

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

小腸移植免疫抑制ガイド

仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授
和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

研究要旨

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究もエビデンスレベルの高いものは少ない。多くの施設で通常使用される免疫抑制剤は国内保険適応外、未承認薬のものも少なくない。

国内で臨床小腸移植を実施、推進するためには、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

小腸移植の導入免疫抑制、維持免疫抑制、拒絶反応の治療に使用される免疫抑制剤について、国内外の承認の状況、保険適応の状況に基づいて分類し、作用機序、薬物動態、効能効果、安全性に関する情報、文献情報を記載し、小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用法について検討した。

本研究成果を元に、本邦における標準免疫抑制プロトコルを検討、立案し、小腸移植の先進医療 B として申請し、多施設共同臨床研究でその成績、効果を評価する予定である。

A . 研究目的

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究の多くは、施設ごとのシリーズの報告が大半で、比較研究などのエビデンスレベルの高いものは極めて少ない。小腸移植の免疫抑制に関するシステマティックレビューに基づいたガイドラインの作成も技術的には可能と思われるが、国際的にもこれまでにない状況である。

臨床小腸移植において通常使用される免疫抑制剤、免疫抑制プロトコルには、保険適応外、未承認薬の薬剤が含まれている。

国内で臨床小腸移植を実施し、推進するために、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

B . 研究方法

小腸移植で使用される免疫抑制剤と国内外の承認の状況、保険適応の状況について記載し、

- (A)小腸移植の保険適応あり、
- (B)小腸移植の保険適応なし、他の臓器移植の免疫抑制において保険適応あり、
- (C)臓器移植の免疫抑制としての適応はないが、免疫抑制以外の用法で国内薬事承認あり、
- (D)国内未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤などに分類した。

(D)未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤は今回のガイドから除外した。

いくつかの保険適応外薬は、小腸移植を実施する上で、また小腸移植の成績向上を得

る上で必須と考えられるため、(B)(C)に分類される薬剤を含めたガイド(システマティックレビューに基づく所謂ガイドラインではない)を作成した。

メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモン製剤は臓器移植後の拒絶反応、免疫反応の抑制に広く用いられており、適応に小腸移植などの臓器別の記載はないが、ここでは(A)に分類した。

保険適応外の薬剤は、臨床研究における倫理指針を遵守し、その副作用、危険性などについて十分に説明を行い、同意を得た上で、倫理委員会などの承認の元、臨床研究の一環として、使用するのが望ましい。

小腸移植の先進医療Bへの申請において、標準(導入)免疫抑制プロトコルを申請し、多施設共同臨床研究での評価を行う予定である。

C . 研究結果 D . 考察

1) 導入免疫抑制

移植前後(多くは術中あるいは直後)に細胞性あるいは液性免疫を強く抑制する抗体製剤などを使用する免疫抑制法。小腸移植の90%以上の症例でいずれかの導入免疫抑制療法が行われている。導入免疫抑制療法により小腸移植の短期成績は向上した。長期成績の向上には液性免疫を含めた制御が必要と思われる。

サイモグロブリン(A):「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。

導入免疫抑制(急性拒絶反応の抑制)の適応については医療上必要性の高

い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中。

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(小腸移植)に収載。

シムレクト(B):「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」のみ適応あり

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

リツキサン(C): 血液型不適合腎移植の治験済み。血液型不適合肝移植とともに保険適応申請中

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

ゼナパックス(D): 小腸移植の導入免疫抑制療法として国内未承認の薬剤であるが、かつては国内でも使用された。現在、製造、販売が中止されている。

カンパス 1H (D): 悪性リンパ腫などの治療薬として開発されたが、臓器移植における導入免疫抑制療法にも使用されている。欧米では多発性硬化症の適応承認を受けている。

2) 維持免疫抑制

小腸移植における拒絶反応の抑制のため、移植後長期(原則的には生涯)にわたり服用される薬剤。カルシニューリン阻害剤を主体とし、ステロイド、代謝拮抗剤などが併用される。

プログラフ、グラセプター、サンディミュン、ネオーラルは「**小腸移植**にお

ける 拒絶反応の抑制」(維持免疫抑制)の保険適応あり

カルシニューリン阻害剤

プログラフ、グラセプター(A):「**小腸移植**における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

サンディミュン、ネオーラル(A):「**小腸移植**における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

代謝拮抗剤

セルセプト(B):「腎、心、肝、膵移植における拒絶反応の抑制」の適応あり

最近の米国 UNOS データでは小腸移植症例の 40%で使用されている

mTOR 阻害剤

ラパミューン(D): 小腸移植後の維持免疫抑制としてプログラフなどを併用、あるいは単独で一部の施設で使用され、国際小腸移植登録の報告では長期成績良好。

サーティカン(B):「腎移植、心移植における拒絶反応の抑制」の適応あり
使用ガイド(小腸移植)は保険適応外のため未収載

ラパミューン(シロリムス)の誘導体

副腎皮質ホルモン

ステロイド(メチルプレドニゾロンなど)(A):多くの症例で、プログラフなどのカルシニューリン阻害剤と

併用されている。

拒絶反応の治療

拒絶反応発症時の治療。通常の急性拒絶反応に対する治療の他、小腸移植においては抗体関連拒絶反応、腸管免疫に関連した難治性の拒絶反応にも対応する必要がある。

・ステロイドパルス(リサイクル)(A) : 初期あるいは軽度の急性拒絶反応に対して使用される。

・サイモグロブリン(A) : 「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。中等度以上あるいは進行性の急性拒絶反応に対して使用される。

オルソクローン OKT3 (D) : 腎移植後の急性拒絶反応の治療を適応とし、腎移植以外の臓器移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に使用されていたが、現在は製造、販売が中止されている。

・リツキサン(C) : ステロイド抵抗性、難治性拒絶反応および抗体関連拒絶反応の治療として使用される。

プロテアソーム阻害剤

ベルケイド(C) : リツキサンや免疫グロブリン大量療法などによる治療に抵抗性の抗体関連型拒絶反応の治療に使用される。移植後のドナー特異的抗体の出現の有無が小腸移植の成績に関連するとの報告あり。

日本移植学会(臨床腎移植学会)より「臓器移植における抗体関連型拒絶反

応の治療」を要望する効能・効果として医療上必要性の高い適応外薬に要望されている。

抗 TNF- 抗体製剤

レミケード、ヒュミラ(C) : 小腸移植後の既存の治療に抵抗性を示す難治性拒絶反応に対し効果があるとの報告あり。

腸管ベーチェット、クローン病、潰瘍性大腸炎に対する適応あり、腸管特有の免疫反応に有効と思われる。

国外、他臓器においても拒絶反応の治療の適応はなし

サイモグロブリン

一般名：

和名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit

製品名：

サイモグロブリン[®]点滴静注用 25mg

製造販売業者名及び連絡先：

サノフィ株式会社 (Sanofi K.K.)

〒163-1488 東京都新宿区西新宿

三丁目 20 番 2 号

TEL 03-6301-3000 (代表)

背景、概要：

サイモグロブリンは、ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G に属するたんぱく質である。

国内においては 2008 年に中等度以上の再生不良貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の効能・効果で承認され、2011 年に腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果が追加承認された。2014 年 9 月には肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する効能・効果が追加承認された¹⁾。

作用機序：

サイモグロブリンは、T 細胞表面抗原 (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR) ならびに白血球表面抗原 (CD11a) に対して高い親和性を示すポリクローナル抗体であり、これらの抗原に結合して、主に T 細胞に細胞障害性を示す¹⁾。

薬物動態：

腎移植後の急性拒絶反応の治療として、

サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7~14 日間、1 日目は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度 (C_{max}) は投与日数 10 日 (23 例) で 135 μ g/mL、14 日 (10 例) で 171 μ g/mL であった¹⁾。また、腎移植レシピエントに 1.25 mg/kg/日を投与したとき、総血清ウサギ IgG 濃度は 10~40 μ g/mL を示し、半減期は 2~3 日であった⁷⁾。

効能・効果：

サイモグロブリンは腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して適応を取得しており、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用することとされている¹⁾。

また、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する適応取得時のサイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、小腸移植後の急性拒絶の治療として 7 例に使用され、すべての症例で有効であったと報告されている²⁾。

肝移植において、導入療法でサイモグロブリンを使用した場合、急性拒絶反応の発現が減少すると報告されている⁸⁾。また、導入療法としてサイモグロブリンとステロイドをプロスペクティブに比較した試験において、拒絶反応の発現が同程度であったとの報告⁹⁾、レオスペクティブな検討であるが、サイモグロブリンの導入療法により、拒絶反応の発現が減少したという報告¹⁰⁾、拒絶反応発現率が低い傾向 (16% vs 26%) が見られたとの報告¹¹⁾、1 年以内の急性拒絶反応発現率が有意に低かったとの報告がある¹²⁾。

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 (小腸移植後の拒絶反応の抑制)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

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 (拒絶反

応の抑制)

- 1) 6mg/kg (体重 1kg あたり 6mg) を Day 0 (小腸移植時), 4mg/kg (体重 1kg あたり 4mg) を Day1 に点滴静注 (Pittsburgh 大学のプロトコル)
- 2) 2mg/kg (体重 1kg あたり 2mg) を Day 0 (小腸移植時) Day 2, 4, 6, 8 に計 5 回点滴静注 (Miami 大学のプロトコル、リツキサン、シムレクトと併用)
- 3) 1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を Day 0 (小腸移植時) Day 1~6, に計 7 回点滴静注 (急性拒絶反応の治療の用法、用量に準拠したプロトコル)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を 1 日 1 回に計 7~14 回点滴静注

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[®]、カロナール[®]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[®]) 50 mg (1.0 mg/kg) 静注
メトクロプラミド (プリンペラン[®])
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：

小腸移植後の急性拒絶反応の治療の適応あり。

薬事承認されている適応等：

- 1 中等症以上の再生不良性貧血
- 2 造血幹細胞移植の前治療
- 3 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 4 **腎移植後の急性拒絶反応の治療 (2011 年)**
- 5 **肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療 (2014 年 9 月)**

FDA (米国) での薬事承認の状況：

小腸移植の適応なし

腎臓移植後の急性拒絶反応の治療 (1998 年 2 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：

小腸移植の適応なし

フランス：移植時の免疫抑制：移植片拒絶の予防と治療、ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病 (GVHD) の治療、血液：再生不良性貧血の治療 (1984 年 4 月 16 日)

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 (2003 年 2 月 25 日)

ドイツ：腎臓、心臓、肝臓、脾臓の移植後拒絶反応の予防、腎臓、心臓、肝臓移植片急性拒絶反応の療法、他療法が無効時の再生不良性貧血の治療 (1994 年 8 月 4 日)

英国：腎臓移植時の拒絶反応の予防、腎臓移植時のステロイド抵抗性拒絶反応の治療、心臓移植時の

拒絶反応の予防
(2008年3月19日)

安全性情報：

文献¹⁾より転記

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(0.6%)
- 2) 感染症(肺炎、敗血症等)(15.6%)
- 3) 間質性肺炎(3.1%)
- 4) 血小板減少(45.6%)
- 5) 出血傾向...脳出血(2.5%)、下血(1.9%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血(いずれも0.6%)等の出血があらわれることがある。
- 6) 重篤な肝障害(9.4%)
- 7) リンパ増殖性疾患(1.3%)
- 8) 腎不全 5.9%

文献情報：

1. サイモグロブリン医薬品インタビューフォーム：2012年10月改訂(改訂第6版)(サノフィ株式会社)
2. サイモグロブリンの国内使用実態調査結果(小腸移植後の急性拒絶反応に対する治療):日本移植学会
3. Jorge Reyes*, George V. Mazariegos, Kareem Abu-Elmagdet.al. Intestinal Transplantation under Tacrolimus Monotherapy after Perioperative Lymphoid Depletion with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (Thymoglobulin®) Am J Transplant. 2005 June ; 5(6): 1430-1436.
4. Enrico Benedetti, Mark Holterman, Massimo Asolati, Living Related Segmental Bowel Transplantation From Experimental to Standardized Procedure. Ann Surg 2006; 244: 694-699.
5. Elisabeth De Greef, Yaron Avitzur, David Grant, et.al. Infliximab as Salvage Therapy In Paediatric Intestinal Transplant With Steroid and Thymoglobulin resistant Late Acute Rejection. JPGN Volume54, Number4, April 2012
6. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29(7A):1997;13S-15S.
7. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
8. Busuttil RW, Klintmalm GB, Transplantation of the Liver 2nd Edition, Elsevier Saunders, 2005
9. Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: Results of a prospective randomized trial.

- Liver Transpl 7:693-697, 2001
10. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29[7A]:13S-15S, 1997
 11. Bajjoka I, Hsaiky H, Brown K et al. Preserving Renal Function in Liver Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Initiation of Calcineurin Inhibitors. LIVER TRANSPLANTATION 14:66-72.
 12. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-Term Induction Therapy With Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Use of Calcineurin Inhibitors in Orthotopic Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 2007;13:1039-1044.
 13. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906204>
 14. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S, et al. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. Clin Transplant. 2010 Jan-Feb;24(1):73-83.
 15. http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf (米国のサイモグロブリン添付文書)
 16. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Am J Transplant. 2005 Jun; 5(6):1430-6

シムレクト

一般名：

和名：バシリキシマブ（遺伝子組換え）
洋名：Basiliximab (genetical recombination)

製品名：

シムレクト[®]静注用 20mg
シムレクト[®]小児静注用 10mg

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：

バシリキシマブは IL-2 受容体 鎖 (CD25) に対するヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体である。活性化 T 細胞に発現する CD25 を標的としており、より選択的に移植臓器の拒絶反応に関与する細胞を抑制することが可能である。国内においては 2002 年に腎移植後の急性拒絶反応の抑制薬として承認され、2008 年には小児用の剤型であるシムレクト小児用静注用 10mg が承認された。小腸移植においても導入療法としての有効性が報告されている¹⁾。国内においても導入療法として使用されており²⁾、小腸移植に準じる肝移植においても、国内外で肝移植後の拒絶反応抑制薬として有効性が報告されている³⁾⁴⁾。

作用機序：

シムレクトは、活性化 T 細胞表面に選択的に発現する IL-2 受容体 鎖 (CD25) に対して特異的な親和性を有し、IL-2 の受容体への結合を阻害する。その結果、IL-2 受容体を介した T 細胞の活性化及び増殖を抑制し、移植後に発現する急性拒絶反応を抑制する⁶⁾⁷⁾。

薬物動態：

国内の新規成人生体腎移植患者（11 例、体重 42.5～88.0kg）を対象とした試験において、本剤を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回、それぞれ 20mg ずつ静脈内投与したところ、血清中濃度（ELISA 法）は半減期 8.2 ± 2.5 日（平均 \pm 標準偏差）で減衰したが、初回投与日から 44～54 日（中央値 45 日）の期間、IL-2 受容体を完全抑制（IL-2 受容体 鎖 (CD25) 発現率が 3 %以下）できる閾値濃度（ $0.2 \mu\text{g/mL}$ ）を上回る⁷⁾⁸⁾。

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（小腸移植後の急性拒絶反応の抑制）
小腸移植における小腸移植の有用性においては海外において報告されており、Omaha のプログラムにおいては導入療法として使用されている¹⁾。また、日本小腸移植研究会での小腸移植登録においても、シムレクトを導入療法として 6 例が報告されている²⁾。肝移植におけるバシリキシマブの有効性に関しては、いくつかの臨床試験でも報告されており、特にステロイドの使用は C 型肝炎の再発リス

クを 上げることが報告されているが⁹⁾、C 型肝陽性例にバシリキシマブを使用することで拒絶のリスクを上げることなく安全にステロイドを中止できることが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。また、腎機能障害を伴った肝移植においてバシリキシマブを使用することで、腎毒性があるカルシニューリンインヒビターの一時的な減量・中止が可能で、腎機能を保持できることが報告されている¹³⁾⁻¹⁶⁾。小児肝移植においてもバシリキシマブの有効性については報告されており、バシリキシマブを使用することで拒絶の発症率を低下させ、ステロイドが離脱できることが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

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（小腸移植後の急性拒絶反応の抑制）

- 1) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回 40mg（小児では体重 1kg あたり 1mg を越えないことを目安に 1 回 10～30mg）を静脈内に注射する。初回投与は Day 0（小腸移植時）、小腸移植後 14, 42, 70 日目（Day 14, 42, 70）に計 4 回、静注または点滴静注（Miami 大学のプロトコル、サイモグロブリン、リツキサンの併用）
- 2) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回 20mg（小児では 1 回 10mg）を静脈内に注射する。Day 0（小腸移植時）及び小腸移植後 3 日目（Day 3）に計 2 回、静注または点滴静注（腎移植での用法、用量に準じた投与方法）

静脈内注射に際しては、本剤バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mL で溶解し、全量を投与する。

点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は 5% ブドウ糖液で 50mL 以上に希釈し、20～30 分で投与する。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植における適応はない。

（適応外の場合）薬事承認されている適応等：

腎移植後の急性拒絶反応の抑制（2002 年 1 月承認）

FDA（米国）での薬事承認の状況：

小腸移植の適応なし

成人腎臓移植後の急性拒絶反応抑制（1998 年 5 月承認）

小児腎移植の効能・効果追加（2001 年 3 月）

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：

小腸移植の適応なし

成人腎移植後の急性拒絶反応抑制（1998 年 4 月承認、スイス）

1998 年 10 月 EU 各国において承認

小児腎移植の効能・効果追加（2000 年 12 月承認、EU 各国）

安全性情報：

バシリキシマブはキメラ型モノクローナル抗体であるため安全性が高く、成人肝移植患者を対象とした比較試験においてプラセボと同等の副作用の発現率であったことが報告されている²⁰⁾。また小児においてもバシリキシマブ非使用群と使用

群で副作用の発現率に差がなかったことが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾。しかし、頻度は少ないものの、重大な副作用として、以下のものが報告されている²²⁾。

(1) 重大な副作用

1) 急性過敏症反応(頻度不明):

- ・アナフィラキシー症状
- ・皮膚症状:発疹、蕁麻疹、そう痒症
- ・呼吸器:呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ
- ・循環器:低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群
- ・その他:サイトカイン遊離症候群

2) 感染症(5%以上):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、単純疱疹等)があらわれることがある。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る。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

4) BKウイルス腎症(頻度不明)

文献情報:

- 1) D. L. Sudan, S. Chinnakotla, S. Horslen, et. al. Basiliximab Decreases the Incidence of Acute Rejection After Intestinal Transplantation : Transplantation Proceedings, 34, 940-941, 2002
- 2) 日本小腸移植研究会. 本邦小腸移

植症例登録報告 :移植 2012

- 3) Knechtle SJ. Guidance for liver transplant immunosuppression. : American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887
- 4) Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. : Transpl Int. 26(7),673-83,2013
- 5) Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. Drugs.1999; 57: 207-13.
- 6) van den Berghe,L. : Introduction to Transplant p.58-59, 1999
- 7) Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients : Transplant.Proc. 33(7-8),3174-3175,2001
- 8) Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. : Transplantation 60(7),748-756,1995
- 9) Marubashi S, Umeshita K, Asahara

- 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)

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[®]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、貪食破壊する。

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 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[®]、カロナール[®]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[®]) 50 mg (1.0 mg/kg)
静注
メトクロプラミド(プリンペラン[®])
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、急性呼吸促進症候群、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.

プロGRAF、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GRAF[®]カプセル 0.5 mg

プロGRAF[®]カプセル 1 mg

プロGRAF[®]カプセル 5 mg

プロGRAF[®]顆粒 0.2mg

プロGRAF[®]顆粒 1mg

プロGRAF[®]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)、ネフローゼ

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)、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: Pediatr 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 immnosuppression. 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
immunosuppression protocols.
Pirenne J et al : Curr Opin Organ
Transplant.2009 ;14(3) :250-5
26. Rejection episodes and 3-year
graft survival under 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

ネオーラル、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：

ネオーラル[®]カプセル 10mg

ネオーラル[®]カプセル 25 mg

ネオーラル[®]カプセル 50 mg

ネオーラル[®]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 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「ネオーラル」が発売された。「ネオーラル」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で使用されており、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）

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[®]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/m² 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

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：

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(78.3%) 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(56.3%)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、ノルカギア感染症、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.

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[®]錠 0.25mg

サーティカン[®]錠 0.5mg

サーティカン[®]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ティカン[®](悪性腫瘍治療薬としては商品名アフィニートル[®])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膵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¹⁾。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²⁾。

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³⁾。

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 へのみ選択的作用し、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

- 5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)
 - 6) BK ウイルス腎症 (0.1%)
 - 7) 血栓性微小血管障害 (0.8%)
 - 8) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.3%)
 - 9) 肺胞蛋白症 (0.1%)
 - 10) 心嚢液貯留 (9.9%:心移植患者での頻度)
 - 11) 高血糖 (0.9%)、糖尿病の発症 (1.4%)
又は増悪 (頻度不明)
 - 12) 肺塞栓症 (0.1%未満)、深部静脈血栓症 (0.2%)
 - 13) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)
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.
 5. エベロリムス添付文書
 6. エベロリムス総合製品情報概要
 7. エベロリムス市販直後の副作用集計

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.

副腎皮質ホルモン

(糖質コルチコイド)

一般名：

和名： プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン

洋名： prednisolone、
methylprednisolone

製品名：

ソル・メドロール®40
ソル・メドロール®125
ソル・メドロール®500
ソル・メドロール®1000
プレドニン®錠 5mg
メドロール®錠 2mg
メドロール®錠 4mg など

製造販売業者名：

ファイザー株式会社
塩野義製薬株式会社
武田薬品工業株式会社 など

背景、概要：

ステロイド薬(合成糖質(グルコ)コルチコイド)は1950年代に薬効が確認されて以来、膠原病、ネフローゼ症候群の治療や臓器移植後の薬物療法として一般的に用いられている。

糖質コルチコイドは分子量300~500程度で、脂溶性が高い。血液中ではほとんどがアルブミンなどの血漿蛋白と結合して存在している。遊離した一部の糖質コルチコイドが細胞膜を通過し、細胞内

に進入して作用を現す。ステロイド薬の標的分子である糖質コルチコイドレセプター(glucocorticoid receptor; GR)は核内受容体のひとつであり、ほぼすべての細胞に発現している。リガンドによって活性化されたGRは標的遺伝子の転写を活性化したり、抑制したりして多彩な薬理作用をもたらす

薬理量(超生理量)の糖質コルチコイドは、アレルギー性、炎症性、自己免疫性の異常を抑制するのに使われるが、移植後免疫抑制剤として急性拒絶反応や移植片対宿主病を予防するためにも投与される。

プレドニン(プレドニゾロン)は、合成副腎皮質ホルモン製剤であり、1955年に塩野義製薬(株)とアメリカ・シェリング社(米国)が技術援助契約を締結することによって、日本国内に初めて導入されたステロイド剤である。

メチルプレドニゾロンはステロイド・糖質コルチコイド系薬剤の1つである。電解質コルチコイド作用をほぼ完全に抑え、かつ、糖質コルチコイド作用はヒドロコルチゾン(コルチゾール)に比べ5倍に増強されている。

作用機序：

糖質コルチコイドは細胞性免疫を抑制する。インターロイキン(IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8)やTNF- α などのサイトカイン遺伝子を抑制することで働き、このうち最も重要なのがIL-2である。サイトカイン産生が減ることで、T細胞の増殖が抑えられる。またB細胞のIL-2およびIL-2受容体の発現量を減ら

すことで液性免疫も抑制する。これにより B 細胞の増殖と抗体産生の両方が低下する。

糖質コルチコイドは、その原因が何であれ、全ての炎症反応に影響する。転写因子を調節することで lipocortin-1 (annexin-1) 合成を誘導し、これが細胞膜に結合することで、ホスホリパーゼ A2 とその基質であるアラキドン酸とが結合するのを阻害する。これによってエイコサノイド産生が低下する。シクロオキシゲナーゼ (COX-1 と COX-2 の両方) の発現も抑制され、抗炎症効果が増す。

糖質コルチコイドは lipocortin-1 を細胞外に漏出させ、それが白血球膜受容体と結合することで、上皮細胞接着、遊出、走化性、食作用、呼吸性バースト、好中球、マクロファージ、マスト細胞からの様々な炎症伝達物質(リソソームの酵素、サイトカイン、組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)、ケモカインなど)の放出などを抑制する。特に重要なサイトカインとしては腫瘍壊死因子、インターロイキン 1、インターロイキン 4 などである。

臨床的には好中球遊走能が低下し、末梢血白血球の見かけ上の上昇、一般化膿菌や真菌に対する免疫の低下はじめとした、免疫抑制を引き起こす。

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）

小腸移植における拒絶反応の治療

サイモグロブリン[®]/リツキサン[®]などの

Infusion reaction の軽減

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治療およびサイモグロブリン[®]/リツキサン[®]などの Infusion reaction の軽減（前投与）

成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 40～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

例（サイモグロブリン[®]/リツキサン[®]などの導入免疫抑制療法/拒絶反応の治療における前投与）

Day 0: 20 mg/kg ボーラス

Day 1～3: 10 mg/kg を 4 分割投与
(うち 1 回をサイモグロブリン[®]/リツキサン[®]投与前に投与)

Day 4: 5 mg/kg を 4 分割投与

Day 5: 3 mg/kg を 4 分割投与

Day 6: 1.6 mg/kg を 4 分割投与

Day 7: 1.2 mg/kg を 4 分割投与

Day 8: 0.8 mg/kg を 4 分割投与

Day 9: 0.4 mg/kg を 2 分割投与

Day 10～14: 0.2 mg/kg を 2 分割投与

Day 15～: 0.4 mg/kg を経口 2 分割投与（維持免疫抑制療法として）

例（拒絶反応の治療）

Day 0～2: 20 mg/kg ボーラス × 1～3 日間

Day 1～3: 10 mg/kg を 4 分割投与

Day 4: 5 mg/kg を 4 分割投与

Day 5: 3 mg/kg を 4 分割投与

Day 6: 1.6 mg/kg を 4 分割投与
Day 7: 1.2 mg/kg を 4 分割投与
Day 8: 0.8 mg/kg を 4 分割投与
Day 9: 0.4 mg/kg を 2 分割投与
Day 10~14: 0.2 mg/kg を 2 分割投与
Day 15~: 0.4 mg/kg を経口 2 分割投与 (維持免疫抑制療法として)

小腸移植における拒絶反応の抑制 (維持免疫抑制)

成人では、プレドニゾロンとして1日5~60mg、またはメチルプレドニゾロンとして1日4~48mgを1~4回に分割経口服用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性情報：

禁忌

1. 次の患者には投与しないこと
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 次の薬剤を投与しないこと
生ワクチン又は弱毒生ワクチン

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与する)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
2. 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者
3. 急性心筋梗塞を起こした患者 (心破裂を起こしたとの報告がある)

重大な副作用

1) ショック (頻度不明)

- 2) 心停止 (頻度不明)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明)
- 3) 感染症 (2.04%) : ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化など
- 4) 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)
- 5) 骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.42%)
- 6) 胃腸穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.75%)、消化性潰瘍 (0.02%)
- 7) ミオパチー (頻度不明)
- 8) 血栓症 (頻度不明) : 心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症
- 9) 頭蓋内圧亢進 (頻度不明)、痙攣 (頻度不明)
- 10) 精神変調 (0.05%)、うつ状態 (頻度不明)
- 11) 糖尿病 (頻度不明)
- 12) 緑内障 (頻度不明)、後囊白内障 (0.11%)、中心性漿液性網脈絡膜症 (頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明)
- 13) 気管支喘息 (頻度不明)
- 14) 心破裂 (頻度不明)
- 15) 膵炎 (頻度不明)
- 16) うっ血性心不全 (頻度不明)
- 17) 食道炎 (頻度不明)
- 18) カポジ肉腫 (頻度不明)
- 19) 腱断裂 (頻度不明)
- 20) 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)

ベルケイド

一般名：

和名：ボルテゾミブ

洋名：Bortezomib

製品名：

ベルケイド[®]注射用 3mg

製造販売業者名及び連絡先：

ヤンセンファーマ株式会社 Janssen
Pharmaceutical K.K

〒101-0065 東京都千代田区西神田
3-5-2

TEL：03-4411-5031

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町
四丁目1番1号

TEL：06-6204-2111

〒103-8668 東京都中央区日本橋
二丁目12番10号

TEL：03-3278-2111

背景、概要：

小腸移植後にドナーHLA(主要組織適合抗原)に対する抗体が陽性となり、難治性の急性拒絶反応や慢性拒絶反応の発症に関与し、予後に悪影響を与えることが知られている。

抗体関連型拒絶反応は、術前治療や輸血、妊娠などによる前感作(抗HLA抗体あるいは非HLA抗体などの出現)が原因と考えられ、血管内皮などに発現しているHLA class I、class II分子あるいは非HLA

抗原と反応して、移植後、難治性の拒絶反応を引き起こす。また慢性拒絶反応の発症に関与していると考えられている。

抗体関連拒絶反応に対する現行の治療法としては、ガンマグロブリンの大量投与あるいはB細胞の表面マーカーである抗CD20抗体((リツキシマブ)を血漿交換と組み合わせて用いられることが多いが、活性化されたB細胞(形質細胞)はCD20を発現していないことから、その有用性に着いては異論が多い。ミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗剤およびシロリムス、エベロリムスなどのmTOR阻害剤にも抗体産生抑制作用があるが、既存の抗体あるいはすでに発症している抗体関連拒絶反応には無効である。

ベルケイドは抗体を産生する形質細胞に作用する薬剤であることから、治療困難であった抗体関連型拒絶反応の抑制に有効と推測されている。また、ベルケイドはT細胞も制御する(アポトーシスやMHCクラスI抗原の表出削減、抗原提示細胞の抑制など)ことが報告されており、抗体関連型拒絶反応だけでなく、細胞性拒絶反応にも効果がある可能性も考えられている。

作用機序：

ボルテゾミブのホウ素原子が26Sプロテアソームに高親和性かつ特異的に結合する。通常、この酵素はユビキチン化された蛋白質を分解することで各種蛋白質の機能発現を制御し、同時に異常な配列な蛋白質や立体構造が変則な蛋白質を排除している。前臨床並びに臨床試験の結果、プロテアソームは骨髄腫細胞の不死化に

関与しており、固形癌の培養細胞及び異種移植片での実験結果も同様であった。様々な要素が関与していると思われるが、プロテアソームを阻害することでアポトーシス促進性因子の分解を阻止し、腫瘍性細胞のプログラム死を誘導していると思われる。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）、計4回静脈内投与又は皮下投与、10日間休薬を1クールとし、効果を見つつ1～4クルールの投与を行う。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植および他の臓器移植における（抗体関連）拒絶反応の治療の適応なし

（適応外の場合）薬事承認されている適応等：

多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫

FDA（米国）での薬事承認の状況：

当該適応に関連する承認なし

2003年 5月承認 再発・難治性多発性骨髄腫

2006年 12月承認 再発・難治性マントル細胞リンパ腫

2008年 6月承認 未治療多発性骨髄腫

腫

2012年 1月承認 皮下投与

2014年 10月承認 未治療マントル細胞リンパ腫

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：

当該適応に関連する承認なし

2004年 4月承認 再発・難治性多発性骨髄腫

2008年 9月承認 未治療多発性骨髄腫

2012年 9月承認 皮下投与

安全性情報：

禁忌

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

- (1)肺障害：間質性肺炎(3.2%)、胸水(1.9%)、急性肺水腫(0.4%)、急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)
- (2)心障害：うっ血性心不全(2.5%)、心嚢液貯留(0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック(いずれも頻度不明)
- (3)末梢神経障害：末梢性ニューロパシー(19.9%)、感覚減退(18.6%)、末梢性感覚ニューロパシー(2.7%)、神経障害性疼痛(1.5%)、末梢性運動ニューロパシー(1.1%)、錯覚(0.5%)、灼熱感(0.5%)があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮する。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第III相試験にお

- いて Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、外国第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた
- (4) 骨髄抑制: 血小板減少(71.3%)、白血球減少(39.9%)、貧血(27.1%)、好中球減少(26.7%)、リンパ球減少(20.8%)、発熱性好中球減少症(1.5%)、汎血球減少(0.5%)
 - (5) イレウス(3.2%)
 - (6) 肝機能障害: AST(GOT)の増加(10.4%)、ALT (GPT)の増加(11.1%)、 γ -GTPの増加(0.8%)、AI-Pの増加(12.9%)及び血中ヒビリルビンの増加(1.8%)等の肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)
 - (7) 低血圧: 低血圧(3.8%)、起立性低血圧(2.5%)
 - (8) 腫瘍崩壊症候群(5.3%)
 - (9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)
 - (10) 発熱(29.7%)
 - (11) 可逆性後白質脳症症候群(0.1%)
 - (12) 進行性多巣性白質脳症(頻度不明)

文献情報:

- 1) Island ER, et al. Successful treatment with bortezomib of a refractory

- humoral rejection of the intestine after multivisceral transplantation. Clin Transpl. 2009:465-9.
- 2) Everly MJ, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008, 86(12) 1754-1761.
 - 3) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84.
 - 4) Perry D.K et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant 2009,9(1)201-209.
 - 5) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84.
 - 6) Flechner S.M. et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation 2010 90(12)1486-1492.
 - 7) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies.

- Am J Transplant 2010; 10(3): 681-6.
- 8) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010; 89(3): 277-84.
 - 9) Woodle E.S. et al. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011 16(4)434-438.
 - 10) Lucas J.G et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011 12(4) 579-592.
 - 11) Djamali A, Djamali A, Muth B.L, Torrealba J, Bloom D, Miller K.M, Lorentzen D, Sollinger H.W, Pirsch J.D, Mezrich J.D, et al. Bortezomib as a rescue therapy for hyperacute and multi-drug resistant mixed acute rejection after kidney transplantation. *Clinical transplants*, 2009:485-490.
 - 12) Govil A. et al. Bortezomib-based treatment of antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients. *Clinical transplants* 2009, 443-453.
 - 13) Stuckey L.J. et al. Acute rejection in a highly sensitized lung transplant recipient with pre-formed donor-directed anti-HLA class antibodies: role of bortezomib therapy. *Clinical transplants* 2009,471-474.
 - 14) Eckman P.M. . et al. Bortezomib for refractory antibody-mediated cardiac allograft rejection. *Clinical transplants*2009 475-478.
 - 15) Idica A. et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. *Clinical transplants* 2008, 229-239.
 - 16) Trivedi H.L et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009,87(10)1555-1561.
 - 17) Wahrmann M et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation* 2010(11)1385-1390.
 - 18) Diwan T.S. et al. The impact of proteasome inhibition on alloantibody-producing plasma cells in vivo. *Transplantation* 2011 91(5)536-541.
 - 19) 三浦正義ら. ボルテゾミブにより急性抗体関連型拒絶反応から救済し得た1例. 第43回日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集 2010. 144
 - 20) 長浜正彦ら. 治療抵抗性の急性抗体関連型拒絶反応に対してボルテゾミブが奏功した1例. 第46回 日本移植学会総会 (2010.10.20-22) : 移植 2010. 45(臨増)307
 - 21) 田崎正行ら, 新薬展望 2010 第 部 治療における最近の新薬の位置づけ < 薬効別 > - 新薬の広場 - 免疫抑制薬 医薬ジャーナル 2010 46(Suppl 1)356-364
 - 22) Anne Lemy et al. Bortezomib: a new

player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010 25: 3480-3489

- 23) Everly M.J. et al. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers. *Clinical transplants* 2009 323-337.
- 24) Everly J.J. et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. *Current opinion in organ transplantation* 2009 14(6)662-666.
- 25) Kobashigawa J. et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Journal of heart and lung transplantation* 2011 30:3(252-269)
- 26) Archdeacon. P. et al. Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Annual Journal of Transplantation* 2011; 11:896-906.

レミケード、ヒュミラ

一般名：

和名：インフリキシマブ、アダリムマブ
洋名：Infliximab、Adalimumab

製品名：

レミケード[®]点滴静注用 100
ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ[®]皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

製造販売業者名及び連絡先：

田辺三菱製薬株式会社（レミケード）
〒541-8505 大阪府中央区北浜 2-6-18
TEL: 06-6205-5085

アヅヴィ合同会社（ヒュミラ）
〒108-6302 東京都港区三田 3-5-27
住友不動産三田ツインビル西館
TEL. (03)-4577-1111、
FAX. (03)-4577-1011

エーザイ株式会社（ヒュミラ）
〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-10
TEL. 03-3817-3700

背景、概要：

抗ヒトTNFモノクローナル抗体製剤であるレミケード[®]およびヒュミラ[®]（一般名：インフリキシマブ、アダリムマブ）は関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の炎症反応に関わる中心的なタンパク質であるTNF（腫瘍壊死因子）を中和することにより作用を発揮する。関節リウマチなどの自己免疫疾患を適応とし

た国内臨床試験は、2000年より開始し、2008年4月に関節リウマチの効能・効果で製造販売承認を取得し、その後、乾癬、クローン病、強直性脊椎炎、若年性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病に関する適応を取得している。小腸移植後の難治性拒絶反応の治療としてはこれまで少数例の報告ではあるがレミケードが使用されている^{1)~8)}。レミケードはヒト型の抗体製剤であるが、その構造の一部にマウスの抗体構造を有している。ヒュミラは完全ヒト型の抗体製剤でマウス抗体に対するアレルギー反応（infusion reaction）はより起こしにくいと考えられる。

作用機序：

インフリキシマブ、アダリムマブなどの抗TNF抗体製剤は、可溶性TNFに対する中和作用、受容体に結合したTNFの解離作用、TNF産生細胞に対する細胞傷害作用により、効果を発揮する。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における難治性拒絶反応の治療

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

（レミケード）

通常、インフリキシマブとして体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mg

を1回の投与量とすることができる。
本剤投与時には、1.2 ミクロン以下の
メンブランフィルターを用いたインラ
インフィルターを通して投与すること。
(ヒュミラ)

通常、成人にはアダリムマブとして初
回に160mgを、初回投与2週間後に80mg
を皮下注射する。初回投与4週間後以
降は、40mgを2週に1回、皮下注射す
る。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況

小腸移植および他の臓器移植における
拒絶反応の治療の適応なし

(適応外の場合)薬事承認されている適 応等(ヒュミラ)：

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防
止を含む)

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性
関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクロ
ーン病の寛解導入及び維持療法(既存治
療で効果不十分な場合に限る)

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療
(既存治療で効果不十分な場合に限る)

FDA(米国)での薬事承認の状況(ヒュミ ラ)

当該適応に関連する承認なし

参考：2002年 12月承認 関節リウマチ
2005年 10月承認 関節症性乾癬
2006年 7月承認 強直性脊椎炎

2007年 2月承認 クローン病
2008年 2月承認 若年性特発性関
節炎
2008年 1月承認 乾癬
2012年 9月承認 潰瘍性大腸炎

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(ヒュミラ)

当該適応に関する承認なし

参考：2003年 9月承認 関節リウマチ
2005年 8月承認 関節症性乾癬
2006年 6月承認 強直性脊椎炎
2007年 6月承認 クローン病
2008年 8月承認 若年性特発性関
節炎
2007年 12月承認 乾癬
2012年 4月承認 潰瘍性大腸炎

安全性情報

禁忌

- 1) 重篤な感染症(敗血症等)の患者
- 2) 活動性結核の患者
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質
(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)
に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその
既往歴のある患者
- 5) うっ血性心不全の患者

重大な副作用

- 1) 敗血症(0.4%)、肺炎(3.1%)(ニューモ
システィス肺炎を含む) 真菌感染症等
の日和見感染症(頻度不明)
- 2) 結核(0.6% ヒュミラ)(頻度不明 レミ
ケード)
- 3) 重篤な infusion reaction(頻度不明
レミケード): ショック、アナフィラキ
シー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、

- 血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)
- 4) 間質性肺炎 (0.6% ヒュミラ)(頻度不明 レミケード)
 - 5) 肝機能障害 (頻度不明)
 - 6) 遅発性過敏症 (頻度不明)
 - 7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (頻度不明)
 - 8) 重篤な血液障害 (汎血球減少症, 血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症)(頻度不明)
 - 9) 脱髄疾患 (頻度不明 ヒュミラ)

文献情報:

- 1) De Greef E, Avitzur Y, Grant D, et al. Infliximab as salvage therapy in paediatric intestinal transplant with steroid- and thymoglobulin-resistant late acute rejection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(4):565-7
- 2) Gerlach UA, Koch M, Müller HP, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors as immunomodulatory antirejection agents after intestinal transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11(5): 1041-50.
- 3) Pech T, Finger T, Fujishiro J, et al. Perioperative infliximab application ameliorates acute rejection associated inflammation after intestinal transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10(11):2431-41.
- 4) Pirenne J, Kawai M. Intestinal transplantation: evolution in immunosuppression protocols. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14(3):250-5.
- 5) Giovaneli M, Gupte GL, Sharif K, Mayer DA, Mirza DF. Chronic rejection after combined liver and small bowel transplantation in a child with chronic intestinal pseudo-obstruction: a case report. *Transplant Proc.* 2008; 40(5):1763-7.
- 6) Pascher A, Klupp J, Langrehr JM, Neuhaus P. Anti-TNF-alpha therapy for acute rejection in intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(3):1635-6.
- 7) Mueller AR, Pascher A, Platz KP, et al. Immunosuppression following intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36(2):325-8.
- 8) Pascher A, Radke C, Dignass A, et al. Successful infliximab treatment of steroid and OKT3 refractory acute cellular rejection in two patients after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2003; 76(3):615-8.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし