

## 発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の 3時間点滴療法の臨床効果に対する検討

### 1. 研究課題

う造血管腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果を検討する

### 2. 研究の概要

#### 2-1. 目的

血液悪性疾患に対する化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による骨髄抑制によって末梢血好中球の減少が生じる。好中球の減少は、感染症の高い発症率と関連しており、化学療法における発熱性好中球減少症は感染症において緊急を要する事態である。

感染症治療においては、宿主、病原菌、抗菌薬の関係が重要となる。そして重症感染症の治療戦略においては、特に抗菌薬の使い方が非常に重要な位置づけとなる。近年、薬物の体内動態と効果(薬力学)を包括的に考えていく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD)理論の臨床応用が抗菌薬の領域においても進んできている。公知の PK/PD 研究成果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)以上の血中濃度を保っている時間(Time above MIC 以下 T>MIC)と最も相関する。即ち最大血中濃度を上げることより、MICを超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。セフェム系薬では%T>MICが40%以上で増殖抑制作用、60~70%で最大殺菌作用、カルバペネム系薬では%T>MICが20~30%で増殖抑制作用、40~50%で最大殺菌作用が得られることが報告されている。そのためには1日あたりの点滴回数をより多くするか、1回あたりの点滴時間をより長くする方法が考えられる。点滴回数を増やす方法として、三嶋らは子宮傍結合織炎に対して、カルバペネム系抗菌薬の1日2回投与と1日3回投与の比較を行い、1日3回投与群ではより優れた効果が得られたことを報告している。同様に大槻らは血液疾患を基礎とする患者群にIPM/CSの1.0gの1日2回投与と0.5g1日4回投与を比較し後者の優越性を示している。しかし1回あたりの点滴時間を長くすることで、十分な%T>MICを確保することの有効性を検討した報告はまだ少ない。この方法は、人手の少ない夜間の薬剤投与回数を増やさなため、医療安全の点からも利点があると考えられる。そのため、今回は長時間点滴で血中濃度を長時間維持持続させることの工夫が臨床効果に及ぼす影響を検討することとした。

セファロsporin系抗菌薬であるセフェピム(CFPM)とカルバペネム系抗菌薬であるメロペネムあるいはドリペネム(MEPM/DRPM)を3時間かけて投与し、従来の1時間投与を行った群とで治療効果を比較検討し、PK/PD論に基づいたより効果的と思われる使用法が臨床効果を向上させることが可能であるかを検討する。

#### 2-2. 方法

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$ でその後 $500/\mu\text{l}$ 未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 $37.5$ 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与としてβラクタム系薬の投与を開始する。βラクタム系薬はCFPM(マキシピーム)2g+生食100mlかMEPM(メロペン)1g+生食100mlあるいはDRPM(フィニバックス)0.5g+生食100mlのいずれかを用い、3時間かけて投与する。投与間隔は、12時間(±2時間までは許容可とする)あけて1日

2回の投与とする。食事時間や看護師の勤務時間を考慮し12時間±3時間の投与間隔とする。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、発熱以外には無症状、あるいは下部消化管症状が中心の場合は①CFPM(マキシピーム)2gを、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合には②MEPM(メロペン)1g、あるいは③DRPM(フィニバックス)0.5gを優先する。

βラクタム系薬開始の後3～5日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系(①)で投与を開始した場合には、ペネム系(②または③)への変更を検討、または抗MRSA薬の追加投与を検討する。しかし、変更または追加してもプロトコルの逸脱とはならない。①で効果なく②③に変更した場合、変更からの評価を同様に行う。変更日、変更薬剤、追加薬剤については主治医の判断に任せる。

### 2-3. 対象

以下を満たす症例を対象とする。

- ① 造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置により好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満となる期間が7日以上持続すると予想される。
- ② ECOG performance status 0または1
- ③ 推定されるクレアチニン・クリアランスが $50\sim 90\text{ml/分}$ 以上であり、腎機能に併せた投与量の変更を必要としない
- ④ 同意取得時の年齢が20歳以上かつ65歳以下
- ⑤ 以下のすべての主要臓器機能が保持されている。
  - (a) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が94%以上(非観血的測定でも可)。
  - (b) 血清クレアチニン値が $1.5\text{ mg/dL}$ 以下。
  - (c) 血清総ビリルビン値が $1.5\text{ mg/dL}$ 以下。
  - (d) GOT (AST) 及び GPT (ALT) 値が施設基準値上限の5倍以下。
- ⑥ 抗生剤、抗真菌剤予防内服の有無は問わない。
- ⑦ 発熱時の感染症評価で、臨床的に診断された感染症(documented infection ; DI)の併発の有無は問わない。

ただし、下記のいずれかに該当する患者は除外する。

- ① 化学療法施行開始時あるいは開始前より静脈内投与の抗生剤の投与を開始している症例。
- ② 耐性菌の存在が明らかである症例。
- ③ CFPM あるいは MEPM、DRPM に過敏症の既往を有する患者。
- ④ CFPM と MEPM、DRPM 以外の抗菌薬を併用した症例。ただし抗MRSA薬の併用は可とする。
- ⑤ 他の薬剤(AraCなど)や輸血、TBIに起因すると思われる発熱と判断できる症例。

## 3. 研究における倫理的配慮について

### 3-1. 被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者に書面で説明し、署名入りの同意書を保管する。

## (説明の具体的内容)

当医師は患者本人に本試験の開始にあたって、下記添付文書の内容について口頭で説明する。説明・同意文書（添付資料）は説明の前、または説明するときに患者本人に手渡す。

## 4. 解析及び統計学的配慮

この試験は造血器腫瘍に対する化学療法施行後の好中球減少期間の発熱において CFPM、MEPM、DRPM の 3 時間投与の臨床効果を検討するものであるため、以下のように評価項目を設定し、それぞれについて従来の 1 時間投与群と比較検討する。

## 主要評価項目：

最初に投与した抗生剤から薬剤の変更なしで 72 時間以内に解熱するかどうか

## 副次的評価項目：

抗生剤開始時の好中球数

解熱までの期間

(解熱とは腋窩温 < 37.5 度以下が 48 時間以上保つことができた初日)

抗生剤開始時の DI の有無とその後の経過（臨床症状の改善、原因菌の消失、新たな感染症の出現など）

再発熱の有無

再発熱から解熱までの日数

最初の抗生剤投与から他の抗生剤へ変更した日

変更後から 72 時間以内に解熱するかどうか

変更後から解熱までの期間

抗 MRSA 薬の併用の有無と併用開始日、併用期間

抗 MRSA 薬の併用から 72 時間以内に解熱するかどうか

抗 MRSA 薬の併用から解熱までの期間

抗真菌薬の併用の有無と併用開始日、併用期間

好中球 < 500/μl の日数

G-CSF 使用の有無と使用期間

抗生剤開始から好中球回復(好中球 > 500/μl)までの期間

耐性菌の出現の有無

## 5. 研究参加施設

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の  
3時間点滴療法の実臨床効果に対する検討  
メロペネム血中濃度測定の実臨床研究

## 1. 研究課題

造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法を施行する際に、メロペネムの血中濃度を測定して血中濃度の推移を評価し、メロペネムの体内動態を検討する。

## 2. 研究の概要

### 2-1. 目的

血液悪性疾患に対する化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による骨髄抑制によって末梢血好中球の減少が生じる。好中球の減少は、感染症の高い発症率と関連しており、化学療法における発熱性好中球減少症は感染症において緊急を要する事態である。

感染症治療においては、宿主、病原菌、抗菌薬の関係が重要となる。そして重症感染症の治療戦略においては、特に抗菌薬の使い方が非常に重要な位置づけとなる。近年、薬物の体内動態と効果(薬力学)を包括的に考えていく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD)理論の臨床応用が抗菌薬の領域においても進んできている。公知の PK/PD 研究成果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)以上の血中濃度を保っている時間(Time above MIC 以下 T>MIC)と最も相関する。即ち最大血中濃度を上げることより、MIC を超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。セフェム系薬では%T>MIC が 40%以上で増殖抑制作用、60~70%で最大殺菌作用、カルバペネム系薬では%T>MIC が 20~30%で増殖抑制作用、40~50%で最大殺菌作用が得られることが報告されている。そのためには1日あたりの点滴回数をより多くするか、1回あたりの点滴時間をより長くする方法が考えられる。点滴回数を増やす方法として、三嶋らは子宮傍結合織炎に対して、カルバペネム系抗菌薬の1日2回投与と1日3回投与の比較を行い、1日3回投与群ではより優れた効果が得られたことを報告している。同様に大槻らは血液疾患を基礎とする患者群にIPM/CSの1.0gの1日2回投与と0.5g1日4回投与を比較し後者の優越性を示している。しかし1回あたりの点滴時間を長くすることで、十分な%T>MICを確保することの有効性を検討した報告はまだ少ない。この方法は、人手の少ない夜間の薬剤投与回数を増やさないため、医療安全の点からも利点があると考えられる。そのため、今回は長時間点滴で血中濃度を長時間維持持続させることの工夫が臨床効果に及ぼす影響を検討することとした。

本研究では、セファロsporin系抗菌薬であるセフェピム(CFPM)とカルバペネム系抗菌薬であるメロペネムあるいはドリペネム(MEPM/DRPM)を3時間かけて投与し、従来の1時間投与を行った群とで治療効果を比較検討し、PK/PD論に基づいたより効果的と思われる使用法が臨床効果を向上させることが可能であるかを検討する。

メロペネム1g1日2回と0.5g1日3回投与について、血中濃度のシミュレーションを行うと0.5g3回投与の方が%T>MICが長くなることが示されている。さらに、今回検討するメロペン1g1日2回3時間投与をシミュレーションすると投与回数を増加した場合の効果に近づけることが可能であると推測した。しかしこのシミュレーションは健常成人のデータを元に作成されたものである。そこで、本付随研究では、発熱性好中球減少症の症例において、実際に血中濃度を測定しシミュレーション結果と

比較することによって投与量、投与間隔の推定が妥当かどうかを検討する。

## 2.2. 方法

「発熱性好中球減少症に対する3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」の臨床研究に参加した症例において、プロトコールに従って下記のように発熱性好中球減少症に対する治療を行い、MEPMを投与した場合に下記のように血中濃度測定を行う。

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$ でその後 $500/\mu\text{l}$ 未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 $37.5$ 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与として $\beta$ ラクタム系薬の投与を開始する。 $\beta$ ラクタム系薬はCFPM(マキシピーム)2g+生食100mlかMEPM(メロペン)1g+生食100mlあるいはDRPM(フィニボックス)0.5g+生食100mlのいずれかを用い、3時間かけて投与する。食事時間や看護師の勤務時間を考慮し12時間 $\pm$ 3時間の投与間隔とする。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、発熱以外には無症状、あるいは下部消化管症状が中心の場合は①CFPM(マキシピーム)2gを、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合には②MEPM(メロペン)1g、あるいは③DRPM(フィニボックス)0.5gを優先する。

$\beta$ ラクタム系薬開始の後3~5日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系(①)で投与を開始した場合には、ペネム系(②または③)への変更を検討、または抗MRSA薬の追加投与を検討する。しかし、変更または追加してもプロトコールの逸脱とはならない。①で効果なく②③に変更した場合、変更からの評価を同様に行う。変更日、変更薬剤、追加薬剤については主治医の判断に任せる。

MEPMを使用した症例について、MEPM投与開始後2日目以降troughとpeakの薬剤血中濃度を測定する。薬剤投与時間を9時~12時、19時~22時とし、trough濃度測定時間を9時と19時、peak濃度測定時間を12時とする。加えて中間の時間帯である15時に血中濃度測定を行う。9時の採血は通常の朝の採血と同時に行う。採血は末梢ラインからあるいは中心静脈カテーテルラインからの採血でも可とする。検体は30分以内に血漿分離し、MOPS緩衝液を血清もしくは血漿に検体と当容量加えて $-80$ 度で凍結保存する。同志社女子大学薬学部へ血中濃度測定を依頼する。実際に発熱性好中球減少症の患者での血中濃度とメロペン血中濃度シミュレーションのデータとを比較することで、投与量、投与間隔の推定の妥当性を検討する。MEPMとVCMの同時投与において、相互作用がないことの確認のためMEPMとVCMを混合注射で投与していた症例はMEPM濃度測定の残血漿を用いて同様にVCMの濃度測定も行う。

## 2.3. 対象

「発熱性好中球減少症に対する $\beta$ ラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」の臨床研究において、MEPMが投与された症例のうち、血中濃度測定の同意を得られた症例。

「発熱性好中球減少症に対する $\beta$ ラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」は、以下を満たす症例を対象とする。

- ① 造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置により好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満となる期間が7日以上持続すると予想される。
- ② ECOG performance status 0または1
- ③ 推定されるクレアチニン・クリアランスが $50\sim 90\text{ml/分}$ 以上であり、腎機能に併せた投与量の変更を必要としない

- ④ 同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下
- ⑤ 以下のすべての主要臓器機能が保持されている。
  - (a) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上（非観血的測定でも可）。
  - (b) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
  - (c) 血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
  - (d) GOT (AST) 及び GPT (ALT) 値が施設基準値上限の 5 倍以下。
- ⑥ 抗生剤、抗真菌剤予防内服の有無は問わない。
- ⑦ 発熱時の感染症評価で、臨床的に診断された感染症(documented infection ; DI)の併発の有無は問わない。

ただし、下記のいずれかに該当する患者は除外する。

- ① 化学療法施行開始時あるいは開始前より静脈内投与の抗生剤の投与を開始している症例。
- ② 耐性菌の存在が明らかである症例。
- ③ CFPM あるいは MEPM、DRPM に過敏症の既往を有する患者。
- ④ CFPM と MEPM、DRPM 以外の抗菌薬を併用した症例。ただし抗 MRSA 薬の併用は可とする。
- ⑤ 他の薬剤 (AraC など) や輸血、TBI に起因すると思われる発熱と判断できる症例。

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$  でその後  $500/\mu\text{l}$  未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 37.5 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与として  $\beta$ ラクタム系薬の投与を開始する。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合などで、MEPM で治療を開始した場合、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

さらに、 $\beta$ ラクタム系薬開始の後 3~5 日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系 (①) で投与を開始した場合には、ペネム系 (MEPM または DRPM) への変更を検討、または抗 MRSA 薬の追加投与を検討する。①で効果なく MEPM に変更した場合も、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

### 3. 研究における倫理的配慮について

#### 3-1. 被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者に書面で説明し、署名入りの同意書を保管する。

(説明の具体的内容)

当医師は患者本人に本試験の開始にあたって、下記添付文書の内容について口頭で説明する。説明・同意文書 (添付資料) は説明の前、または説明するときに患者本人に手渡す。

#### 4. 解析及び統計学的配慮

メロペネム投与後の血中濃度を測定し、正常人個体のシミュレーション結果と比較することによって発熱性好中球減少症患者における投与量、投与間隔の推定が妥当かどうかを検討する。

#### 5. 研究参加施設

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

発熱性好中球減少症に対するβラクタム系薬の  
3 時間点滴療法の臨床効果に対する検討  
ドリペネム血中濃度測定に伴う研究

## 1. 研究課題

造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による好中球減少期間中の発熱に対するβラクタム系薬の3時間点滴療法を施行する際に、ドリペネムの血中濃度を測定して血中濃度の推移を評価し、ドリペネムの体内動態を検討する。

## 2. 研究の概要

### 2-1. 目的

血液悪性疾患に対する化学療法及び自家移植、同種移植の前処置による骨髄抑制によって末梢血好中球の減少が生じる。好中球の減少は、感染症の高い発症率と関連しており、化学療法における発熱性好中球減少症は感染症において緊急を要する事態である。

感染症治療においては、宿主、病原菌、抗菌薬の関係が重要となる。そして重症感染症の治療戦略においては、特に抗菌薬の使い方が非常に重要な位置づけとなる。近年、薬物の体内動態と効果(薬力学)を包括的に考えていく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD)理論の臨床応用が抗菌薬の領域においても進んできている。公知の PK/PD 研究成果に従えば、時間依存性作用を示すβラクタム系薬は、起炎菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の血中濃度を保っている時間(Time above MIC 以下 T>MIC)と最も相関する。即ち最大血中濃度を上げることより、MIC を超える血中濃度を長時間維持することが重要となる。セフェム系薬では%T>MIC が 40%以上で増殖抑制作用、60~70%で最大殺菌作用、カルバペネム系薬では%T>MIC が 20~30%で増殖抑制作用、40~50%で最大殺菌作用が得られることが報告されている。そのためには1日あたりの点滴回数をより多くするか、1回あたりの点滴時間をより長くする方法が考えられる。点滴回数を増やす方法として、三嶋らは子宮傍結合織炎に対して、カルバペネム系抗菌薬の1日2回投与と1日3回投与の比較を行い、1日3回投与群ではより優れた効果が得られたことを報告している。同様に大槻らは血液疾患を基礎とする患者群にIPM/CSの1.0gの1日2回投与と0.5g1日4回投与を比較し後者の優越性を示している。しかし1回あたりの点滴時間を長くすることで、十分な%T>MICを確保することの有効性を検討した報告はまだ少ない。この方法は、人手の少ない夜間の薬剤投与回数を増やさないため、医療安全の点からも利点があると考えられる。そのため、今回は長時間点滴で血中濃度を長時間維持持続させることの工夫が臨床効果に及ぼす影響を検討することとした。

セファロsporin系抗菌薬であるセフェピム(CFPM)とカルバペネム系抗菌薬であるメロペネムあるいはドリペネム(MEPM/DRPM)を3時間かけて投与し、従来の1時間投与を行った群とで治療効果を比較検討し、PK/PD論に基づいたより効果的と思われる使用法が臨床効果を向上させることが可能であるかを検討する。

さらにメロペネム1g2回と0.5g3回投与の場合を例にあげてシミュレーションを行うと0.5g3回投与の方が%T>MICが長くなることが示されている。そこで今回検討するフィニバックス0.5g2回3時間投与をシミュレーションをすると投与回数を増加した場合の効果に近づけることが可能であると推測した。そこで、発熱性好中球減少症の症例において、実際に血中濃度を測定し実際に%T>MICを算出する。

## 2-2. 方法

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$ でその後 $500/\mu\text{l}$ 未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 $37.5$ 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与として $\beta$ ラクタム系薬の投与を開始する。 $\beta$ ラクタム系薬はCFPM(マキシピーム)2g+生食100mlかMEPM(メロペン)1g+生食100mlあるいはDRPM(フィニバックス)0.5g+生食100mlのいずれかを用い、3時間かけて投与する。食事時間や看護師の勤務時間を考慮し12時間 $\pm$ 3時間の投与間隔とする。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、発熱以外には無症状、あるいは下部消化管症状が中心の場合は①CFPM(マキシピーム)2gを、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合には②MEPM(メロペン)1g、あるいは③DRPM(フィニバックス)0.5gを優先する。

$\beta$ ラクタム系薬開始の後3~5日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系(①)で投与を開始した場合には、ペネム系(②または③)への変更を検討、または抗MRSA薬の追加投与を検討する。しかし、変更または追加してもプロトコルの逸脱とはならない。①で効果なく②③に変更した場合、変更からの評価を同様に行う。変更日、変更薬剤、追加薬剤については主治医の判断に任せる。

DRPMを使用した症例について、DRPM投与開始後2日目以降troughとpeakの薬剤血中濃度を測定する。薬剤投与時間を9時~12時、19時~22時とし、trough濃度測定時間を8時と18時、peak濃度測定時間を12時とする。加えて中間の時間帯である14時に血中濃度測定を行う。8時の採血は通常の朝の採血と同時に行う。採血は末梢ラインからあるいは中心静脈カテーテルラインからの採血でも可とするが、10時と12時の採血は薬剤の投与をしながらの採血となるため、末梢ルート挿入中の場合は薬剤を投与している反対側の腕から採血を、中心静脈カテーテル挿入中の場合には末梢からの採血を行う。採血用ルートをとり検体を採取してもかまわない。また血中濃度測定日は薬剤の投与と採血時間を正確に合わせるため、シリンジポンプを用いてDRPMを投与する。検体はEDTAスピッツに2~3ml採取し $-80$ 度で凍結保存する。塩野義製薬へ血中濃度測定を依頼する。実際に発熱性好中球減少症の患者での血中濃度を測定し実際に $\%T > \text{MIC}$ を算出する。DRPMとVCMの同時投与において、相互作用がないことの確認のためDRPMとVCMを混合注射で投与していた症例はDRPM濃度測定の残血漿を用いて同様にVCMの濃度測定も行う。

## 2-3. 対象

「発熱性好中球減少症に対する $\beta$ ラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」の臨床研究において、DRPMが投与された症例のうち、血中濃度測定の同意を得られた症例。

「発熱性好中球減少症に対する $\beta$ ラクタム系薬の3時間点滴療法の臨床効果に対する検討」は、以下を満たす症例を対象とする。

- ① 造血器腫瘍の化学療法及び自家移植、同種移植の前処置により好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満となる期間が7日以上持続すると予想される。
- ② ECOG performance status 0または1
- ③ 推定されるクレアチニン・クリアランスが $50\sim 90\text{ml/分}$ 以上であり、腎機能に併せた投与量の変更を必要としない



- ④ 同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下
- ⑤ 以下のすべての主要臓器機能が保持されている。
  - (a) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上（非観血的測定でも可）。
  - (b) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
  - (c) 血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
  - (d) GOT (AST) 及び GPT (ALT) 値が施設基準値上限の 5 倍以下。
- ⑥ 抗生剤、抗真菌剤予防内服の有無は問わない。
- ⑦ 発熱時の感染症評価で、臨床的に診断された感染症(documented infection ; DI)の併発の有無は問わない。

ただし、下記のいずれかに該当する患者は除外する。

- ① 化学療法施行開始時あるいは開始前より静脈内投与の抗生剤の投与を開始している症例。
- ② 耐性菌の存在が明らかである症例。
- ③ CFPM あるいは MEPM、DRPM に過敏症の既往を有する患者。
- ④ CFPM と MEPM、DRPM 以外の抗菌薬を併用した症例。ただし抗 MRSA 薬の併用は可とする。
- ⑤ 他の薬剤（AraC など）や輸血、TBI に起因すると思われる発熱と判断できる症例。

化学療法施行開始後、好中球 $<1000/\mu\text{l}$  でその後  $500/\mu\text{l}$  未満に減少すると予測される状況で、初めて腋窩温 37.5 度以上の発熱を認めた時点で発熱性好中球減少症に対する経験的投与として  $\beta$ ラクタム系薬の投与を開始する。開始時の薬剤選択は主治医の判断に任せるが、口腔、咽頭粘膜障害が強い場合などで、MEPM で治療を開始した場合、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

さらに、 $\beta$ ラクタム系薬開始の後 3~5 日後で再評価し、解熱効果がない症例、あるいは初期の抗生剤投与下で新たな感染症を併発、あるいは感染症の増悪を認めた症例は、セフェム系 (①) で投与を開始した場合には、ペネム系 (MEPM または DRPM) への変更を検討、または抗 MRSA 薬の追加投与を検討する。①で効果なく MEPM に変更した場合も、血中濃度測定の臨床研究の対象となる。

### 3. 研究における倫理的配慮について

#### 3-1. 被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者に書面で説明し、署名入りの同意書を保管する。

(説明の具体的内容)

当医師は患者本人に本試験の開始にあたって、下記添付文書の内容について口頭で説明する。説明・同意文書（添付資料）は説明の前、または説明するときに患者本人に手渡す。

#### 4. 解析及び統計学的配慮

ドリペネム投与後の血中濃度を測定し、発熱性好中球減少症患者において実際に $\%T > \text{MIC}$ を算出する。

#### 5. 研究参加施設

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

**研究要旨** 同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症に対するイトラコナゾール内用液の予防効果を評価すると共に、血中濃度モニタリングの有用性及び血中濃度に影響を与える因子を検討した。造血幹細胞移植患者 50 例に対して、イトリゾール®内用液 1%200mg(20mL)1 日 1 回の経口予防投与を行ない、移植前、移植 1 週間後及び 1 ヶ月後に高速液体クロマトグラフィーを用いてイトラコナゾールの血中濃度を測定した。ITCZ + OH-ITCZ の血中濃度の中央値は、移植前が 869.0ng/mL、移植 1 週間後が 982.7ng/mL、移植 1 ヶ月後が 1009.2ng/mL で、症例間、また同一症例内でも移植前後の時期によってばらつきが大きく、血中濃度が有効域に達していた症例は約半数に過ぎなかった。血中濃度に影響を与える因子としては、粘膜障害の重症度及び年齢が同定された。本研究より、同種造血幹細胞移植患者における深在性真菌感染症予防としてイトラコナゾールを用いる場合は、定期的に血中濃度をモニターする必要がある、また重篤な粘膜障害を合併する時期或いは高齢者における使用については慎重に行なう必要がある。

## A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の真菌感染症は、診断が難しく、かつ一旦発症すると治療に難渋し致死率が非常に高いことから、その予防対策に重点が置かれている。従来フルコナゾール (Fluconazole:FLCZ) が移植後の真菌感染予防薬として広く用いられて来たが、現在ではより広い抗菌スペクトルを有する新規アゾール系薬剤の開発が進み、その 1 つであるイトラコナゾール (Itraconazole:ITCZ) は、従来のカプセル剤よりも吸収効率が大幅に改善された内用液や注射薬の出現により、その予防効果が強く期待されている。

イトラコナゾールの有効血中濃度については、ITCZ >250ng/mL 又は ITCZ >500ng/mL、ITCZ + OH-ITCZ >1000ng/mL 等の様々な報告があるが、薬物血中濃度と効果・毒性との関係は未だ明らかでない。また、内用液や注射薬を用いても、有効血中濃度に達しない症例も一部残存し、移植時のように患者の状態が急激に変化する場合は、一度の測定で有効域の血中濃度が確認されても、これが常に維持されているか否かは不明である。更に、イトラコナゾールは、チトクロム P450 酵素系を介して代謝さ

れる薬剤との相互作用を有し、多くの薬剤の血中濃度に影響を与えることが知られており、特に併用薬が多彩な移植時にどのような薬物動態を示すのかも明らかではない。

以上より本研究では、同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症に対するイトラコナゾール内用液の予防投与の有用性を前方視的に検討するとともに、その予防効果を最大限に引き出しつつ毒性をコントロールするための血中濃度モニタリングの意義を評価した。

## B. 研究方法

真菌感染症が疑診または確定診断されていない 20 才以上の造血幹細胞移植患者を対象とし、移植日より 1 週間以上前からイトリゾール®内用液 1% 200mg(20mL)1 日 1 回の経口投与を開始した。内服継続困難時はイトリゾール®注 1%200mg1 日 1 回の静注投与に変更可とし、原則として移植後 100 日目まで投与を継続した。イトラコナゾールのトラフ値の測定を、移植前 (カルシニューリン阻害薬開始前)、移植 1 週間後及び 1 ヶ月後に行なった。末梢より血液 5mL を採血して血漿を分離した後、-20°C で凍結保存し、高速液体クロマトグラフィーを用いてイト

ラコナゾール血漿中濃度を測定した。

<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した。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た。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った。検査及び血中濃度測定後に余った検体は速やかに破棄した。

C. 研究結果

イトラコナゾールの予防投与を開始した症例は 22-70 才の患者 50 例（男性 30 例、女性 20 例）で、原疾患は、急性白血病 25 例、骨髄異形成症候群 4 例、骨髄増殖性疾患 6 例（慢性骨髄性白血病 4 例含む）、成人 T 細胞性白血病 4 例、悪性リンパ腫 10 例、多発性骨髄腫 1 例であった。移植ソースは臍帯血が 26 例、非血縁骨髄が 21 例、血縁末梢血幹細胞が 3 例で、移植前処置は、フルダラビンを含む非骨髄破壊的前処置が 39 例、シクロフォスファミド (Cyclophosphamide:CY) を含む骨髄破壊的前処置が 11 例であった。

50 例中 4 例で移植前にイトラコナゾールの継続が不能となり、それ以外の 46 例の移植後の投与継続期間の中央値は 70 (5-334) 日だった。19 例で内用液の内服が困難となり注射製剤への変更を行なった。また移植後 100 日目までに、肺野異常陰影の出現・呼吸状態の悪化 (18 例)、T-Bil の上昇 (1 例)、β-D-グルカンの上昇 (1 例)、点滴製剤による継続困難 (7 例) などの理由で、計 27 例で他剤への変更を余儀なくされた。変更後の薬剤はポリコナゾール 9 例、ミカファンギン 10 例、アムホテリシン B リポソーム製剤 7 例、フルコナゾール 1 例であった。

移植前、移植後 1 週間後及び 1 ヶ月後のイトラコナゾールの血中濃度の推移を表 1 に示す。

表1. イトラコナゾールの血中濃度の推移

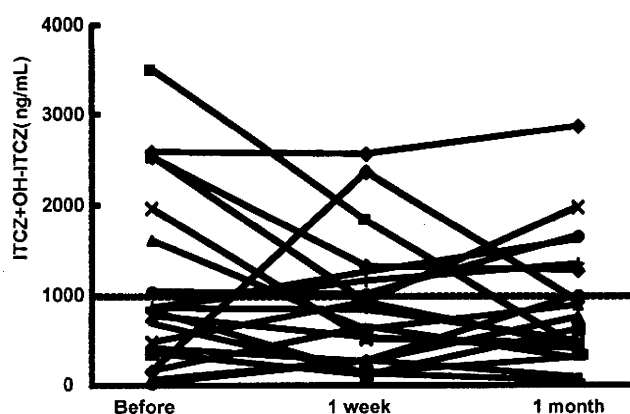
ITCZ + OH-ITCZ の中央値は、移植前が 869.0ng/mL(24.3-4716.6ng/mL)、移植 1 週間後が 982.7ng/mL(82.4-3282.5ng/mL)、移植 1 ヶ月後が 1009.2ng/mL(49.8-3650.2ng/mL)で、症例間、及び同一症例内でも時期によってばらつきが大きく、ITCZ + OH-ITCZ の中央値が 1000ng/mL を越えたのは、移植後 1 ヶ月後のみだった。注射製剤投与下の検体は 20 検体、内服下での検体は 104 検体で、各々の血中濃度の中央値は、1624.3(463.1-3650.2)ng/mL 及び 869.0(24.3-4716.6)ng/mL、ITCZ + OH-ITCZ の中央値が 1000ng/mL を越えたのは 85.0%及び 39.4%で、注射製剤では比較的十分な血中濃度が得られている傾向を認めた。

移植後 1 ヶ月目まで点滴製剤に変更することなく内用液を継続できた 20 例の血中濃度の推移を図 1 に示す。

図 1. イトラコナゾール内用液の血中濃度の経時的変化

ITCZ + OH-ITCZ の中央値は、移植前が 848.3ng/mL(24.3-3507.0ng/mL)、移植 1 週間後が 747.4ng/mL(117.3-2553.3ng/mL)、移植 1 ヶ月後が 689.1ng/mL(49.8-2858.4ng/mL)と、やはりばらつきが大きく、ほとんどの症例で ITCZ + OH-ITCZ >1000ng/mL を維持できていなかった。

血中濃度に影響を与える因子としては、粘膜障害の重症度及び年齢が同定された。CTCAE grade 2 以上の粘膜障害がある場合の ITCZ + OH-ITCZ の血中濃度は、652.7ng/mL(29.6-3507.0ng/mL)と、grade 2



	Concentrations (ng/mL)			
	Median (range)	ITCZ >250	ITCZ >500	OH-ITCZ+ ITCZ>1000
Before (n=50)	869.0 (24.3-4716.6)	50.0%	28.0%	40.0%
1 week (n=44)	982.7 (82.4-3282.5)	55.5%	33.3%	50.0%
1 month (n=30)	1009.2 (49.8-3650.2)	60.0%	36.7%	53.3%

未満の場合の 1019.0ng/mL(24.3-4716.6ng/mL)に比して有意に低かった(P=0.014)。また 55 才以上の血中濃度は、1234.5ng/mL(24.3-4716.6ng/mL)と、55 才未満の 655.2ng/mL(29.6-3507.0ng/mL)に比較して高く(P=0.0002)、年齢が高くなるにつれて血中濃度が上昇する傾向が認められた(R = 0.381)。

イトラコナゾールに起因すると思われる重篤な副作用を呈した症例はなく、CY との薬物相互作用についても、CY を含む前処置時にイトラコナゾールを継続した 11 例において CY の毒性の増強効果は特に認められなかった。

1 例で、移植後 23 日目に *Aspergillus terreus* による侵襲性肺アスペルギルス症を認め、これが直接の死因となったが、この症例の ITCZ + OH-ITCZ は、移植前が 1141.9ng/mL であったのに対し、移植 1 週間後は 330.7ng/mL と低値であった。

#### D. 考察

内用液や注射薬を用いても、有効域に達していない症例が存在し、かつ移植前に測定した血中濃度が有効域であっても移植後には血中濃度が有効域に達していない症例があり、患者間あるいは同一患者内であっても時期によってイトラコナゾールの血中濃度に大きなばらつきがあることが分かった。血中濃度に影響した因子は、粘膜障害の重症度と年齢だった。高齢の症例では、チトクロム P-450 酵素系を介する多くの薬物と同様に、加齢と共に肝代謝が低下し薬物半減期が延長している可能性がある。また ITCZ は 99.8% と非常に高い蛋白結合率を示すが、加齢に伴い血清アルブミンが減少し、非結合のイトラコナゾールが増えるため血中濃度が高くなる可能性も考えられる。従って、これらについては今後更なる検討が必要である。

#### E. 結論

以上より、同種造血幹細胞移植患者における深在性真菌感染症予防としてイトラコナゾールを用いる場合は、定期的に血中濃度をモニターする必要がある。有効血中濃度が得られない症例に関しては、増量又は他剤への変更を検討する必要があると考えら

れる。また移植後早期の重篤な粘膜障害を合併する時期は点滴製剤を使用し、患者の状態が安定しかつ粘膜障害が回復した後に内用液を導入することが推奨される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 2011, in press.
2. Oshima K, Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, Asano-Mori Y, Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(5):421-7.
3. Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(4):649-52.
4. Asano-Mori Y. Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010;91(4):576-87.

##### 2. 学会発表

1. Impacts of diagnostic and therapeutic advances on a clinical outcome of invasive aspergillosis in haematopoietic stem cell transplantation recipients. Asano-Mori Y, Kanda Y, Kandabashi K, Nanya Y,

Yamamoto G, Seo S, Ichikawa M, Saito T, Kumano K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the EBMT. March 2010, Wien.

2. 同種造血幹細胞移植患者におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染予防. 森 有紀、島津浩、石綿一哉、中野伸晃、辻正徳、山本久史、和気敦、岸野 吏志、谷口修一. 第72回日本血液学会総会. 2010.9 横浜.

3. Late Viral Infection After Cord Blood Transplantation: Comparison with Unrelated Bone Marrow Transplantation. Yuki Asano-Mori, Hiroshi Shimazu, Kazuya

Ishiwata, Nobuaki Nakano, Masanori Tsuji, Hisashi Yamamoto, Naoyuki Uchida, Kazuhiro Masuoka, Atsushi Wake, Shuichi Taniguchi, ASH Annual Meeting and Exposition. December 2010, Florida

#### 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

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療等研究事業  
分担研究報告書

『腸管移植片対宿主病 (GVHD) 患者に対する経口ベクロメタゾン投与時の血中濃度に関する検討』

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** 経口のベクロメタゾン (BDP) は腸管の急性GVHDに対しての有効性が報告されている。全身的作用が少ないとされているが、造血幹細胞移植患者では、健常人と比較して、吸収が増大している可能性が示唆されている。今回、腸管GVHDに対してBDP総量 8mg/日 (カプセル 4mg+内用液 4mg) を経口投与した患者 10 例を対象として、BDPおよびその代謝物の血中濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて LC-MS/MS で測定し経口BDPの体内動態について検討した。対象患者全例でBDPの主要活性代謝物である 17-BMPが検出された。血漿中 17-BMPのTmaxの中央値は 2.5 時間(range:1-4)、Cmaxの中央値は 1,109 pg/ml (range:319-3,013) であり、AUC<sub>1-4</sub>の中央値は 2,458 pg\*h/ml (range:789-6,152) であった。対象患者 10 例における血漿 17-BMPのCmaxは約 10 倍、Tmaxは約 4 倍の開きがあり、患者間で大きなバラツキが認められた。健常人にBDP 4mgを単回経口投与した際の薬物動態と比較して、Tmaxの短縮およびCmaxの高値が認められており、GVHD患者ではBDPの吸収が増大している可能性が示された。しかし、症例間のバラツキが大きいため、血漿中濃度に寄与する因子を含め、更なる検討が必要である。

## A. 研究目的

移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease : GVHD) は、同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症の一つである。ステロイド薬の全身投与は、GVHDに対する標準的な治療法であるが、感染症の増加など副作用が問題となる。

ジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate : BDP) は、本邦において気管支喘息・アレルギー性鼻炎に対する吸入剤として一般的に使用されている薬剤である。BDPは、肺や腸管から吸収後、エステラーゼにより急速に分解され主要活性代謝物である 17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone-17-monopropionate : 17BMP) に代謝され、17BMPはステロイド活性を持たないベクロメタゾン (beclomethasone : BOH) へ代謝される。BDPは初回通過効果により大部分が代謝されることから、全身的な作用は少ないことが報告されている。こうした体内動態の特性から、

経口BDPは、副作用を軽減した腸管GVHDの治療薬として、我々を含めた数グループからその安全性と有効性が報告されている。一方で腸管GVHDに対する経口BDP治療中に、副腎機能抑制などの全身的な作用を示唆させる報告も散見されている。この原因として、造血幹細胞移植患者においては、消化管粘膜障害のため、健常人と比較して吸収が増大している可能性も示唆されている。昨年は対象症例 5 例で内服後 4 時間のみの測定の報告で、健常人と比較して血中濃度が高値である可能性が示唆されたため、今回は症例数と測定ポイントを増やし、再検討を行った。腸管GVHD患者における経口BDPの吸収の程度を確認するため、BDPおよびその代謝物の体内動態について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

国家公務員共済組合連合会虎の門病院で同種造血

幹細胞移植を受け、急性腸管 GVHD に対して経口BDPを投与された患者を対象とした。

## 2. 院内製剤経口BDPと規格

院内製剤経口BDPは、MP Biomedical社のジプロピオン酸ベクロメタゾンの原末を使用し、院内製剤した。カプセル剤とシロップ剤の2つの剤型とし、BDPカプセルは、小腸で溶解後、小腸及び大腸に活性薬物が供給され下部消化管で作用することを期待し、BDP内服液は、上部消化管に作用することを期待した。院内製剤経口BDPの規格に関しては、BDPカプセル1カプセル中1mgのBDP、BDP内服液30ml中1mgのBDPを含有するように院内製剤した。

## 3. BDPカプセルとBDP内服液の投与方法と血中濃度測定時間

投与方法は、全対象症例においてBDPカプセルは1回1カプセルを1日4回(6時、11時、16時、21時)、BDP内服液は1回30mlを1日4回(カプセル服用の15分後)、経口投与した。血中濃度測定は、BDP投与開始後3日目以降でBDPカプセル服用後1、2、3、4時間後(BDP内服液服用後3時間45分)を目安とした。

4. BDP、17BMP、BOHの血中濃度測定方法  
BDP、17BMP、BOHの血中濃度測定は、Applied Biosystems/MDS SCIEX社のAPI 3200™ LC-MS-MS system (LC-MS/MS)で行った。高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography: HPLC) のカラムはSymmetry Shield™RP8 5µm 2.1×150mm Column (Waters Corps.)を用い、LC-MS/MSで測定を行った。

### <倫理面への配慮>

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

対象患者全例でBDPの主要活性代謝物である17-BMPが検出された。血漿中17-BMPのTmaxの中央値は2.5時間(range:1-4)、Cmaxの中央値は

1,109 pg/ml (range:319-3,013)であり、AUC1-4の中央値は2,458 pg\*h/ml (range:789-6,152)であった。対象患者10例における血漿17-BMPのCmaxは約10倍、Tmaxは約4倍の開きがあり、患者間で大きなバラツキが認められた。

## D. 考察

健常人にBDP 4mgを単回経口投与した際の薬物動態と比較して、Tmaxの短縮およびCmaxの高値が認められており、GVHD患者ではBDPの吸収が増大している可能性が示された。血漿中17-BMPのCmaxおよびTmaxは症例間で大きなバラツキが認められており、BDPは体内動態の個人差が大きい薬物であることが示唆された。

## E. 結論

GVHD患者では、健常人と比較してBDP吸収が増大している可能性があり、副腎不全などの全身的副作用に注意が必要と思われる。症例間のバラツキが大きいため、血漿中濃度に寄与する因子を含め、更なる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1)国内 学会発表

1. Yamamoto H, Matsuno N, Watanabe N, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid chimerism-swath of lymphocyte and phenotypic conversion of naïve T cells early after CB. 第72回日本血液学会総会

### 2)海外 論文発表

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with

- severe aplastic anemia. Blood. 2010 in press
2. Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, Taniguchi S. T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(8): 1372-4
  3. Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. Blood. 2010 Jul 29;116(4): 649-52.
  4. Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. Bone Marrow Transplant. 2010 advance online publication

#### 学会発表

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M,

Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Unrelated cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning may be a viable therapeutic approach for adult patients with severe aplastic anemia. Cord blood forum.

2. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Pre-engraftment donor-derived lymphocyte expansion may be a strong predictor of severe immune reactions after unrelated cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning. Cord blood forum.

#### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Oshima K</u> , Takahashi T, Mori T, Matsuyama T, Usuki K, <u>Asano-Mori Y</u> , Nakahara F, Okamoto S, Kurokawa M, Kanda Y.	One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group.	Transpl Infect Dis.	12	421-427	2010
Ishida Y, Terasako K, <u>Oshima K</u> , Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Kikuchi M, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y.	Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia after the first transplantation.	Int J Hematol.	92	542-546	2010
Kimura S, <u>Oshima K</u> , Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y.	Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients.	Biol Blood Marrow Transplant.	16	1355-1361	2010
Asano H, Yamamoto G, Hosoi M, Takahashi T, <u>Hangaishi A</u> , Kurokawa M.	Complete molecular remission in refractory acute myeloid leukemia with MLL/AF9 treated with gemtuzumab ozogamicin.	Leuk Res.	34	e152-153	2010
Takahashi T, <u>Hangaishi A</u> , Yamamoto G, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M.	HIV-negative, HHV-8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma: report of two cases.	Am J Hematol.	85	85-87	2010
Shinohara A, Ichikawa M, Ueda K, Takahashi T, <u>Hangaishi A</u> , Kurokawa M.	A novel MLL-AF1p/Eps15 fusion variant in therapy-related acute lymphoblastic leukemia, lacking the EH-domains.	Leuk Res.	34	e62-63	2010
<u>Asano-Mori Y</u> .	Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation.	Int J Hematol.	91	576-587	2010
Takagi S, Ota Y, Uchida N, Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, <u>Yamamoto H</u> , <u>Asano-Mori Y</u> , Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S.	Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis.	Blood	116	649-652	2010
<u>Yamamoto H</u> , Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, <u>Asano-Mori Y</u> , Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia.	Blood		in Press	2010
Nishida A, <u>Yamamoto H</u> , Ohta Y, Karasawa M, Kato D, Uchida N, Wake A, Taniguchi S.	T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Bone Marrow Transplant.	45	1372-1374	2010
Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, <u>Yamamoto H</u> , Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.	What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML.	Bone Marrow Transplant.		advance online publication 28 June 2	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group

K. Oshima, T. Takahashi, T. Mori, T. Matsuyama, K. Usuki, Y. Asano-Mori, F. Nakahara, S. Okamoto, M. Kurokawa, Y. Kanda. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group *Transpl Infect Dis* 2010. All rights reserved

**Abstract:** Varicella zoster virus (VZV) disease is a frequent complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We carried out a trial of 1-year low-dose valacyclovir (VCV) prophylaxis against VZV disease to evaluate its efficacy and safety. Patients received oral acyclovir (ACV) 1000 mg/day until day 35 after HSCT. Oral VCV 500 mg/day, 3 times a week, was started on day 36 and continued until 1 year after HSCT. The development of VZV disease was monitored until 2 years after HSCT. A total of 40 patients with a median age of 43 years were enrolled. VCV was well tolerated in all but 1 patient who discontinued it on day 224 because of thrombocytopenia of unknown cause. Seven patients developed VZV disease at a median of 479 days (range 145–651) after HSCT, with a cumulative incidence of 18.5%. Two patients developed breakthrough disease during VCV prophylaxis. The other 5 patients developed VZV disease after the discontinuation of VCV, and 3 of these had developed extensive chronic graft-versus-host disease. Visceral involvement and serious complications were completely eliminated. All patients responded to the therapeutic dose of VCV or ACV. One-year low-dose VCV can be safely and effectively administered for the prevention of VZV disease after allogeneic HSCT.

**K. Oshima<sup>1</sup>, T. Takahashi<sup>2</sup>, T. Mori<sup>3</sup>, T. Matsuyama<sup>4</sup>, K. Usuki<sup>5</sup>, Y. Asano-Mori<sup>2</sup>, F. Nakahara<sup>2</sup>, S. Okamoto<sup>3</sup>, M. Kurokawa<sup>2</sup>, Y. Kanda<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, <sup>2</sup>Department of Hematology and Oncology, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, <sup>3</sup>Division of Hematology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>4</sup>Department of Hematology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>5</sup>Division of Hematology, NTT Kanto Medical Center, Tokyo, Japan

Key words: varicella zoster virus; hematopoietic stem cell transplantation; acyclovir; valacyclovir; prophylaxis

Correspondence to:

Yoshinobu Kanda, MD, PhD, Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847, Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama 330-8503, Japan  
Tel: + 81-48-647-2111  
Fax: + 81-48-644-8167  
E-mail: ycanda-ky@umin.ac.jp

Received 14 July 2009, revised 30 November 2009, accepted for publication 29 January 2010

DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00541.x  
*Transpl Infect Dis* 2010

Varicella zoster virus (VZV)-related disease develops as a reactivation of latent virus and is a frequent complication after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with a relatively high incidence of > 20% (1, 2). Although a localized dermatomal rash is the most common clinical presentation, VZV infection after HSCT could present as disseminated infection or visceral involvement, which could result in high mortality (2). Furthermore, VZV infection is often followed by several complications, including postherpetic neuralgia and secondary bacterial infections.

Although most VZV infections can be successfully treated with antiviral agents, postherpetic neuralgia may affect the patient's quality of life. Therefore, the long-term administration of acyclovir (ACV) against VZV disease has been investigated (3–9). Several studies have shown that prophylactic administration of oral ACV at 600–3200 mg/day for a fixed period of up to 6 months or 1 year suppressed VZV disease during prophylaxis. However, VZV disease frequently occurred after the cessation of ACV, and the cumulative incidence of VZV disease over 1 year was not decreased (5, 6).