

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、従来トラブ値を用いた 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) ≥ 70 mL/min の腎機能正常例 7 例及び 70 mL/min $>$ CLcr ≥ 50 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 ± 4.77 mg \cdot 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 50 mL/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) 年齢 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/mm³ 未満又は血小板数 25,000/mm³ 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（月一金、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 II 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 II 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 II dose に減量する。

Level II dose

70 mL/min ≤ CLcr : GCV 5mg/kg を 1 日 1 回

- 50 mL/min \leq CLcr < 70 mL/min : GCV 2.5mg/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 : GCV 2.5mg/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。

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

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オ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°C 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おう。

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、急性肺炎、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、又は試験への参加へ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、解断除外症例とする。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(イニシヤル、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入り込まない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壊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

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.

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

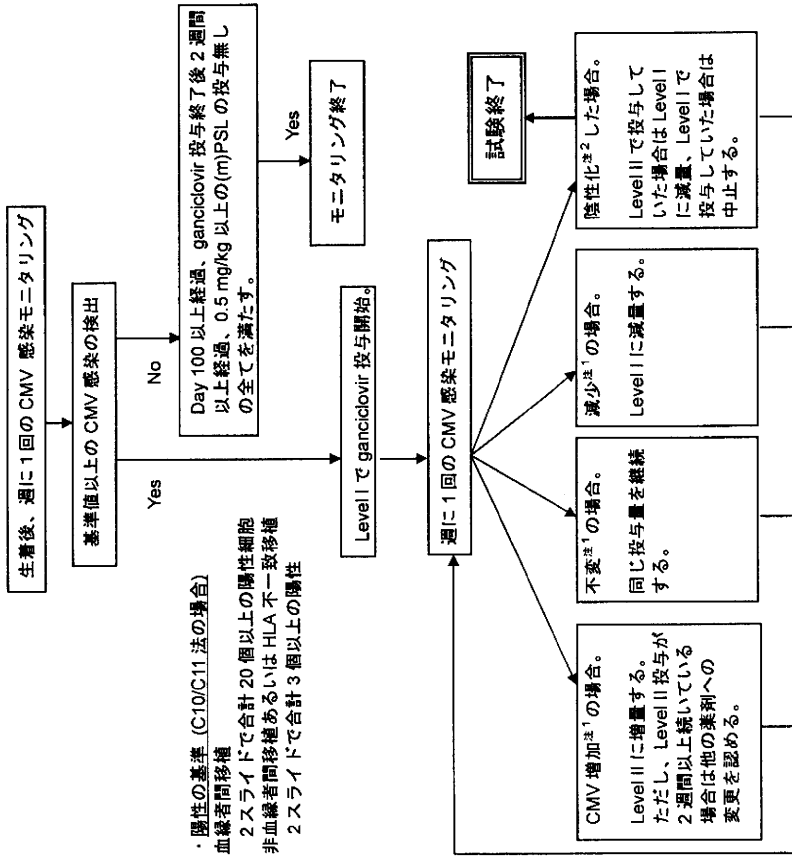
16.1 研究資金

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」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。

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いた皆様からどうかを自発的に判断する材料の一つにさせていただきた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きたく場合があること
- 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關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、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ていますが、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が否めません。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。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 頃までと言われています。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的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/消失する場面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うような場合に、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つ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事から、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、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年間を予定しています。また、この試験は多施設で行われ、参加人数は全4施設であわせて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、急性肺炎、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通称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療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と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た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

ガンシクロピ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)

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

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)

- | | | |
|--|----|-----|
| 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。 | 適格 | 不適格 |
| 2.) 前処置に alemtuzumab (Campath-1H) や ATG を用いていない。 | はい | いいえ |
| 3.) 年齢が 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.) 高度な心臓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選んでいる。 | はい | いいえ |
| 7.) 登録日前 7 日以内のクレアチニンクリアランスが
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 |

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 03-3688-1111 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ください。
- * 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ください。
- * 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 週間毎にクレアチニンクリアランスを測定し、投与量を調節してください。
- * 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

「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
 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
 重篤である 重篤でない
 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
- 重篤と判断した理由 : _____
 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 (-)・(+)
用いた前置薬：CYTBI・BUJCY・FLUBU/TBI (有・無)・FLUMEL/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
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 有りの場合は、診断日： 年 月 日
 CMV 感染症発症の有無： 有り・無し
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. 気管支肺胞洗浄液(BAL)液 2. 生検肺組織
 CMV 陽炎
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. 精子体液 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 肺炎 5. その他 (部位：)
診断根拠：()

患者の最終経過

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	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
身長	()	cm	()	()	()	()	()	()
体重	()	kg	()	kg	()	kg	()	kg
1日尿量	()	mL	()	mL	()	mL	()	mL
急性 GVHD 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	()	()	()	()	()	()	()	()
Grade	()	()	()	()	()	()	()	()
慢性 GVHD の有無	()	(有り・無し)	()	(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"/> Limited
	()	<input type="checkbox"/> Extensive	()	<input type="checkbox"/> Extensive	()	<input type="checkbox"/> Extensive	()	<input type="checkbox"/> Extensive
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
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	()	(有り・無し)	()	(有り・無し)	()	(有り・無し)	()	(有り・無し)
PSL 換算投与量	()	mg/kg	()	mg/kg	()	mg/kg	()	mg/kg
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	()	()	()	()	()	()	()	()
尿中クレアチニン	()	()	()	()	()	()	()	()
CLCr	()	()	()	()	()	()	()	()
CMV 抗原 (C10/11)	()	()	()	()	()	()	()	()

経過観察表 (2)

項目	月 日	4 週間後		5 週間後		6 週間後		7 週間後	
		月	日	月	日	月	日	月	日
体重		()	()	()	()	()	()	()	()
1 日尿量		()	()	()	()	()	()	()	()
aGVHDの有無		(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(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		()	()	()	()	()	()	()	()
Grade		()	()	()	()	()	()	()	()
慢性 GVHDの有無		(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(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"/> Limited	<input type="checkbox"/> Limited	<input type="checkbox"/> Limited	<input type="checkbox"/> Limited	<input type="checkbox"/> Limited
		<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive	<input type="checkbox"/> Extensive
シクロスポリン		(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)
タクロリムス		(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
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)	(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		(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)	(有り・無し)
PSL 換算投与量		(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
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		()	()	()	()	()	()	()	()
9-GTP		()	()	()	()	()	()	()	()
総ビリルビン		()	()	()	()	()	()	()	()
尿素窒素		()	()	()	()	()	()	()	()
クレアチニン		()	()	()	()	()	()	()	()
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	1 日投与量 (mg)	投与期間	
			開始日	終了日
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	終了日
初回投与	20__年 月 日	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
	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

変更理由: GCV に治療抵抗性・腎機能低下・骨髓抑制・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	1 日投与量 (mg)	投与期間	
			開始日	終了日
	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

臨床研究計画書

課題名	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		
研究責任者 (申請者)	所属	血液科	職名
	氏名	金子久美	助教
	e-mail address	kumioshima-ky@umin.ac.jp	

1 被験者の選定方針

1 週間に以上の好中球減少期間が予想される化学療法、または自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植を施行される患者で、イトラコナゾール内用液を用いて真菌感染症予防を行う症例。
年齢・性別は問わない。ただし、成人を対象とする。

2 目標症例数

30例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 意義
急性白血病患者を中心とした造血器悪性腫瘍の治療成績は、近年の化学療法・造血幹細胞移植療法の進歩により向上したが、依然として予後不良の転帰をとることが多い。死因の多くは敗血症や肺炎などの感染症であり、その予防と治療は重要な課題である。中でも真菌感染症はひとたび発症すると予後不良の転帰をたどることが多い重篤な感染症であり、予防が重要となる。ある程度以上の強度の化学療法、造血幹細胞移植後には、フルコナゾールの予防投与により深在性真菌症の発症が減少することが示されている。しかし、フルコナゾールの発症リスクが高い状況、すなわち、好中球減少期間が3週間以上継続することが予測される患者、既往を有する患者、工事現場の近隣での治療などにおいては、アスペルギルスに対応した予防薬の投与が必要となる。自治医科大学附属さいたま医療センターでは、アスペルギルスでは、断続的に病院内外の改修工事が行われているため、侵襲性アスペルギルス症の発症のリスクが高い。

イトラコナゾールは、抗アスペルギルス活性が高く、カンジダ・ノンアルビカンシスにも効果が高いことから、英国およびドイツにおいては菌種に関係なく好中球減少時の予防投与の適応を有し、エビデンスも多い。しかし、従来国内で唯一使用可能であったカブセル剤での効果は確実な吸収・有効血中濃度の確保の点から疑問視されていた。2006年に国内でもイトラコナゾール内用液の使用が可能となり、カブセル剤よりも確実な吸収、有効血中濃度の確保、制酸剤との併用可能な点から、有効性が評価されつつある。イトラコナゾールにおいて消化器毒性の頻度が高いことが報告されており、耐用性が問題となる。また、日本国内で標準的に使用されるイトラコナゾール投与量は200mg/日であり、海外で標準的に使用されている400mg/日よりも少ないため、消化器毒性の頻度は押さえられる可能性がある一方、消化管粘膜障害の予想される治療時に、十分な有効血中濃度を確保できるかどうか問題となる。

また、イトラコナゾールは肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) と親和性を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。他の薬剤と

の相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用したりする場合には、注意が必要である。特に、化学療法や移植の際には様々な薬剤を併用する可能性があるため、血中濃度に影響が出る可能性がある。

以上より本研究では、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹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検討する。さらには、薬物毒性と深在性真菌感染症発症の予防効果を検討する。また、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、その薬剤の血中濃度を検討し、薬物相互作用についても検討する。

(2) 目的

化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹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検証するとともに、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。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、薬物相互作用についても検討する。

(3) 方法

化学療法では化学療法開始時から、移植では前処置開始前より日常臨床どおりにイトラコナゾール内用液 200mg/日の予防投与を行う。予防内服開始より 3-5 日目後に 1 回目、以降 1 週間毎に、内服終了まで週 1 回、トラフのイトラコナゾール血中濃度測定を行う。予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っている場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりすることを検討してもよい。症例の蓄積後、後方視的に血中濃度測定の結果と薬物毒性、予防効果を検討する。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、血中濃度の推移から薬物相互作用についても検討する。残った血液検体を凍結保存し、他の薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがある。

(4) 期間

許可されてから平成 23 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

イトラコナゾール血中濃度測定の結果、予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っていた場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして予防効果を高めることが検討可能になる。しかし、採血結果の返却までには一定の時間がかかるため、結果の反映が遅れることもめぐる。

(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。しかし、通常の診療行為が必要な採血時に同時に行うので、採血量 3-5ml 増えるのみで、追加で穿刺が行われることはない。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点

参加しない場合に比べ採血量が増える点。

(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保護の方法（被験者を特定できる場合の取り扱いを含む）

被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、検体提出時には連続番号を用いて匿名化を行い、対象患者の個人情報が入り込まないように万全の配慮を行なう。イトラコナゾール血中濃度測定は院外（明治薬科大学薬科情報解析教室）で行われるため、施設名と当該連続番号のみで処理を行う。院外において論文や講演として研究成果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体については、余った検体は凍結保存し、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際に薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがある。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名

特になし。

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	金子 久美
総合医学第1講座	助教	賀古 真一
総合医学第1講座	助教	奥田 慎也
総合医学第1講座	臨床助教	木村 俊一
総合医学第1講座	臨床助教	寺迫 桐子
総合医学第1講座	臨床助教	佐藤 美樹

8 インフォームド・コンセントのための手続き

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。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対象としていない。

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

別紙の通り

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

本試験では、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血中濃度測定に関わる費用は、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。

(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は、補償内容を含む。）

本試験の参加中に健康被害が生じた場合には、患者の健康保険を用いて治療を行う。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 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、厚生労働省学術会議、造血細胞移植学または感染症学に関する学会で発表し、造血細胞移植学および感染症学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。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。

臨床研究（研究題目：化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコゾール内服用液を用いた真菌感染症予防）への参加のお願いとご説明

この説明文書は、「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコゾール内服用液を用いた真菌感染症予防」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ご自身で判断する材料の一つにしてくださいたくために作成されたものです。

今回お願いする臨床試験は「自主臨床試験」と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、立案・計画を行うものです。臨床試験により新しい治療法を確立することは、私たち医師の使命であり、今後の医療の発展に必要なことですが、これは患者様の御協力なしに成し遂げることではできません。なお、この臨床試験は、製薬会社などが新薬の安全性・有用性を調べて厚生労働省の承認を得るために行う臨床試験、いわゆる治験ではありません。

この説明を十分理解し、研究に参加しても良いと考えられた場合には、「研究参加同意書」の口の前かに説明を受け理解した項目にご自分でチェックの上、署名または記名・押印をして下さるようお願いいたします。

1 研究の意義と目的

急性白血病を中心とした血液の悪性腫瘍（がん）の治療成績は、近年の化学療法・造血幹細胞移植療法の進歩により向上していますが、依然として多くの合併症に悩まされています。その原因の多くは敗血症（血液中に細菌が侵入して重症化すること）や肺炎などの感染症であり、感染症の予防と治療は、血液の悪性腫瘍の治療において重要な問題です。特に、真菌（カビ）の感染症はひとたび発症すると命にかかわる可能性も高い重篤な感染症であり、予防が重要になります。ある程度以上の強度の化学療法、造血幹細胞移植を行う際には、抗真菌薬の予防投与を行い、それにより真菌感染症の発症が減少することが知られています。

イトラコゾール（商品名：イトリゾール）は効果の高い抗真菌薬であり、高い予防効果が期待できます。しかし、吐き気や下痢などの消化器（胃腸）の副作用の頻度が高いことが報告されています。また、日本国内で一般的に使用される量は、海外で使用される量より少なく、予防効果が十分であるかどうかはつきりしていません。さらに、イトラコゾール内服用液は以前から用いられていたカブセル剤よりも確実な吸収が期待できるとされており、消化管の粘膜炎が障害されるような治療を行った時に、確実な吸収と十分な有効血中濃度を確保できるかどうかは明らかではありません。

また、イトラコゾールが肝臓で分解される際に用いられる酵素はさまざまな薬剤に影響するため（薬物相互作用）、他の薬剤による治療中に新たにイトラコゾールを併用したり、イトラコゾールによる治療中に新たに他の薬剤を併用したりする場合には、血中濃度に影響が出る可能性があります。

この研究では、イトラコゾールで真菌感染症の予防を行っている場合に、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、薬剤の副作用や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ています。さらに、イトラコゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際の薬物相互作用についても検討することを予定しています。

ます。

2 研究への参加をお願いする理由

この研究はイトラコゾールによる真菌感染症予防についての研究ですので、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコゾール内服用液 200mg/日による真菌感染症予防を行っている方に、参加をお願いしています。

3 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと

この研究に参加するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。参加に同意されなくても、不利益を受けるようなことは一切ありません。当院では同じように最善の医療を提供いたします。

4 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること

いったん参加に同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回し、参加をやめることができます。また、提供いただいた血液試料や診療記録もそれ以降はこの研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合には血液試料等や結果を破棄できないことがあります。

5 研究の方法

1. 化学療法では化学療法開始時から、移植では前処置開始前から、通常の診療と同じようにイトラコゾール内服用液 200mg/日を予防的に内服していただきます。
2. 予防内服開始より3-5日目後に1回目、以降1週間毎に、内服終了まで週1回、イトラコゾール内服前のイトラコゾール血中濃度測定を行います。
3. 血中濃度の測定は、明治薬科大学薬情報解析学教室で行います。
4. 採血の結果、予防としては推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っている場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりすることがあります。
5. イトラコゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、イトラコゾール血中濃度を測定後の残った血液検体を凍結保存し、薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがあります。

6 研究の期間

この研究の期間は、平成 年 月 日から平成 23 年 3 月 31 日までです。

7 研究者の所属、職名及び氏名

この研究を行う研究者は、次のとおりです。

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	教授	神田善伸
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	金子久美
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	賀古真一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	奥田慎也
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	木村悠一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	寺迫桐子
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	佐藤美樹

8 予想される研究の結果、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点、研究終了後の対応

(1) 予想される研究の結果

- ・ イトロナゾール 200mg/日の内服により、化学療法、造血幹細胞移植時に、十分な血中濃度維持し、深在性真菌感染症を予防することができるという結果を予想しています。

(2) 研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点

- ・ 利益：イトロナゾール血中濃度測定の結果、手防として推奨される血中濃度である未変化体として250ng/mlを下回っていた場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして予防効果を高めることが検討可能になります。ただし、明治薬科大学でまとめて血中濃度測定を行うため、測定結果の返却が遅れる可能性があり、薬剤の調節を速やかに行うことができない可能性があります。
- ・ 不快な点：通常の診察行為で必要な採血時に同時に行うので、穿刺の回数が増えることはありませんが、採血量が一回当たり3-5ml増えます。

(3) 研究終了後の対応

- ・ 患者さんから提供していただいた血液は、匿名化されたまま、厳重に保管され、この研究のために使用させていただきます。
- ・ 検査結果は、患者さんが希望する場合や予防効果が不十分であると考えられた場合に、担当医から患者さんにお知らせします。
- ・ もし、患者さんにご承諾いただけたら、将来の研究のための貴重な試料として、匿名化されたまま、研究終了後も保管させていただきます。将来、新しい研究にこの試料を用いる場合には、倫理審査委員会の承認を得たうえで、研究に使わせていただきます。
- ・ なお、血液を廃棄する場合には、匿名化されたまま、適切に廃棄されます。

9 研究計画の閲覧

希望があれば、個人情報保護に差し障りのない範囲内で、この研究計画の資料を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

10 個人情報の保護

この研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究倫理審査委員会承認されています。あなたから提供された試料や診療情報から住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号をつける匿名化を行います。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいいます。こうすることによって、試料等の解析を行なう研究者等には、誰の試料等を解析しているのか分かりません。

検体は、自治医科大学から明治薬科大学薬剤情報解析教室に搬送され、イトロナゾール血中濃度の測定が行われます。明治薬科大学には、『匿名化』された最小限の情報のみが伝えられ、測定者には採血された血液検体(試料)が誰のものか分かりません。研究の成果は、学会や論文などで公に発表されることがあります。この場合でも、患者さんの氏名などが分からないよう『匿名化』は維持されます。

11 知的財産権の帰属

この研究の結果として特許権等の知的財産権が生じる予定はありません。

12 研究結果の公表

この研究の結果はこの研究に関連する学会で報告し、関連する分野の学術雑誌に論文として公表する予定です。また、データベース上で公表することもあります。いずれの場合も公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、あなたの個人の情報は一切公表しません。

13 研究の資金源

この研究は、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を用いて実施します。

14 研究に伴う補償

この研究の参加中に薬剤の副作用などの健康被害が生じた場合には、患者さんの健康保険を用いて最善の治療を行います。

15 研究に関する問い合わせ先、苦情の窓口

この研究に関するお問い合わせは、下記の研究責任者までご連絡ください。苦情がある場合は、自治医科大学附属さいたま医療センター総務課学務係(電話048-647-2111・内線2341)で受け付けます。

研究責任者:

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教 金子久美

住所: 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847、電話番号: 048-647-2111

研究参加同意書

自治医科大学附属さいたま医療センター長 殿

私は、「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」研究について、研究者 _____ から、説明文書を用いて次の事項について説明を受けました。

(説明を受け理解した項目の□の中にご自分でチェックの印をつけてください。)

- 研究の意義と目的
- 研究への参加をお願いする理由
- 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと
- 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること
- 研究の方法
- 研究の期間
- 研究者の所属、職名及び氏名
- 予想される研究の結果、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点、研究終了後の対応
- 研究計画の閲覧
- 個人情報保護の保護
- 知的財産権の帰属
- 研究結果の公表
- 研究の資金源
- 研究に伴う補償
- 研究に関する問い合わせ先、苦情の窓口

以上の説明を十分に理解したので、被験者として研究に参加することに同意致します。凍結保存した試料の取り扱いについて、下記の1又は2のどちらかを選択し、番号を丸で囲んでください。

- 1 本研究の終了時には速やかに破棄してください。
- 2 長期間保存され、将来新たに計画・実施される医学研究に使用されることに同意します。

_____年____月____日

本人住所 _____
氏名 _____
(氏名は自署、または記名・押印)

代諾者住所 _____
氏名 _____
(本人との関係 _____)
(氏名は自署、または記名・押印)

臨床研究計画書

課題名		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	
研究責任者 (申請者)	所属	血液科	助教
	氏名	大島久美	担当者氏名
	e-mail address	kumitoshima-ky@umin.ac.jp	e-mail address
		kumitoshima-ky@umin.ac.jp	kumitoshima-ky@umin.ac.jp

1 被験者の選定方針

カンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患している、または、深在性真菌感染症が疑われる、または、広域抗生剤不応性の発熱性好中球減少症で、これらに対してアムビゾームを投与している症例。

年齢・性別は問わない。ただし、成人を対象とする。

【除外基準】

- 1) L-AMB の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 責任医師又は分担医師が不適当と判断した患者
- 3) 試験期間中に急激に症状が悪化した患者
- 4) 白血球輸注中の患者
- 5) 重篤な肝障害 (T.Bil>5mg/dl)、腎障害 (クレアチニンクリアランス<10ml/min) を有する患者。クレアチニンクリアランスは、Cockcroft の推定式を用いた結果でも問題ない。

2 目標症例数

20 例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 研究の意義

深在性真菌症は免疫力が著しく低下した患者でしばしば問題となる感染症である。医療技術は進歩しているが今なお患者数は増加の一途をたどっている。アムホテリシン B (AMPH-B) のデオキシコノール酸製剤である(商品名)ファンギゾン[®]は深在性真菌症治療薬としては最も古い薬剤であるが、既存の抗真菌剤の中で最も幅広い抗真菌スペクトラムと強い抗真菌活性を有している。しかし、AMPH-B は、その投与量依存的な腎毒性が大きな問題であり、これを主要因として使用が制限されることが多かった。そのため、従来の AMPH-B の安全性上の問題点に着目し、有効性を損なうことなく、大幅な副作用の軽減を達成した新規 AMPH-B 製剤 (商品名) アムビゾーム (L-AMB) が開発された。

L-AMB は、AMPH-B 分子をリポソームの脂質二重膜中に組み込ませる事で動物細胞に対する傷害性が AMPH-B と比べて著しく低減できた製剤である。L-AMB は正常な組織においては、血管外への透過が制限されるため、高い血中濃度が維持され、腎臓を含む各臓器・組織への分布が著しく低減し安全性改善に大きく関与していると考えられている。一方、感染部位では炎症や感染による組織破壊により血管透過性が亢進しているため、L-AMB は血中から感染病巣への移行が可能となり、十分な作用濃度を確保し起炎菌に対する抗真菌活性を発揮することができる。AMPH-B の薬物レベルはマウスでの検討で Cmax/MIC に相関することが示されていることから、より高い血中濃度を維持できるアムビゾームの薬物動態学

的特性は、ヒトにおいても生体内における抗真菌活性の発現に有利に働いている可能性がある。

L-AMB は毒性が低減されているが、それでも腎毒性が問題となることが多い。深在性真菌症が問題となるような血液疾患患者においては、その他の抗真菌剤や抗腫瘍薬、免疫抑制薬などが併用されることが多いため、特に毒性は大きな問題となると考えられる。さらに、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、上述のように有効性との関連がいわれているが、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ない。そこで、L-AMB の血中濃度を測定し、安全性および有効性との関係について検討する事により、有用な治療域が判断でき、投与量の調整が可能になるのではないかと考えた。

(2) 目的

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。

(3) 方法

原則、アムビゾームは 2.5mg/kg/日の 4 時間投与で投与を開始し、投与開始日から 7±3 日目のアムビゾームの投与直後、次回投与直前の 2 回採血を行う。

ただし、アムビゾームの投与量を最も近いバイアルサイズに丸めることは許容する。

【採血及び処理方法】

- ① 患者血液を約 2 mL 採取する。
- ② 室温で約 30 分放置する。
- ③ 低速遠心分離 (普通の検査室にあるもの) を実施する。
- ④ 上清 (いわゆる血清) 0.3 mL 以上を分取後、-20 °C 以下で凍結保存する。

有害事象が出た場合等、追加で血中濃度測定を行う際の採血は上記の限りでなく、投与量や投与方法の変更、採血の回数は設定しない。

症例の蓄積後、後方的に血中濃度測定の結果と患者背景、安全性、有効性をあわせて検討する。安全性は、アムビゾーム投与開始前後の肝腎機能の変化、有害事象共通用語規準 (CTCAE) v3.0 を用いて判断した有害事象の発現を、有効性はカンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患しているまたは疑われる場合には、深在性真菌症による各種所見や画像・検査データの改善を、また、広域抗生剤不応性の発熱性好中球減少症の場合には、解熱と全身炎症所見の改善を用いて評価した。

(4) 期間

平成 24 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

血中濃度を測定する事で、特に腎障害が発現した場合など、投与量の調節が可能になり、安全に L-AMB を使用する事が出来る可能性がある。しかし、採血結果の返却までには一定の時間がかかるため、結果の反映が遅れることもある。

(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。しかし、投与前の採血は通常の診療行為で必要な採血時に同時に行うことになるので、採血量が 2ml 増えるのみであるが、投与後の採血においては追加で穿刺が行われることになる。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点
参加しない場合に比べ採血回数、採血量が増える点。

(4) 被験者に対する臨床研究終了後の対応
なし

5 臨床研究に係る個人情報保護の方法（被験者を特定できる場合の取り扱いを含む）
被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、検体提出時には連統番号を用いて匿名化を行い、対象患者の個人情報を守られるように万全の配慮を行なう。L-AMB 血中濃度測定は院外（昭和大学医学部 臨床感染症学講座）で行われるため、施設名と当該連統番号のみで処理を行う。院外において論文や講演として研究成果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。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名
昭和大学医学部 臨床感染症学講座 教授：二木 芳人先生、准教授：吉田 耕一郎先生

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
	助教	大島 久美 奥田 真也 賀古 真一 木村 俊 山崎 理絵
	臨床助教	佐藤 美樹 寺迫 桐子

8 インフォームド・コンセントのための手続き
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。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対象としていない。

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
本試験では、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血中濃度測定に関わる費用は、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（研究代表者 大島（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

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は、補償内容を
含む。）
本試験の参加中に健康被害が生じた場合には、患者の健康保険を用いて治療を行う。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 研究結果の公表
本研究で得られた結果は、厚生労働省班会議、造血細胞移植学または感染症学に關係する学会で発表し、造血細胞移植学および感染症学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。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。