心臓障害	急性心筋梗塞	2		2	3		3			
	心停止				7		7			
	心房細動	1		1	3	1	4		1	1
	心房粗動				1		1			
	徐脈				5		5			
	洞性徐脈							1		1
	不整脈	1		1	1		1			
	心肺停止				1		1			
	心原性ショック	1		1	1		1			
	うっ血性心不全				1		1	1		1
	心血管障害				2		2			
	第二度房室ブロック				1		1			
	心不全				1		1			
	急性心不全							1		1
	心筋梗塞	3		3						
	心筋症							1		1
	動悸		1	1	1		1			
	心嚢液貯留				1		1			
	頻脈	3		3	7	3	10			
	心室性不整脈				1		1			
	心室性頻脈				1		1			
	上室性頻脈							1		1
	頻脈性不整脈				1		1			
	左室機能不全				1		1			
	電気収縮解離	1		1						
	拡張機能障害				1		1			
	心タンポナーデ				1		1			
	心内膜下虚血				1		1			
	心室機能不全				1		1			
	心室不全	1		1						
耳および迷路障害	回転性めまい				1		1			
	耳鳴							1		1
内分泌障害	副腎機能不全				2		2			
	甲状腺炎				2		2			
眼障害	結膜炎		1	1						
	固定瞳孔				1		1			
	視力障害							1		1
	眼瞼浮腫				1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
胃腸障害	腹痛	3		3	6	1	7	1		1
	直腸出血				4		4			
	腸管穿孔				2		2			
	大腸炎	1		1	1		1			
	便秘		1	1	1		1			
	下痢	2		2	2	3	5	1		1
	嚥下障害				2		2			
	嘔吐	8	2	10	3	3	6	1		1
	食中毒		1	1						
	胃出血	1		1						
	胃腸出血				5		5	2		2
	消化不良		1	1						
	吐血					1	1			
	腹膜出血				1		1			
	口唇腫脹				1		1			
	メレナ				1	1	2			
	悪心	8	1	9	2	3	5		1	1
	胃腸障害				1		1			
	膵炎				1		1			
	腹膜炎	1		1	1		1			
	小腸閉塞				2		2			
	アフタ性口内炎	1		1						
	口内炎							1		1
	マロリー･ワイス症候群							1		1
	出血性食道炎							1		1
	舌腫脹				1		1			
	下部消化管出血	1		1						
	腹腔内出血				1		1	1		1
	上部消化管出血				1		1			
	腸出血				1		1			
	憩室穿孔				1		1			
	閉塞性臍ヘルニア				1		1			
	限局性腹腔内液貯留				3		3			
	肛門周囲痛		1	1						

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
全身障害および投与局所様態	疼痛	2		2	2	1	3			
	全身性浮腫				1		1			
	胸痛	2		2				1	1	2
	胸部不快感				1		1			
	悪寒	7		7	7	2	9		2	2
	死亡	1		1	1		1			
	薬効欠如				7	4	11	1	1	2
	浮腫					1	1	1	3	4
	末梢性浮腫				1	3	4			
	溢血					3	3			
	疲労	1		1						
	倦怠感	1	1	2						
	発熱	14	2	16	23	8	31	9	28	37
	高熱	1		1		1	1			
	低体温				1		1			
	悪性高熱				1		1			
	粘膜の炎症				4		4			
	多臓器不全				8		8	3		3
	腫脹	1		1		1	1			
	無力症	2		2	2		2			
	治癒不良	1		1	1		1			
	注入部位紅斑				1		1			
	薬物不耐性		1	1						
	局所腫脹					1	1			
	カテーテル留置部位出血				1		1			
	全身性炎症反応症候群	1		1						
	壊死	1		1						
	注入に伴う反応	10		10	3	3	6			
	カテーテル合併症					1	1			
	注入部位疼痛		1	1					1	1
	注入部位反応		1	1	1		1			
	多臓器障害				1		1			
	注射部位腫脹								1	1
	注入部位血管外漏出		1	1		1	1			
	疾患進行				1		1	20		20
	疾患再発				2		2			
	治療効果なし							3	1	4
	治療効果減弱	2	4	6	4	12	16			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
肝胆道系障害	急性胆嚢炎				1		1			
	胆管狭窄				4		4			
	胆管炎				3		3	1		1
	胆石症				1		1			
	胆汁うっ滞				5		5			
	肝動脈血栓症				3		3			
	肝機能異常	1		1	1		1		1	1
	肝不全				1		1	1		1
	高ビリルビン血症				2		2			
	虚血性肝炎				1		1			
	黄疸				1		1			
	肝壊死				1		1			
	肝障害							5	2	7
	肝細胞融解性肝炎				4		4			
	門脈狭窄				1		1			
	胆管閉塞				1		1			
免疫系障害	過敏症	1		1	1		1			
	アナフィラキシー反応	2		2	3		3	2		2
	アナフィラキシーショック	1		1	4		4	1		1
	アナフィラキシー様反応				1		1			
	薬物過敏症							1	1	2
	移植片対宿主病				5		5	1		1
	心移植拒絶反応				5		5			
	腎移植拒絶反応	18		18	2		2			
	肝移植拒絶反応				16		16			
	血清病	17		17	33		33	3		3
	移植拒絶反応	11		11	11		11			
	肺移植拒絶反応				2		2			
	サイトカイン放出症候群	5		5	10		10	1		1
	皮膚移植片拒絶反応				1		1			
	急性肝移植片対宿主病							1		1
	急性皮膚移植片対宿主病				5		5			
	急性腸管移植片対宿主病				3		3	1		1
	急性移植片対宿主病				19		19	3		3
	慢性移植片対宿主病				3		3		1	1

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
感染症および寄生虫症	虫垂炎				1		1			
	急性腎盂腎炎	1		1	2		2			
	無菌性髄膜炎	1		1						
	アスペルギルス症				2		2	3	1	4
	原発性異型肺炎				1		1			
	壊死性筋膜炎							1		1
	菌血症				2		2			
	細菌性心内膜炎				1		1			
	ブドウ球菌感染				5		5			
	蜂巣炎	2		2	2	1	3			
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎				3		3			
	サイトメガロウイルス感染	2		2	11	1	12	8	3	11
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎				1		1			
	肺炎	3		3	14		14	6		6
	気管支炎							1		1
	サイトメガロウイルス肝炎					1	1			
	憩室炎	1		1						
	エプスタイン・バーウイルス感染				16	1	17	6	1	7
	腸球菌性尿路感染	1		1						
	感染性腸炎								1	1
	大腸菌性敗血症				1		1	2		2
	サイトメガロウイルス性食道炎							1		1
	インフルエンザ				3		3			
	真菌感染	1		1	2		2			
	C 型肝炎				6		6			
	ヘルペス脳炎							1		1
	口腔ヘルペス					1	1			
	単純ヘルペス				1		1		1	1
	ヘルペスウイルス感染				1		1	1		1
	鉤虫感染				1		1			
	感染	3		3	8		8	3		3
	易感染性宿主の感染				1		1			
	クレブシエラ菌性肺炎				1		1			
	ムコール症				1		1			
	真菌性動脈瘤				1		1			
	サイトメガロウイルス性肺炎				1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
感染症および寄生虫症	進行性多巣性白質脳症				1		1			
	腎盂腎炎	1		1						
	尿路感染	4	1	5	4		4			
	感染性肝炎							1		1
	敗血症	2		2	17		17	13		13
	敗血症性塞栓				1		1			
	敗血症性ショック				7		7	4		4
	骨髄炎				1		1			
	外陰部腟カンジダ症					1	1			
	偽膜性大腸炎								1	1
	ウイルス性上気道感染				1		1			
	創傷感染	1		1						
	気管支肺アスペルギルス症				1		1	2		2
	尿路性敗血症	1		1						
	好中球減少性敗血症				4		4			
	脳アスペルギルス症				1		1			
	気管支肺炎				1		1	1		1
	カテーテル留置部位蜂巣炎				2		2			
	カテーテル敗血症	2		2	2		2			
	術後創感染	1		1						
	細菌性敗血症				3		3	2		2
	クレブシエラ性敗血症				1		1			
	中心静脈カテーテル感染	1		1	5	1	6			
	クロストリジウム感染				1		1			
	エンテロバクター感染				1		1			
	大腸菌性菌血症	2		2	2		2			
	ブドウ球菌性菌血症				4		4			
	BK ウイルス感染	14	1	15	3		3			
	ブドウ球菌性敗血症				1		1			
	腹部感染				3		3			
	アデノウイルス性肝炎				1		1			
	化膿性胆管炎				1		1			
	脳トキソプラズマ症				1		1			
	真菌性副鼻腔炎				2		2			
	食道カンジダ症							1		1
	サイトメガロウイルス血症				2		2			
	クレブシエラ性菌血症	1		1						
	ウイルス性出血性膀胱炎				1		1			
	アデノウイルス感染				2		2			
	ブドウ球菌性胃腸炎							1		1
	細菌感染				1		1			
	細菌性肺炎	1		1	1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
感染症および寄生虫症	細菌性胃炎							1		1
	真菌性腹膜炎				1		1			
	肺感染				1		1			
	真菌性肺炎				1		1			
	胆道感染				1		1			
	シュードモナス性敗血症							2		2
	パラインフルエンザウイルス感染				1		1			
	ステノトロフォモナス性敗血症							1		1
	エロモナス感染							1		1
	限局性感染				1		1			
	椎間板炎				1		1			
	ウイルス感染	1		1				1		1
	ヘルペス性食道炎							1		1
	ウイルス性膀胱炎				1		1	1		1
	接合真菌症							1		1
	胃腸炎				1		1			
	処置後感染		1	1						
	播種性帯状疱疹							1		1
	単純ヘルペス肝炎				1		1			
	帯状疱疹				1		1	2	1	3
	肝周囲膿瘍				2		2			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
傷害、中毒および処置合併症	寛骨臼骨折				1		1			
	肺虚脱	1		1	1		1			
	医療機器リーク					1	1			
	薬剤誤投与		3	3						
	偶発的過量投与					1	1			
	転倒・転落				1		1			
	上腕骨骨折				2	1	3			
	治療薬毒性				2		2			
	投薬過誤	1	2	3	1		1			
	過量投与				2	1	3			
	創し開				2		2			
	誤薬投与					1	1			
	移植腎の合併症	7		7						
	移植片機能損失	2		2	1		1			
	腎移植片機能損失	4		4						
	吻合部狭窄				1		1			
	術中出血				1		1			
	脳挫傷				1		1			
	医療機器合併症	1		1						
	処置後胆汁漏出				2		2			
	移植片機能不全	4		4						
	移植不全	1		1						
	血液幹細胞移植生着不全							3		3
	偶発的曝露					1	1			
	妊娠前の薬物曝露					1	1			
臨床検査	肝機能検査異常	2		2	4	6	10			
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加				4		4	1	1	2
	薬物特異性抗体陽性		1	1		2	2			
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				3		3	1		1
	血中ビリルビン増加				3	1	4			
	血中ビリルビン								1	1
	尿中血陽性	1		1						
	血圧上昇		1	1				1		1
	C-反応性蛋白増加	1		1	1		1			
	血中クレアチニン増加	2	1	3	2	2	4			
	血中クレアチニン							1		1
	血圧低下				1		1	2		2
	肝酵素上昇				4	2	6			
	全血球数減少	3		3						

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
	血中カリウム増加								1	1
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				1		1			
	心拍数異常	1		1						
	心拍数増加		1	1						
	体重減少				1		1			
	平均動脈圧低下	1		1						
	酸素飽和度低下				1		1	1		1
	血中副甲状腺ホルモン増加	2		2						
	呼吸数減少				1		1			
	体温上昇					1	1			
	白血球数減少				1		1	3		3
	白血球数増加	1		1	1		1			
	トランスアミナーゼ上昇				1		1			
	リンパ球数減少							1		1
	血小板数減少							1	1	2
	サイトメガロウイルス検査陽性				1		1			
	サイトメガロウイルス抗体陽性								1	1
	サイトメガロウイルス抗原陽性							1	3	4
	体重増加								1	1
	トロポニン増加	1		1						
	胆汁培養陽性				1		1			
	抗体検査陽性		1	1						
	INR 増加	1		1						
	エプスタイン・バーウイルス検査陽性					1	1			
	プロカルシトニン増加				1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
代謝および栄養障害	食欲不振				1		1			
	脱水				1		1			
	電解質失調	1		1						
	成長障害				1		1			
	水分過負荷	3	1	4						
	高カルシウム血症	1		1	1		1			
	高血糖	4	1	5	3	3	6			
	高カリウム血症	2		2	1		1	1		1
	低アルブミン血症	1		1						
	低カルシウム血症	1		1	1		1			
	低血糖症				1		1			
	低カリウム血症	1		1						
	低マグネシウム血症				1		1			
	低ナトリウム血症	1		1	3	1	4			
	代謝性アシドーシス	1		1						
	インスリン分泌障害							1		1
	血液量減少症		1	1						
	食欲減退					1	1			
	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群				1		1			
	糖尿病					7	7			
	細胞死				1		1			
	2 型糖尿病				1		1			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	1	4	3	1	4	1	2	3
	背部痛	1		1					1	1
	骨痛		1	1	1		1	1		1
	コンパートメント症候群				1		1			
	筋膜炎					1	1			
	四肢痛	1		1	1		1			
	筋肉内出血		1	1						
	筋肉痛	2	1	3	3		3	1	2	3
	筋力低下				2		2			
	筋炎				1		1			
	筋骨格硬直					1	1			
	筋攣縮	1		1						
	線維筋痛				1		1			
	筋骨格系胸痛				2		2			
	靱帯障害	1		1						

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1		1						
	リンパ腫				3		3	2		2
	急性リンパ性白血病							1		1
	成人 T 細胞リンパ腫･白血病							1		1
	多発性骨髄腫				3		3			
	骨髄異形成症候群				2		2			
	再発非ホジキンリンパ腫				2		2	1		1
	悪性心嚢液貯留					1	1			
	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1		1	19		19	3		3
	リンパ増殖性障害				6		6	1		1
	貧食細胞性組織球症							1		1
	移植後リンパ増殖性障害	3		3	3		3			
	悪性新生物進行				2		2			
	急性骨髄性白血病				1		1			
神経系障害	運動失調				1		1			
	平衡障害				1		1			
	手根管症候群	1		1						
	脳出血				2		2	3		3
	意識レベルの低下				1		1			
	浮動性めまい				3		3			
	不全失語症		1	1						
	塞栓性脳卒中				1		1			
	脳症				3		3	1		1
	てんかん				1		1			
	失語症				1		1			
	ギラン・バレー症候群	1		1	1		1			
	頭痛	2	2	4	6	1	7		1	1
	半盲				1		1			
	肝性脳症				2		2			
	低酸素脳症				1		1			
	意識消失				1		1			
	感覚障害								1	1
	精神的機能障害				1		1			
	神経圧迫	1		1						
	麻痺				1		1			
	痙攣				5		5			
	感覚消失	1		1						
	くも膜下出血				1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
	大発作痙攣				2		2			
神経系障害	振戦				2		2			
	血管迷走神経性失神				1		1			
	出血性卒中	1		1						
	中毒性脳症				2		2		1	1
	ミラー・フィッシャー症候群				1		1			
	神経痛				1		1			
	脳梗塞				1		1	1		1
	運動機能障害	1		1						
妊娠、産褥および周産期の状態	胎児ジストレス症候群	1		1						
	子癇							1		1
精神障害	錯乱状態				1		1			
	譫妄				1		1			
	幻覚	1		1				1		1
	不眠症					1	1		1	1
	パニック発作					1	1			
	精神状態変化		1	1	3		3			
腎および尿路障害	急性腎不全	3		3	13		13			
	腎尿細管壊死	2		2	1		1			
	無尿	1		1	1		1			
	出血性膀胱炎				1		1			
	水腎症				1		1			
	腎機能障害	1		1		1	1			
	腎障害							1		1
	腎不全	1		1	9		9	1		1
	乏尿					1	1			
	腎動脈血栓症	1		1						
	腎梗塞	1		1						
	膀胱出血				1		1			
生殖系および乳房障害	前立腺炎				1		1			
	陰茎浮腫		1	1						
	良性前立腺肥大症				1		1			
	腟出血	2		2	1		1			
	陰嚢浮腫		1	1						

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	2		2						
	無気肺					1	1			
	器質化肺炎							1		1
	低酸素症	1		1	7		7			
	胸水				3	2	5			
	胸膜炎				1		1			
	湿性咳嗽	1		1						
	肺水腫	5		5	8		8			
	間質性肺疾患							1		1
	肺塞栓症	1		1	2		2			
	肺出血				1		1	2		2
	肺高血圧症				1		1			
	呼吸停止				1		1			
	呼吸抑制	1		1						
	呼吸窮迫	6		6	7		7			
	呼吸不全	1		1	3		3			
	呼吸困難	6		6	5	1	6			
	呼吸障害							1		1
	口腔咽頭不快感								1	1
	口腔咽頭痛				1		1			
	上気道性喘鳴				1		1			
	咽頭浮腫				1		1			
	喘鳴	1		1						
	肺障害				1		1			
皮膚および皮下組織障害	紅斑性皮疹				1	1	2			
	剥脱性皮膚炎				1		1			
	点状出血							1		1
	多形紅斑								1	1
	顔面腫脹	1		1		1	1			
	中毒性表皮壊死融解症				2		2			
	手掌紅斑					1	1			
	そう痒症					1	1		1	1
	発疹	1		1	5	6	11		2	2
	蕁麻疹				2		2	1	5	6
	薬疹					1	1			
外科および内科処置	腎移植	1		1						
	膝関節形成				1		1			
	幹細胞移植				1		1			

表 2.7.4.26　米国 Genzyme 社によって世界中から収集された有害事象一覧（続き）

器官別大分類	基本語	有害事象例数								
		海外						日本		
		腎移植の拒絶反応の予防･治療			その他の適応症			その他の適応症		
		重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計	重篤	非重篤	計
血管障害	毛細血管漏出症候群	1		1	4		4			
	潮紅	1		1	1		1			
	血腫				1	1	2			
	高血圧	2		2	8	1	9	1		1
	低血圧	14		14	17	8	25	1		1
	頚静脈血栓症				1		1			
	起立性低血圧				1		1			
	表在性静脈炎		1	1						
	血管炎							1		1
	ショック	2		2	2		2			
	収縮期高血圧				1		1			
	血栓症	2		2						
	深部静脈血栓症	1		1	2	1	3			
	静脈瘤		1	1						
	鎖骨下静脈血栓症				1		1			
	血管障害								1	1
	血行不全				1		1			
	動脈出血				1		1			
	高血圧クリーゼ	1		1						
	血行動態不安定				1		1			
	静脈閉塞性疾患				2		2			
	合計	362	52	414	881	140	1021	213	84	297

MedDRA/J Version12.1

世界中から集積された安全性情報は米国 Genzyme 社にて毎年精査され、新たに明らかになった安全性プロファイルはコア安全性情報（CSI）に反映される。2008 年 7 月に本邦にて承認されて以降、CSI の変更はない。

また、今回本邦において追加適応を申請する疾患である「腎移植後の急性拒絶反応の治療」においては、他の適応症と比べ特別な注意は設定されていない。したがって追加適応疾患に対する安全性プロファイルは、既承認疾患での安全性プロファイルと差異はないと考える。

2.7.4.6.3　　本邦における市販後データ

本邦においては、2008 年 7 月 16 日に「中等症以上の再生不良性貧血」、「造血幹細胞移植の前治療」及び「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」に対する承認を取得し、2008 年 11 月より販売を開始した。発売以降、2009 年 12 月末までに本剤が投与された患者数を出荷登録情報より推定すると、860 例であった。

現在、本邦においては以下の製造販売後調査を実施中である。

- 中等症以上の再生不良性貧血患者に対する使用成績調査
- 中等症以上の再生不良性貧血患者に対する長期的な有効性を確認するための特定使用成績調査
- 造血幹細胞移植の前治療が施行された患者に対する本剤の有効性、安全性について確認するための特定使用成績調査
- 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者に対する本剤の有効性、安全性について確認するための特定使用成績調査

発売以降、2009 年 12 月末までに、これらの調査及び医療関係者からの自発報告より収集された本邦で報告された有害事象を表 2.7.4.26 に示した。

2.7.4.7　付録

死亡例の一覧を表 2.7.4.24 に示す。

表 2.7.4.24　死亡例の一覧

試験番号	症例番号	年齢 性別	投与量 （規定）	投与 期間	死亡 時期	死因	腎移植との関連	他の医学的状態	記載場所
TRRT-01	施設番号 1 症例番号 21		Atgam 15 mg/kg/日		Day 263	心血管障害 （Cardiovascular event）	なし		第 5.3.5.1 項
TRRT-01	施設番号 9 症例番号 23	5[redacted] 女	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日	3 日間	Day 181	感染/敗血症	あり		第 5.3.5.1 項
TRRT-01	施設番号 9 症例番号 26	5[redacted] 男	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日	5 日間	Day 37	心血管障害 （Cardiovascular event）	なし	下痢 関節痛 白血球減少症	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.2 項 3)
TRRT-01	施設番号 11 症例番号 4	2[redacted] 男	Atgam 15 mg/kg/日	4 日間	Day 38	悪性腫瘍 （Malignancy）	あり	発熱/発熱の事象 凝固（Coagulation）/播種性血管内凝固 移植後リンパ増殖性障害 白血球減少症	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.2 項 4)
TRRT-01	施設番号 12 症例番号 2	5[redacted] 女	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日	7 日間	Day 12	感染/敗血症 (免疫抑制と関連あり)	あり	腹痛 両下肢痛（pain in both legs） 痙攣 無呼吸 左肺ラ音（crackles in the left lung） 左肺底のラ音（Rales in the left base of the lungs） 錯乱	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.2 項 2)
TRRT-01	施設番号 14 症例番号 21		サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日		Day 131	心血管障害 （Cardiovascular event	なし		第 5.3.5.1 項

表 2.7.4.24　死亡例の一覧（続き）

試験番号	症例番号	年齢 性別	投与量 （規定）	投与 期間	死亡 時期	死因	腎移植との関連	他の医学的状態	記載場所
TRRT-01	施設番号 18 症例番号 2	2[redacted] 女	サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日	7 日間	Day 44	PTLD 多臓器不全 （Multisystem failure）	あり	汎血球減少症 リンパ腫様反応 呼吸困難 無呼吸 敗血症 心不全 他	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.2 項 1)
TRRT-01	施設番号 12 症例番号 41		サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日		Day 111	急性膵炎 （Acute pancreatitis） 多臓器不全 （Multisystem failure）	なし		第 5.3.5.1 項
TRRT-01			Atgam 15 mg/kg/日			生着不全後透析の来院せず			第 5.4 項

表 2.7.4.24　死亡例の一覧（続き）

試験番号	症例番号	年齢 性別	投与量 （規定）	投与期間	死亡時期	死因	他の医学的状態	記載場所
TRRT-03	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	Day 9	不明	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-03	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	Day 290	不明	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-03	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	Day 369	不明	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-03	記載なし	不明	OKT3	不明	Day 36	不明	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-04	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	投与 14 日後	肺炎/敗血症	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-04	記載なし	不明	OKT3	不明	40 ヵ月後	結腸癌	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-04	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	投与 2 週後	脳血管発作	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項
TRRT-04	記載なし	不明	サイモグロブリン	不明	34 ヵ月後	結腸癌	不明	第 5.3.5.1 項 第 2.7.4.2.1.2 項

2.7.5　参考文献

[1] Regan JF, Campbell C, Smith LV, et al. Sensitization following Thymoglobulin and Atgam rejection therapy as determined with a rapid enzyme-linked immunosorbent assay. Transpl Immunol 1999; 7: 115–121.

2.7.6　個々の試験のまとめ

(1) 臨床薬理試験- TRRT-PK-01 (Bunn, 1996, Clin Nephrol)

試験の課題:	ヒトでの抗胸腺細胞グロブリン（ATG）静脈内投与時の薬物動態 The pharmacokinetics of anti-thymocyte globulin (ATG) following intravenous infusion in man
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Clinical Nephrology. Vol 45 No 1 - 1996 (29-32)
試験期間（年数）: 不明	**開発フェーズ:** 第 I 相

目的:
本試験では、酵素免疫測定法（ELISA 法）を用いて腎移植患者におけるポリクローナル抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの静注後の分布及び消失の薬物動態を検討した。

試験方法:

11 例に対して ATG を合計 14 コース投与した。Fresenius 社製剤（F-ATG）又は Mérieux 社製剤（M-ATG、サイモグロブリン）を用いて 2～6 mg/kg を 1 コースあたり 5～10 日間連日投与した。注入速度制御ポンプを用いて 8 時間かけて点滴静注した。ATG 投与開始前、投与 1 日目（4 時間ごと）及びそれ以降の投与日は投与直前（トラフ濃度）に血液検体 2 mL を採取した。ATG 投与終了後最大 300 日まで血液検体を時折採取した。

シクロスポリン、プレドニゾロン及びアザチオプリンからなる 3 剤併用免疫抑制療法を行った。白血球数を毎日測定し、ATG の投与量を調節した。白血球数が 3.0 x 10^9/L を下回った場合は ATG 投与を中止し、4.0 x 10^9/L を超えて回復した場合に再開した。

0～300 日間にわたり ATG の消失相を解析した。ウサギ IgG の Fc 部分に対する ELISA 法を用いて血清中及び血漿中 ATG 濃度を測定した。測定結果は各患者に用いた薬剤と同じバッチからの ATG 標準を用いて較正した。

患者数（計画時及び解析時）:
11 例

診断及び主要な組入れ基準:
腎移植片拒絶反応の予防又は治療として ATG 投与コース（5～10 日）を投与された患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:

- サイモグロブリン（Pasteur Mérieux 社, Lyon, France） (M-ATG) 2 mg/kg/日 – 静脈内（IV）投与

- ATG（Fresenius AG 社, Bad Homburg, Germany）(F-ATG) 6 mg/kg/日 – IV 投与

投与量は日々の白血球数に応じて調節した。ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:
M-ATG 又は F-ATG を腎移植手術時及び移植後 10 日間投与した。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:

対照治療は用いなかった。

評価基準:

薬物動態
- 各 ATG 製剤の消失半減期
- 見かけの分布容積

安全性
文献中に情報なし。

統計解析方法:

ATG の消失半減期を製剤別及び患者別に示した。

投与開始後 4 日間のデータに対して線形回帰を用いた解析を行い、ATG の見かけの分布容積の平均値を算出した。

要約 - 結論:

結果
薬物動態の結果

6 例における ATG 投与計 9 コースについて解析を行った。ATG の消失半減期の計算値は 35.5 日（F-ATG）及び 38.1 日（M-ATG）であった。9 例中 3 例に ATG を 2 コース投与した。この 3 例での ATG の消失半減期（平均）は 23.9 日（1 コース目）と 37.7 日（2 コース目）であった。

その結果、ウサギ ATG が単一指数関数的にヒト血中から緩徐に消失することが示された。最新の Fc 受容体測定法により、総ウサギ免疫グロブリン濃度は連日投与期間を通じて上昇し、投与最終日に最大濃度に達した。血清中濃度は少なくとも 60 日間高いまま持続した。各患者において ATG の 2 回目のコースの方が 1 回目よりも消失速度が遅かった。その違いの原因は不明であるが、サイモグロブリン消失に関与する細胞が ATG 投与の初回コースにより除去されたためと考えられる。

見かけの分布容積の値は、ATG が血漿及び血管外液中にとどまり、体内の脂溶性コンパートメントには移行しないことを示す。したがって、体脂肪の多い患者での過量投与を避けるためには、総体重ではなく除脂肪体重に基づいて ATG の投与量を計算することがより適切であると考えられる。

安全性の結果

文献中に情報なし。

結論

0～300 日間にわたり ATG の消失相を解析した。消失パターンは単一指数関数によく当てはまり（r^2> 0.95）、平均半減期 29.8 日であった。投与最初の 4 日間のデータを線形回帰を用いて解析したところ、ATG の見かけの分布容積の平均は 0.12 L/kg であった。

これらの結果、ヒト血漿中でのウサギ ATG の半減期は長く、見かけの分布容積は血漿容積の約 2 倍であることが示された。

(2) 臨床薬理試験- TRRT-PK/PD-01 (Guttmann, 1997, Transplant Proc)

試験の課題:	サイモグロブリン及び免疫抑制剤投与患者における薬物動態、異種タンパク免疫応答、サイトカイン放出及びリンパ球サブセット Pharmacokinetics, Foreign Protein Immune Response, Cytokine Release, and Lymphocyte Subsets in Patients Receiving Thymoglobuline and Immunosuppression
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	[redacted]
公表文献（引用文献）:	Transplantation Proceedings, 29 (Suppl 7A), 24S-26S (1997)
試験期間（年数）: 不明	**開発フェーズ:** 第 IV 相

目的:

これらの施設で実施した試験の目的は (1) 加熱処理した抗ヒト胸腺細胞ウサギ IgG_2 の薬物動態の評価、(2) ウサギ由来タンパク質に対する免疫応答の測定（3 ヵ月間測定）、(3) サイモグロブリン初回投与後の末梢血中での短期間のサイトカイン放出反応の測定及び (4) 末梢血リンパ球数及びサブセットの相対的割合に対する作用の測定（サイモグロブリン並びに生体にとって異物であるアザチオプリン、シクロスポリン及びプレドニゾロンからなる 4 剤逐次免疫抑制療法を投与された患者を 3 ヵ月間追跡）である。

試験方法:

モントリオール（カナダ）の Royal Victoria Hospital では腎・心移植患者 10 例、リヨン（フランス）の Hôpital Edouard Herriot では腎移植患者 20 例から血液検体を採取した。

モントリオールの施設では、全例で末梢血静注カテーテルを留置し、中心カテーテルは用いなかった。リヨンの施設では、全例で中心静脈ラインより投与した。サイモグロブリン投与 1 時間前に、ステロイド 1 日量静注、ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静注及びアセトアミノフェン 650 mg 経口投与（4 時間間隔で 2 回）の前投与を行った。

以下の時点で血液検体を採取し、循環血中ウサギ IgG 及び抗ウサギ IgG 抗体濃度を測定した: 投与前、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間、その後 1 週間連日、及び 1 週間～3 ヵ月。患者は同種移植片の治療に対する 4 剤逐次併用免疫抑制療法を受けていたため、サイモグロブリンの投与期間は 7～10 日間であった。

末梢血中サイトカイン（TNFα、IL-1β 及び IFNγ）濃度を、初回投与前、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、18 時間及び 24 時間後時点で測定した。患者を 48 時間モニターし、その翌日に 2 回目の投与を行った

リンパ球サブセットと同時点で、全血球数、白血球分画及び網状赤血球数を測定し、フローサイトメトリー測定値よりリンパ球絶対数を計算した

患者数（計画時及び解析時）:
- リヨン: 腎・心同種移植患者 20 例
- モントリオール: 同種腎移植患者 10 例

診断及び主要な組入れ基準:
腎・心同種移植患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
- モントリオール: サイモグロブリン
投与量: 2.5 mg/kg/日（最大 150 mg）。2～4 日目に 1.5 mg/kg/日まで減量し、計 5～7 日間投与。生理食塩液 100 mL に溶解し、3 時間かけて静注。
- リヨン: サイモグロブリン
投与量: 1.25 mg/kg/日を 4～6 時間かけて 10 日間投与。
ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:
- リヨン: 10 日間
- モントリオール: 7 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
試験中に対照治療は用いなかった。

評価基準:
薬物動態及び薬力学
- サイモグロブリンの消失半減期（$t_{1/2}$）
- ウサギ IgG_2 に対する抗 IgM 及び抗 IgG 反応
- リンパ球サブセット測定（百分率及び絶対数の経時的変化）
- サイモグロブリン初回投与後～48 時間のサイトカイン放出データ

安全性
安全性情報は文献中に記載なし。

統計解析方法:
消失半減期（$t_{1/2}$）の単位は時間とし、標準的な線形回帰法（ウサギ IgG 濃度 versus 時間）により算出した。半減期は自然対数 log 2/k（ここで k は線形回帰曲線の勾配）より求めた。

要約 - 結論:
結果

薬物動態及び薬力学の結果

最初の 24 時間での $t_{1/2}$ は 44.2 時間であり、患者間で大きなばらつきがみられた。異種タンパクに対する免疫反応についても患者間で大きなばらつきがみられ、移植 3 ヵ月後までに生じた。2 例を除く全例が異種タンパクに対する免疫反応（IgM 又は IgG クラス抗体）を示した。

サイトカイン放出は初回投与後でのみ顕著であった。患者間で反応に大きなばらつきがみられた。TNFα 及び IL-6 の著しい放出がみられたが（平均投与 3 時間後）、IL-1β 及び IFNγ 濃度の一定又は著しい上昇はみられなかった。

リンパ球サブセットについては、百分率及び絶対数ともに、すべての CD グループで著しい減少がみられた。これらの末梢血細胞は、生物学的な免疫抑制剤の投与中止後しばらく経過するまで、正常値への回復傾向をほとんど示さなかった（その間、化学的な免疫抑制剤は継続）。細胞百分率はサイモグロブリン投与終了後、速やかに反応したが、正常値を下回ったままであった。絶対数は 3 ヵ月間の測定期間を通じて減少したままであった。

安全性の結果
安全性情報は文献中に記載なし。

結論
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン）の薬物動態及び免疫反応の特徴が示された。初回投与時にサイトカイン（TNFα 及び IL-6。IL-1β と IFNγ は除く）の放出がみられたが、以降の投与時にはみられなかった。4 剤併用免疫抑制療法の患者においては、主なリンパ球サブセットの抑制を伴う末梢血リンパ球減少作用が 3 ヵ月を超えて持続することが示された。

(3) 臨床薬理試験- TRRT-PK/PD-02 (Regan, 2001, Transpl Immunol)

試験の課題:	総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン濃度: 血清中濃度に対する投与量と感作の影響
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Transplant Immunology 9 (2001) 29-36
試験期間（年数）: 不明	**開発フェーズ:** 第 IV 相

目的:
本解析の主目的は、急性拒絶反応エピソードを呈する腎移植レシピエントにおける総サイモグロブリン（ウサギ IgG）及び活性サイモグロブリン（ヒトリンパ球に抗体結合）の濃度測定である。副次的な目的は、多変量回帰分析を用いて薬物動態をモデルし、治療効果との関連を調べることである

試験方法:

この多施設共同二重盲検無作為化第 III 相試験では、Atgam（Pharmacia & Upjohn；現ファイザー社、抗胸腺細胞ウマ免疫グロブリン）の 15 mg/kg/日、7～14 日間投与とサイモグロブリン（SangStat Medical Corporation；現 Genzyme Polyclonals 社、抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）の 1.5 mg/kg/日、7～14 日間投与を比較し、サイモグロブリン投与患者 80 例から血清検体を採取した。

抗サイモグロブリン抗体の測定時点は、ベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 7、14、21、30 及び 90 日目であった。サイモグロブリン濃度の時点は、ベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 1～14 日目並びに 21、30 及び 90 日目。上記の時点で、血液を遠心分離し、試験終了時まで-80°C で凍結保存した。血清検体は SangStat Medical Corporation にドライアイスと共に送付し、試験終了時まで-80°C で凍結保存した。ウサギ IgG に対するヒト抗体（IgG、IgM 又は IgA）濃度の測定には、SangStat 抗ウサギ IgG 測定法を用い、1 ヵ月間盲検下で測定した。サイモグロブリン及び抗サイモグロブリン濃度の測定には ELISA 法を用いた。ヒトリンパ球に対する抗体結合（活性サイモグロブリン）の測定にはフローサイトメトリーを用いた。この測定法は 0.1～50µg/mL の区間で線形（$r^2 > 0.99$）であった。プールしたヒト血清中のサイモグロブリンを用いて標準曲線を作成した。

患者数（計画時及び解析時）:
80 例

診断及び主要な組入れ基準:
腎移植後の急性移植片拒絶反応エピソードの治療において、サイモグロブリンと Atgam を比較した二重盲検無作為化多施設共同第 III 相臨床試験に参加していた患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
サイモグロブリン（SangStat Medical Corporation、抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）
投与量: 1.5 mg/kg/日を 7～14 日間
ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:
7～14 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
Atgam: 15 mg/kg/日を 7～14 日間
ロット番号は文献中に記載なし。

評価基準:

薬物動態及び薬力学
- 活性サイモグロブリン及び総サイモグロブリン濃度の測定。測定時点はベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 1～14 日目並びに 21、30 及び 90 日目。
- 抗サイモグロブリン抗体反応の測定。測定時点はベースライン（拒絶反応の診断後、投与開始前）、投与開始後 7、14、21、30 及び 90 日目。

安全性
公表論文には安全性データは含まれていない。

統計解析方法:
統計解析には Statview 5.51 for the Macintosh (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA)を用いた。

要約 - 結論:

結果
薬物動態及び薬力学の結果

総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン濃度の測定では、full dose（1.5 mg/kg）又はそれに近い用量を投与された患者のみを対象とした。投与回数が 5 回以下の患者は除外した。51 例が full dose（1.5 mg/kg）の平均 10.2 回（範囲 6～14 回）の投与を受けた。その結果を 80 例全例（平均は full dose 9.2 回及び partial dose 0.65 回）と比較した。総サイモグロブリンについては、全測定時点で投与回数（投与日数）と濃度の間で高い相関がみられた。感作患者と非感作患者を併合した場合の総サイモグロブリン濃度の最大値（平均）は 171μg/mL（投与回数 14 回）～66μg/mL（6 回）であった。活性サイモグロブリンについては、サイモグロブリン中のウサギ IgG の 7%がヒト末梢血リンパ球に特異的で、93%が非特異的であった。投与期間全体をとおして、活性サイモグロブリンは、総サイモグロブリンよりも急速に減少した、投与開始後 21 日目までに、ピーク時の 0.6～0.8%から 0.1～0.3%に減少した。

総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリン濃度ともに、dose number（full dose 回数+ partial dose 回数）及び感作の状態（抗サイモグロブリン抗体量を昇順に 1, 2, 3 の三段階で表現）に基づき推定を行った。筆者らは、dose number と抗ウサギ IgG 抗体により総サイモグロブリン濃度の患者間変動の 47～76%が説明されると結論付けた。活性サイモグロブリン濃度については、上記の変数により説明付けられるのは、観察された患者間変動の 13～48%のみであった。予想どおり、dose number 及び partial dose number ともに正の相関係数（dose number が大きくなるにつれて、サイモグロブリン濃度は高くなる）を示した。感作の状態は、負の相関係数（感作レベルが大きくなるにつれて、サイモグロブリン濃度は低くなる）を示した。サイモグロブリン濃度プロフィールに対する感作の影響は規定投与の 1 つ（10 日間投与群）のみで示され、サイモグロブリン濃度に対する抗サイモグロブリン抗体の影響が明らかに示された（p=0.03、感作された 10 日間投与群のみ）。活性サイモグロブリンに対する感作の影響は総サイモグロブリンに対するものより小さかった。10 日間投与群での感作患者と非感作患者のレベルは統計学的に同等であった（P=0.1、感作された 10 日間投与群のみ）。

活性サイモグロブリン及び総サイモグロブリン濃度ともに、Day 1-5 のピーク濃度、Day 6-14 のピーク濃度、Day 21, 30 及び 90 の濃度は、治療奏功群と無効群間で同等であった。

安全性の結果

安全性の結果は文献中に記載なし。

結論

腎拒絶反応に対してサイモグロブリンを主に投与された患者群において、治療の有効性と活性又は総サイモグロブリン濃度との間に相関はみられなかった。総サイモグロブリン及び活性サイモグロブリンの濃度プロフィールは非常に異なる。活性サイモグロブリンはより急速に消失し、90 日目までに活性サイモグロブリンが検出された患者は 12%のみだが、総サイモグロブリンは 81%の患者で検出可能であった。抗サイモグロブリン抗体により総サイモグロブリンと活性サイモグロブリン濃度の両方が低下することが示された。抗ウサギ IgG 抗体のみられる患者では、非感作患者と比べて、総サイモグロブリンと活性サイモグロブリンのより急速な減少がみられた。全体の奏功率は 86%であった。その後の治療を行わない場合、活性サイモグロブリンは循環血中から急速に消失した。

(4) 腎移植における拒絶反応治療試験- TRRT-01

試験の課題:	腎移植後の急性移植片拒絶反応エピソードの治療においてサイモグロブリンと Atgam を比較した二重盲検無作為化多施設共同第 III 相臨床試験の成績
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Transplantation Vol 66, No 1 July 15, 1998; pp 29-37
試験期間（年数）: 不明	**開発フェーズ:** 第 III 相

目的:
腎移植後の急性拒絶反応の治療におけるサイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）と Atgam（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン）の比較

試験方法:
この多施設共同二重盲検無作為化試験では、標準化された組織学的基準（Banff グレード）に基づいて患者を組み入れた。被験者にサイモグロブリン又は Atgam を 7～14 日間投与した。主要評価項目は拒絶反応の抑制（血清クレアチニン値の Day 0 時点のベースライン値以下への回復）であった。

静注メチルプレドニゾロン（最大 500 mg）、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの前投薬は可とした。各施設の標準に従って、併用免疫抑制療法（アザチオプリン、プレドニゾロン及びシクロスポリン）を行った。試験薬投与中の併用免疫抑制剤の減量は可としたが、投与終了の少なくとも 3 日前には拒絶反応前の投与量に戻すこととした。

患者数（計画時及び解析時）:
200 例（計画時）
163 例（無作為化・組み入れ）: サイモグロブリン群 82 例、Atgam 群 81 例

診断及び主要な組入れ基準:
レシピエントは、初回又は 2 回目の腎移植、年齢 18 歳以上、初回又は 2 回目の腎移植後に生検で確認した急性拒絶反応。ドナーの年齢は 5 歳以上。全患者で同意文書に署名を得ることとした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
サイモグロブリン: 1.5 mg/kg/日を 7～14 日間投与。
サイモグロブリン及び Atgam（下記参照）ともに Day 0 の生検後 24 時間以内に投与開始した。試験薬は標準ラインを用いた静脈内投与とし、初回投与時は少なくとも 6 時間、以降は少なくとも 4 時間かけて投与した。
ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:
7～14 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
Atgam: 15 mg/kg/日を 7～14 日間投与。
ロット番号は文献中に記載なし。

評価基準:

有効性
- 腎機能: 血清クレアチニン値（Day 0～治療終了時、Day 14、21、30、90）
- 拒絶反応抑制を評価するための投与終了後 1 週間以内のフォローアップ生検
- 寛解例における Day 90 日までの拒絶反応再発率
- 治療後 1 年時点での患者生存率、移植片生着率、悪性腫瘍発現率及び拒絶反応再発率

安全性
- バイタルサイン
- 有害事象

統計解析方法:
各実施施設のデータをプールして解析を行い、統計パッケージには SAS Version 6.11（SAS Institute, Cary, NC）を用いて Statprobe 社（Ann Arbor, MI）が解析業務を行った。患者背景情報及びベースライン時点の特性は記述統計量を用いて要約した。治療群間の比較に際しては、連続変数の場合は Wilcoxon 順位和検定、カテゴリー変数の場合は Fisher 直接確率検定を用い

た。本試験に組み入れられ、治療を受けた全患者を対象とした intention-to-treat（ITT）解析を行った。本試験デザインは同等性を示すためのものであるため、主たる有効性パラメータに対する主な解析方法は 1 標本信頼区間に基づいた。
割合に基づく評価項目（主要評価項目、並びに副次的評価項目である 30 日時点での移植片生着率及び生検所見の改善率）は単純割合として表示した。
Day 30 時点の血清クレアチニン値（副次的評価項目）は比の対数として解析し、施設、治療群及び拒絶反応の重症度を効果に組み入れた分散分析モデルを用いた。対数尺度上で信頼限界を算出し、信頼限界のべき乗変換により元の尺度で表示した。
生存時間（Time to event）解析（拒絶反応再発までの時間、1 年時点までの移植片機能不全までの時間及び患者生存期間）では重症度で層別化した log-rank 検定を用いた。
有害事象の解析は COSTART を用いて基本語及び器官分類にマッピングした後行った。発現率の比較には両側 Fisher 正確検定を用いた。

要約 - 結論:

結果

有効性の結果
米国の移植センター25 施設で計 163 例が試験に組み入れられた。患者背景及び移植に関する特性（急性拒絶反応エピソードを含む）に関して両群で差はみられなかった。サイモグロブリン群での寛解率は Atgam 群よりも高かった。ITT 解析の結果、サイモグロブリン群での拒絶反応抑制率は Atgam よりも高かった（87.8% vs 76.3%, p=0.027, 主要評価項目）。Day 30 時点での移植片生着率（サイモグロブリン 94%及び Atgam 90%、p=0.17）、Day 30 時点での血清クレアチニン値（ベースラインに対する百分率）（サイモグロブリン 72%及び Atgam 80%、p=0.43）、及び治療後の生検所見の改善率（サイモグロブリン 65%及び Atgam 50%、p=0.15）については統計学的に有意な差はみられなかった。T 細胞減少効果は治療終了時点（p=0.001）及び Day 30 時点（p=0.016）ともに Atgam 群よりもサイモグロブリン群で著しかった。更に、治療前のレベルへのリバウンドは Atgam 群の方がより迅速であった。
寛解例における Day 90 までの拒絶反応の再発率は Atgam（36%）と比べてサイモグロブリン（17%）の方が低かった。
治療後 1 年時点での全体の移植片生着率は 79%であった（サイモグロブリン群 83%及び Atgam 群 75%、p= 0.19）。
拒絶反応重症度の各カテゴリーにおいてサイモグロブリン群の方が移植片生着率は高かった。

安全性の結果
有害事象発現率は両群でほぼ同等であったが（サイモグロブリン群 14.6 件/例、Atgam 群 14.3 件/例）、投与量の制限又は投与中止を要するものではなかった。最も頻繁に報告された有害事象は発熱、悪寒及び白血球減少であった。感染合併症の発現率は両群で差がなかった（サイモグロブリン群 50%、Atgam 群 51%）。1 年間の追跡調査中に悪性腫瘍 6 例が報告された（各群 3 例ずつ）。治療後の感染症及び 1 年後時点での患者生存率及び移植片生着率（94%）は両群で同等であった。

結論
成人での腎移植後の急性移植片拒絶反応エピソードの治療において、サイモグロブリンは Atgam よりもより高い奏功率を示した。この免疫抑制効果の増大に伴う有害事象の増加はみられず、サイモグロブリンは移植医にとっての治療上の選択肢を広げるものである。

(5) 腎移植における拒絶反応治療試験- TRRT-02 (Alamartine, 1994, Transplant Proc)

試験の課題:	同種腎移植の際の初回急性細胞性拒絶反応の治療における OKT3 と抗胸腺細胞グロブリンの無作為化前向き比較試験
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Transplantation Proceedings, Vol 26, No 1 (February), 1994; pp 273-274
試験期間（年数）: 不明	**開発フェーズ:** 第 IV 相

目的:
ステロイド抵抗性の同種腎移植拒絶反応の治療におけるサイモグロブリンとオルソクローン（OKT3）の比較

試験方法:
本試験では、初回の拒絶反応を呈した腎移植レシピエント全例を検討した。全例に対して、3 剤併用免疫抑制療法（シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロン）の予防的投与を行った。急性拒絶反応が疑われた場合には、メチルプレドニゾロン 15 mg/kg を 2 回ボーラス投与した。ステロイドに対する明らかな反応がみられない場合は、移植片生検を行い、組織学的な迅速診断を行った。高度の急性細胞性拒絶反応の診断が得られた患者を OKT3 又はサイモグロブリンに無作為に割り付けた。生検で典型的な血管性拒絶反応がみられた患者は除外した。血管病変は予後不良であり、その違いは試験結果に影響を及ぼす可能性がある。
サイモグロブリン投与群は 32 例、OKT3 投与群は 27 例であった。透析期間、レシピエントの年齢、冷阻血時間、パネル反応性抗体、HLA-A、HLA-B 及び HLA-DR 不適合、再移植回数について、両群は同等であった。OKT3 投与患者での初回投与効果（first-dose effect）を最小限に抑えるために、27 例中 11 例に対して、初回静注の 1 時間前に、更にメチルプレドニゾロン 15 mg/kg を投与した。標準的な光学顕微鏡を用いて、全生検を再評価し、細胞性拒絶反応のグレード判定（1+、2+、3+）を行った。

患者数（計画時及び解析時）:
59 例: サイモグロブリン群 32 例及び OKT3 群 27 例

診断及び主要な組入れ基準:
初回移植片拒絶反応の患者。ステロイド抵抗性。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
サイモグロブリン（Mérieux）
投与量: 1.5 mg/kg/日、静脈内（IV）投与
ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:
10 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
Orthoclone-OKT3
投与量: 5 mg/日、IV 投与
ロット番号は文献中に記載なし。

評価基準:
拒絶反応の抑制及び臨床的耐薬性

有効性
- 腎機能: 投与前後の血清クレアチニン値
- 拒絶反応の総数
- 1 年及び 2 年時点での移植片生着率

安全性
有害事象

統計解析方法:
文献中に記載なし。

要約 - 結論:

結果
腎機能（血清クレアチニン値により評価）については治療前後で両群間に有意な差はなかった。治療後の拒絶反応の総数及び 3 ヵ月時点での移植片機能喪失について両群間で統計学的に有意な差はなかった。著者らは、両治療の有効性はほぼ同等であったが、Orthoclone-OKT3 の方がやや好ましい傾向がみられたと結論付けた。拒絶反応の抑制率については両群間で統計学的に有意な差はなかった。移植片生着率は、OKT3 群（1 年時点 93%、2 年時点 88%）の方がサイモグロブリン群（1 年時点 67%、2 年時点 63%）よりも良好であった。生命表法を用いた生着率でも OKT3 群の方がサイモグロブリン群よりも良好であった。

安全性
サイモグロブリン群での副作用発現率は Orthoclone-OKT3 群と同等であったが、重症度はより低かった。しかしサイモグロブリン群よりも Orthoclone-OKT3 群の方が感染症は少なかった。早期の副作用（発熱、血小板減少、白血球減少、ショックなど）は OKT3 群 18/27 例（67%）及び ATG 群 23/32 例（72%）、サイトメガロウイルス感染は OKT3 群 8/27 例（30%）及び ATG 群 14/32 例（44%）、ヘルペスウイルス感染は OKT3 群 1/27 例（4%）及び ATG 群 6/32 例（19%）、細菌感染症は ATG 群 1/32 例（4%）及び OKT3 群 9/27 例（28%）でみられた。感染症全体の発現率は OKT3 群 41%及び ATG 群 72%であった。

結論

サイモグロブリンと OKT3 はともに同種腎移植レシピエントでのステロイド抵抗性の急性細胞性拒絶反応の治療において有効であった。OKT3 の方が、感染症の頻度は少なく、移植片の生着率も良好であった。

(6) 腎移植における拒絶反応治療試験- TRRT-03 (Mariat, 1998, Transpl Int)

試験の課題:	腎移植レシピエントでのステロイド抵抗性の急性拒絶反応エピソードの治療において低用量 OKT3 を低用量サイモグロブリンと比較した無作為化前向き試験
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Transpl Int (1998) 11: 231-236
試験期間（年数）: 1992～1995 年	**開発フェーズ:** 第 IV 相

目的:
本試験の目的は、同種腎移植片レシピエントでの生検で確認された初回のステロイド抵抗性急性拒絶反応の治療における低用量サイモグロブリンと低用量 OKT3 の比較である。

試験方法:
本試験に 60 例を組み入れた。全例に同一の免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン及びプレドニゾロンからなる 3 剤併用療法）を予防的に投与した。生検で確認された拒絶反応の治療として、サイモグロブリン又は OKT3 を 10 日間投与した。
低用量の有効性を確認するために末梢 CD2 及び CD3 陽性細胞を測定した。治療前日及び治療後は隔日で血液検体を採取した。治療の目的は T 細胞数を 0%に抑制することとした。抗体治療の終了時点及び 45 日後に、総リンパ球及び CD3、CD4、CD8 リンパ球の絶対数を測定した。

患者数（計画時及び解析時）:
計 60 例（サイモグロブリン群 31 例及び OKT3 群 29 例）

診断及び主要な組入れ基準:
初回の移植片拒絶反応を呈し、高用量ステロイドに反応しない腎移植患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
サイモグロブリン（IMTIX, Pasteur Mérieux Connaught）
投与量: 体重 40 kg 未満の場合 25 mg/日、体重 40～75 kg の場合 50 mg/日、体重 75 kg 超の場合 75 mg/日。静脈内（IV）投与。
ロット番号は文献中に記載なし。.

治療期間:
10 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
OKT3（Orthoclone, Cilag）
投与量: 5 mg/日を 3 日間投与の後 2.5 mg/日を 7 日間投与。IV 投与。
ロット番号は文献中に記載なし。

評価基準:

有効性
- 拒絶反応エピソードの抑制、免疫抑制及び移植片機能

安全性
- 忍容性

統計解析方法:
早期（3 ヵ月以内）及び全体（最終追跡時点）の移植片機能不全、更なる急性拒絶反応エピソードの発現率及び移植片生着率については Kaplan-Meier 法を用いた。

要約 - 結論:

結果

有効性の結果
拒絶反応抑制率は両群で同等であったが、ATG 群の方が好ましい傾向がみられた。サイモグロブリン群と OKT3 群において、早期の移植片機能喪失は 3% vs. 10%、全体の移植片機能喪失は 13% vs. 21%、3 ヵ月後時点での再拒絶反応の発現率（生命表法）は 28% vs. 38%、1 年後時点での移植片生着率は 89% vs. 81%であった。
治療前のリンパ球及び CD3、CD4、CD8 リンパ球の絶対数は両群で同等であった。治療終了時点でのリンパ球サブセット数は ATG 群の方が低かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。治療終了後 45 日時点では、リンパ球数、CD3、CD4 及び CD8 細胞数のいずれも、OKT3 群よりも ATG 群で統計学的に有意に低かった。
治療終了時点及び終了後 45 日時点での移植片機能（血清クレアチニン値に基づく）は両群で同等であった。

安全性の結果
耐薬性は OKT3 群の方が不良であった。発熱は OKT3 群で ATG 群より多くみられたが（52% vs. 6%, *P*=0.001）、主に初回投与症候群（悪寒、頭痛、筋肉痛及び振戦を伴う）によるものであった。ATG 群及び OKT3 群でそれぞれ以下の有害事象がみられた: 22% vs. 17% 白血球・血小板減少、39% vs. 45% CMV 感染、 10% vs. 7% ヘルペスウイルス感染、6% vs. 10% 重度の細菌感染、4% vs. 7% 尿路感染、6% vs. 10% モノクローナル免疫グロブリン血症、0% vs. 7% 固形腫瘍。死亡例は ATG 群 3 例、OKT3 群 1 例であった。感染症及び悪性腫瘍の発現頻度は同等であった。ATG の方が末梢血リンパ球サブセット減少の程度はより顕著かつ長期間であった。

結論
ステロイド抵抗性急性拒絶反応の抑制において、低用量 ATG と低用量 OKT3 は同程度に有効であった。耐薬性は ATG の方が優れており、効力もより強く、長期間持続する免疫抑制を生じた。ATG 及び OKT3 ともに減量による有効性の低下はみられなかった。

(7) 腎移植における拒絶反応治療試験- TRRT-04 (Midtvedt, 2003, Clin Transplant)

試験の課題:	ステロイド抵抗性腎移植片拒絶反応における個別化 T 細胞モニタリングに基づくサイモグロブリン及び OKT3 の投与
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	Clin Transplant 2003: 17: 69-74
試験期間（年数）: 1996 年 5 月～1999 年 2 月	**開発フェーズ:** 第 IV 相

目的:

この前向き試験の主目的は、生検で確認されたステロイド抵抗性の急性拒絶反応を呈した腎移植レシピエントにおける抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）又は抗 CD3 モノクローナル抗体（OKT3）による個別化治療（連日の T リンパ球数のみに基づく）の可能性を検討することであった。副次的な目的は、有効性を損なわない範囲での低用量での安全性の確認であった

試験方法:

本試験は無作為化前向き単施設比較試験であった。急性拒絶反応の診断は当初臨床的に行った。患者を ATG 又は OKT3（ともに静脈内（IV）投与）に無作為に割り付けた。全例に対して、ベースラインとして 3 種併用免疫抑制療法（シクロスポリン(Neoral)、プレドニゾロン及びアザチオプリン）を移植当日から投与した。
免疫磁気法を用いて CD2 陽性 T 細胞数を計測した。モノクローナル及びポリクローナル抗 T 細胞抗体の治療経験に基づき、50 /mm^3 未満への減少が適切と判断した。投与前及び投与中の連日 10 日間、T 細胞数を測定し、投与量を調節した。
拒絶反応の抑制の定義は、腎機能の着実な改善（ATG 又は OKT3 投与終了時点での血清クレアチニン値が投与開始時点での血清クレアチニン値を下回った状態）とした。

患者数（計画時及び解析時）:

55 例: ATG 群 27 例、OKT3 群 28 例

診断及び主要な組入れ基準:

生検で確認されたステロイド抵抗性拒絶反応を呈する腎移植患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:

サイモグロブリン（SangStat, Lyon, France）
投与量: Day 1 は 2 mg/kg IV 投与とし、T 細胞数が 50 /mm^3 を超えて増加した場合のみ 1 mg/kg を連日再投与した。
ロット番号は文献中に記載なし。

治療期間:

10 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
OKT3（Murumonab CD3, Janssen-Cilag, Switzerland）
投与量: Day 1 は 5 mg とし、T 細胞数が 50 /mm^3 未満の間は 2.5 mg を連日再投与した。T 細胞数が 50 /mm^3 を超えて増加した場合は、5 mg を投与した。
ロット番号は文献中に記載なし。

評価基準:

有効性
拒絶反応の抑制及び T 細胞反応

安全性
感染症.

統計解析方法:
データは平均± SD で報告した。患者背景に関する治療群間の比較では Student 二標本検定（おおむね正規分布に従うデータ）、Wilcoxon 二標本検定（非正規分布のデータ）又は Fisher 直接確率検定（カテゴリカルデータ）を用いた。P <0.05 の場合に統計学的に有意と判定した。統計解析パッケージは SPSS PC+ version 6.0（SPSS PC+, Chicago, IL, USA）を用いた。

要約 - 結論:

結果

有効性の結果
患者背景及び拒絶反応の臨床的・組織学的重症度に関して両群間で差はみられなかった。
T 細胞モニタリングと抗体治療を行った 10 日間で 13 例（ATG=7 / OKT3=6）が透析を要した。2 移植片が抗体治療に反応せず、拒絶反応により機能喪失した（ATG=1 / OKT3=1）。抗体治療後 3 ヵ月以内に、26 件の生検で確認された再拒絶反応がみられた（ATG=12 / OKT3=14）。更に、急性拒絶反応による移植片機能喪失 2 件以外に、慢性拒絶反応による機能喪失が 3 件みられた（OKT3; n=2, 移植後 6 及び 8 ヵ月/ATG; n=1, 移植後 30 ヵ月）。
平均血清クレアチニン値（µmol/L [mg/dL]）は両群で同等であった（ATG/OKT3：拒絶反応前 157 ± 72 [1.77 ± 0.81]/151 ± 88 [1.71 ± 0.99]、抗体治療開始時点 308 ± 125 [3.48 ± 1.41]/ 330 ± 94 [3.73 ± 1.06]、抗体治療終了時点 254 ± 122 [2.87 ± 1.38]/ 246 ± 144 [2.78 ± 1.63]、追跡調査終了（平均 32 ヵ月）時点 166 ± 55 [1.88 ± 0.62] (n=24)/164 ± 57 [1.85 ± 0.64] (n=23)）。T 細胞数を 50 /mm^3 未満に抑制するための平均投与量は、ATG は 354 ± 151 mg（投与回数 2.3 回、範囲 1～4 回）、OKT3 は 32.5 ± 6.8 mg（投与回数 10 回）であった。

安全性の結果
抗リンパ球抗体治療の開始後 3 ヵ月間で、計 25 例で CMV 感染（OKT3 群 11 例、ATG 群 14 例、p=NS）がみられた。全例を試験組み入れ日から 2000 年末まで追跡調査した。

結論
個別化 T 細胞モニタリングに基づく ATG と OKT3 の投与量は、腎移植レシピエントでのステロイド抵抗性の急性拒絶反応エピソードの治療における「標準用量（standard set dose）」として安全かつ同等に有効である。「標準用量」での抗リンパ球抗体治療はレシピエントによっては不適切であり、他の患者では過剰な免疫抑制（over-immunosuppression）を生じる可能性がある。個別化 T 細胞モニタリングにより、両抗体の有効性を損なうことなく、減量を行うことが可能である。

(8) 腎移植における拒絶反応治療試験- TRRT-05 (本邦臨床研究)

試験の課題:	腎移植後のステロイド抵抗性急性拒絶反応に対する抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン）の有効性及び安全性を検討するオープンラベル多施設共同試験
試験責任医師名:	[redacted]
試験実施施設:	
公表文献（引用文献）:	なし
試験期間（年数）: 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 （実施中）	**開発フェーズ:** なし

目的:

生体又は献腎移植患者のステロイド抵抗性急性拒絶反応治療に対するサイモグロブリンの安全性及び有効性を検討する。

試験方法:

生体又は献腎移植後 3 ヵ月以内にステロイド抵抗性急性拒絶反応を発現した患者 10 例を対象とし、全例にサイモグロブリンを 1 日 1 回、体重 1 kg あたり 1.5 mg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈し 6 時間以上かけて点滴静注する。7～14 日連日投与し、投与終了 14 日後に血清クレアチニン値及び eGFR 値による有効性並びに安全性評価を、また投与終了 90 日後まで安全性及び生着、急性拒絶反応の再発並びに生存を評価する。

本剤の効果が認められないと判断された場合、あるいは継続が困難と判断した有害事象が発現した場合などは中止する。

効果安全性評価委員会は、検討会の要請に応じて、得られた安全性及び有効性データを検討し適切な提言を行う。

患者数（計画時及び解析時）:

試験期間に登録達成可能な症例数として 10 例を目標とする。

診断及び主要な組入れ基準:

腎移植後、3 ヵ月以内に急性拒絶反応を発現した患者

主要な選択基準：

a. 各医療機関の標準的なステロイドパルス療法（2 日間以上）により血清クレアチニン値の改善がみられない患者
b. 年齢 20 歳以上 65 歳以下の患者

主要な除外基準：

1. サイモグロブリンによる過敏症が知られている患者
2. 重度の感染症を合併している患者
3. ヒト免疫不全ウイルス 1 型、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体（PCR 法にて HCV RNA 陰性は除く）が陽性の患者
4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者

5.　慢性拒絶反応が認められている患者で、血清クレアチニン値>3 mg/dL の患者
6.　投与開始日（Day 1 投与前）に血小板数<100,000/mm^3 の患者
7.　複数臓器の移植患者（膵腎同時移植の場合は対象とできる）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号:
サイモグロブリン®（ジェンザイム・ジャパン株式会社）
投与量: 1 日 1 回、体重 1 kg あたり 1.5 mg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈し 6 時間以上かけて点滴静注する。7～14 日間連日投与する。
ロット番号: C9054NC

治療期間:
7～14 日間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号:
なし

評価基準:

有効性
- 投与終了 14 日後における血清クレアチニン値が投与前（Day 1 投与前）値よりも低い症例の割合
- 投与終了 14 日後における eGFR 値が投与前（Day 1 投与前）値を超える症例の割合
- 投与終了 90 日後までの生着率
- 投与終了 90 日後までの急性拒絶反応の再発率
- 投与終了 90 日後までの生存率

安全性
有害事象

統計解析方法:

要約 - 結論:

結果（20[redacted]年[redacted]月 31 日までの中間結果を示す）

有効性の結果
主要評価項目である「血清クレアチニン値による有効性評価」では、評価対象 5 例中 4 例が「有効」、1 例が「無効」であり、有効率は 80.0%であった。副次的評価項目である eGFR 値においても「有効」4 例、「無効」1 例であった。5 例全例で移植腎の生着及び患者の生存がみられ、急性拒絶反応の再発はみられなかった。

安全性の結果
安全性評価対象 7 例全例に合計 45 件の有害事象が発現した。最も頻度が高く発現した有害事象は、発熱、白血球数減少及びサイトメガロウイルス血症であり、それぞれ 7 例中 6 例（85.7%）に発現した。また、リンパ球数減少が 7 例中 4 例（57.1%）に発現した。

(9) 国内外の総説、ガイドライン、教科書等

1) Guidelines on Renal Transplantation; European Association of Urology, 2009

T 細胞性急性拒絶反応に対しては、メチルプレドニゾロン（500 mg～1g）を 3 日間静脈内投与するステロイドパルス療法を行う。無尿又は血清クレアチニン値の急激な上昇はステロイド抵抗性が示唆されるため、更にメチルプレドニゾロンの 3 日間パルス療法を行い、ベースラインで導入されている免疫抑制剤を再評価して適切化する。

重度の拒絶反応の場合、シクロスポリンからタクロリムスへの変更を考慮する。T 細胞減少作用を有する生物学的製剤である ALG 又は OKT3 は、重度のステロイド抵抗性の場合に用いる。これらの薬剤を使用する際には、他の免疫抑制剤を減量するか中止し、毎日 T 細胞モニタリングを行い、薬剤の量を必要最小量とする。免疫抑制剤を増量する前や、特に T 細胞減少作用を有する製剤の使用の前には、過剰な免疫抑制によるリスクを考慮した上で移植片の予後を評価することが重要である。患者には適切に説明する必要がある。

推奨：推奨レベル B*

- ステロイドパルス療法が推奨される。
- 重度又はステロイド抵抗性拒絶反応には、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又は T 細胞減少作用を有する製剤の使用等）を考慮することを推奨する。

* based on well-conducted clinical studies, but without randomized clinical trials

2) KDIGO clinical practice guideline for the care or kidney transplant recipients; The American Society of Transplant Surgeons, 2009

急性細胞性拒絶反応に対しては、ステロイド療法が最もよく行われており第一選択である。ほとんどの患者はステロイドに反応するが、その用量及び投与期間は無作為化比較試験で明確にされていない。ソルメドロール 250～500 mg/日を 3 日間静注して治療開始するのが最も一般的である。

抗 T 細胞抗体製剤（OKT-3、ATG 又は ALG）は、ステロイドよりも腎機能の回復や移植腎廃絶の阻止に有効である。体系的レビューの結果、抗体製剤による治療はより有害作用を引き起こすが、ステロイドに比べて抗体製剤による治療がリスクを上回るかは不明である。Banff グレード IIA 又は IIB の拒絶反応に対する最初の治療として、抗体製剤とステロイドを比較した無作為化比較試験はない。

ステロイド抵抗性又は T 細胞性拒絶反応に対し、ポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体製剤が反応することが試験によって示唆されている。また、拒絶反応後の維持免疫抑制剤にミコフェノール酸モフェチルを追加することやアザチオプリンをミコフェノール酸モフェチルに変更することも拒絶反応再発抑制に寄与するであろう。

また抗 T 細胞抗体製剤（OKT3、ATG、ALG）は、ステロイドで治療できなかった場合や再発時に使用できる。その場合は一般的にリスクよりもベネフィットが上回る。OKT3 と ATG 又は ALG を比較したほとんどの試験では、統計学的に有効性の差を示す十分な検出力はなかった。ステロイド抵抗性拒絶反応又は拒絶反応の再発にリンパ球減少作用を有する抗体製剤又は OKT3 が反応しない場合は、拒絶反応以外の、移植片機能不全の他の原因を除外するために、腎生検実施を考慮するべきである。

推奨：

- 急性細胞性拒絶反応の最初の治療にはコルチコステロイドを推奨する（1D**）
- 拒絶反応歴がありステロイドで治療していない患者にはプレドニゾン追加又はプレドニゾン維持療法に戻すことを提案する（2D）
- コルチコステロイドに反応しない場合又は細胞性拒絶反応の再発時では、リンパ球減少作用を有する抗体製剤又は OKT3 を使用することを提案する（2C）

**	Grade	Grade for quality of evidence
	Level 1: We recommend	A: High
	Level 2: We suggest	B: Moderate
		C: Low
		D: Very low

3) Systematic Review; Webster, 2006

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）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）、ENBASE（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。抽出された21試験（49報、総症例数1387例）の結果を表2.7.6.1に示す。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）。

表 2.7.6.1　Summary relative effects of muromonab-CD3 to other antibody for treatment of resistant rejection, within 12 months of treatment

			Relative risk	heterogeneity	
Outcome	Trials	participants	95% confidence interval [a]	P 値 [b]	I^2%
急性拒絶反応治療の失敗	3	136	1.32 (0.33, 5.28)	0.35	5.4
急性拒絶反応の再発	3	175	0.99 (0.61, 1.59)	0.17	42.9
移植片喪失（死亡による打ち切り）	3	136	1.80 (0.29, 11.12)	0.17	43.6
移植片喪失（機能した移植片を有する死亡を含む）	3	136	1.08 (0.38, 3.10)	0.26	26.3
死亡	3	175	0.39 (0.09, 1.65)	0.98	0
感染症により死亡	2	76	0.68 (0.17, 2.65)	0.77	0
サイトメガロウイルス感染	3	175	0.88 (0.60, 1.28)	0.51	0
悪性腫瘍	2	115	2.09 (0.28, 15.66)	0.40	0
投与後の発熱、悪寒及び倦怠感	2	81	3.21 (1.34, 7.70)	-	-
血清クレアチニン値	3	120	10.04 (-16.68, 36.77)	0.35	4.6

a Relative risk values of < 1 and WMD < 0 favour treatment with muromonab-CD3

b P value for Cochran $Q\chi^2$ test for heterogeneity.

4) Antithymocyte globulin use for treatment of biopsy confirmed acute rejection is associated with prolonged renal allograft survival, Kainz et al, 2009

オーストリアの透析・移植レジスタ OEDTR（The Austrian dialysis and transplant registry OEDTR（Österreichisches Dialyse und Transplant Register））を用い、1990 年 1 月から 2005 年 12 月までの腎移植患者 2,567 例、延べ 2,898 回の移植データより、生検にて急性拒絶反応が確認され ATG 又は OKT3 で治療された合計 399 例のデータを分析した。

ATG 群 368 例と OKT3 群 31 例の人口統計学的特性では、ドナー年齢（ATG：平均 44.9 歳、OKT3：平均 39.3 歳、p=0.045）及び 1 種あるいは 4 種の薬剤を投与されたレシピエントの動脈圧（薬剤 1 種；ATG：平均 99、OKT3：平均 110、p=0.019、薬剤 4 種；ATG：平均 103、OKT3：平均 130、p=0.004）以外に有意な差はなかった。また、ATG 群の 270 例（73%）及び OKT3 群の 23 例（74%）では投与前にステロイドパルス療法を受けていた。

移植片の機能喪失時期（死亡による打ち切りを含む）は、ATG 群で OKT3 群よりも長く、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）（図 2.7.6.1）。また、生着期間の中央値は OKT3 群で 4.6 年、ATG 群で 9.5 年（p=0.004）であった。

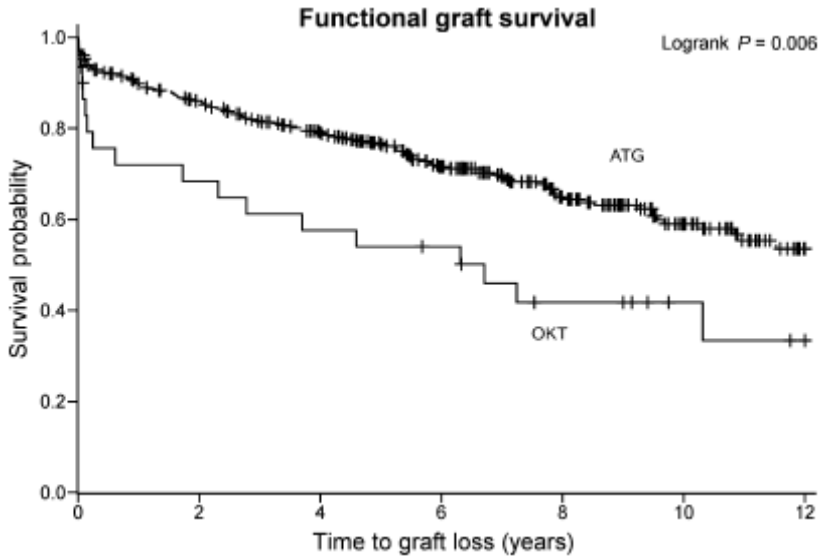


図 2.7.6.1　移植片の機能喪失時期

一方、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。

5) Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) – 25 years and New Frontiers in Solid Organ Transplantation and Haematology, Gaber et al, 2010

3. History of rATG in Solid Organ Transplantation (SOT)

3.1 Treatment of Acute Rejection

最初の多施設共同無作為化二重盲検比較試験は、Gaber らにより実施されたサイモグロブリンと Atgam の比較試験であった（本申請資料中の TRRT-01 試験）。このピボタル試験の結果は 1998 年の米国における承認を裏付けている。

また、サイモグロブリンと OKT3 の単施設無作為化比較試験が、ステロイド抵抗性急性拒絶反応患者を対象として実施された（本申請資料中の TRRT-02 試験）。その他のオープン試験 3 試験も腎移植後の急性拒絶反応に対して有効であったことが示されている。過剰な免疫抑制と感染症が懸念されたが、サイモグロブリンの 2.5～5 mg/kg/日の 10～14 日間投与を行った試験もある。その後に米国のコンパッショネートユースの結果が得られ、その結果では平均 1.5 mg/kg/日 9 日間投与は他療法に抵抗性の急性拒絶反応に対し極めて有効（85%）であったことが報告されている。投与 3 ヵ月後で 90%の症例では感染症の合併はみられなかった。

臨床試験ではサイモグロブリンの急性拒絶反応に対する有効性が証明されており、他の抗体製剤と比較して有意な有効性と忍容性を示した試験もある。感染症に対するより入念な注意喚起と（米国からみた）海外における幅広い臨床使用経験が適応拡大の道を広げた。