

associated with a positive FDG-PET scan before transplantation. Am J Hematol. 2008;83(6):477-81.

10. Nagai S, Asai T, Watanabe T, Oshima K, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Aoki S, Ohtomo K, Kurokawa M. Simultaneous appearance of central nervous system relapse and subarachnoid hemorrhage during the treatment for acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol. 2008;87(7):593-5.
11. Oshima K, Kanda Y, Nakasone H, Arai S, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. Am J Hematol. 2008;83(3):226-32.

(伊豆津宏二)

1. Nakasone H, Izutsu K, Wakita S, Yamaguchi H, Muramatsu-Kida M, Usuki K. Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in Core-Binding Factor acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11):1262-1269.
2. Masuda A, Nakamura K, Izutsu K, Igarashi K, Ohkawa R, Jona M, Katsumi H, Yokota H, Okudaira S, Kishimoto T, Watanabe W, Koike Y, Ikeda H, Kozai Y,

Kurokawa K, Aoki J, Yatomi Y. Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma. Br J Haematol 2008; 143:60-70.

3. Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M. Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation. Am J Hematol 2008; 83(3)284-288.

2. 学会発表

(大島久美)

1. Oshima K, Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, Asano-Mori Y, Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y. Long-term low-dose valacyclovir against Varicella-zoster virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation EBMT2009 Goteborg 2009年3月

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

臨床研究計画書

課題名	持続静注から経口への投与経路変更時のシクロスポリン血中濃度の検討
-----	----------------------------------

1 被験者の選定方針

自治医科大学附属さいたま医療センターで同種造血幹細胞移植を行い、移植片対宿主病 (GVHD) 予防をシクロスポリン (24時間持続静注法) と短期メトトレキサートの併用で行った症例において、生着後経口摂取が可能となり、シクロスポリンを24時間持続静注から1日2回12時間毎の内服投与 (ネオーラル®) に変更することとなった症例を対象とする。未成年者は対象としない。同種造血幹細胞移植を行う症例はすべて対象とするので、原疾患は限定しないが、白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や再生不良性貧血、EBV感染関連疾患などの非腫瘍性造血器疾患が主となる。

2 目標症例数

50例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 意義

同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) 予防としては、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病の病初期の患者に対する骨髄移植におけるシクロスポリン単独とシクロスポリンと短期メトトレキサート併用の無作為割付比較試験 (RCT) において、シクロスポリン-メトトレキサート群でグレード II 以上の急性 GVHD の発症頻度が有意に低いという結果が示され (54% vs. 33%, $P=0.014$)、シクロスポリンとメトトレキサートを併用した GVHD 予防法が標準的に用いられるようになった。しかし、標準的な GVHD の予防法とされているシクロスポリンとメトトレキサート併用の実際の投与方法は多種多様であり、シクロスポリンの投与方法や目標血中濃度、メトトレキサートの投与量や投与回数を含め、未だにどれが至適であるかは不明である。シクロスポリンの持続静注は血中濃度評価が簡便であり、血中濃度の設定により有効かつ安全に施行可能と考えられるため、当院ではシクロスポリンの 24 時間持続静注法を採用している。

しかし、24 時間持続静注法でシクロスポリンの投与が開始した場合にも、これを経口投与に変更する際には、1 日 2 回 12 時間毎の投与にせざるを得ない。同じ薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を得るためには、24 時間持続投与とした場合の血中濃度は、1 日 2 回経口投与とした場合のトラフ血中濃度の 2.55 倍となる必要があるとの報告もあるが、その血中濃度を得るために必要な経口投与量について検討した報告はない。また、通常、日常臨床においては、24 時間持続静注時の投与量の 2 倍量を経口投与に変更しているが、これがどの程度の AUC となるかについての評価も不十分である。これらから、静注法から経口投与に変更する際の至適投与量についての検討が必要であると考えた。

また、シクロスポリンの経口製剤は、従来の経口製剤では胆汁酸分泌量や食事の影響などにより血中濃度にばらつきが見られたが、ネオーラル®は消化管内の胆汁酸分泌量に左右されない新しいマイクロエマルジョン製剤で、血中濃度が安定することが知られている。しかし、同種造血幹細胞移植後症例では、移植前処置や GVHD により消化管の粘膜障害や機能障害も著しいため、本当に血中濃度が安定しているかどうかについても評価が必要である。

以上より、シクロスポリンの持続静注から内服への投与経路変更時の血中濃度を測定することは、同種造血幹細胞移植における GVHD 予防の成績向上に有意義であると考えられる。

(2) 目的

シクロスポリンの持続静注から内服への投与経路変更時の血中濃度を測定し、シクロスポリンの経口エマルジョン製剤の移植後症例における血中濃度の安定性を評価し、静注法から経口投与に変更する際の投与量の妥当性を検討することを目的とする。

(3) 方法

・シクロスポリンは、移植日前日から患者体重に応じた量で開始し、状態に応じて継続・増量・減量・終了される。開始時は24時間持続でシクロスポリン静注製剤（サンディミュン®）の点滴し、生着後ある程度以上食事が取れるようになった時点で、12時間毎1日2回の内服に変更する。

・内服薬としてはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤であるネオーラル®を使用する。

・シクロスポリンを24時間持続静注から経口へ変更する際には、変更時の持続静注量の2倍量を経口投与し、内服開始直前に持続静注を中止する。

・血液試料の採取：血液試料はエチレンジアミン四酢酸二カリウム二水和物（EDTA-2K）添加の採血管に1ml採取する。採取後は、すぐに凍結保存し、SRLに提出してシクロスポリン血中濃度測定を行う。採血のポイントは、持続静注投与終了前日の朝9時、15時、21時、経口投与開始日の内服直前（9時）、内服後1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、12時間、経口投与開始3-5日目の内服直前（9時）、内服後1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、12時間の最大合計17ポイントとする。

・朝9時の採血については日常診療における検査採血時に行う。

・採血は毎回穿刺、または、採血用の末梢静脈ルートを確認して行う。どちらを選択するかは被験者と協議して決定する。

・解析：血中濃度の測定はSRLに依頼する。シクロスポリンの血中濃度からAUCを推定し、24時間持続静注と1日2回経口投与のAUCを比較検討する。

・同時に、変更時の急性GVHDの発症、腎機能障害、肝機能障害、中枢神経障害などの毒性の出現についても有害事象共通用語基準（CTCAE）に基づいて評価する。

・1mlの試料は、シクロスポリンの血中濃度測定によりほぼすべて使用され、残存した場合にも破棄する。

・シクロスポリン血中濃度の測定にかかる費用は、厚生労働科学研究費から支払われる。

・嘔気・嘔吐などで内服困難な場合には、シクロスポリン投与を持続静注に戻し、血中濃度測定は中止する。

(4) 期間

許可されてから平成 22年 3月 31日まで

4 臨床研究に参加することにより被験者に対して期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に起こる不快な点、臨床研究終了後の対応

(1) 被験者にとって期待される利益

本研究により、急性GVHD予防としてシクロスポリン-メトトレキサート併用法を用いた同種造血幹細胞移植の成績を向上させるための貴重な情報が得られると考えているが、被験者個人には直接の利益はない。

(2) 被験者に対して起こりうる危険

採血時の穿刺に伴う疼痛や出血、穿刺後の紫斑、採血時の緊張による気分不快など。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点

頻回の採血が不可欠となる。できる限り、穿刺回数を少なくするため、可能な症例においては末梢静脈に採血用のルート確保を検討する。

(4) 被験者に対する臨床研究終了後の対応

特になし。

5 臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取り扱いを含む）

試料等は、研究責任者が連結可能匿名化したうえで、研究に使用する。匿名化の対応表及びデータは、研究責任者が総合医学第1部門において、それぞれパスワードを設定したファイルに記録し、USBメモリに保存して、鍵の掛かるキャビネットに保管する。同意書も同様に鍵の掛かるキャビネットに保管する。匿名化された血液試料は、検査会社に提出し、シクロスポリリン血中濃度測定を行う。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名

なし。

7 研究者等の所属、職名、氏名

総合医学第1講座	教授	神田善伸	
総合医学第1講座	助教	大島久美	
総合医学第1講座	助教	賀古真一	
総合医学第1講座	臨床助教	奥田慎也	

8 インフォームド・コンセントのための手続き

研究者が被験者に対して説明文書を用いた説明を行い、同意が得られた場合は同意書に署名または記名・押印していただきこれを受領する。被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合は本研究の対象としない。

9 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

別紙のとおり。

10 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

(1) 資金源

シクロスポリン血中濃度の測定にかかる費用は、厚生労働科学研究費から支払われる。

(2) 起こりうる利害の衝突

該当しない。

(3) 研究者等の関連組織との関わり

該当しない。

11 臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、補償内容を含む。)

本試験は同種造血幹細胞移植を通常診療の範囲で行いつつ、血中濃度の測定についてのみ追加で行うものであり、研究に伴う補償はない。

12 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、米国血液学会、日本血液学会などの関連学会で発表し、Bone Marrow Transplantation 等の専門学術誌で論文として公表する予定である。また、必要に応じて関連のデータベースに登録することもある。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

『ガンシクロビルの薬物治療モニタリング』

研究分担者 森 有紀

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科

研究要旨

GCV 投与時に、AUC と相関を認める投与後 4 時間値を測定し、AUC と CMV 感染症の予防効果及び薬物毒性との関連性を検討する。生着後 1 週間毎に CMV-Ag をモニターしながら GCV を用いた pre-emptive therapy を施行し、開始後 4・7 日目及び投与量変更後 4・7 日目に血中濃度の測定を行う。主要評価項目は CMV-Ag 改善率、副次評価項目は GCV 増量の頻度、増量後の CMV-Ag 改善率、CMV-Ag 陰性化までの期間、GCV 投与期間、副作用の頻度とする。試験期間は 2 年間で目標症例数は 40 例とする。本研究により、GCV の至適 AUC を明らかにし、これを調節することで最大限の予防効果を得ると共に、GCV の投与期間が短縮されかつ長期投与による血球減少等の副作用も低減することが期待される。

A. 研究目的

移植後のウイルス感染症は、主に免疫抑制下で潜伏していたウイルスが再活性化することで発症し、しばしば重篤化して致死的状态となるため、その予防が重要である。特に発症頻度及び致死率が高いサイトメガロウイルス (CMV: cytomegalovirus) 感染症に関しては、血中の CMV 抗原 (CMV-Ag) 量をモニターしながらガンシクロビル (GCV: ganciclovir) の投与を行う早期治療 (pre-emptive therapy) が広く行われている。

一方、移植医療においても、個々の患者において治療効果や毒性に関与する因子を監視しながら薬物の血中濃度測定を行い、その用量・用法を個別に調節する薬物治療モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring) が広く導入されてきている。同種造血幹細胞移植後は、宿主の全身状態の変化が著しく、かつ多種多様な薬剤を併用する可能性が高いことから、TDM

が非常に重要と考えられる。

GCV に関しては、血中濃度と効果及び毒性との関連性を直接明らかにした報告はまだない。しかしながら、毒性については、GCV 投与による汎血球減少の頻度はその積算量に相関すると報告がある。GCV は、薬剤添付文書に従って、腎機能に応じた用量を投与した場合、ほぼ均一の血中濃度下面積 (AUC: area under the concentration curve) が得られることが知られている。以前我々が行った研究で、初回投与時の AUC が高値の症例で CMV-Ag の改善が速やかであり、初期投与量で CMV-Ag の増加を認めた場合でも、増量によりほとんどの症例で陰性化が認められたことから、AUC と効果の何らかの相関が予測され、これが薬剤の効果・毒性の良い指標になり得る可能性が高い。しかしながら AUC の算出には頻回の採血及び血中濃度測定が必要となり、患者の負担及びコストの面から非実用的であることは否めない。同研究にお

いて、AUC と投与後 4 時間値の間に最も強い相関性を認めたことから、投与後 4 時間値の代替性が示唆される。

従って本研究では、GCV 投与時に、AUC と相関を認める投与後 4 時間値を測定し、AUC と CMV 感染症の予防効果及び薬物毒性との関連性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

対象は、同種骨髄移植又は末梢血幹細胞移植後に CMV-Ag が GCV の投与開始基準に達した年齢 20 才以上 70 才未満の症例で、クレアチニンクリアランス (CLcr: creatinine clearance) が 50mL/min 以上かつ重篤な汎血球減少を有さない患者とする。生着後、1 週間毎に C10/C11 法により CMV-Ag を測定し、HLA 一致血縁者間移植では CMV-Ag が 20 以上、HLA 一致非血縁者間移植又は HLA 不一致移植では 3 以上に達した症例に、GCV を用いた pre-emptive therapy を開始する。GCV の初期投与量は、70mL/min \leq CLcr の腎機能正常群と 50mL/min \leq CLcr < 70mL/min の腎機能軽度低下群にそれぞれ 5mg/kg/day 又は 2.5mg/kg/day (Level I) を 1 時間で点滴静注し、pre-emptive therapy 開始後、第 4 日目から第 7 日目の間に、投与開始 4 時間後の血中濃度を測定する。また GCV 開始後、投与量を変更した症例については、投与量変更日より第 4 日目から第 7 日目の間にも血中濃度の測定を行なう。Pre-emptive therapy 開始後、前値の 50% を越える CMV-Ag の増加を認めた場合は、腎機能正常群と腎機能軽度低下群で各々 10mg/kg/day 又は 5mg/kg/day (Level II) に増量する。Level II dose で、前値の 50% を越える CMV-Ag の減少を認めた場合は又は陰性化の基準を満たした場合は Level I dose に減量する。Level I dose で CMV-Ag が 3 未満となった場合は GCV の投与を中止し、試験終了とする。観察

期間は、GCV 投与終了までとする。

主要評価項目は、CMV-Ag の改善率 (GCV 開始時の CMV-Ag に対する 1 週間後の CMV-Ag の比、及び GCV 開始時の CMV-Ag に対する 2 週間後の CMV-Ag の比)、副次評価項目は、GCV 増量の頻度、GCV を増量した場合の CMV-Ag の改善率 (増量時の CMV-Ag に対する増量 1 週間後の CMV-Ag の比、及び増量時の CMV-Ag に対する増量 2 週間後の CMV-Ag の比)、CMV-Ag 陰性化までの期間、GCV の投与期間、GCV 投与に起因する副作用 (血球減少又は腎機能低下による) の出現頻度とする。目標症例数は 40 例で、試験期間は 2009 年 2 月より 2 年間とする。血中濃度高値群及び低群間の比較は、Wilcoxon-Mann-Whitney test を用いて、血中濃度とサイトメガロウイルス抗原の改善率との相関は、Pearson's correlation coefficient を用いて評価する。

<倫理面への配慮>

本試験は GCP を準用し、かつヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則を遵守して実施する。各施設の治験審査委員会で承認の得られた同意説明文書に基づいて文書及び口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による同意を得る。被験者のプライバシーの保護に十分配慮し、登録時に連続番号を用いて匿名化を行なう。検査及び血中濃度測定後に余った検体は速やかに破棄され他の目的に用いられることはない。

C. 展望

本研究は、同種造血幹細胞移植後に CMV-Ag が陽性化した症例に対して、GCV を用いた pre-emptive therapy を行なう際に、GCV 投与後 4 時間の血中濃度を測定し、AUC と最も高い相関が予測される投与後 4 時間値と CMV 感染症の予防効果及び毒性との関係を検討することで、最も副作用が少なくかつ効果が高い AUC を

明らかにすることを目標としている。免疫抑制剤であるシクロスポリン (CyA: cyclosporine) に関しても、従来トラフ値を用いた TDM が行われてきたが、投与開始 4 時間後までの AUC が効果及び副作用の指標となることが明らかになり、現在では投与後 2 時間値の代替性も検討されている。本研究により、GCV についても同様に、投与後 4 時間値を調節することで、十分な治療効果を維持しつつ GCV の投与期間が短縮され、かつ長期投与による血球減少等の副作用も低減することが期待される。

D. 研究発表

1. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008 Feb;61(2):411-6.
2. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H,

Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*. 2008 Jun;83(6):472-6.

3. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 2008 Apr;87(3):310-8.

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究

サイトメガロウイルス感染に対する早期治療に
おけるガンシクロピルの投与後 4 時間値と
治療効果及び毒性との関連性の検討

多施設共同研究

作成 2009 年 2 月

厚生労働科学研究試験責任者：

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 金子 久美
〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL：048-647-2111 FAX：048-644-8617

e-mail: kumioshima-ky@umin.ac.jp

プロトコール作成：

国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 森 有紀
〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2 TEL:(03)3588-1111

目次

1. 目的	3
2. 背景	3
3. 対象	4
4. 同意の取得・登録	5
5. 試験計画	6
7. 中止、脱落基準	8
8. 観察及び検査項目	8
9. 評価項目	9
10. 統計的事項	9
11. 倫理的事項	9
12. 患者の費用負担	10
13. 有害事象の報告	10
14. 研究組織	10
15. データ解析・研究結果の発表	11
16. 研究資金及び利益の衝突	11
17. 目標症例数	12
18. 試験実施期間	12
19. 参考文献	12
(別紙)	
Pre-emptive therapy の方法	13
説明文書	14
参加同意書	20
症例登録用紙	22
症例登録確認書	23
有害事象報告書	24
症例報告書	25

1. 目的

ガンシクロビル (GCV: ganciclovir) 投与時に、血中濃度下面積 (AUC: area under the concentration curve) と相関を認める投与後 4 時間値を測定し、AUC とサイトメガロウイルス (CMV: cytomegalovirus) 感染症の予防効果及び薬物毒性との関連性を検討する。

2. 背景

薬剤投与時の治療効果や副作用発現は、個人の薬剤感受性よりもむしろ血中薬物濃度に依存することが知られている。従って個々の患者において、治療効果や毒性に関与する様々な因子を監視しながら薬物の血中濃度測定を行い、薬物の用量・用法を個別に調節する、薬物治療モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring) が広く導入されてきている。同種造血幹細胞移植後は、宿主の全身状態の変化が著しく、かつ多種多様な薬剤を併用する可能性が高いことから、TDM が非常に重要と考えられる。移植医療において必須の免疫抑制剤に対しては、従来トラフ値を用いた TDM が行われてきたが、近年シクロスポリン (CyA: cyclosporine) に関しては、投与開始 4 時間後までの血中濃度下面積 (AUC: area under the concentration curve) が治療効果及び副作用の指標となり得ることが明らかとなってきた¹⁾。しかしながら、AUC を用いたモニタリングは数回の採血及び血中濃度測定が必要となり、患者の負担及びコストの面から非実用的であることは否めない。そこで 1 ポイントの血中濃度による代用の可能性が検討された結果、投与後 2 時間値が AUC と強い相関を示すことが明らかとなり、現在ではその有用性が期待されている。

一方、同種造血幹細胞移植後は、強力な移植前処置や GVHD の予防・治療により高度の免疫抑制状態となることから、各種感染症を合併する危険性が非常に高く、様々な抗菌剤や抗ウイルス剤が使用される。移植後のウイルス感染症は、主に免疫抑制下で潜伏していたウイルスが再活性化することで発症し、しばしば重篤化して致死的状态となるため、その予防が重要である。特に発症頻度及び致死率が高い CMV 感染症に関しては、血中の CMV 抗原量をモニターしながら GCV の投与を行う早期治療 (pre-emptive therapy) が広く行われてきた²⁾。しかし、pre-emptive therapy における初期投与量及び開始時期に関する一定の見解はまだ得られておらず、従来初期量として 5mg/kg を 1 日 2 回投与する方法が主に用いられてきたが³⁻⁴⁾、risk ごとに開始基準を設定かつ初期投与量を 5mg/kg を 1 日 1 回に減量し、投与中にもかかわらずウイルス量が増加した場合にのみ増量する response-oriented risk-adapted pre-emptive therapy が high risk 患者においても十分有効であることが示されている⁵⁻⁶⁾。

GCV に関しては、血中濃度と効果及び毒性との関連性を直接明らかにした報告はまだない。しかしながら、毒性については、GCV 投与による汎血球減少の頻度はその積算量に相関するとの報告がある⁷⁾。一方 GCV は腎毒性を有することから、腎機能低下症例において 50% の減量が推奨されている。実際に、クレアチニンクリアランス (CLcr: creatinine clearance) $\geq 70\text{mL/min}$ の腎機能正常例 7 例及び $70\text{mL/min} > \text{CLcr} \geq 50\text{mL/min}$ の軽度低下

例 5 例に対して、各々5mg/kg/day 及び 2.5mg/kg/day の GCV を投与後、経時的に血中濃度を測定して AUC を算出したところ、AUC が例外的に高値の 2 例を除く 10 例では、 $25.6 \pm 4.77 \text{ mg} \cdot \text{hr/mL}$ とほぼ均一の AUC が得られ⁸⁾、その値は過去の報告とほぼ一致するものであった⁹⁾。また、AUC と投与後 4 時間値の間に最も強い相関 ($R^2=0.95$) が認められた。一方臨床経過については、AUC が均一な 10 例中 5 例で投与開始後に CMV 抗原の上昇を認め、腎機能低下により減量を余儀なくされた 1 例を除く 4 例では、GCV 増量後に CMV 抗原の陰性化を認めたのに対し、この 2 倍以上の AUC が得られた 2 例では、投与開始後ほぼ 1 週間で速やかに CMV 抗原の陰性化を認めた。GCV は、5mg/kg を 12 時間毎に 2 週間連続投与した場合の蓄積性はないことが報告されていることから⁹⁾、増量時は初回投与時の約 2 倍の AUC が得られていると推測される。初回投与時の AUC が高値の症例で CMV 抗原の改善が速やかであること、また初回投与量で CMV 抗原の増加を認めた場合でも、増量によりほとんどの症例で陰性化が認められることから、AUC と効果の何らかの相関が予測される。

以上より本研究は、同種造血幹細胞移植後に CMV 抗原が陽性化した症例に対して、GCV を用いた response-oriented risk-adapted pre-emptive therapy を開始した際に、GCV 投与後 4 時間の血中濃度を測定し、AUC と最も高い相関が予測される投与後 4 時間値と CMV 感染症の予防効果及び毒性との関係を検討し、最終的には最も副作用が少なくかつ効果が高い AUC を明らかにすることを目的とする。これにより、十分な治療効果を維持しつつ、投与後 4 時間値を調節することで GCV の投与期間が短縮され、かつ長期投与による血球減少等の副作用も低減することが期待される。

3. 対象

3.1 対象被験者

- 1) 同種骨髄移植又は末梢血幹細胞移植後に CMV 抗原が陽性化したレシピエント。臍帯血移植患者は除く。対象疾患は問わない。前処置及び GVHD 予防などに制限は設けず、骨髄非破壊的前処置も可とするが、アレムツズマブ(alemtuzumab) や抗胸腺細胞グロブリン(ATG : antithymocyte globulin) を前処置に併用した患者は除外する。
- 2) CLcr が 50mL/min 以上の患者。

【設定理由】

- 1) 臍帯血移植及び前処置にアレムツズマブ(alemtuzumab)や ATG を併用した患者に対する GCV を用いた pre-emptive therapy の有用性は明らかでなく、一方で CMV 感染のリスクが高いことが予想されるため、対象から除外した。
- 2) GCV は腎毒性を有することから高度に腎機能が低下した患者は除外した。

3.2 選択基準

- 1) 年令 20 才以上 70 才未満。性別は問わない。

- 2) ECOG の基準による performance status が 0-3 の患者。
- 3) 高度な心肺肝腎機能障害を認めない患者（腎機能については CLcr が 50mL/min 以上）。
- 4) 説明同意書を用いて同意が得られた患者。

【設定根拠】

- 1) - 3) 十分に安定した全身状態の患者を対象とした。また GCV は腎毒性を有することから腎機能が一定基準以上維持されている症例のみを対象とした。
- 4) ヘルシンキ宣言に基づく臨床試験の一般的な選択基準として設定した。

3.3 除外基準

- 1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満の患者（ただし輸血によって血小板数を維持できる場合は主治医の判断で登録可能とする）。
- 2) GCV 又は類似化合物（アシクロビルやバラシクロビル等）に対する過敏症の既往のある患者。
- 3) 妊娠中、或いはその可能性がある女性。
- 4) その他、担当医が本試験の対象として不適当と判断した場合。

【設定根拠】

- 1) GCV の副作用として、重篤な汎血球減少症が報告されているため、投与開始時に既に高度の好中球減少及び血小板減少を有する患者は、対象から除外した。
- 2) - 4) 臨床試験の一般的な除外基準として設定した。

4. 同意の取得・登録

同種造血幹細胞移植後に CMV 抗原の陽性化（後述の定義を参照）を確認した時点で、適格条件を確認し、同意の取得及び登録を行う。

4.1 同意の取得

各施設の審査委員会で承認の得られた同意説明文書（添付資料）を患者さんに渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を得る。同意書の 1 枚目は担当医が保管する。2 枚目は説明文書とともに患者本人に手渡す。

4.2 登録

被験者の登録方法は以下の手順によることとする。

- 1) 症例登録用紙（別紙）に必要事項を記入し、患者の適格性を再度確認する。
- 2) 登録票を登録事務局（東京都港区虎ノ門 2-2-2; 国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科 森 有紀宛に FAX (03-5114-5691) にて送付する（月～金、9 時～ 17 時、休日を除く）。
- 3) 事務局より FAX にて登録確認書（別紙）を受領する。
- 4) 登録完了。

5. 試験計画

5.1 CMV 抗原のモニタリング

(1) CMV 抗原のモニター法

生着後、1 週間毎に C10/C11 法により CMV 抗原を測定する。CMV 抗原の測定は GCV の投与中止時まで継続する。

(2) CMV 抗原の陽性化、増加、減少及び陰性化の定義

CMV 抗原の陽性化

HLA 完全一致血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植：2 スライドで合計 20 個以上の陽性細胞を認めた場合。

HLA 完全一致非血縁者間骨髄移植又は HLA（血清及びアレル）不一致移植：2 スライドで合計 3 個以上の陽性細胞を認めた場合。

CMV 抗原の増加又は減少

前値を基準として 50%を越える増加又は減少と定義する。ただし CMV 抗原陽性細胞数の変動が 2 スライドあたり 5 個未満の場合は不変とみなす。

CMV 抗原の陰性化

2 スライドで陽性細胞が合計 3 個未満。

5.2 GCV を用いた pre-emptive therapy

(1) GCV の調製及び投与方法

1バイアル（GCV500mgを含有）を注射用水10mLに溶解し、投与量に相当する量を100mLの生理食塩水で希釈する。なお、希釈後の補液のGCV濃度は10mg/mLを超えないこととする。投与は、1回1時間で点滴静注とし、少なくとも7日以上投与を継続する。

(2) Pre-emptive therapy

モニタリング開始後、最初に上記の陽性化の基準に達した時点で GCV の投与を開始する。

GCV の初期投与は下記 Level I dose で開始する。投与開始後、更に上記の CMV 抗原の増加基準を満たした場合には下記 Level II dose に増量する。Level I dose で CMV 抗原の陰性化の基準を満たした場合は GCV の投与を中止する。Level II dose で上記の CMV 抗原の減少又は陰性化の基準を満たした場合は Level I dose に減量する。

Level I dose

$70 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr}$: GCV 5mg/kg を 1 日 1 回

50 mL/min \leq CLcr<70 mL/min : GCV2.5mg/kg を 1 日 1 回

Level II dose

70 mL/min \leq CLcr : GCV 5mg/kg を 1 日 2 回

50 mL/min \leq CLcr<70 mL/min : GCV2.5mg/kg を 1 日 2 回

その他 pre-emptive therapy の詳細は別紙のフローチャートに従って行うこととする。

(3) 腎機能による調整

原則として週 1 回、24 時間蓄尿法を用いて以下の式に従って CLcr を算出し、1 回投与量を調整する。初回投与量は試験開始前 1 週間以内の CLcr によって調整し、試験開始後も週 1 回ごとに算出される CLcr によって 1 週間毎に投与量を調節する。

クレアチニンクリアランス(CLcr) = $[1.73\text{m}^2/\text{体表面積} \times \text{尿中クレアチニン}(\text{mg/dL}) \times 1 \text{ 日尿量}(\text{dL})] / [\text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL}) \times 1440 \text{ 分}]$

ただし、初回投与時、或いは途中で血清クレアチニンの上昇など明らかな腎機能の悪化を認めた場合等、24 時間蓄尿法による CLcr の算出が困難な場合は、血清クレアチニンからの予想式を参考に投与量を調節してもよい。

5.3 併用・支持療法

GCV の投与期間中は、アシクロビルなどヘルペスウイルス属に対して効果を有する薬剤の投与を中止する。投与中に GCV が無効と判断された場合、或いは骨髄抑制のために投与できなくなった場合は、主治医の判断によりフォスカルネット等他の薬剤への変更を考慮してもよい。他剤への変更の際には GCV の投与は中止し、試験を終了することとする。その他の治療薬、抗細菌性抗生剤、CSF 製剤、解熱剤などは特に規定しない。

5.4 GCV の血中濃度測定

(1) 測定時期

血中濃度の測定は、上記の pre-emptive therapy 開始後、第 4 日目から第 7 日目の間に行なう。また投与量を変更した際には、濃度変更日より第 4 日目から第 7 日目の間にも血中濃度の測定を行なう。

(2) 検体の採取・処理

GCV の点滴投与を開始した時点から 4 時間後の末梢血採血を行い、検体を遠心分離して血漿 2mL を回収する。得られた検体は速やかに-20℃で保存する。

(3) 測定方法

薬物血中濃度の測定は、High performance liquid chromatography (HPLC) 法を用いて行う。凍結保存された検体の安定性は2ヶ月であるため、約2ヶ月に1回の割合で測定を行う。なお、実際の測定は田辺 R&D サービスにて行うため、検体採取後、所定の薬物濃度測定依頼書を記入し、各施設の田辺三菱製薬株式会社の担当者に連絡して検体を速やかに回収してもらう。

5.5. 試験の終了

観察期間は、GCV の投与を終了するまでとする。

各施設での試験の終了時には、担当医は速やかに報告書を下記宛に提出する。

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 森 有紀

FAX: 03-5114-5691

6. 予想される臨床上の利益や危険性または不利益

GCV を用いた早期治療を行うことで CMV 感染症の発症率が低下することが期待される。一方、GCV の投与により、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛などの不快な状態や、まれに重大な副作用として、汎血球減少（白血球減少、貧血、血小板減少）、急性腎不全、急性膵炎、深在性血栓性静脈炎、精神神経症状、消化管出血などが起こりうる。また採血時の穿刺による痛み、出血及び穿刺後の紫斑や、採血時の緊張による気分不快などが起こる可能性もある。これらの症状がコントロール困難であり、投与を継続することが好ましくないと判断される場合には本試験を中止する。試験中止後の他の抗ウイルス剤の投与については担当医の判断によることとし、特に規定しない。

7. 中止、脱落基準

- 1) 患者からの同意の撤回、又は試験への参加の取りやめの申し出があった場合、及び主治医が試験の継続は好ましくないと判断した場合、本試験は中止し、解析除外症例とする。この場合、試験中止後速やかに主治医が中止の理由を明記した報告書を事務局に提出する。
- 2) 試験薬剤が原因と考えられる、重篤な (WHO toxicity scale Grade 4 に相当) 副作用が認められた場合、また患者が死亡した場合はその時点で試験を中止とする。この場合試験中止の時点で試験終了時の評価と報告を行う。GCV の血中濃度測定が行われた症例は、intent-to-treat 解析の対象とする。

8. 観察及び検査項目

以下の項目を報告書に記入し試験終了後速やかに提出する。

患者背景(イニシャル, 年齢, 性別, 原疾患, 病期, ドナー及び患者の移植前 CMV 抗体, 前

処置, 生着日)

理学的所見 (身長, 体重, 1 日尿量, 急性又は慢性 GVHD の有無, Grade)

血液及び尿検査 (CMV 抗原, 白血球, 血液像, 赤血球, Hb, 血小板, GOT, GPT, ALP, g-GTP, T-Bil, BUN, Cre, 尿中 Cre, CLcr)

併用薬剤の有無 (感染症予防薬, 免疫抑制剤及びステロイド投与の有無)

GCV の投与状況

CMV 感染症発症の有無

転帰

9. 評価項目

主要評価項目: CMV 抗原の改善率 (投与開始 1 週間後の CMV 抗原値 / 投与開始時の CMV 抗原値の比、及び投与開始 2 週間後の CMV 抗原値 / 投与開始時の CMV 抗原値の比)

副次的評価項目: GCV 増量の頻度、GCV を増量した際の CMV 抗原の改善率 (増量後 1 週間目の CMV 抗原値 / 増量時の CMV 抗原値の比、及び増量後 2 週間目の CMV 抗原値 / 増量時の CMV 抗原値の比) CMV 抗原の陰性化までの期間、GCV の投与期間、GCV 投与に起因する副作用 (血球減少又は腎機能低下による) の出現頻度

10. 統計学的事項

10.1. データ収集

各症例のデータは、観察期間が終了した時点で症例報告書 (別紙) の様式に担当医が記入し提出する。報告書の経過観察表のデータの部分に関しては、温度版或いは診療端末からのデータの出力で代用可能とするが、この際患者の氏名等個人情報に関わる部分を消去し、登録時の連続番号を明記して提出することとする。

10.2. 結果の解析

血中濃度高値群及び低群間の比較は、Wilcoxon-Mann-Whitney test を用いて行う。血中濃度と CMV 抗原の改善率については、Pearson's correlation coefficient を算出し、相関の有意性を評価する。

11. 倫理的事項

11.1 GCP 及びヘルシンキ宣言の遵守

本試験は GCP を準用するものとする。またヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則を遵守して実施する。

11.2. インフォームドコンセント

研究担当医師は被験者が研究に参加する前に被験者に対して説明文書を用いて十分に説

明し、研究に参加しなかった場合にもいかなる不利益を蒙ることのないことを十分理解していただいたうえで、研究への参加について自由意思による同意を同意文書により得る。

11.3. 被験者のプライバシーの保護

被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、登録時に連続番号を用いて匿名化を行い、対象患者の個人情報が十分守られるように万全の配慮を行なう。CMV 抗原検査及び GCV の血中濃度測定は院外で行われるが、その際は、施設名と当該連続番号のみで処理を行う。また症例報告書の作成において被験者を特定する場合も、施設名と当該連続番号のみを記載する。院外において論文講演の形で研究成績を公表する場合には、いかなる場合も個人の特定が出来ない形で報告する。なお本試験で提出された検査について、余った検体は速やかに破棄され他の目的に用いられることはない。

11.4 健康被害の補償

本試験は、市販薬の適応内使用で行われるため、健康被害の治療は、患者の健康保険を用いて行う。ただし担当医は賠償責任に備え、賠償責任保険に加入する。

12. 患者の費用負担

本試験では、市販薬を保険の適応範囲内で使用することから、患者の費用負担は通常の診療範囲内であり、試験に参加することで被験者の費用負担が増えることはない。なお本試験における GCV の血中濃度測定の費用は、厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」班（主任研究者 金子久美）及び自治医科大学附属さいたま医療センター血液科の研究費から支払われる。

13. 有害事象の報告

担当医は、有害事象を認めた時は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に記載する。また、試験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、被験者にその旨を伝える。報告を受けた試験責任者は安全確保のために速やかに必要な処置を講じる。

14. 研究組織

14.1 試験責任者

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 金子 久美

14.2 プロトコール作成

国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科 森 有紀

14.3 コントローラー及び protocol アドバイザー

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 神田 善伸

14.4 研究実施施設

自治医科大学附属さいたま医療センター、慶応義塾大学病院、国家公務員共済組合連合会
虎の門病院、NTT 東日本関東病院

14.5 試験事務局

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 森 有紀

TEL: 03-3588-1111 FAX: 03-5114-5691

15. データ解析と研究結果の発表

15.1 データ解析

最終登録症例の観察期間が終了し解析に必要な全ての結果が得られた時点で最終解析を
施行する。解析は試験事務局で行う。

15.2 研究結果の発表

試験責任者、研究代表者及び最多数症例登録施設の代表が協議をした上で著者、共著者
について決定し、学会及び専門誌に発表する。

16. 研究資金及び利益の衝突

16.1 研究資金

本試験では、市販薬を保険の適応範囲内で使用することから、患者の費用負担は通常の
診療範囲内であり、試験に参加することで被験者の費用負担が増えることはない。なお
GCV の血中濃度の測定の費用については、厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患
等予防・治療研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する
研究」班（主任研究者 金子久美）及び、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科
の研究費によって助成される。

16.2 利益の衝突

本試験の計画・実施・報告において、試験の結果及び結果の解釈に影響をおよぼすよう
な「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、及び試験の実施が被験者の権利・利益を
損ねることがないことを確認する。

17. 目標症例数

2 年間で目標 40 例とする。

18. 試験実施期間

2009 年 2 月より 2 年間

19. 参考文献

1. Kuypers DR. Immunosuppressive drug monitoring - what to use in clinical practice today to improve renal graft outcome. *Transpl Int* 2005;**18**:140-50.
2. Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood* 1994;**83**:2392-2398.
3. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D *et al*. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;**88**:4063-4071.
4. Kanda Y, Mineishi S, Saito T *et al*. Pre-emptive therapy against cytomegalovirus (CMV) disease guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**:437-444.
5. Kanda Y, Mineishi S, Saito T *et al*. Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation* 2002;**73**:568-572.
6. Asano-Mori Y, Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kandabashi K, Izutsu K, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M, Hirai H, Kanda Y. High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;**36**:813-819.
7. Buhles WJ, Mastre BJ, Tinker AJ *et al*. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988;**S495-506**.
8. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Watanabe T, Shoda E, Motokura T, Kurokawa M, Chiba S. Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2006;**57**:1004-1007.
9. Sommadossi JP, Bevan R, Ling T *et al*. Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1988;**S507-514**.