

201023047B

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

平成20年度—22年度

総合研究報告書

研究代表者 大島 久美

平成23年(2011年)3月

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

平成20年度－22年度

総合研究報告書

研究代表者 大島 久美

平成23年(2011年)3月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

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……………3

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 大島 久美

資料1 臨床研究計画書：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

資料2 臨床研究計画書：サイトメガロウイルス感染に対する早期治療における  
ガンシクロビルの投与後4時間値と治療効果及び毒性との関連性の検討

資料3 臨床研究計画書：化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール  
内用液を用いた真菌感染症予防

資料4 臨床研究計画書：注射用アムホテリシンBリボソーム製剤(L-AMB)の血中  
濃度と有効性・安全性の検討

資料5 臨床研究計画書：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（メロペネム血中濃度測定付随研究、  
ドリペネム血中濃度測定付随研究）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表……………51

III. 研究成果の刊行物・別刷……………57

# I . 総合研究報告

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）  
総合研究報告書

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

研究代表者 大島 久美 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教

研究要旨

薬物治療モニタリング(TDM)は、個々の患者の血中薬物濃度を測定することにより、治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う方法である。近年、薬物血中濃度測定的重要性が認識され、多くの薬剤でTDMが一般的になっているが、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤は薬物血中濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、投与方法や有効治療濃度の評価が定まっていない。同種造血幹細胞移植では、前治療や前処置関連毒性、合併症による臓器機能障害の併存が多いこと、多数の薬剤を併用することから薬物体内動態が影響を受け易いこと、副作用が重篤な薬剤や有効治療濃度域が狭いと考えられる薬剤を多く使用することから、TDMを導入することによる利益が特に大きいと考えている。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にして薬剤の血中濃度測定に基づく薬物治療モニタリングを行い、より安全で効果的な投与方法を検討し、移植成績の向上を目指している。

平成22年度は、平成20、21年度に立案した臨床研究計画に基づき、薬物の投与から薬物血中濃度モニタリングと臨床評価を行う症例の蓄積を行うとともに、十分な症例数が蓄積した研究についてはデータの解析と検討を行い、学会や論文で報告した。平成20、21年度に臨床研究計画の立案に至らなかった研究については、本年度に立案を行い、臨床計画を開始した。また、一部の臨床研究については、研究計画の見直しを行い、研究を継続した。3年間にすべての研究について完遂することはできなかったが、研究分担者と協力して臨床研究計画の立案と遂行に携わり、今後も継続可能であり、TDMを取り入れて造血幹細胞移植を安全かつ有効に行うための研究を続けている。

研究分担者

半下石 明	：平成22年4月1日－平成23年3月31日 N T T 東日本関東病院 血液内科
伊豆津 宏二	：平成20年4月1日－平成22年3月31日 N T T 東日本関東病院 血液内科
森 有紀	：平成20年4月1日－平成23年3月31日 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科（平成20年10月1日－現在） 日本赤十字社医療センター 血液内科（平成20年9月30日まで）
山本 久史	：平成20年7月1日－平成23年3月31日 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科
瀬尾 幸子	：平成20年4月1日－6月30日 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科

## A. 研究目的

薬物治療モニタリング(TDM)では、薬物による毒性を最小限に抑えつつ最も効果的な治療を行うために、個々の患者の血中薬物濃度を含む治療効果や毒性に関する様々な因子をモニタリングしながら、用量・用法を個別化した薬物投与を行う。同一用量を投与しても血中薬物濃度が等しくならないのは、吸収、組織分布、蛋白結合、肝代謝、腎排泄など薬物体内動態(PK)における個人差が存在するからであり、一方、同一濃度となっても薬理効果・副作用発現の強さが異なるのは、各個人の薬に対する感受性(PD)の違いによる。PKモデルとPDモデルを組み合わせた薬物動態学/薬力学(PK/PD)解析によって、血中薬物濃度の指標と効果の関係が検討されている。現在、ジギタリス製剤、抗てんかん薬、一部の抗生物質などでは既にTDMが一般的になり、血中薬物濃度の指標が定まっている。しかし、シクロスポリン(CsA)やタクロリムス(FK)などの免疫抑制剤は血中薬物濃度測定が日常診療として行われているにもかかわらず、有効治療濃度の評価が定まっていない。

我々はこの点に着目し、適切な目標血中濃度を用いたCsAによる急性移植片対宿主病(GVHD)の予防法を検討してきた。造血幹細胞移植後のGVHD予防としてCsAとメトトレキサートを併用する方法が標準的に用いられているが、実際の投与方法は様々である。CsAの静注方法は、12時間毎の2分割点滴静注と24時間持続点滴の2つの方法に大別される。この2つの投与方法群を後方視的に比較したところ、多変量解析で補正しても持続静注によって急性GVHDは増加することが示された。しかし、持続静注群では移植後の再発率が低下し、最終的な無病生存率が、病初期の患者では同等、進行期の患者では持続静注群が有意に優れているという結果であった。この原因として、CsAの開始用量は両群ともに3 mg/kgであるが、血中濃度をモニターしながら2分割群ではトラフ値で150~300 ng/mlを、持続静注群では250~400

ng/mlを目標として用量調整をしていたため、実際の投与量は変化し、持続静注群において実投与量は有意に低くなっていたことが考えられる。この結果に基づいて、我々は、病初期の患者においては450~550 ng/ml、進行期の患者においては250~350 ng/mlを目標血中濃度としたCsAの持続静注法を試みた。CsAの目標血中濃度を450~550 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名と、過去の目標血中濃度を250~350 ng/mlとして予防を行った病初期患者33名を比較したところ、目標血中濃度を上昇させても腎毒性、肝毒性などの毒性の頻度に変化はなく、Grade II以上の急性GVHDの発症は有意に低下した。また、関東造血細胞移植共同研究グループにおける後方視的解析でも、移植後のCsA血中濃度が急性GVHDの発症頻度に有意に相関することが示されている。このように、至適なCsA目標濃度の設定とその維持は移植成績の向上に有用であり、そのためにTDMが必要不可欠である。

我々はこの他にも、移植前処置に免疫抑制を目的に用いたアレムツズマブ(治験施行中)や、抗ウイルス剤のガンシクロビルについての薬物血中動態を検討し、臨床所見とあわせて適切な投与量を考察してきている。

これまでに同種造血幹細胞移植におけるTDMの重要性を検討した報告は少なく、治療関連毒性の高いこの領域に個々の患者に最適な薬物投与を行うTDMを適切に導入することは、利益が特に大きいと考える。本研究では、同種造血幹細胞移植で使用する薬剤について、免疫抑制剤と抗菌剤を中心にTDMを取り入れ、適切な有効治療濃度の設定と投与量・投与方法の検討を行うとともに、個々の患者に対しての治療の最適化をはかることを目的とした。

## B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的とし、免疫抑制剤や抗真菌剤、抗ウイルス剤を中心に、適切なタイミングで

薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。

現在実施中、検討中のテーマを下記に示す。

- ① 目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討
- ② 目標血中濃度を15 ng/mlに設定したFK持続静注の安全性と有効性の検討
- ③ 持続静注から経口への投与経路変更時のCsA血中濃度の検討
- ④ 消化管粘膜障害時のイトラコナゾール内用液の血中濃度
- ⑤ アムビゾーム血中濃度モニタリング
- ⑥ ガンシクロビル血中濃度と有効性、安全性の検討
- ⑦ 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

免疫抑制剤であるCsAについては、日常診療として薬物血中濃度測定が頻回に可能であるため、目標血中濃度を設定し、実測値との比から投与量を決定していく形で投与量を調整していく。症例がある程度蓄積されたところで、安全性と有効性を評価する(①、②)。投与方法の変更時に、日常診療の範囲を超えてモニタリングのための採血が必要な場合には、臨床研究として実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行った(③)。日常診療として薬物血中濃度測定が不可能な薬剤については、臨床研究計画を立案し、測定可能な機関に委託して研究費で薬物血中濃度測定を行う(④、⑤、⑥、⑦)。

血中濃度測定のポイントは、個々の薬剤の既存の血中薬物動態データから決定する。サンプルは、薬物血中濃度測定に必要な最低量を採取し、外注検査会社等に測定を依頼する。薬物動態データの解析は、各施設の薬剤部と協力して行う。有効性や毒性の評価項目は、日常診療のデータを用いる。腎機能障害、肝機能障害、中枢神経障害などの毒性についてはCTCAEに基づいて評価する。移植成績の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータ

を用いる。

<倫理面への配慮>

日常診療の範囲を超えて、血中濃度測定が必要と考えられる場合には、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行する。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。登録された症例は症例登録番号で識別され、検体も症例登録番号を記載して取り扱う。測定を依頼する機関には被験者が特定できないようにする。

臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

## C. 研究結果

①のテーマについては、「目標血中濃度を500 ng/mlに設定したCsA持続静注の安全性と有効性の検討」として、口頭と原著論文で発表した。新しく蓄積した26症例の検討では、週2-3回、CsAの血中濃度を測定することにより血中濃度コントロールは良好であり、血中濃度を低く設定していた過去の症例との比較で、安全性は同等で、GVHD予防効果は有意に優れているという結果であった。再発率、最終的な無病生存率については、

主に再発の危険が少ない標準リスク症例を対象としており、現時点では変化ないという結果である。しかし、疾患が統一していないこともあり更なる症例の蓄積が必要と考える。さらに、適応疾患と病期、移植方法毎の最適な目標血中濃度の設定が検討可能であると考えている。

②の「目標血中濃度を 15 ng/ml に設定した FK 持続静注の安全性と有効性の検討」についても、ゆっくりとではあるが症例の蓄積が進んでいる。これまでに施行した 8 例については、CsA と同様に週 2-3 回の FK 血中濃度測定により、ほぼ目標血中濃度にコントロール可能であり、安全性にも大きな問題なく経過しており、今後、まとめて検討が可能と考えている。

③の「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」については、12 症例の検討を行い、口頭および原著論文で発表した。経口薬として CsA のマイクロエマルジョン製剤であるネオーラルを使用した場合、大部分では 1:2 の用量変換比が適切であることを確認した。しかしボリコナゾール内服中の症例では、より低い変換比が妥当と考えられ、適切な変換比について更なる検討が必要と考える。

④のイトラコナゾールについては「自家末梢血幹細胞移植、化学療法時のイトラコナゾール内用液による真菌感染症予防における血中濃度と有効性の関係の検討」「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」として臨床試験を実施した。「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」では、細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、薬物毒性や深在性真菌感染症の予防効果との関連性を検討することを目的とし、主に、イトラコナゾール内用液の内服が継続できる自家末梢血幹細胞移植症例を対象として、研究を開始した。これまでに、

12 症例に対して検討を行い、嘔気のため経過中に数日間内服困難となった症例は認められたが、ほとんどの症例で継続投与が可能であった。予防内服 2 週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に、血中濃度が低くなる傾向が認められた。全症例で、深在性真菌症の発症は認めていないが、血中濃度低下時に、好中球減少症時の侵襲性肺炎スペルギルス症予防に必要な血中濃度としては、十分でないレベルまで低下している症例があるという結果であった。

「同種造血幹細胞移植時のイトラコナゾールの血中濃度モニタリング」は研究分担者の森が中心となって行い、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における血中濃度モニタリングの有用性を検討した。造血幹細胞移植患者に対して、イトリゾール®内用液 1%200mg (20mL) 1 日 1 回の経口予防投与を開始し、内服困難時はイトリゾール®注 1%200mg 1 日 1 回の静注投与に変更可として投与を継続し、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。イトラコナゾールの血中濃度の中央値は、移植前が 275.23ng/mL、移植 1 週間後が 297.88ng/mL、移植 1 ヶ月後が 492.89ng/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 50-60%程度に過ぎなかった。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ことが示唆された。

⑤のアムビゾーム血中濃度モニタリングについては、「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」として、L-AMB の血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討する臨床研究を立案した。これまで、L-AMB の血中濃度が検討された報告はほとんどなく、L-AMB の血中濃度と、L-AMB の有効性や安全性の関係は検討されてい



い。倫理委員会の承認を得て単施設での臨床研究を開始したが、アムビゾームの使用症例が少なく、症例の蓄積が困難であったため、他施設共同研究に切り替え、臨床研究を継続している。

⑥のガンシクロビルについては、これまでの腎機能障害時のガンシクロビル血中濃度のデータに基づき、「投与後 4 時間値を用いたガンシクロビルの血中濃度下面積とサイトメガロウイルス感染症の予防効果の関係の検討」の実施計画書を作成した。現在症例登録を行っているが、症例数がまだ目標に到達していない。

⑦では、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時間点滴療法の臨床効果を検討する。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)と最も相関するため、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。点滴投与時間を長くすることにより、MICを超える血中濃度を長時間維持し、有効性を上げることを目的としている。この際に、特にメロペメムとドリペネムについて、血中濃度測定を行い、期待したAUCが得られているかを検討する。臨床研究計画書を作成し、当院の倫理委員会の承認を得て単施設での臨床研究を開始した。

臨床計画の立案から、計画書の作成、倫理委員会の審査を経て、まだ症例を蓄積中のテーマもあるが、いくつかのテーマについては、研究期間に結果をまとめて、学会や論文に報告することが可能であった。

#### D. 考察

それぞれの薬剤についてテーマを設定したため、すべてについて研究期間内の症例登録終了を目指すことは難しい状況である。原因としては、使用する症例に限られた薬剤についても、均一な

症例で評価するために、適格条件を厳しく設定したり、背景や投与量、投与法を一定にするために、限られた施設で臨床試験を実施したりしていたことなどが考えられる。しかし、いくつかのテーマにおいては、目標症例数を登録することができ、学会や論文での報告を行うことができ、更なる検討につなげることができている。また、そこに到達しなかったものでも、臨床計画書の立案と倫理委員会の申請を経て、症例登録は開始できているため、数年以内の研究の継続、完遂が可能と考える。

本研究により、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投与法の適正化がはかられた。適正化により、GVHD発症率の低下や真菌感染症・ウイルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が可能となり、最終的には移植成績の向上をもたらすと考えられる。これは、薬剤の添付文書等に反映できる可能性がある。また、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与法に関してのガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられる。

造血幹細胞移植領域では様々な臓器障害や合併症が出現する上に毒性の強い薬剤の使用や適応外薬剤の使用が多いため、臓器障害時や合併症併発時の薬剤投与法や薬剤使用による副作用対策を考える上での基礎データを蓄積することが可能であった。薬剤の併用も多いため、薬剤併用による相互作用の検討も詳細に行うことができた。このように血中濃度測定を通じて、既存の薬剤の最適な使用法について詳細に検討することは、新規薬剤の使用の適正化に関する基盤も形成することにつながると考えている。

#### E. 結論

本班研究で行った臨床研究の成果に基づき、直接的には個々の免疫抑制剤や抗菌剤の投与量・投

与法が適正化され、GVHD 発症率の低下や真菌感染症・ウイルス感染症の発症率の低下と感染症治療成績の改善が期待できるだけでなく、薬剤投与による毒性の軽減が期待され、移植成績の向上をもたらされる。また、投与量・投与方法の適正化は、添付文書等に反映することにより、国民に利益をもたらすと考えられるし、移植領域における免疫抑制剤および感染症治療薬の投与方法に関するガイドライン策定にも寄与するであろう。さらには、高額な免疫抑制剤および感染症治療薬の過剰投与の抑制から、医療費の増大抑制につながる可能性も考えられ、公益性の高い研究である。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 10 件

原著論文による発表 1 件

それ以外（レビュー等）の発表 9 件

そのうち主なもの

口頭発表

（研究代表者：大島久美）

1. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Nishida J, Kanda Y. Clinical course of patients with MDS or hypoplastic/secondary for whom allogeneic HSCT was planned as an initial therapy 第72回日本血液学会総会 横浜 2010年9月
2. 大島久美, 神田善伸、南谷泰仁、田中正嗣、中世古知昭、矢野真吾、藤澤信、藤田浩之、高橋聡、金森平和、岡本真一郎 軽度腎障害のある患者に対する同種造血幹細胞移植についての後方視的検討 第33回日本造血細胞移植学会総会 愛媛 2011年3月
3. 大島久美, 佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、木村俊一、仲宗根秀樹、奥田慎也、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 500 ng/mlを目標血中濃度としたシクロスポリン(CsA)持続静注の安全性と有効性の検討

第32回日本造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月

4. 木村俊一、大島久美、奥田慎也、佐藤謙、佐藤美樹、寺迫桐子、仲宗根秀樹、賀古真一、山崎理絵、樋口敬和、西田淳二、神田善伸 同種造血幹細胞移植患者における持続静注から経口投与への変換時のシクロスポリン薬物動態の検討 第32回日本造血細胞移植学会総会 浜松 2010年2月
5. 大島久美 同種造血幹細胞移植後の移植免疫、腫瘍免疫—日常診療からのQuestion— 第70回日本血液学会総会 シンポジウム 京都 2008年10月
6. 大島久美、神田善伸、新井幸宏、森有紀、伊豆津宏二、高橋強志、高橋渉、中川靖章、臼杵憲祐、黒川峰夫、鈴木憲史、三谷絹子 急性骨髄性白血病を有する高齢患者における発症時全身状態と治療経過との関連についての後方視的研究 第70回日本血液学会総会 京都 2008年10月
7. 大島久美、高橋強志、森毅彦、臼杵憲祐、森有紀、中原史雄、岡本真一郎、黒川峰夫、神田善伸 長期少量Valacyclovirによる同種造血幹細胞移植後帯状疱疹の予防 第31回日本造血細胞移植学会総会 札幌 2009年2月

（研究分担者：山本久史）

1. Yamamoto H, Matsuno N, Watanabe N, Nakauchi H, Taniguchi S. Rapid chimerism-swith of lymphocyte and phenotypic conversion of naïve T cells early after CB. 第72回日本血液学会総会
2. 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）

3. 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)
2. 伊豆津宏二 再発・治療抵抗性骨髄腫の治療～患者背景による治療選択～ 血液フロンティア2009;19(8):63-69

## 2) 海外

- |                |     |
|----------------|-----|
| 口頭発表           | 7件  |
| 原著論文による発表      | 44件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 1件  |

## 原著論文による発表

(研究分担者：山本久史)

1. Ito T, Watanabe K, Yamamoto H, et al. 腸管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. Jpn J Cancer Chemother. 2010; 37(2):267-70.

## それ以外(レビュー等)の発表

(研究代表者：大島久美)

1. 大島久美、神田善伸 免疫抑制剤 血液疾患最新の治療 2011-2013 2010;76-79
2. 大島久美 血液がん 各疾患領域の治療の現状とメディカルニーズ DATA BOOK 2010
3. 大島久美 治験の有害事象の因果関係と重篤度判断 PHAMSTAGE 2009;6:12-19
4. 大島久美、神田善伸 造血幹細胞移植後TMA検査と技術 2009;37(8):714-718
5. 大島久美 移植前処置における治療関連毒性とその対策 内科 2009;104(2):241-245
6. 大島久美 造血幹細胞移植におけるその他のヘルペス科ウイルス感染対策 化学療法の領域 2009;16(11):100-107
7. 大島久美、神田善伸 内科必携画像診断 Imaging Revolution 侵襲性肺アスペルギルス症 内科 101:1387-1390, 2008

(研究分担者：平成20・21年度 伊豆津宏二)

1. 伊豆津宏二 WHO分類-リンパ腫の診断と臨床 臨床検査Yearbook 2009血液検査編 2009;142:54-5

## そのうち主なもの

### 口頭発表

(研究代表者：大島久美)

1. Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, Tanaka M, Nakaseko C, Yano Y, Fujisawa S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mildly Reduced Renal Function BMT Tandem meeting Hawaii 2011年2月
2. 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

(研究分担者：山本久史)

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.
3. Yamamoto H, Uchida Y, Ito T, Uchida N, Ishiwata K, Nakano N, Takagi S, Tsuji M, Araoka H, Mori-Asano Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Hayashi M, Taniguchi S. Oral beclomethasone dipropionate monotherapy as an initial treatment for stage 1-2 gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease following unrelated cord blood transplantation. 第51回アメリカ血液学会New Orleans USA 2009
  4. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Araoka H, Mori-Asano Y, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Intravenous busulfan / fludarabine-based conditioning regimen is a feasible and effective option in unrelated cord blood transplantation. Tandem Meeting 2010.
  5. Yamamoto H, Matsuno N, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsushashi 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.
- M, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Watanabe T, Kanda Y. Can grapefruit juice decrease the cost of imatinib for the treatment of chronic myelogenous leukemia? Leuk Res. 2010 Oct 15.
2. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Oshima K. Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing TBI: a decision analysis. Bone Marrow Transplant. 2010 Oct 11.
  3. Ishida Y, Terasako K, Oshima K, 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. 2010 Oct;92(3):542-6.
  4. Tanaka Y, Nakasone H, Yamazaki R, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Yoshikawa T, Nakatsura T, Sugiyama H, Kanda Y. Single-cell analysis of T-cell receptor repertoire of HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T cells in allogeneic transplant recipients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Res. 2010 Aug 1;70(15):6181-92.
  5. 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

#### 原著論文による発表

(研究代表者：大島久美)

1. Kimura SI, Kako S, Wada H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi

- transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis*. 2010 Oct;12(5):421-7.
6. Terasako K, Sato K, Sato M, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Kako S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology*. 2010 Jun;15(3):165-9.
  7. Kimura S, Oshima K, 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*. 2010 Oct;16(10):1355-61.
  8. Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, Takemoto M, Oshima K, Eizuru Y, Kanda Y, Miyawaki T, Shiraki K. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Jun;333(3):816-21.
  9. Sato M, Kako S, Oshima K, Sato K, Terasako K, Kimura S, Nakasone H, Okuda S, Yamazaki R, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Prediction of infectious events by high-sensitivity C-reactive protein level before undergoing chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(2):97-101.
  10. Kimura S, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Nov 9.
  11. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group of Cell Therapy. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2009 Dec;84(12):809-14.
  12. Miyamura F, Kako S, Yamagami H, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura SI, Nakasone H, Aoki S, Okuda S, Yamazaki R, Oshima K, Yoshinaga K, Higuchi T, Nishida J, Demitsu T, Kakehashi A, Kanda Y. Successful treatment of young-onset adult T cell leukemia/lymphoma and preceding chronic refractory eczema and corneal injury by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2009 Aug 25.
  13. Oshima K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Kanda Y. Target blood concentrations of CYA and tacrolimus in randomized controlled trials for the prevention of acute GVHD after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Aug 24.
  14. Kako S, Oshima K, Sato M, Terasako K, Okuda S, Nakasone H, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Kawamura Y, Kiyosaki H,

- Higuchi T, Nishida J, Konishi F, Kanda Y. Clinical outcome in patients with small intestinal non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Oct;50(10):1618-24.
15. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Nakamura I, Yoshida Y, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology*. 2009 Apr;14(2):73-5.
  16. Okuda S, Terasako K, Oshima K, Sato M, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin, and low-dose total body irradiation conditioning enables 1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for very severe aplastic anemia without affecting ovarian function. *Am J Hematol*. 2009 Mar;84(3):167-9.
  17. Oshima K, Sato M, Okuda S, Terasako K, Nakasone H, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Higuchi T, Nishida J, Kanda Y. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology*. 2009 Apr;14(2):73-5.
  18. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, Yokota A, Fujisawa S, Matsushima T, Fujita H, Sakura T, Okamoto S, Maruta A, Sakamaki H; Kanto Study Group for Cell Therapy. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Oct;14(10):1100-7.
  19. Okuda S, Sato M, Terasako K, Kako S, Oshima K, Kanda Y. Should busulfan-containing regimen be avoided for young female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2008.
  20. Oshima K, Kanda Y, Kako S, Asano-Mori Y, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Shiraki K, Kurokawa M. Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *J Med Virol*. 2008;80(10):1769-75.
  21. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Nakagawa S, Sasano N, Ohtomo K, Oshima K, Kumano K, Ban N, Minamitani Y, Kurokawa M, Chiba S. Ovarian shielding allows ovarian recovery and normal birth in female hematopoietic SCT recipients undergoing TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(10):697-9.
  22. Yoshimi A, Nannya Y, Sakata-Yanagimoto M, Oshima K, Takahashi T, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. A myeloablative conditioning regimen for patients with impaired cardiac function undergoing allogeneic stem cell transplantation: reduced cyclophosphamide combined with etoposide and total body irradiation. *Am J Hematol*. 2008;83(8):635-9.
  23. Kanda Y, Omuro Y, Baba E, Oshima K, Nagafuji K, Heike Y, Takaue Y, Sasaki T, Sakamaki H, Harada M. Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against

advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. Bone Marrow Transplant. 2008;42(2):99-103.

24. 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.
25. 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.

(研究分担者：平成 22 年度 半下石明)

1. Ichikawa M, Hangaishi A, Nannya Y, Kurokawa M. Postremission gemtuzumab ozogamicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia with favorable characteristics and comorbid conditions. Int J Hematol. 2010 Nov;92(4):673-4.
2. Hangaishi A, Takahashi T, Masuda A, Okada S, Kandabashi K, Kurokawa M. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in elder patients. Int J Hematol. 2010 Mar;91(2):336-7.
3. Asano H, Yamamoto G, Hosoi M, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. Complete molecular remission in refractory acute myeloid leukemia with MLL/AF9 treated with gemtuzumab ozogamicin. Leuk Res. 2010 Jul;34(7):e152-3.

4. Takahashi T, Hangaishi A, 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. 2010 Jan;85(1):85-7.
5. Shinohara A, Ichikawa M, Ueda K, Takahashi T, Hangaishi A, Kurokawa M. A novel MLL-AF1p/Eps15 fusion variant in therapy-related acute lymphoblastic leukemia, lacking the EH-domains. Leuk Res. 2010 Feb;34(2):e62-3.

(研究分担者：森有紀)

1. 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.
2. Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Asano-Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Monobactam and aminoglycoside combination therapy against metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* screened using a 'break-point checkerboard plate'. Scand J Infect Dis. 2010 Mar;42(3):231-3.
3. 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.

4. 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.
5. 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.

(研究分担者：山本久史)

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
5. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsushashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. American Journal of Hematology. 2009; 84(11):764-6.

(研究分担者：平成20・21年度 伊豆津宏二)

1. Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, Ito A, Kida M, Izutsu K, Urabe A, Tojo A. CD8(+) memory T cells predominate over naive T cells in therapy-free CML patients with sustained major molecular response. Leuk Res. 2009; Leuk Res. 2009 Sep;33(9):e164-5.
2. Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Ritsuro S, Ota S, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A,



Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100:920-6

3. Araki F, Mimura T, Fukuoka S, Tsuji H, Izutsu K, Yamamoto H, Takazawa Y, Kojima T. Primary orbital lymphomatoid granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:554-68.

4. Nagai S, Izutsu K, Watanabe T, Kurokawa K. Simultaneous appearance of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder and tuberculous meningitis demonstrating

the definitive role of immunosuppression. *Ann Hematol* 2009; 88:589-90

それ以外（レビュー等）の発表

（研究分担者：森有紀）

1. Asano-Mori Y. Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2010 May;91(4):576-87.

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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

<p>課題名</p>	<p>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</p>
<p>1 被験者の選定方針</p>	<p>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) 予防にシクロスポリン (24時間持続静注法) と短剤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 (ネオオラール®) 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。</p>
<p>2 目標症例数</p>	<p>50 例</p>
<p>3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間</p>	<p>(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剤とシクロスポリンと短剤メトトレキサート併用の無作為対照試験 (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短剤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自血中濃度、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。</p> <p>しかし、24時間持続静注法でシクロスポリンの投与を開始した場合にも、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ンプ血中濃度の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。</p> <p>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はばらつきが見られたが、ネオオラール®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的障害も著しいため、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。</p> <p>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える。</p>

<p>(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。</p>	<p>(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 (サンディイミュン®) 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オラール®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、血液試料はエチレンジアミン四酢酸ニカリウム二水和物 (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保して行う。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、残存した場合同様に破棄する。 ・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。</p>	<p>(4) 期間 許可されてから平成 22年 3月 31日まで</p>
---	--	--

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利益、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ついては、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。

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 (別紙)	12
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

厚生労働科学研究  
免疫アレルギ一疾患等予防・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-iky@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