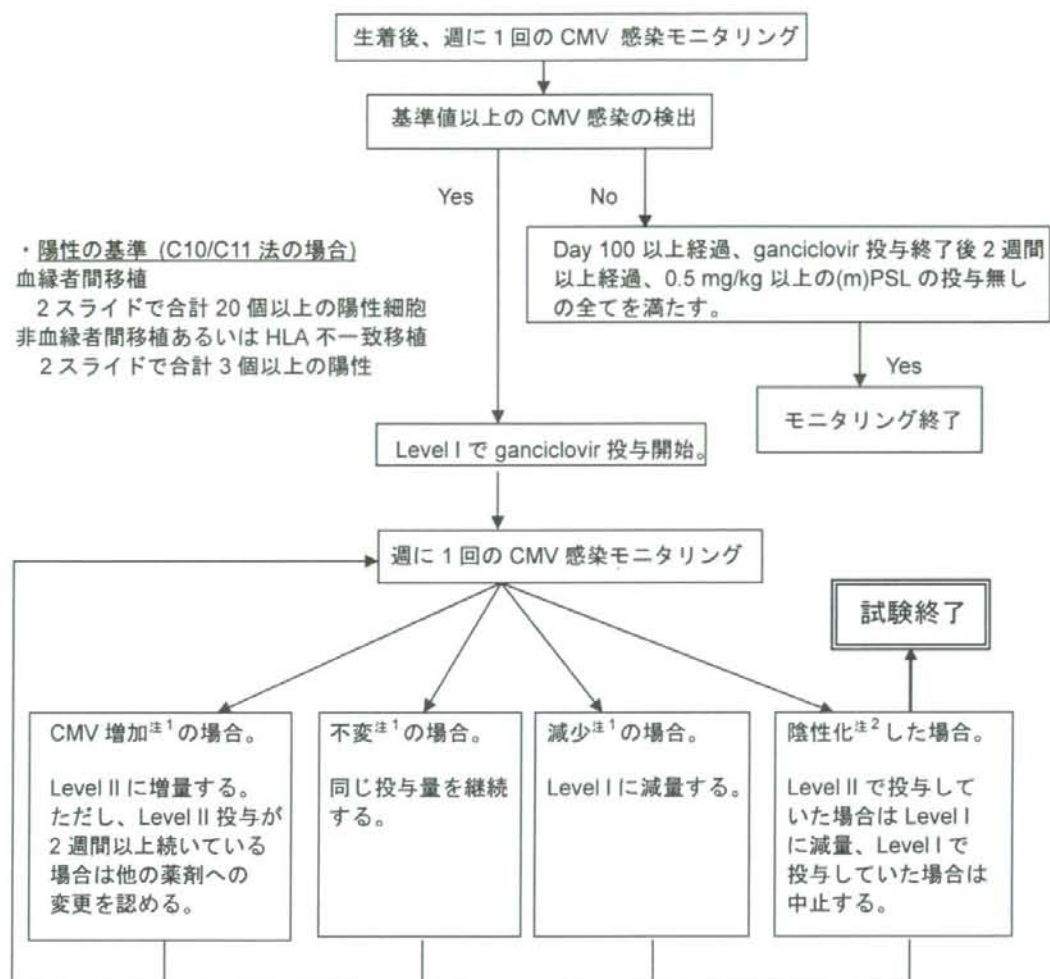


CMV 感染症の予防は以下のフローチャートに従う。



注1: CMV antigenemia 値の増加あるいは減少とは、前値を基準として50%を超える増加あるいは減少と定義する。ただし、antigenemia 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見なす。

注2: CMV antigenemia の陰性化とは、2スライドで陽性細胞が合計3個未満の状態を指す。

患者さんへ

「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」 についてのご説明

はじめに

この説明文書は、「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」が必要とされる背景や目的、実際に行われる試験の方法について書かれています。この文書は、この試験に御協力いただけるかどうかを自発的に判断する材料の一つにさせていただくために作成されたものです。

ご説明する内容

- 1). 薬物治療モニタリングとサイトメガロウイルス感染症について
- 2). この試験の目的
- 3). あなたがこの試験の対象になり得る理由について
- 4). この試験の方法
- 5). 予定参加期間と予定参加人数
- 6). 予想される効果と起こるかもしれない副作用
- 7). この試験に参加しない場合の他の治療方法
- 8). この試験中にあなたの健康に被害が生じた場合について
- 9). この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものであること
- 10). この薬の使用を中止させていただく場合があること
- 11). カルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
- 12). 試験結果が公表される場合でもプライバシーや医療記録は守秘されること
- 13). この試験に参加した際の検査費用は研究費にて負担されること
- 14). この試験で配慮されている倫理的事項
- 15). 問い合わせ窓口

1. 薬物治療モニタリングとサイトメガロウイルス感染症について

薬物治療モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring)

一般に、薬を投与した時の効果や副作用の程度は、患者さん自身のお薬に対する感受性よりもむしろ血液中のお薬の濃度に関係していることが知られています。従って1人1人の患者さんに対して、お薬の効果や副作用に関係する様々な因子を監視しながら、お薬の血液中の濃度を測って、お薬の量や投与の仕方を調節する、薬物治療モニタリング (TDM: therapeutic drug monitoring) というものが広く行われるようになってきました。特に、同種造血幹細胞移植を受けられた患者さんは、全身状態が日々刻々と変化しますし、また同時にたくさんのお薬を併用することが多いため、TDM が非常に重要だと考え

られます。現在、他人からの移植を行う場合に何らかの形でほぼ必ず必要とされている免疫抑制剤については、今まではお薬を投与する直前の血液中の濃度を参考にして、お薬の量を変更する方法が行われてきました。最近になって、シクロスポリン (CyA: cyclosporine) というお薬については、お薬の投与を開始した後 4 時間後までの血中濃度下面積 (AUC: area under the concentration curve) が、治療効果や副作用の指標となることが明らかとなってきましたが、AUC を定期的にモニターして行くためには、数回の採血やお薬の血中濃度測定が必要となり、患者さんの負担や全体にかかるコストの面から非実用的であることは否めません。そこで 1 回の血中濃度測定で経過を追うことが出来るか否かが検討された結果、お薬を投与した後 2 時間後の値が AUC と強い相関を示すことがわかってきて、現在では、お薬の効果や副作用を評価する上で、その有用性が期待されています。今回は、以下に説明する、移植後の感染症で最も重要なものの 1 つであるサイトメガロウイルス感染症の予防と治療に用いられるお薬について、この TDM を行なうことで、副作用を減らしつつ最大限の効果を得ることができないかどうかについて、研究したいと考えています。

サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルスは、日本の成人の約 80-90% が、何らかの形で既に感染したことがあるウイルスで、初感染後は、血液細胞や血管内皮細胞などに潜伏し、患者さんの免疫能が低下した時に再び活性化します。同種造血幹細胞移植では、大量の抗がん剤投与や全身放射線照射を用いた非常に強い治療により免疫力が低下し、また移植片対宿主病 (GVHD: graft-versus-host disease) の合併、あるいは免疫抑制剤やステロイドの投与によって、免疫が抑制された状態が長く続きます。従って既感染の患者さんの約 70-80% で、移植後にサイトメガロウイルスの再活性化が起こって体内のウイルスの量が増加し、サイトメガロウイルス感染という状態になりますが、その中で、肺炎、胃腸炎、肝炎、網膜炎などのいわゆるサイトメガロウイルス感染症といった状態になるのは、約 20-35% です。サイトメガロウイルス感染症が最も起こりやすいのは、移植後 50-60 日をピークとして day 100 頃までとされています。サイトメガロウイルス感染症は一旦発症すると、その死亡率が非常に高いことから、体内のウイルス量が増加したことが分かった段階で適切な早期治療を行うことが重要です。サイトメガロウイルスは多形核白血球に感染することから、通常、生着した (末梢血好中球数が 3 日連続して $500/\mu\text{L}$ 以上となった) 時点より、定期的に採血を行い、ウイルスに感染した細胞数をカウントして、ウイルス量をモニターしていきます。そして、感染細胞数がある一定の基準を越えた時点で、抗ウイルス薬の投与を開始します。現在、この早期治療の中心的な薬剤は、ガンシクロビル (デノシン[®]) というお薬です。

ガンシクロビルについては、血液中のお薬の濃度と効果や副作用との関係が、まだ十分に調べられていませんが、ガンシクロビルを投与した際に起こる副作用の 1 つである汎血球減少はお薬の積算量 (どのくらいの量のお薬をどのくらいの期間投与したか) に関係するという報告があります。また私たちが以前に行なった研究では、お薬を投与し

た後 4 時間後の値が AUC と強く関係していることや、AUC が高い患者さんでは比較的速やかに血液中のウイルスが減少／消失すること、最初に始めたお薬の量では血液中のウイルス量が減少しない場合でもお薬の量を増やすことで減少／消失する機会が多いことなどがわかりました。従って、ガンシクロビルでもシクロスポリン同様に、AUC と効果の間に何らかの関係があると予測されます。

2. この試験の目的

今回、同種造血幹細胞移植後に血液中のサイトメガロウイルスの量が増加して、感染症を発症する危険が高くなった患者さんに対して、ガンシクロビルによる早期治療を行なう場合に、お薬を投与した後 4 時間後の血液中の濃度を測定し、この値が早期治療の効果や副作用の指標になるかどうかを調べて、最終的にはこの値を調節することで副作用を抑えつつ最大限の効果を得ることにより、今後の移植後患者さんのサイトメガロウイルス感染症の発症を抑えるのに役立てようというのが今回の試験の主旨です。

3. あなたがこの試験の対象になり得る理由について

あなたのように同種造血幹細胞移植を受けられた患者さんは、免疫が抑制された状態が長く続くことから、ウイルス感染症に非常にかかり易い状態になっています。その中でも特にサイトメガロウイルス感染症のリスクが高く、一度発症すると治療が困難となる場合があります。従って、血液中のウイルス量を定期的に測って、発症しなくても血液中に一定の基準以上のウイルスを認めた場合に、抗ウイルス薬を用いた早期治療を行う必要があります。これは現在非常に標準的な治療となっています。

4. この試験の方法

この試験は、同種造血幹細胞移植後に血液中のサイトメガロウイルス抗原が陽性化した患者さんであって、高度の腎機能障害のない患者さんのうち、同意が得られた方に御協力いただいで行われます。

もしこの試験への参加に御同意いただいた場合、生着後、1 週間ごとに C10/C11 法という方法で血液中のサイトメガロウイルス陽性細胞数をカウントし、ある一定の基準以上に達した患者さんに対して、ガンシクロビルによる早期治療を開始します。具体的には、HLA 一致血縁者間移植の患者さんでは 20 個以上、HLA 一致非血縁者間骨髄移植又は HLA 不一致移植の患者さんでは 3 個以上の陽性細胞を認めた場合に投与を開始します。ガンシクロビルは注射薬で、最初に投与を開始する時は、腎機能が正常の患者さんでは体重 1kg あたり 5mg、腎機能が軽度低下した患者さんでは体重 1kg あたり 2.5mg の量を、点滴で 1 日 1 回 1 時間かけて投与します。早期治療を開始した日から 4-7 日目の間に、ガンシクロビル投与開始 4 時間後に約 2mL の末梢血採血を行ない、薬剤の血液中の濃度を測定します。もしガンシクロビルの投与を開始した後に、サイトメガロウイルス陽性細胞数が 2 倍以上に増加した場合は、1 回投与量はそのまま 1 日投与回数を 2 回に増やします。このようにして 1 日の合計の投与量を増やした場合は、増量した日から 4-7

日目の間に、再び、薬剤投与開始 4 時間後に約 2mL の採血を行ない血中濃度を測定します。1 日の投与量を増量することによって、陽性細胞数が半分以下に減少或いは陽性細胞数が 3 未満に達した場合は、1 日投与回数を 1 回に戻します。1 日 1 回の投与で陽性細胞数が 3 未満に達した場合は、ガンシクロピルの投与を中止します。

ガンシクロピルを投与している間は他のヘルペスウイルス属に効果があるお薬は同時に使用できませんが、ガンシクロピルを開始した後に病状が更に悪くなった場合、或いは観察期間中にサイトメガロウイルス感染症が発症した場合には、他のお薬への変更を行うことがあります。

5. 予定参加期間と予定参加人数

この試験に参加された場合の予定参加期間は、サイトメガロウイルス抗原が陽性になり、ガンシクロピルを開始してから投与を終了するまでの期間です。研究期間は、2009 年 2 月より 2 年間で予定しています。また、この試験は多施設で行われ、参加人数は全 4 施設をあわせて 40 名の予定です。

6. 予想される効果と起こるかもしれない副作用

ガンシクロピルは点滴薬の抗ウイルス薬で、後天性免疫不全症候群（AIDS: acquired immunodeficiency syndrome）、悪性腫瘍や臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症の治療薬として、日本国内で既に承認／販売されています。このお薬を早期治療に用いることによってサイトメガロウイルス感染症の発症率が低下することが期待されますが、0.5-5%の患者さんに生じる副作用として、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛などが知られています。また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）、敗血症、急性腎不全、急性膵炎、深在性血栓性静脈炎、精神神経症状、消化管出血などが報告されています。なお以前にガンシクロピル又は類似化合物（アシクロピルやバラシクロピルなど）に対して過敏症を起こしたことがある患者さんには使用することができません。

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があります。

7. この試験に参加しない場合の他の治療方法

この試験に参加しない場合には、サイトメガロウイルス感染に対する早期治療を行うかどうか、また行った場合は、早期治療に用いる薬剤の選択、投与開始時期、投与量、投与期間などは全て主治医の判断により行われます。

8. この試験中にあなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中或いは終了後に身体に何か異常を感じましたらすぐに担当医師まで御連絡下さい。あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、担当医師が直ちに

適切な診察と治療を行います。なお本試験は既に市販されているお薬をその適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診察と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

9. この試験への参加は患者さんの自由意思によるものです

この試験に御参加いただくかどうかは、患者さんの自発的な意思によるものであり強制するものではありませんので、ゆっくり考えて、必要ならば御家族とも相談されて御自由にお決めいただいて構いません。試験に参加することをお断りになっても一切差し支えありませんし、不利益を被る心配も全くありません。またこの試験に参加することを一度同意した後でも、また実際に試験が始まった後でも、止めたいと思われたら、いつでもあなたの自発的な意思により中止することができます。

10. この薬の使用を中止させていただく場合があります

この試験薬を投与したにもかかわらず、サイトメガロウイルス感染の改善が認められない場合、試験薬との関連が疑われる副作用が発生した場合、その他試験期間中に他の合併症などにより試験の継続が健康上望ましくないや担当医が判断した場合には、この試験薬の投与は直ちに中止させていただくことがあります。その場合は適切な治療を行います。

11. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの試験が行われているかどうかを確認するために、この臨床試験の関係者（この病院の職員など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、この場合でもあなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

12. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません

この試験に御協力いただいて得られた結果は全て厳重に保管されます。得られた研究結果は、将来治療を受ける患者さんに還元される為に医学論文や学会発表として公表されますが、個人的な秘密事項（例えばお名前など）は一切公表されませんし、個人情報保護するためのあらゆる努力を払うことをお約束いたします。またこの試験で得られたデータが、本試験の目的以外に使用されることはありません。また、サイトメガロウイルス抗原検査とガンシクロピルの血中濃度の測定は、外部機関（田辺 R&D サービス）で行われますが、この場合も検体は匿名化され、また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ありません。

13. あなたの費用負担について

ガンシクロビルは保険適応の薬剤あり、この試験期間中にあなたがお受けになる医療行為は原則としてすべて保険診療の範囲で行われます。またこの試験に参加された場合に行われる血中濃度の測定は研究費によって行われますので、この試験により患者さんの費用負担が増えることはありません。

14. この試験で配慮されている倫理的事項

この試験は、参加していただく方の人権と安全性、更に倫理性・科学性に最大限の配慮をして計画されており、本施設の院内審査委員会でも内容が審議され、適切と判断されたものです。なお、あなた自身の方の希望により、他の被験者の個人情報やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、この試験に関する資料を入手或いは閲覧する事が出来ます。

15. この担当医師が、あなたを担当致します

あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師にご相談下さい。

平成 年 月 日

_____ 病院（代表： _____）

_____ 科

氏名： _____

氏名： _____

以上の内容を御理解頂いた上で、御協力いただける場合には同意書に御署名をお願い致します。

同意書

「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」

<説明事項>

1. 薬物治療モニタリングとサイトメガロウイルス感染症について
2. この試験の目的
3. あなたがこの試験の対象になり得る理由について
4. この試験の方法
5. 予定参加期間及び予定参加人数
6. 予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この薬を使用しない場合の他の治療方法
8. この試験中にあなたの健康に被害が生じた場合について
9. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものであること
10. この薬の使用を中止させていただく場合があること
11. カルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
12. 試験結果が公表される場合でもプライバシーや医療記録は守秘されること
13. この試験に参加した際の検査費用は研究費にて負担されること
14. この試験で配慮されている倫理的事項
15. 問い合わせ窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解した上で、本試験に参加することを同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者氏名：_____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床試験について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属：_____

氏名：_____（自署）

同意書

「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」

<説明事項>

1. 薬物治療モニタリングとサイトメガロウイルス感染症について
2. この試験の目的
3. あなたがこの試験の対象になり得る理由について
4. この試験の方法
5. 予定参加期間及び予定参加人数
6. 予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この薬を使用しない場合の他の治療方法
8. この試験中にあなたの健康に被害が生じた場合について
9. この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものであること
10. この薬の使用を中止させていただく場合があること
11. カルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
12. 試験結果が公表される場合でもプライバシーや医療記録は守秘されること
13. この試験に参加した際の検査費用は研究費にて負担されること
14. この試験で配慮されている倫理的事項
15. 問い合わせ窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの試験に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解した上で、本試験に参加することを同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床試験について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： _____

氏名： _____（自署）

- 症例登録用紙 -

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

登録事務局：国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院 血液内科
森 有紀 宛 TEL 03-3588-1111 FAX: 03-5114-5691

施設名： _____ 担当医師名： _____ Fax 番号： _____
 患者イニシャル： 姓 (_____) 名 (_____) 年令： _____ (_____) 歳
 性別： _____ 男 ・ 女 _____ 生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
 原疾患名： _____ 同種造血幹細胞移植施行日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
 同意取得日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 登録日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

適格基準

(以下の全ての項目が『はい』であることが必要です)

	適格	不適格
1.) 同種骨髄移植又は末梢血幹細胞移植後であり、 臍帯血移植ではない。	はい	いいえ
2.) 前処置に alemtuzumab (Campath-1H) や ATG を用いていない。	はい	いいえ
3.) 年令が 20 才以上 70 才未満である。	はい	いいえ
4.) ECOG の基準による performance status が 0-3 である。	はい	いいえ
5.) 高度な心肺腎機能障害を認めない。	はい	いいえ
6.) サイトメガロウイルス抗原が陽性化の基準に達している。	はい	いいえ
7.) 登録日前 7 日以内のクレアチンクリアランスが 50mL/min 以上である。	はい	いいえ
8.) 好中球数 500 cells/mm ³ 未満又は血小板数 25,000/mm ³ 未満でない。	はい	いいえ
9.) ガンシクロピル又は類似化合物に対する過敏症の既往がない。	はい	いいえ
10.) 妊娠或いはその可能性がない、又は授乳中でない。	はい	いいえ
11.) その他、本試験の対象として不適当な理由がない。	はい	いいえ
12.) 患者本人から文書による同意が得られている。	はい	いいえ

- 症例登録確認書 -

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

登録事務局：
国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院
血液内科 担当：森 有紀
〒113-8655 東京都港区虎ノ門 2-2-2
TEL 03-3588-1111 FAX: 03-5114-5691

登録された受付番号_____の被験者は適格性が確認されました。つきましては、プロトコールに従って試験を取り進めて下さい。

* サイトメガロウイルス抗原が陽性化の基準に達して、ガンシクロピルを投与することになった症例については アシクロピ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して下さい。

* Pre-emptive therapy 開始後第4日目から7日目に、投与開始4時間後の血中濃度を測定して下さい。

* ガンシクロピルを増量した際には、増量日より第4日目から7日目に、投与開始4時間後の血中濃度を測定して下さい。

* ガンシクロピル開始後1週間毎のサイトメガロウイルス抗原の測定を継続すると共に、1週間毎にクレアチンクリアランスを測定し、投与量を調節して下さい。

* ガンシクロピルの投与を中止する時点で、試験が終了します。

本試験が終了した時点で症例報告書の提出をお願い致します。

登録内容

施設名 : _____ 担当医師名 : _____
患者イニシャル：姓 () 名 () 年齢 : () 歳
性別 : 男 ・ 女 生年月日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日
原疾患名 : _____ 同種造血幹細胞移植施行日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日
同意取得日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日 登録日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日

平成 年 月 日

「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」事務局宛
(FAX 番号 : 03-5114-5691)

報告者 : _____

有害事象の発生について

「投与後 4 時間値を用いたガンシクロピル投与時の血中濃度下面積とサイトメガロウイルス感染の早期治療効果及び毒性との関連性の検討」において、試験との関連性が否定できない下記のような有害事象が発生したので報告します。

施設名 : _____ 受付番号 : _____
患者イニシャル : 姓 () 名 () 性別 : _____ 男 ・ 女 _____
原疾患名 : _____ 年齢 : _____ () 歳
試験実施期間 : _____ 年 _____ 月 _____ 日 ~ _____ 年 _____ 月 _____ 日
有害事象名 : ()
(検査値 :)

Grade : 軽症/軽度の毒性
(NIC/CTC に準じる) 中等症/中等度の毒性
重症/高度の毒性
生命を脅かす又は活動不能に至る毒性
重篤度 : 重篤である 重篤でない
重篤と判断した理由 : 死亡 死亡につながる恐れがある
障害 (日常生活に支障を来す程度の機能不全を残す)
障害につながる恐れがある
上記に準じる重篤な障害
後世代に影響を及ぼす有害事象

有害事象発現日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日

有害事象の内容と処置 :

転帰 20____年____月____日現在 (消失 ・ 軽快 ・ 不変 ・ 悪化 ・ 不明)

試験との因果関係 : 明らかに関連あり 多分関連あり 関連の可能性あり
関連なし

コメント :

「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」
- 症例報告書 -

記入日： 年 月 日

施設名： _____ 担当医師名： _____ 受付番号： _____
患者イニシャル： 姓 () 名 () 性別： 男 ・ 女 年齢： () 歳
原疾患： AML ・ ALL ・ CML ・ MDS ・ NHL ・ その他 () 病期： CR1 ・ CR2 ・ CP1 ・ CP2 ・ その他 ()
移植前 CMV 抗体： ドナー (-) ・ (+) 患者 (-) ・ (+)
用いた前処置： CY/TBI ・ BU/CY ・ FLU/BU/TBI (有 ・ 無) ・ FLU/MEL/TBI (有 ・ 無) ・ その他 ()
生着日： 年 月 日

急性及び慢性 GVHD

Grade II 以上の急性 GVHD の有無： 有り ・ 無し 発症日： 年 月 日
最大 Grade： II ・ III ・ IV
ステロイドの投与： 有り ・ 無し 投与開始日： 年 月 日
 慢性 GVHD の有無： 有り ・ 無し 発症日： 年 月 日 ・ 急性 GVHD に連続して発症
Grade： Limited ・ Extensive

CMV 感染及び感染症

CMV 抗原の陽性化を確認した日： 年 月 日
CMV 感染症発症の有無： 有り ・ 無し 有りの場合は、診断日： 年 月 日
診断根拠： CMV 肺炎
画像所見 (CT 検査)： ()
病理組織学的所見： ()
材料： 1. 気管支肺胞洗浄(BAL)液 2. 生検肺組織
 CMV 腸炎
内視鏡所見： ()
病理組織学的所見： ()
 CMV 網膜炎
眼底所見： ()
PCR による CMV DNA の検出 (有り ・ 無し ・ 未実施)
材料： 1. 前房水 2. 硝子体液 3. その他 ()
 その他の CMV 感染症
1. CMV 肝炎/胆管炎 2. CMV 脳炎/横断性脊髄炎/神経障害
3. CMV 腎症 4. CMV 膵炎 5. その他 (部位：)
診断根拠： ()

患者の最終転帰：

20 年 月 日現在、生存中 ・ 20 年 月 日に死亡
死因： サイトメガロウイルス感染症 ・ 原疾患 ・ その他 ()

経過観察表 (1)

項目		月 日		試験開始時	1 週間後	2 週間後	3 週間後
		月	日	月 日	月 日	月 日	月 日
臨床 所 見	身長	(cm)				
	体重	(kg)	(kg)	(kg)
	1日尿量	(mL)	(mL)	(mL)
	急性 GVHD の有無	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
	皮膚 stage	()	()	()
	肝臓 stage	()	()	()
	腸管 stage	()	()	()
	Grade	()	()	()
	慢性 GVHD の有無	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
	重症度	<input type="checkbox"/> Limited		<input type="checkbox"/> Limited		<input type="checkbox"/> Limited	
	<input type="checkbox"/> Extensive		<input type="checkbox"/> Extensive		<input type="checkbox"/> Extensive		
免 液	シクロスポリン	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)
	タクロリムス	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
抑 制 剤	その他の免疫抑制剤	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
	薬剤名	()	()	()
	投与量	()	()	()
	ステロイド PSL 換算投与量	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
		(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
血 液 検 査	白血球数	()	()	()
	好中球数	()	()	()
	リンパ球数	()	()	()
	赤血球数	()	()	()
	ヘモグロビン	()	()	()
	血小板数	()	()	()
	GOT	()	()	()
	GPT	()	()	()
	ALP	()	()	()
	g-GTP	()	()	()
	総ビリルビン	()	()	()
	尿素窒素	()	()	()
	クレアチニン	()	()	()
尿	尿中クレアチニン	()	()	()
	CLcr	()	()	()
CMV 抗原 (C10/11)		()	()	()

経過観察表 (2)

月 日 項目		4 週間後	5 週間後	6 週間後	7 週間後
		月 日	月 日	月 日	月 日
臨 床 所 見	体重	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)
	1日尿量	()	()	()	()
	aGVHDの有無	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
	皮膚 stage	()	()	()	()
	肝臓 stage	()	()	()	()
	腸管 stage	()	()	()	()
見	Grade	()	()	()	()
	慢性 GVHD の有無 重症度	(有り・無し) <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive	(有り・無し) <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive	(有り・無し) <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive	(有り・無し) <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive
免 液	シクロスポリン	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)
	タクロリムス	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
抑 制 剤	その他の免疫抑制剤	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
	薬剤名	()	()	()	()
	投与量	()	()	()	()
	ステロイド PSL 換算投与量	(有り・無し) (mg/kg)	(有り・無し) (mg/kg)	(有り・無し) (mg/kg)	(有り・無し) (mg/kg)
血 液 検 査	白血球数	()	()	()	()
	好中球数	()	()	()	()
	リンパ球数	()	()	()	()
	赤血球数	()	()	()	()
	ヘモグロビン	()	()	()	()
	血小板数	()	()	()	()
	GOT	()	()	()	()
	GPT	()	()	()	()
	ALP	()	()	()	()
	g-GTP	()	()	()	()
	総ビリルビン	()	()	()	()
	尿素窒素	()	()	()	()
	クレアチニン	()	()	()	()
尿	尿中クレアチニン	()	()	()	()
	CLcr	()	()	()	()
CMV 抗原 (C10/11)		()	()	()	()

投薬状況

(1) 予防薬の投与状況

薬剤名 ()	投与経路 内服・点滴・ その他 ()	1日投与量 (mg)	投与期間	
			開始日 20__年 月 日	終了日 20__年 月 日
細菌感染予防 (1) ()	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
細菌感染予防 (2) ()	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
真菌感染予防 ()	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
カリニ予防 ()	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
抗ウイルス薬 ()	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日

(2) ガンシクロピルの投与状況

	1日投与量 (mg)	投与期間	
		開始日 20__年 月 日	終了日 20__年 月 日
初回投与		20__年 月 日	20__年 月 日
用量変更時		20__年 月 日	20__年 月 日
		20__年 月 日	20__年 月 日
		20__年 月 日	20__年 月 日

(3) ガンシクロピルから他の薬剤への変更状況

薬剤の変更 有り ・ 無し

変更理由： GCVに治療抵抗性 ・ 腎機能低下 ・ 骨髄抑制 ・ その他 ()

有りの場合は投薬状況を下記に記入して下さい。

薬剤名	投与経路 内服・点滴・ その他 ()	1日投与量 (mg)	投与期間	
			開始日 20__年 月 日	終了日 20__年 月 日
	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日
	内服・点滴・ その他 ()		20__年 月 日	20__年 月 日

『臍帯血ミニ移植患者におけるポリコナゾールの真菌感染症予防効果の検討』

研究分担者 山本 久史

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 医員

研究要旨

本研究では臍帯血ミニ移植患者における、真菌感染症予防薬としてのポリコナゾール(VRCZ)の安全性と有効性を評価した。対象は当院で臍帯血ミニ移植を施行した29例で、定期的にVRCZ血中濃度を測定し、VRCZ血中濃度と有効性および有害事象との相関性について検討した。本研究では高齢者、PSL投与など真菌感染症の高リスク患者群を多く含んでいたにもかかわらず、VRCZ投与中のbreakthroughはprobable IFIが2例のみ(6.9%)にとどまり、良好な予防効果を得ることができた。VRCZの至適血中濃度は、2~4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている。今回の研究では全般的にそれを下回る値が得られたが、良好な予防効果を得ることができた。しかし、breakthroughをきたした2症例での血中濃度は低値であった。VRCZの有害事象は既知の報告と比較して少なかった。有害事象とVRCZ血中濃度との明らかな関連はみられなかった。今後は多数例でのVRCZ至適血中濃度の検討およびVRCZの血中濃度低下をきたす原因の検討が必要である。

A. 研究目的

臍帯血ミニ移植は移植適応の拡大をもたらし、近年、確実に移植症例数が増加している。一方でその対象患者は必然的に高齢かつ疾患リスクが高い患者群であり、真菌感染症を含む高い感染症死亡率は依然として克服すべき課題である。従来、移植後の真菌感染症予防薬としてフルコナゾールが広く用いられてきたが、抗アスペルギルス活性を有していない事が大きな問題であった。本研究の目的は抗アスペルギルス活性を有するポリコナゾール(VRCZ)の臍帯血ミニ移植における真菌感染症予防薬としての安全性、有効性を評価することである。本研究ではVRCZの血中濃度を測定し、真菌感染症予防効果および有害事象との関係を検討した。また他剤、特に相互作用が知られているタクロリムス(Tac)血中濃度との相関も検討した。

B. 研究方法

2006年8月から2008年7月までの2年間に当院で臍帯血ミニ移植を施行した16歳以上の造血器疾患の患者で、かつ本研究への参加の同意が文書により得られた者を対象とした。研究登録時すでに真菌感染症が疑診または確定診断されている患者、高度の腎障害を有する患者、高度の肝障害を有する患者、アゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往のある患者は本研究から除外した。

VRCZは移植前処置開始時期から投与を開始し、添付文書の用法・用量に準じて使用した。原則として、免疫抑制剤が使用されている間、もしくは移植後100日まではVRCZの使用を継続したが、真菌感染症が疑診あるいは確認され他剤への変更を行う必要があるとき、VRCZとの因果関係が疑われる重篤な有害事象が発現したとき、

患者の研究参加への同意撤回があったときには VRCZ の使用を中止とした。経過中は一般採血 (血算、生化学) : 週 3 回以上、ガラクトマンナン抗原 : 週 1 回以上、 β -D-グルカン : 週 1 回以上、画像診断 : 必要時に主治医の判断で適宜試行し、真菌感染症および有害事象の出現を評価した。また VRCZ の血中濃度は週一回、Tac の血中濃度は最低週 3 回測定した。真菌感染症の診断には EORTC/NIH-MSG 基準を用い (Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14)、probable IFI および proven IFI を真菌感染症発症例とした。

<倫理面への配慮>

解析対象例すべてから文書によるインフォームドコンセントを取得した。対象患者の個人情報にはデータ取得後直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳格に管理された。

C. 研究結果

のべ 47 例に VRCZ の予防投与が行われ、うち 29 例 (男 17、女 12) が評価可能であった。年齢中央値は 56 歳 (22-82)。疾患は AML 13、ALL 4、Malignant lymphoma 6、SAA 6。移植前処置は、Flu/L-PAM/TBI 22、Flu/BU/TBI 3、Others 4。GVHD 予防は CsA 単独 1、Tac 単独 20、Tac+MMF 8。生着日の中央値は 18.5 日、3 例で生着不全を認めた。25 例 (86.2%) の患者で何らかの同種免疫反応 (PIR, ES, GVHD) がみられ、うち 18 例 (62.1%) の患者で全身性ステロイドが投与された。

VRCZ の総投与日数は 2217 日、投与期間中央日は 32 日 (0-279 日) であった。VRCZ 投与中、2 例で probable IFI を認めた (移植後 44、78 日目)。proven IFI の発症はなかった。VRCZ 投与中の有害事象として、肝障害 ; 3 例 (10.3%)、腎障害 ; 0 例 (0.0%)、肺障害 ; 0 例 (0.0%)、視覚異常 ; 7 例 (24.1%)、精神神経症状 ; 0 例 (0.0%) がみられた。2 例 (肝障害・横紋筋融解疑い) で VRCZ の有害事象出現により投与中止となった。

VRCZ の血中濃度は、移植 day-10 ; 2.27 (0.77-2.59)、day0 ; 0.89 (0.14-4.21)、day10 ; 1.82 (0-7.18)、day20 ; 1.23 (0-6.26)、day30 ; 1.10 (0-3.28)、day40 ; 1.48 (0.36-4.08) と推移した。probable IFI をきたした 2 例では、発症日に最も近い血中濃度が 0.82 μ g/mL、0.1 μ g/mL と低値であった。有害事象と VRCZ 血中濃度との明らかな関連はみられなかった。28 例の Tac 使用例の中で、移植後 5 日目までの Tac の血中濃度が一時的にでも 20 μ g/L を越えた症例は 15 例存在した (53.6%)。いずれの症例においても、投与量の調整により、Tac の血中濃度は速やかに低下し、至適血中濃度域に復した。

D. まとめ・考察

臍帯血ミニ移植を行った、比較的高齢かつ高リスクの患者群に対して、真菌感染症予防薬として VRCZ を使用した。真菌感染症の高リスクと考えられる患者を多く含んでいたにもかかわらず、VRCZ 投与中の breakthrough は probable IFI が 2 例のみ (6.9%) であった。フルコナゾール予防を中心とした先行研究 (論文発表 1) での、真菌感染症の発症率は 10.2% であり、VRCZ による良好な予防効果が示唆された。移植後合併症による臓器不全の影響もあり、VRCZ の移植後の投与期間中央値は 32 日間と短かったものの、先行研究での真菌感染発症日の中央値である移植後 20 日はカバーできていた。

VRCZ の有害事象に関しては、既知の報告と比較して少なかった。また相互作用が知られている Tac との併用に関しては、頻回に Tac 血中濃度を測定、調整することにより、臨床的に安全に投与できる事が示された。

VRCZ の至適血中濃度は、2~4.5 μ g/mL とされている。今回の研究では全般的にそれを下回る値が得られたが、良好な予防効果を得ることができた。しかしながら、breakthrough をきたした 2 症例での血中濃度は低値であった。今後

は多数例での VRCZ 至適血中濃度の検討および VRCZ の血中濃度低下をきたす原因の検討が必要である。

E. 結論

臍帯血ミニ移植における VRCZ の予防的使用は実行可能であり、かつ有効である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyakoshi S, Taniguchi S. et al. Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Jul;13(7):771-7.
2. Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S. Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 14:583-590.
3. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Polyclonal T-cell proliferation early after cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning; possible graft-versus-host disease targeting central nervous system. Submitted.
4. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Matsuhashi Y,

Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia using a reduced-intensity conditioning. Submitted.

2. 学会発表

- 1) 山本久史, 和気敦, 石綿一哉, 辻正徳, 高木伸介, 加登大介, 松橋佳子, 瀬尾幸子, 松野直史, 内田直之, 増岡和宏, 米山彰子, 谷口修一 「臍帯血ミニ移植後生着前にリンパ球増加を呈した 11 例の特徴」 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (大阪)
- 2) 山本久史, 加登大介, 石綿一哉, 辻正徳, 高木伸介, 瀬尾幸子, 松野直史, 内田直之, 増岡和宏, 和気敦, 米山彰子, 牧野茂義, 谷口修一 「成人重症再生不良性貧血に対する臍帯血ミニ移植の治療成績—虎の門病院単施設における検討」 第 70 回日本血液学会総会 (京都)
- 3) Yamamoto H, Matsuno N, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Taniguchi S. Characteristics of 10 cases of pre-engraftment lymphocytosis after reduced-intensity cord blood transplantation. Tandem Meeting 2007.

G. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表