

保険適用外医療

心臓移植後のサイモグロブリンのガイドライン

作成日

2013年11月4日

目 次

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| 1. 治療の背景 | 2 |
| 2. 治療の目的 | 3 |
| 3. 使用薬剤等の概要 | 3 |
| 4. 対象患者および適格性の基準 | 5 |
| 5. 治療の方法 | 6 |
| 6. 観察および検査項目 | 10 |
| 7. 予想される利益および不利益（副作用） | 10 |
| 8. 個々の患者における中止基準 | 11 |
| 9. 有害事象発生時の取扱い | 11 |
| 10. 治療の変更、中止・中断、終了等 | 12 |
| 11. 治療実施期間 | 12 |
| 12. 同意取得方法 | 13 |
| 13. 患者の健康被害への対応と補償 | 13 |
| 14. 記録の保存と治療結果の公表 | 13 |
| 15. 参考資料・文献リスト | エラー! ブックマークが定義されていません。 |

1. 治療の背景

心臓移植後の拒絶は、移植後の時間経過によって超急性拒絶反応、急性拒絶反応、慢性拒絶反応の3種類に分けられる¹⁾。

超急性拒絶は、通常、血液型不適合、リンパ球交叉試験陽性、あるいは血管内皮細胞の特異抗原に対する抗体をもつ患者で生じる。この拒絶はドナー心冠動脈の血流再開後に即時に生じ、予後は極めて悪いため、我が国ではドナーとのリンパ球交叉試験を移植前に実施し、交差試験陽性の心臓移植は行われていないため、平成 25 年 11 月 4 日現在 176 例の心臓移植が行われているが、1 例も超急性拒絶を発症した症例はない。

急性拒絶は、通常に拒絶という場合、これを指すことが多い。この急性拒絶には細胞性拒絶 (cellular rejection) と、液性拒絶 (humoral rejection; 又は抗体関連性拒絶: antibody mediated rejection: AMR) がある^{1,2)}。

細胞性拒絶は¹⁾、名前の通り、細胞性反応が主たる役割を果たしており、CD4 陽性ヘルパーT 細胞がクラス II 抗原を認識することから免疫反応が生じるが、拒絶反応に関与する免疫担当細胞は多種であり、ヘルパーT 細胞 (Th0) がサイトカインにより Th1 と Th2 に分化誘導され、Th1 は細胞性免疫に、Th2 は液性免疫を関与している。臨床的には移植後 5 日以降から 1 ヶ月以内に好発する。急性拒絶では毛細血管から細静脈を介する浸出性反応によりリンパ球を主体とする細胞浸潤及び浮腫、心筋細胞の変性や壊死、高度になるとリンパ球浸潤や中膜の類線維素変性を伴う移植動脈炎が生じる。これらの基本所見に加え、各移植臓器に固有の多彩な変化が生じる。

AMR は循環不全を伴うことが多く、早期に適切に治療しないと非常に予後不良な拒絶である^{1,3-5)}。AMR は、若年、先天性心疾患、ダイレクトクロスマッチ陽性、パネル反応性抗体(PRA)陽性、OKT3 使用例、サイトメガロウイルス抗体陽性、輸血歴、手術歴、左心補助人工心臓 (LVAD) 装着歴、女性、妊娠歴などが AMR 発生の危険因子として挙げられている。その多くが我が国の心臓移植患者に相当としているため、AMR 反応をいかに克服するかが、我が国の心臓移植の成績を左右していると言っても過言ではない⁵⁾。

慢性拒絶反応は移植心冠動脈病変 (cardiac allograft vasculopathy: CAV) と呼ばれるものであり、移植後経過とともに冠血管内膜が肥厚しびまん性の内腔狭窄をきたすものである。

心臓移植後の急性拒絶反応の治療にはステロイドパルス療法や既存の免疫抑制剤の増量により対応するが、重症あるいはステロイド抵抗性の急性拒絶反応の治療には、抗リンパ球抗体の使用が推奨されている。

これまで我が国では、心臓移植の拒絶に対する治療薬として承認された抗リンパ球抗体製剤がなかったため、国内の心臓移植症例ではムロモナブ-CD3 (OKT3) あるいはリンフォグロブリンが適応外使用されてきた (本ガイドライン末に実績報告)⁶⁾。しかし、OKT3 及びリンフォグロブリンの販売が終了したため、代替薬としてサノフィ社 (平成 24 年 10 月にジェンザイム社より承継) のサイモグロブリン (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン) を使用する以外に治療法はないが、サイモグロブリンの臓器移植に対する適応は「腎移植後の急性拒絶反応の治療」のみで、このような急性拒絶反応の治療には適応外

でサイモグロブリンが使用されているのが現状である。

2. 治療の目的

細胞性拒絶の細胞性免疫を担当している Th1 細胞、その細胞の増殖を促す Th1 又は Th0 細胞、そして、液性拒絶で抗体産生を担当している B リンパ球の増殖を促す Th2 細胞を減少させることで、1)心臓移植時の導入療法においては拒絶抑制、2)治療抵抗性の細胞性拒絶並びに AMR においてはこれらを治癒させること。

3. 使用薬剤等の概要

| | |
|----------|--|
| 使用薬名： | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 商品名：サイモグロブリン点滴静注用 25mg |
| 製造元・販売元： | サノフィ |
| 薬効分類： | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン |
| 作用機序： | T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR $\alpha\beta$ ）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 ⁷⁻⁹ 。また、白血球全般（T細胞、NK細胞、B細胞、形質細胞等）のみならず樹状細胞、接着因子、Chemokine receptorにも作用する ⁹ |
| 適応症： | 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 |
| 用法、用量： | 1. 中等症以上の再生不良性貧血：1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5-3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。 2. 造血幹細胞移植の前治療：1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。 3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病：1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5-3.75 mgを、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。 |

4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療：1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5 mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7-14日間とする。

禁忌：

1. 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者。
2. 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある〕。
3. 妊婦。
4. 弱毒生ワクチン投与中の患者。

原則禁忌：

1. サイモグロブリン又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
2. ウイルス感染症の患者
3. 細菌感染症の患者
4. 真菌感染症の患者

副作用：

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例【99.4%】に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった（承認時）。外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。

重大な副作用として、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状0.4%）、重度のinfusion associated reaction(Cytokine症候群を含む)（頻度不明）、感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）、進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）、BKウイルス腎症（頻度不明）、間質性肺炎（2.1%）、血小板減少（31.0%）、出血傾向：脳出血（1.7%）、重篤な肝障害（6.2%）、リンパ増殖性疾患（1.2%）などが報告されている。

相互作用、使用上の注意事項：

1. 併用禁忌：弱毒生ワクチン（おたふくかぜワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン及びおたふくかぜ・麻疹・風疹の混合ワクチン等）〔本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病する恐れがある（本剤の免疫抑制作用

による)] 。

2. 併用注意：他の免疫抑制剤（シクロスポリン等） [過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与する（相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある）]

薬剤の保管上の注意： 凍結を避けて冷所に保存

高齢者への投与： 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しない [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない] 。

2. 授乳中の婦人には、授乳を中止させる [授乳中の投与に関する安全性は確立していない] 。

小児等への投与：

1. 小児に投与する場合は、慎重に投与する。

2. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない [使用経験が少ない] 。

臨床検査結果に及ぼす影響：

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

*詳細は添付文書を参照のこと。

4. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象患者

・心臓移植時の導入療法に対しての場合、

心臓移植後の免疫陽性療法導入患者

・心臓移植後の治療抵抗性又は再発性の細胞性拒絶、及び液性拒絶の治療に対しての場合

ステロイド抵抗性の細胞性拒絶又はAMRを発症した心臓移植患者

(2) 選択基準

① 活動性の感染症がないこと

② 本治療を受けるにあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られた患者または患者の意志および利益を代弁できると考えられる代諾者がいること

(3) 除外基準

- ① 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者。
- ② 重症感染症(肺炎、敗血症等)を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある]。
- ③ 妊婦。
- ④ 弱毒生ワクチン投与中の患者。
- ⑤ その他、実施責任者が対象患者として不適当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な患者とその理由

本治療では未成年者や、心臓移植後の治療抵抗性又は再発性の細胞拒絶、及び液性拒絶の治療に対しての場合には有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる患者(循環不全のため機械的循環補助・人工呼吸管理をするために鎮静されている患者など)を対象に加える。本治療の対象疾患の特性から、このような患者が治療対象であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、患者の家族構成等を勘案して、患者の意志および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

患者の父母、配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者に準ずると考えられる者

5. 治療の方法

1) 心臓移植時の導入療法に対して

サイモグロブリン 1~1.5 mg/kg/日を 7~14 日間投与する。

(背景及び周辺情報)

- 国内ではサイモグロブリンを心臓移植時の導入療法に使用した例はないが、OKT3、リンフォグロブリン又は抗インターロイキン受容体抗体(シムレクト)が心臓移植後に腎機能障害を合併した症例や、小児例に使用された経験(適応外使用)があり、その場合には海外の成書や国際心肺移植学会のガイドラインに従った投与が行われてきた⁶⁾。
- 心臓移植後の導入療法における抗体療法の有効性に関する臨床的研究は多数あるが、抗体製剤による導入療法が心臓移植後の拒絶の発症率を低下させ、死亡率を低下させるかどうかについては、まだ論議がある⁷⁾。
- 従来使用されてきた抗体製剤である OKT3 を導入療法に用いた場合、感染症、特にウイルス感染症の発症率が増加すること、及び遠隔期の合併症である移植心冠動脈硬化症の増加、移植後リンパ球増多症の増加⁷⁾することが報告されており、心臓移植後遠隔期の成績を向上させるか不明である
- しかし、心臓移植患者で、腎機能障害を合併していてカルシニューリン阻害剤(CNI)の投与量を減量もしくは中止しなければならない例や、早期にステロイドを離脱した方が良い例、特に小児例では、移植後の腎機能を改善させ、早期にステロイドが減量できることが報告されている⁸⁾

(心臓移植時の導入療法の用法用量設定根拠)

- 海外の成書では心臓移植時の導入療法として 0.75~1.5 mg/kg/日を 7~14 日間投与すると記載されてい

る^{1,10,11)}。

2) 心臓移植後の治療抵抗性又は再発性の細胞性拒絶、及び液性拒絶の治療に対して

サイモグロブリン 1.5-2.5 mg/kg/日を 7~14 日間投与する。

(背景及び周辺情報)

- 国内ではサイモグロブリンを心臓移植後の治療抵抗性又は再発性の細胞性拒絶、及び液性拒絶に使用した例はないが、OKT3、リンフォグロブリン又は抗インターロイキン受容体抗体（シムレクト）が使用された経験（適応外使用）があり、その場合には海外の成書や国際心肺移植学会のガイドラインに従った投与が行われ、すべての症例で有効であった^{5,6)}。
- ISHLT ガイドラインによると¹⁾、細胞性拒絶の第一選択薬はステロイドであり、心筋生検で軽度の拒絶反応の場合（ISHLT 新分類 1R/旧分類 1A~2）は、ステロイドの増量あるいはパルス療法、補助免疫療法の変更による治療法を推奨している。中等度の場合（2R/3A）は、主にステロイドのパルス療法を中心とした治療法を推奨している。さらに重度である中等度~重度の場合（3R/3B）は、ステロイドのパルス療法あるいはそれに抗胸腺細胞グロブリンを併用し、1 週以内に心筋生検を実施することを推奨している。重度の場合（3R/4）は、血行動態の安定化を図り、血漿交換、ステロイドのパルス療法と抗胸腺細胞グロブリンの併用、ヘパリン化を行い、1 週以内に心筋生検を実施することを推奨している。

(心臓移植時の拒絶反応治療時の用法用量設定根拠)

- 海外の成書では心臓移植時の導入療法として **0.75~2.5 mg/kg/日**を 7~14 日間投与すると記載されている^{1,10,11,12)}。

5. 拒絶の診断

1) 細胞性拒絶の診断

本邦と欧米で診断に差はなく、国際心肺移植学会（International Society for Heart and Lung Transplantation : ISHLT）による心臓移植後の急性（細胞性）拒絶反応の病理組織学的診断基準を用いて Grade 付けを行っている（

表 1)。ISHLT は多施設間の拒絶反応の結果を比較でき、また、免疫抑制療法の有効性についての検討にも有用な、再現性の高い分類体系である診断基準を 1990 年に提唱し¹³⁾、その後、2004 年に改訂を行った¹⁴⁾。1990 年の Grade 1A、1B、2 を 2004 年改訂では Grade 1R に、Grade 3A を Grade 2R に、Grade 3B、4 を Grade 3R に単純化しているが、現行では両年の分類を併記している場合が多い¹⁾。

表 1 - 心移植後の急性（細胞性）拒絶反応の病理組織学的診断基準

| 2004 年改訂 | | 1990 年 | |
|-------------------|--|--|---|
| Grade 0R | 拒絶反応の所見なし | Grade 0 | 拒絶反応の所見なし |
| Grade 1R (軽度) | 心筋細胞障害の病巣が 1 か所までで、間質あるいは血管周囲の細胞浸潤がある | Grade 1 (軽度) A = 局在性 B = びまん性 Grade 2 (中等度、局在性) | 局所的（血管周囲あるいは間質）に心筋細胞障害を伴わない細胞浸潤がある 心筋細胞障害を伴わないびまん性の細胞浸潤がある 心筋細胞障害を伴う炎症細胞浸潤巣が 1 か所ある |
| Grade 2R (中等度) | 心筋細胞障害を伴った炎症細胞浸潤巣が 2 か所以上ある | Grade 3 (中等度) A = 局在性 | 心筋細胞障害を伴う多発性の細胞浸潤がある |
| Grade 3R (重度) | 多発巣の心筋細胞障害を伴うびまん性の細胞浸潤があり、浮腫、出血、血管炎も認められることがある | Grade 3 (中等度) B = びまん性 Grade 4 (重度) | 心筋細胞障害を伴うびまん性の細胞浸潤がある 広範な心筋細胞障害を伴うびまん性、多形成の細胞浸潤があり、浮腫、出血、血管炎も認められることがある |

2) AMRの診断

臨床的には循環不全を伴い、組織学的に細胞性拒絶が否定された際に、AMRを疑う。その場合に、免疫染色・抗ドナーHLA抗体又は抗ドナーリンパ球抗体検査を行い、確定診断する。

● 組織学的所見

液性拒絶の組織像は毛細血管の障害所見が主体となる。血管内皮細胞および核の腫大、毛細血管内へのマクロファージの出現を認める。さらに液性拒絶が進行すると、毛細血管内に好中球が出現し、間質の浮腫およびフィブリンの沈着、そして時には出血を認めるようになる。通常リンパ球の浸潤は認めない^{5,8)}。

● 免疫染色

古典的には、免疫蛍光染色にて免疫グロブリン (IgG、IgM) や補体 (C3/C4/C1q) が染色されることが液性拒絶の特徴とされてきたが、正常心でもこれらの所見が陽性のことや、逆に陰性でも臨床的に明らかな AMR が起こり得ることも分かっている^{6,10)}。最近では、CD31 又は CD34 陽性の毛細血管内のマクロファージ (CD68 陽性) の集簇や毛細血管内皮の補体の構成成分の一つである C4d 陽性の方が感度が高いとされている^{5,6,13)}。

● 血清中の抗体測定

組織学的所見に加えて、抗ドナーHLA抗体やドナーのリンパ球を用いた抗ドナーリンパ球抗体の存在があれば、より AMR の診断は確定されたものとなる^{1,5,13)}

しかし、重症な AMR は循環不全の陥り、早期に治療しないと予後不良であるため、移植心不全による循環不全のある症例では、細胞性拒絶が組織学的に証明された時点で、血漿交換、抗リンパ

球抗体及び IVIG 治療を開始することが望ましいとされている。

6. 観察および検査項目（導入療法、急性拒絶の治療の両方に共通）

- ①患者背景：原因疾患、術前心機能、組織学的所見、術前合併疾患の有無、および ドナー：年齢、性別
- ②基本情報：呼吸循環器機能指数、身長・体重・栄養
- ③血液生化学検査、リンパ球サブセット、尿検査、感染症検査、血液型抗体価
- ④医師・看護記録、手術記録

* 観察および検査スケジュール表

| 期間 | サイモグロブリン投与後 | | | | |
|-------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|------------|
| | 投与前 | 早期 | 1-3 ヶ月後 | 3-6 ヶ月後 | 6 ヶ月後 |
| 同意 | ○ | | | | |
| 患者背景 | ○ | | | | |
| 血圧、脈拍数 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 末梢血リンパ球分画、白血球分画、血小板数 | ○ | ○ 毎日 | ○ 1 週間毎 | ○ 1 か月毎 | ○ 1 か月毎 |
| 抗 HLA 抗体価 (AMR では重要) | ○ | ○ 3-7 日間隔 | ○ 1-2 週間毎 | ○ 1 か月毎 | ○ 6 か月毎 |
| 感染症検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液生化学検査、尿検査 | ○ | ○ 毎日 | ○ 1 週間毎 | ○ 1 か月毎 | ○ 1 か月毎 |
| 心筋生検 | ○ | ○ 1 週毎 | ○ 1 か月毎 | ○ 1 か月毎 | ○ 6 か月毎 |
| 有害事象 | ○ | ← ○ → | | | |

7. 予想される利益および不利益（副作用）

(1) 予想される利益

再発性又は治療抵抗性の AMR の治癒と移植心生着率および生存率改善

(2) 予想される不利益（副作用）

重大な副作用として、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状(0.4%)、重度の infusion

associated reaction(Cytokine症候群を含む) (頻度不明)、感染症(肺炎、敗血症等) (11.2%)、発熱性好中球減少症(頻度不明)、進行性多巣性白質脳症(PML) (頻度不明)、BKウイルス腎症(頻度不明)、間質性肺炎(2.1%)、血小板減少(31.0%)、出血傾向:脳出血(1.7%)、重篤な肝障害(6.2%)、リンパ増殖性疾患(1.2%)などが報告されている。

8. 個々の患者における中止基準

(1) 治療中止時の対応

診療責任者または診療担当者(以下「診療担当者等」という)は、次に挙げる理由で個々の患者について治療継続が不可能と判断した場合には、当該患者についての治療を中止する。その際は、中止の理由を患者及び代諾者に説明する。また、中止後の患者の治療については、患者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 患者から治療辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 全身状態が投与に耐えられないと判断した場合
- ③ その他の理由により、診療責任者が治療の中止が適当と判断した場合

9. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の患者への対応

診療担当者等は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、治療薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、患者及び代諾者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、薬事法施行規則第273条に準じて次の通りに定義する。

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

診療責任者は、治療期間中の全ての重篤な有害事象、治療終了(中止)後に治療薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について、速やかに当該施設責任者に報告する。

(3) 重要な有害事象の報告

ショック

アナフィラキシー様症状

重度のinfusion associated reaction(Cytokine症候群を)

感染症(肺炎、敗血症等)

発熱性好中球減少症

進行性多巣性白質脳症（PML）

間質性肺炎

血小板減少

出血傾向：脳出血

重篤な肝障害

リンパ増殖性疾患

診療責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、診療担当者等は適切に診療録および症例報告書に記載する。

10. 治療の変更、中止・中断、終了等

(1) 治療の変更

本治療の治療実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ当該施設倫理委員会の承認を必要とする。

(2) 治療の中止、中断

診療担当者等は、以下の事項に該当する場合は、治療実施継続の可否を検討する。

① 予定期間に達する前に、治療の目的が達成されたとき。

② 倫理委員会より、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

治療責任者は、倫理委員会より中止の勧告あるいは指示があった場合は、治療を中止する。

また、治療の中止または中断を決定した時は、速やかに学長及び病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 治療の終了

治療の終了時には、治療責任者は速やかに治療終了報告書を当該施設責任者に提出する。

(4) 治療実施計画からの逸脱

患者の緊急の危険を回避するため、その他の医療上やむを得ない理由により、本計画から逸脱した場合は、速やかに当該施設責任者にその理由とともに文書で報告し、本治療の継続可否について指示を受けるものとする。

11. 治療実施期間

12. 同意取得方法

診療担当者等は、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意志による同意を文書で取得する。

診療担当者等は、患者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、治療を継続するか否かについて患者の意志を確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得ることとする。

13. 患者の健康被害への対応と補償

本治療の実施に伴い、患者に健康被害が発生した場合は、診療担当者等は適切な処置を講じる。

14. 記録の保存

治療責任者は、治療等の実施に係わる重要な文書を、治療の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は各個人情報に注意して廃棄する。

参考文献

1. Taylor D, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (Nov. 8, 2010), http://www.ishlt.org/contentdocuments/ishlt_gl_taskforce2_110810.pdf
2. Hammond EH, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: Pathologic observations and clinical implications. J Heart Transplant 1989; 8: 430–443.
3. Olsen SL, et al. Vascular rejection in heart transplantation: Clinical correlation, treatment options, and future considerations. J Heart Lung Transplant 1993; 12: S135–S142.
4. Lones MA et al. Clinical-pathologic features of humoral rejection in cardiac allografts: A study in 81 consecutive patients. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 151–162.
5. Saito S, et al. Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection. Circ J 2009;73:970-3
6. Fukushima N, et al. Early Result of Heart Transplantation in Japan: Osaka University Experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2004;12:154–8.
7. 相川 厚 腎移植後の急性拒絶反応の治療における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン点滴注射用 25mg 治療の手引き <https://e-mr.sanofi.co.jp/login.php>.

8. 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）
9. Gaber AO, Monaco AP, Russel JA, Lebranchu Y and Mohty M. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin) 25 Years and New Frontiers in Solid Organ Transplantation. *Drugs* 70(6):691-732, 2010..
10. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> （英国のサイモグロブリン添付文書）
11. 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）
12. Tang Z, Kobashigawa J, Rafiel M, et al. The Natural History of Biopsy-Negative Rejection after Heart Transplantation. *J Transplant* Vol. 2013:1-6
13. Billingham ME et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587–593.
14. Stewart S, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 1710–1720.
15. サイモグロブリン添付文書

使用実績報告

心移植における OKT3 及びリンフォグロブリンの国内の使用例を表 2 に示す。4 医療機関から 15 名の報告があり、使用理由は導入療法が 6 名、液性拒絶反応の治療が 4 名、腎不全による薬剤変更が 5 名であった。液性拒絶反応の治療例 4 名はすべてリンフォグロブリンを使用しており、その効果は全例が拒絶治癒であった。そのうち 1 名は 4 ヶ月後に感染により死亡した。また、腎不全による薬剤変更例 5 名のうち 2 名は OKT3、残りの 3 名はリンフォグロブリンを使用しており、その結果、4 名は外来管理中であり、1 名（リンフォグロブリン）は移植後 11 年目に腎不全で死亡した。

表 2 - 心移植における OKT3 及びリンフォグロブリンの使用例

| 医療機関 | 移植日 | 年齢 | 性別 | 原疾患 | 薬名 | 理由 | 結果 |
|------------|------------|----|----|-------|------|-----------|--------------------|
| 国立循環器病センター | 1999/5/12 | 43 | 男 | DCM | OKT3 | induction | 外来管理中 |
| | 2000/7/8 | 44 | 女 | DCM | OKT3 | induction | 外来管理中 |
| | 2001/3/19 | 33 | 男 | DCM | OKT3 | 腎不全：休薬／透析 | 外来管理中 |
| | 2002/11/11 | 39 | 男 | DCM | OKT3 | 腎不全：休薬 | 外来管理中 |
| | 2005/2/15 | 60 | 男 | DCM | OKT3 | induction | 外来管理中 |
| | 2005/2/24 | 40 | 男 | ICM | OKT3 | induction | 外来管理中 |
| 大阪大学 | 2000/3/29 | 8 | 男 | DCM | LyG | 腎不全：休薬 | 移植後 11 年目に腎不全で死亡 |
| | 2000/4/25 | 48 | 男 | d HCM | LyG | 腎不全：休薬 | 外来管理中 |
| | 2001/2/26 | 49 | 男 | d HCM | LyG | 液性拒絶 | 拒絶治癒 |
| | 2004/11/20 | 41 | 男 | 単心室 | LyG | 液性拒絶 | 拒絶治癒： 4 ヶ月で感染症死 |
| | 2007/3/28 | 58 | 男 | DCM | LyG | 液性拒絶 | 拒絶治癒 |
| | 2007/6/16 | 45 | 男 | DCM | LyG | 液性拒絶 | 拒絶治癒 |
| | 2007/8/10 | 40 | 男 | DCM | LyG | 腎不全：休薬 | 外来管理中 |
| 九州大学 | 2005/2/17 | 25 | 男 | ICM | OKT3 | induction | 外来管理中 |
| 埼玉医大 | 2006/6/26 | 19 | 女 | DCM | OKT3 | induction | 外来管理中 |

DCM：拡張型心筋症、d HCM：拡張相肥大型心筋症、ICM：虚血性心筋症

LyG：リンフォグロブリン