

- T, et al. Steroid-free living donor liver transplantation for HCV—a multicenter prospective cohort study in Japan. : Clin Transplant. 2012 Nov-Dec;26(6):857-67.
- 10) Lupo L, Panzara P, Tandoi F, et al Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. :Transplantation 2008;86: 925-931.
- 11) Lladó L, Fabregat J, Castellote J, et al. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation: results of a prospective randomized study. : Liver Transpl. 2008 Dec;14(12):1752-60.
- 12) Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. :Clin Transplant 2009: 23: 904-913.
- 13) Cantarovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. :Transplantation 2002;73:1169-1172.
- 14) Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. :Transplantation 2011;91: 1254-1260.
- 15) Martín-Mateos RM, Graus J, Albillos A, et al. Initial immunosuppression with or without basiliximab: a comparative study. :Transplant Proc. 44(9),2570-2,2012
- 16) Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Efficacy of minimal dosage of calcineurin inhibitor for living donor liver transplant recipients with preoperative renal dysfunction.
- 17) Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):508-11.
- 18) Spada M, Petz W, Bertani A, et al. Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. : Am. J. Transplant. 6(8), 1913-1921,
- 19) Gras JM, Gerkens S, Beguin C, et

- al. Steroid-free,  
tacrolimus-basiliximab  
immunosuppression in pediatric  
liver transplantation: clinical  
and pharmacoeconomic study in 50  
children. :Liver Transpl. 2008  
Apr;14(4):469-77
- 20) Clinical Guidelines For  
Transplant Medications (BC  
TRANSPLANT: British Columbia 州  
のガイドライン)
- 21) Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D,  
et al. Improved treatment  
response with basiliximab  
immunoprophylaxis after liver  
transplantation: results from a  
double-blind randomized  
placebo-controlled trial. :  
Liver Transpl.  
8(2), 132-142, 2002
- 22) Ganschow R, Grabhorn E, Schulz  
A, et al. Long-term results of  
basiliximab induction  
immunosuppression in pediatric  
liver transplant  
recipients. :Pediatr  
Transplant.  
2005 Dec;9(6):741-5.
- 23) シムレクト静脈注用 20mg, 10mg 医  
薬品インタビューフォーム (ノバ  
ルティスファーマ)

### ③リツキサン

一般名：

和名：リツキシマブ（遺伝子組換え）

洋名：Rituximab (genetical  
recombination)

製品名：

リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL

製造販売業者名及び連絡先：

中外製薬株式会社（ロッシュ、Roche）  
東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
日本橋三井タワー  
TEL 03-3281-6611

全薬工業株式会社

〒112-8650 東京都文京区大塚  
5丁目 6-15

TEL 03-3946-1111

FAX 03-3946-1130

背景：

リツキサンは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫などの治療薬として承認されている薬剤であるが、血液型不適合の腎臓、肝臓移植や移植後において B 細胞の活性化、抗体産生の抑制を目的として導入免疫抑制の一部として使用され、ドナー特異的抗 HLA 抗体が陽性化し、抗体関連拒絶反応の発症するリスクの高い小腸単独移植においては血液型適合あるいは一致の通常の小腸移植においても使用されている薬剤である。

薬理作用・作用機序：

モノクローナル抗体薬の 1 つで、がん細胞を標的として結びつく様、遺伝子工学的に設計された抗体である。

リツキサンの主成分は、リツキシマブ (rituximab) で B リンパ球上に発現する D20 というタンパク質 (マーカー) を標的 (ターゲット) とし、この CD20 へ結合する。リツキシマブと結合したリンパ腫細胞に対して、免疫反応が発生し、マクロファージがリンパ腫を異物として認識し、食食破壊する。

B 前駆細胞が抗体を産生する B 細胞へ分化することを抑制し、ドナー、移植片に対する抗体の産生を抑制する。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (抗体関連型拒絶反応の抑制)

ステロイド抵抗性、難治性拒絶反応、抗体関連拒絶反応の治療

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (抗体関連型拒絶反応の抑制)

初回移植、抗 HLA 抗体陰性例では、

1) リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $150\text{mg}/\text{m}^2$  を小腸移植後 1 日目 (Day 1) に 1 回点滴静注する。

再移植、抗 HLA 抗体陽性例では、1 回量  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を点滴静注する。

2) 小腸移植後のステロイド抵抗性を示す難治性拒絶反応、抗体関連拒絶反応

の治療においては、1回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を通常1回、効果が十分でない場合には1週間間隔で、計4回まで投与を追加する。

場合により bortezomib などのプロテアソーム阻害剤による治療後、ドナー特異的抗体の陰性化を得た後に投与を行う。

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。初回投与時は、最初の30～60分は25～50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30～60分毎に25～100mg/時ずつ上げて(最大400mg/時)投与する。

Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行い、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。

例：アセトアミノフェン（ピリナジン<sup>®</sup>、カロナール<sup>®</sup>など）500mg（10 mg/kg）  
ヒドロキシジン塩酸塩注射液（アタラックス P<sup>®</sup>）50 mg（1.0 mg/kg）  
静注  
メトクロプラミド（プリンペラン<sup>®</sup>）  
嘔気時 屯用 10mg

#### 承認、適応に関する情報：

##### 国内薬事承認の状況：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

(適応外の場合) 薬事承認されている適応等：

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群
5. イブルツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

##### FDA (米国) での薬事承認の状況：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

##### EMA 承認あるいは CE マーク取得の有無 (欧州での薬事承認) の状況：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

#### 安全性情報：

##### 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明): 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある。
- 2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)
- 3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)
- 5) 皮膚粘膜症状(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

- 6) 汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症(頻度不明注))、血小板減少(5%未満)
- 7) 感染症(頻度不明):細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。
- 8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)
- 10) 心障害(頻度不明)
- 11) 腎障害(頻度不明)
- 12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)
- 13) 血圧下降(頻度不明)
- 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明):可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

#### 文献情報:

1. Egawa H, Ohmori K, Haga H, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:579-88.
2. リツキサン添付文書
3. Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1959-61.
4. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008; 47: 143-52.
5. 江川裕人 日本に置ける ABO 血液型不適合肝移植の統計 2011 高橋公太/田中紘 一編 日本 ABO 血液型不適合移植研究会 16-20 : 2012
6. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. *Am J Transplant*
7. Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant* 2012; 12: 3047-60.
8. Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, et al. Induction immunosuppression with thymoglobulin and rituximab in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1290-3.
9. Trevizol AP, David AI, Dias ER, et al. Intestinal and multivisceral

transplantation

immunosuppression

protocols--literature review.

Transplant Proc 2012; 44: 2445-8.

10. Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, et al. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. Transplantation 2006; 81: 1743-6.

## ⑥ プログラフ、グラセプター

### 一般名：

和名：タクロリムス水和物、タクロリムス水和物徐放性カプセル

洋名：Tacrolimus Hydrate

### 製品名：

プログラフ®カプセル 0.5 mg

プログラフ®カプセル 1 mg

プログラフ®カプセル 5 mg

プログラフ®顆粒 0.2mg

プログラフ®顆粒 1mg

プログラフ®注射液 5 mg

グラセプター®カプセル 0.5 mg

グラセプター®カプセル 1 mg

グラセプター®カプセル 5 mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町 2-3-11

代表電話：03-3244-3000

### 背景、概要：

1984年、藤沢薬品工業（現アステラス製薬）の研究により筑波山の土壌細菌（ストレプトマイセス・ツクバエンシス）より分離された。23員環マクロライド・マクロラクタム構造を持つ。

1993年5月に肝臓移植時の拒絶反応抑制剤として認可され、後に腎臓、肺、骨髄などの移植に用いられた。さらにアトピー性皮膚炎、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎へも適応が拡大された。

### 作用機序：

タクロリムスは細胞内でまず FKBP (FK506 binding protein) と複合体を形成し、これがさらにカルシニューリンに結合する。そしてその NFAT 脱リン酸化反応を阻害することにより、IL-2 に代表される種々のサイトカインの発現を抑制する。これにより、細胞傷害性 T 細胞の分化増殖を抑制、細胞性免疫・体液性免疫の両方を抑制する。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

（注射液）タクロリムスとして1回 0.05 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服あるいは経腸投与可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

（経口、経腸）タクロリムスとして1回 0.15mg/kg を1日2回経口（経腸）投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に

血中濃度測定を行い調整することが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意する。

(至適トラフレベル) プロトコルにより異なるが、サイモグロブリンなどを導入免疫抑制に使用した場合、移植後 3 ヶ月以内は 10~15 ng/ml、3 ヶ月以降は 5~10 ng/ml を目標に維持する。

#### 承認、適応に関する情報：

##### 国内薬事承認の状況：

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応あり

##### FDA (米国) での薬事承認の状況：

1994 年 4 月承認

##### EMA 承認あるいは CE マーク取得の有無 (欧州での薬事承認) の状況：

欧州での発売が EU 発足前で各国ごとに承認を受けた。

最初は UK の 1994 年 6 月承認

グラセプターは欧州では商品名アドバグラフで承認

#### 安全性情報：

##### 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者
3. カリウム保持性利尿剤投与中の患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

##### 重大な副作用

- 1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全 (0.1~5%未満)、ネフロゼ

症候群 (0.1 %未満)

- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害 (ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1~5%未満)
- 3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害 (0.1~5%未満)
- 4) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (0.1~5%未満)
- 5) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (0.1~5%未満)
- 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 0.1~5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆 (いずれも頻度不明)
- 7) イレウス：イレウス (0.1~5%未満)
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明)
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 0.1~5%未満)
- 10) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) の発現又は増悪。B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化。
- 11) 進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)
- 12) BK ウイルス腎症：BK ウイルス腎症 (頻



度不明)

- 1 3) リンパ腫等の悪性腫瘍: Epstein - Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1 ~5%未満) (初期症状: 発熱、リンパ節腫大等)
- 1 4) 膵炎: 膵炎 (0.1~5%未満)
- 1 5) 糖尿病、高血糖: 糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1~5%未満)、高血糖 (15 % 以上)
- 1 6) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$  - GTP、Al - P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

文献情報:

1. Intestinal transplantation with alemtuzumab (Campath-1H) induction for adult patients. Nishida S et al: Transplant Proc. 2006; 38(6):1747-9
2. Results of intestinal and multivisceral transplantation in adult patients: Italian experience. Lauro A et al: Transplant Proc. 2006; 38(6): 1696-8
3. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Reyes J et al: Am J Transplant. 2005; 5(6) :1430-6
4. Immunosuppressant strategies for intestinal transplantation: a review of tolerogenic regimen. Flynn B et al: Prog Transplant. 2005; 15(1):60-4
5. Intestinal and multivisceral transplantation. Moon JI et al: Yonsei Med J 2004Dec31; 45(6) 1101-6
6. Advances in small-intestine transplantation. Langnas AN: Transplantation. 2004; 15(77):S75-8
7. Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. Schubert M et al: Am J Transplant. 2004;4(5):767-73
8. Immunosuppression following intestinal transplantation. Mueller AR et al: Transplant Proc. 2004; 36(2): 325-8
9. The current status and future outlook of intestinal transplantation. Abu-Elmagd K et al: Minerva Chir. 2002; 57(5):543-60
10. Pediatric intestinal transplantation: historical notes, principles and controversies. Reyes J et al: Transplant. 2002;6(3):193-207
11. Protective effects of ex vivo graft radiation and tacrolimus

- on syngenic transplanted rat small bowel motility. Schwarz NT et al: *Surgery*. 2002; 131(4): 413-23
12. Inerstinal and multivsceral transplantation. Kato T et al *World J Surg*. 2002; 26(2):226-37
  13. Complete freedom from rejection after intestinal transplantation using a new tolerogenic protocol combined with low immnosurpression. Pirenne J et al: *Transplantation*. 2002; 73(6): 966-8
  14. Intestinal transplantation. Experience in the United States. Thompson JS *Eur J Pediatr Surg*. 1999; 9(4): 271-3
  15. Intestinal transplantation in children: preliminary experience in Paris. Goulet P et al: *JPEN* 1999; 23 (5suppl) S121-5
  16. Up-to-date evolution of small bowel transplantation in children with intestinal failure. Jan D et al: *J Pediatr Surg*. 1999;34(5):841-3
  17. Current status of intestinal transplantation in children. Reyes J et al *J Pediatr Surg*. 1998;33(2):243-54
  18. Clinical intestinal transplantation at University of Pittsburg:an update. Todo S et al: *Nipponn Geka Gakkai Zassi*. 1996;97(11)1003-9
  19. Current results of intestinal transplantation. The International Intestinal Transplant Registry. Grant D: *Lancet*. 1996;347(9018):1801-3
  20. Clinical intestinal transplantation. Furukawa H et al : *Clin Nutr*. 1996;15(2):45-52
  21. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. Todo S et al: *Ann Surg*. 1995;222(3):270-80
  22. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceral transplanation:rejection and infection rates in 40 recipients during the early postoperative period. Zanfi C el al: *Transplant Proc*. 2010;42(1):35-8
  23. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation:a comaprison of two different induction protocols:daclizumab vs. alemtuzumab. Kimura T et al *Clin Transplant*. 2009;23(3):420-5
  24. Current perspectives on

- pediatric intestinal  
transplantation. Mazariegos GV  
et al : Curr Gastroenterol  
Rep.2009 ;11(3) :226-33
25. Intestinal  
transplantation :evolution in  
immunosurpression protocols.  
Pirenne J et al : Curr Opin Organ  
Transplant.2009 ;14(3) :250-5
26. Rejection episodes and 3-year  
graft survival inder sirolimus  
and tacrolimus treatment after  
adult intestinal  
transplantation. Lauro A et al  
Transplant  
Proc.2007;39(5):1629-31
27. Intestinal transplantation.  
Yandza T et al : Gastroenterol  
Clin Biol.2007 ;31(5) :469-79
28. Intestinal and multivisceral  
transplantation :future  
perspectives. Selvaggi G et al :  
Front Biosci.2007 ;12 :4742-54
29. Small intestine transplantation  
today. Braun F et al  
Langenbecks Arch  
Surg.2007 ;392(3) :227-38

## ⑦ネオオーラル、サンディミュン

一般名：

和名： シクロスポリン

洋名： Cyclosporin

製品名：

ネオオーラル®カプセル 10mg

ネオオーラル®カプセル 25 mg

ネオオーラル®カプセル 50 mg

ネオオーラル®内用液 10%

サンディミュン®点滴静注用 250 mg

製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布

4丁目17番30号

TEL：03-3797-8000（代表）、

FAX：03-3486-6567

背景、概要：

スイスのサンド社（現ノバルティス）により、ノルウェーの土壤に含まれていた *Tolypocladium inflatum* から開発された。

T リンパ球によるインターロイキン 2,4,5,13 やインターフェロン $\gamma$ などのサイトカイン転写を特異的かつ可逆的に抑制し、ひいてはサイトカイン産生と遊離を抑制する。これはカルシニューリンによる細胞内情報伝達阻害による。臓器移植による拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用される。

副作用として、腎機能障害、高血圧、多毛、シクロスポリン歯肉増殖症などがあ

る。臓器移植された患者が出産する例も報告されており、シクロホスファミドやメトトレキサートなどに比べ、生殖細胞への影響が少ない。

日本においても、「サンディミュン」の製品名で 1986 年に発売され、移植や自己免疫疾患にも臨床応用されてきたが、2000 年 5 月に、より安定した吸収(血中濃度)と確実な効果を得るために開発された、「サンディミュン」の新しい製剤「ネオオーラル」が発売された。「ネオオーラル」は、臓器移植(腎、肝、心、肺および脾)における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制、さらにベーチェット病、尋常性乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎などの自己免疫疾患の治療薬として広い領域に使用されており、世界でも 100 カ国以上で承認されている。

作用機序：

シクロスポリンは主として T 細胞（ヘルパー T 細胞）によるインターロイキン-2 (IL-2) などのサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。この産生阻害は本剤が細胞内結合蛋白であるシクロフィリンと複合体を形成し、T 細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、その活性化を阻害することによる（カルシニューリンインヒビター）。その結果、IL-2 遺伝子などの転写因子 NFAT の脱リン酸化による核内移行が阻害され、IL-2 などのサイトカインの産生が抑制される。

サンディミュン<sup>®</sup>は疎水性であるため、消化液の中では大きな油滴となり、吸収には胆汁酸による乳化が必要であり、食事の内容やタイミング、胆汁酸分泌量による影響から、吸収にはバラツキを認める。ネオーラルは oil in water 型マイクロエマルジョンとなるよう界面活性剤などを配合し、吸収を安定化した製剤である。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

（注射液）移植1日前からシクロスポリンとして1日量4～6 mg/kgを投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

（内服、経腸）シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口（経腸）投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値（trough level）の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応あり

（2012年8月20日 適応追加）

FDA（米国）での薬事承認の状況：

EMA 承認あるいは CE マーク取得の有無（欧州での薬事承認）の状況：

安全性情報：

禁忌

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦
3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者
4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者

重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）
- 2) 腎障害（5%以上）
- 3) 肝障害、肝不全（1%～5%未満）
- 4) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害（1%未満）
- 5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎、C型肝炎の悪化（1%～5%未満）
- 6) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
- 7) BKウイルス腎症（頻度不明）
- 8) 急性膵炎：急性膵炎（1%未満）
- 9) 血栓性微小血管障害（1%未満）
- 10) 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）
- 11) 横紋筋融解症（1%未満）

- 12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、  
悪性腫瘍（特に皮膚）（1%未満）

## ⑧セルセプト

一般名：

和名：ミコフェノール酸 モフェチル

洋名：Mycophenolate Mofetil

製品名：

セルセプト<sup>®</sup>カプセル 250

製造販売業者名及び連絡先：

中外製薬株式会社（ロッシュ、Roche）

東京都中央区日本橋室町 2-1-1

日本橋三井タワー

03-3281-6611

背景、概要

ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil) は、免疫抑制剤のひとつ。細胞の核酸（プリン体）合成を阻害する代謝拮抗薬に属する。ミコフェノール酸は1896年にPenicillium属の発酵生産物の一つとして発見され、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫抑制作用を持つことが明らかにされてきた。米国シンテックス社はミコフェノール酸体内動態を改善する目的で、プロドラッグであるミコフェノール酸モフェチル RS-61443 を開発した。ミコフェノール酸モフェチルの2-モルフォリノエチルエステルは体内で加水分解され、ミコフェノール酸へと変じ作用をあらわす。

作用機序：

生体内でのプリン代謝は de novo 系と salvage 系の二系統の生合成経路が存在

することが知られており、ミコフェノール酸は de novo 系律速酵素であるイノシンモノホスフェイト合成酵素を可逆的かつ特異的に阻害する。リンパ球でのプリン代謝は de novo 系生合成に強く依存している為に、ミコフェノール酸の作用により細胞のグアノシンヌクレオシドプールが枯渇することで、活性化 T リンパ球および B リンパ球に対して代謝抑制効果が強く現れる。グアノシンヌクレオシドプールの枯渇は DNA 合成を抑制するため、リンパ球は細胞周期の細胞分裂期である G1 期から S 期で増殖を停止する。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

成人にはミコフェノール酸モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。1日3,000mgを上限とする。

小児には通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回300～600mg/m<sup>2</sup>を1日2回12時間毎に食後経口投与する。1日2,000mgを上限とする。

本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、年齢、症状により適宜増減し、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植における拒絶反応の抑制の適

応なし

(適応外の場合) 薬事承認されている適応等:

腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)(1999年9月)

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植(2000年)、心移植、肝移植、肺移植(2003年1月)、膵移植(2005年2月)

FDA(米国)での薬事承認の状況:

腎移植:1995年5月に承認

心移植:1998年10月承認

肝移植:2000年7月承認

EMEA承認あるいはCEマーク取得の有無(欧州での薬事承認)の状況:

腎移植:1996年2月に承認

心移植:1999年2月に承認

肝移植:2000年11月承認

安全性情報:

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植:承認時までの試験 281例において、副作用は、20例(7.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少 98件(34.9%)、高尿酸血症 59件(21.0%)、白血球減少 52件(18.5%)等であった。

製造販売後の調査 867例において、副作用は、48例(5.5%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 17件、下痢 117件(13.5%)、白血球減少 70件(8.1%)等であった。

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25例中 16例(64.0%)で

30件の副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症 9件、サイトメガロウイルス感染 4件、下痢 3件等であった。

(小児における用法・用量追加時)心移植、肝移植、肺移植、膵移植:国内における臨床試験成績は得られていない。

重大な副作用

1)感染症(頻度不明):免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノルカジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍などの発症。B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。

2)進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

3)BKウイルス腎症(頻度不明)

4)汎血球減少(0.5%)、好中球減少(0.3%)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(12.5%)、血小板減少(1.6%)、貧血(7.1%)、赤芽球癆(頻度不明)

5)悪性リンパ腫(0.1%)、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)(以上0.5%)

6)消化管潰瘍(1.4%)、消化管出血(0.2%)、消化管穿孔(0.1%)、イレウス(0.4%):

7)重度の下痢(頻度不明)



- 8) アシドーシス、低酸素症(以上頻度不明)、糖尿病(0.4%)、脱水症(0.2%)
- 9) 血栓症(0.3%)
- 10) 重度の腎障害(頻度不明)
- 11) 心不全(0.3%)、狭心症(0.1%)、心停止(頻度不明)、不整脈(期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)(0.2%)、肺高血圧症、心嚢液貯留(以上頻度不明)
- 12) 肝機能障害(2.0%)、黄疸(0.1%)
- 13) 肺水腫(0.1%)、無呼吸、気胸(以上頻度不明)
- 14) 痙攣(0.2%)、錯乱、幻覚、精神病(以上頻度不明)
- 15) アレルギー反応(頻度不明)、難聴(0.1%)

文献情報：

Intestine and multivisceral  
transplantation in the United  
States: a report of 20-year  
national registry data (1990-2009).  
Cai J. Clin Transpl.  
2009;83-101.

## ⑩サーティカン

### 一般名：

和名： エベロリムス

洋名： Everolimus

### 製品名：

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.25mg

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.5mg

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.75mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布

4丁目17番30号

TEL：03-3797-8000（代表）、

FAX：03-3486-6567

### 背景、概要：

エベロリムス(Everolimus)は、免疫抑制剤・抗癌剤のひとつ。開発コード名 RAD-001, 免疫抑制剤としては商品名 サーチィカン<sup>®</sup>(悪性腫瘍治療薬としては商品名 アフィニトール<sup>®</sup>)として、ノバルティス社から製造・発売されている。シロリムス(ラパマイシン)の誘導体であり、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤として作用する。日本での適応症は心臓移植後の拒絶反応抑制や腎細胞癌や腓神経内分泌腫瘍など。海外でも同様にエベロリムスは、免疫抑制剤としてのみならず腎細胞癌治療薬などとして承認されている。また乳癌、悪性リンパ腫、胃癌に対する臨床試験が進められている。小腸移植は、不可逆的腸管不全症例に対

する最終的治療として実施される。高率に発症する急性拒絶反応や重症感染症などの問題点があるものの、それらを改善、制御し、成績向上が得られてきた。しかしながら、現在でも克服できていない問題があり、腎機能障害、慢性拒絶反応はその範疇に入る。

腎機能に関しては、移植前より脱水、結石などにより、すでに腎機能障害を呈している症例が多く、さらに移植後に様々な理由から腎機能は悪化することが多い。免疫抑制の維持に用いられるカルシニューリン阻害剤(タクロリムス、シクロスポリン)投与も腎機能障害悪化の要因として知られている。小腸移植においては、急性拒絶反応の予防のため、他の臓器移植よりも高いトラフ値を長期継続するため、腎機能障害の誘因となる<sup>1)</sup>。海外では、ammalian target of rapamycin(mTOR)阻害剤であるシロリムス(商品名 Rapamune、国内未承認)を投与し、カルシニューリン阻害剤の減量、休薬を行ってきた実績がある<sup>2)</sup>。

慢性拒絶反応の確診・疑診症例に対しても、シロリムスの細胞増殖阻止作用に期待し、投与されている<sup>3)</sup>。

### 作用機序：

エベロリムスは他の mTOR 阻害剤と同様に FKBP-12(FK-506 binding protein-12)と複合体を形成し、mTOR(mammalian target of rapamycin)への結合により細胞内での信号伝達を阻害する。ただしエベロリムスは mTORC1 にのみ選択的作用し、mTORC2 には影響しない。mTORC1 のネガティブフィードバックは AKT キナー

ぜを活性化し、かつ mTORC2 を阻害しないためポジティブフィードバックがおこり AKT を活性化する。この AKT の活性化はある種の細胞をアポトーシスへ導く。T および B リンパ球を抑制し、移植臓器への拒絶反応を抑制する。また平滑筋の増殖抑制により、冠動脈ステントの再狭窄を抑制する。腎細胞癌や乳癌における細胞増殖シグナルや血管発育シグナルの中継する mTOR を阻害することによって、抗癌剤として処方されている。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応ない

（適応外の場合）薬事承認されている適応等

心移植、腎移植における拒絶反応の抑制

心移植(2007年1月承認)、腎移植(2011年12月承認)

FDA（米国）での薬事承認の状況

腎移植(2010年4月承認)、肝移植(2013年2月承認)後の成人患者における拒絶反応の抑制

EMA 承認あるいは CE マーク取得の有無（欧州での薬事承認）の状況

心移植および腎移植(2003年7月承認)、肝移植(2012年11月承認)における拒絶反応の抑制（スウェーデン）

心移植および腎移植(2004年2月承認)肝移植(2012年10月承認)における拒絶反応の抑制（ドイツ）

心移植および腎移植(2004年4月承認)肝移植(2013年2月承認)における拒絶反応の抑制（フランス）

（この他世界 90 カ国以上で承認されている）

安全性情報：

禁忌

- ・重篤な感染症、心肺疾患
- ・本剤の成分またはシロリムスに対し過敏症の既往歴のある患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- ・重篤な感染症

重大な副作用

- 1) 悪性腫瘍(2.5%)：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)
- 2) 腎障害(12.9%)
- 3) 移植腎血栓症(頻度不明)
- 4) 感染症(44.6%)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹、腎盂腎炎等)、B 型肝炎ウイルスの再活性化、C 型肝炎の悪化

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)</li> <li>6) BK ウイルス腎症 (0.1%)</li> <li>7) 血栓性微小血管障害 (0.8%)</li> <li>8) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.3%)</li> <li>9) 肺胞蛋白症 (0.1%)</li> <li>10) 心嚢液貯留 (9.9%:心移植患者での頻度)</li> <li>11) 高血糖 (0.9%)、糖尿病の発症 (1.4%)<br/>又は増悪 (頻度不明)</li> <li>12) 肺塞栓症 (0.1%未満)、深部静脈血栓症<br/>0.2%)</li> <li>13) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>4. Eisen HJ, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. The New England Journal of Medicine 2003; 349: 847-858.</li> <li>5. エベロリムス添付文書</li> <li>6. エベロリムス総合製品情報概要</li> <li>7. エベロリムス市販直後の副作用集計</li> </ul> |
|--|--|

文献情報：

1. Watson MJ, Venick RS, Kaldas F, et al : Renal function impacts outcomes after intestinal transplantation. Transplantation, 86 : 117-122, 2008.
2. Horslen S, Torres C, Collier D, et al. Initial experience using rapamycin immunosuppression in pediatric intestinal transplant recipients. Transplant Proc 2002; 34: 934-935
3. Garcia-roca R, Gruessner R. Immunosuppression after intestinal transplantation. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, et al. Intestinal failure: diagnosis, management and transplantation. Wiley Blackwell, 2008: 305-313.