

臨床研究（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）の説明と参加のお願い

この説明文書は、「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」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たいだけの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・計画して行うものです。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ができません。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」の口の中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

真菌感染症は抵抗力が著しく低下した患者様でしばしば問題となる感染症です。医療技術は進歩していますが患者数は増え続けているのが現状です。

アムホテリシン B（AMPB）のデオキシコロール酸製剤である（商品名）ファンギンゾンは真菌症治療薬としては一番古い薬剤ですが、現在発売されている抗真菌剤の中で最も強力な薬剤のひとつです。しかし、この薬剤は副作用が多く、特に腎臓の障害が強くなるということが問題でした。そのため、AMPB の効果を損なうことなく、副作用の軽くした新しい AMPB 製剤（商品名）アムビゾーム（L-AMB）が開発されました。L-AMB は従来の AMPB と比べて正常な組織においては血管の外側へ出ていきにくいため高い血中濃度が保たれ、腎臓などへの影響を低下させますが、反対に感染を引き起こしている所では炎症や感染によって組織が破壊されるために、L-AMB は血管の中から感染したところへ移っていきやすく、十分な効果を発揮する事ができると考えられています。

L-AMB はこのように腎障害が従来の AMPB と比較すると少なくなっていますが、それでも使用中に腎毒性が問題となることが多く認められます。そこで、本研究では、注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度を測定し、その治療効果（有効性）や腎障害などの副作用の発現（安全性）との関連を検討することにより、より有効で安全な投与方法を探究することを目的としています。

2 研究への参加をお願いする理由

この研究は、1 で述べたように注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度を測定する事で有効性・安全性の検討し、より安全に患者様に使用できるようにする為の研究であり、L-AMB を投与し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、参加の同意をしなければなりません

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試料等や結果を破壊できないことがあります。

5 研究の方法

原則的には、注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の投与を開始した約 1 週間（7±3 日）後に、L-AMB 投与直後、次回投与直前の 2 回採血を行います。血液は 1 回あたり 2 ml 程度を採取させて頂きます。

しかし、副作用を認めた場合等、血中濃度測定が必要と考えられる場合は、再度同様に L-AMB の投与直後、次回投与直前の 2 回採血をさせていただきます。

6 研究の期間

この研究の期間は、平成 年 月 日から平成 24 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	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	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 助教	木村 俊一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教	山崎 理絵
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

L-AMB の血中濃度を測定する事で、血中濃度の高い場合には腎障害の可能性や、低い場合には効果が不十分である可能性を予測し、安全に、かつ十分な効果を発現しながら L-AMB を使用する事が出来るようになることを予想しています。

(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：L-AMB 血中濃度測定の結果、血中濃度が著しく低い場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして治療効果を高めることが検討可能になります。また、血中濃度が著しく高い場合や副作用を認めた場合には、投与量を減量したり、他の薬剤に変更したりして副作用を回避することが検討可能になります。ただし、昭和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：L-AMB 投与後の採血のための穿刺の回数が 1 回増え、約 2ml の採血をさせて

いただきます。投与前の採血は可能な限り通常の診療行為で必要な採血時に同時に行って、穿刺の回数が増えることがないようにしますが、採血量が一回当たり約2ml増えます。
・血液採取は原則2回ですが、有書事象などが出た場合などには追加で採血する可能性がある
あるので上限の回数は設定しません。

(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投与量の調節が必要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。

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、個人情報保護の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で承認されています。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ますが、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、自治医科大学から昭和大学医学部 臨床感染症学講座に搬送され、アムピシゾン血中濃度の測定が行われます。昭和大学には、『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 大島久美)及び、自治医科大学附属さいたま医療センターの血液科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物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 大島久美

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、「注射用アムホテリシンB リボゾーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」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□の中に自分でも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。

_____年____月____日

住所 _____

氏名 _____

(氏名は自署、または記名・押印)

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

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髓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象である。

感染症治療においては、宿主、病原菌、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。そして重症感染症の体内動態と効果(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研究結果に従えば、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は、充分な%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。

セフトロキサリン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方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/ μ lでその後500/ μ 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(マキシピド

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(土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/ μ 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50~90ml/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、下記のいずれかが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 $<500/\mu\text{l}$ 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 $>500/\mu\text{l}$)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時間点滴療法での臨床効果に対する検討 メロペネム血中濃度測定の付随研究

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髓抑制により、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、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、薬物の治療戦略においては、特に抗菌薬の使い方を包括的に考えていくPharmacokinetics/Pharmacodynamics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研究成果に鑑み、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、充分な%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させることと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、セフトリアキソン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ベネム(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1g 1日2回と0.5g 1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0.5g 3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ネム1g 1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康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時間点滴療法で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/ μ lでその後500/ μ 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±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、変更または追加してもプロトコルに従って、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ネム血中濃度シミュレーションのデータを比較することで、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βラクタム系薬の3時間点滴療法で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βラクタム系薬の3時間点滴療法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 造血管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 $50\sim 90\text{ml}/\text{分}$ 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。

— 45 —

- ① 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口的投与としてβ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、血中濃度測定臨床研究の対象となる。

さらに、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 時間点滴療法の影響の臨床効果に対する検討 ドリペネム血中濃度測定の付随研究

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象である。

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研究成果に鑑み、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。同様に大綱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させることと工夫が臨床効果に及ぼす影響を検討することとした。

セフトロサポリン系抗菌薬であるセフェム(CFP)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方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1g 2回と0.5g 3回投与の場合を例にあげてシミュレーションを行うと0.5g 3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0.5g 2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/ μ lでその後500/ μ 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口的投与としてβラクタム系薬の投与を開始する。βラクタム系薬はCFPM(マキシペム)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。食事時間や看護士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、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(マキシペム)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。

DRPMを使用した症例について、DRPM投与開始後2日以降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様に進行。採血は末梢ライオンからあるいは中心静脈カテーテルライオ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溶液中に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>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濃度測定の残血薬を用いて同様に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βラクタム系薬の3時間点滴療法の影響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βラクタム系薬の3時間点滴療法の影響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 β 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、 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、セフエム系 (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

ドリベ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 $\%T > MIC$ 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

Ⅱ. 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

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
Kimura S, <u>Oshima K</u> , 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.	45	1088-1094	2010
<u>Oshima K</u> , 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.	45	781-782	2010
<u>Oshima K</u> , 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.	Am J Hematol.	84	167-169	2009
Nakasone H, Kako S, Endo H, Ito A, Sato M, Terasako K, Okuda S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Kida M, Higuchi T, <u>Izutsu K</u> , Nishida J, Urabe A, Usuki K, Kanda Y.	Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia.	Hematology	14	361-365	2009
Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, Ito A, Kida M, <u>Izutsu K</u> , Urabe A, Tojo A.	CD8(+) memory T cells predominate over naïve T cells in therapy-free CML patients with sustained major molecular response.	Leuk Res.	33	164-165	2009
Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Ritsuro S, Ota S, <u>Izutsu K</u> , 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.	100	920-926	2009
Araoka H, Baba M, Takagi S, Matsuno N, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, <u>Yamamoto H</u> , Seo S, <u>Asano-Mori Y</u> , 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.	42	231-233	2010
Ito T, Watanabe K, Nasu I, Ino K, Minowa M, Furusawa M, Okuno Y, Uchida Y, Miyazaki Y, Tamura H, Hasebe S, Takagi S, <u>Yamamoto H</u> , Matsuno N, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Makino S, Taniguchi S. and Hayashi M.	Analysis of blood concentrations following oral administration of beclomethasone dipropionate for gut GVHD	Jpn J Cancer Chemother.	37	267-270	2010
<u>Yamamoto H</u> , Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation.	Am J Hematol.	84	764-766	2009

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> , 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.	Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	14	1100-1107	2008
<u>Oshima K</u> , Kanda Y, Nakasone H, Arai S, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, <u>Izutsu K</u> , 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.	83	226-232	2008
<u>Oshima K</u> , Kanda Y, Kako S, <u>Asano-Mori Y</u> , 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.	80	1769-1775	2008
Nakasone H, <u>Izutsu K</u> , Wakita S, Yamaguchi H, Muramatsu-Kida M, Usuki K.	Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in Core-Binding Factor acute myeloid leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	14	1262-1269	2008
Masuda A, Nakamura K, <u>Izutsu K</u> , Igarashi K, Ohkawa R, Jona M, Katsumi H, Yokota H, Okudaira S, Kishimoto T, Watanabe W, Koike Y, Ikeda H, Kozai Y, Kurokawa K, Aoki J, Yatomi Y.	Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma.	Br J Haematol.	143	60-70	2008
Yoshimi A, <u>Izutsu K</u> , Takahashi M, Kako S, <u>Oshima K</u> , Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M.	Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive FDG-PET scan before transplantation.	Am J Hematol.	83	284-288	2008
<u>Asano-Mori Y</u> , Kanda Y, <u>Oshima K</u> , Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Kaneko M, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, <u>Izutsu K</u> , Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation.	J Antimicrob Chemother.	61	411-416	2008
<u>Asano-Mori Y</u> , Kanda Y, <u>Oshima K</u> , Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, <u>Izutsu K</u> , 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.	Am J Hematol.	83	472-476	2008
<u>Asano-Mori Y</u> , Kanda Y, <u>Oshima K</u> , Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, <u>Izutsu K</u> , Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M.	Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation.	Int J Hematol.	87	310-318	2008
Uchida N, Wake A, Takagi S, <u>Yamamoto H</u> , Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, <u>Seo S</u> , Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S.	Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases	Biol Blood Marrow Transplant.	14	583-590	2008

Ⅲ. 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. Oshima¹, T. Takahashi², T. Mori³, T. Matsuyama⁴, K. Usuki⁵, Y. Asano-Mori², F. Nakahara², S. Okamoto³, M. Kurokawa², Y. Kanda¹

¹Division of Hematology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, ²Department of Hematology and Oncology, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, ³Division of Hematology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁴Department of Hematology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, ⁵Division 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).

On the other hand, long-term prophylactic ACV at 400 mg/day that was continued until the end of immunosuppressive therapy successfully decreased the cumulative incidence of VZV disease even after the discontinuation of ACV (7, 8). A large retrospective study confirmed that 1-year ACV prophylaxis reduced VZV disease, and this was further decreased by the continuation of prophylaxis in patients who remained on immunosuppressive drugs (10). The dose of ACV prophylaxis could be decreased to 200 mg/day without impairing its efficacy (9).

Valacyclovir (VCV) is an oral prodrug of ACV and its bioavailability is 3 times higher than that of oral ACV (11). In fact, VZV-associated pain resolved earlier in patients who were treated with oral VCV at 3000 mg/day than in those who were treated with oral ACV 4000 mg/day among immunocompetent patients with localized herpes zoster (12). Therefore, we carried out a prospective trial of long-term low-dose VCV prophylaxis against VZV disease after allogeneic HSCT to evaluate its efficacy and safety.

Patients and methods

Patients

Adult patients between the ages of 16 and 70 years who were seropositive for VZV-IgG antibody before allogeneic HSCT were eligible for this prospective study. Underlying diseases, preparative regimen, and graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis were not considered, but patients who received anti-thymocyte globulin, T cell-depleted graft, or cord blood graft were excluded. In addition, patients with hematological malignancies that were not in remission before HSCT were excluded to evaluate the incidence of VZV disease long after HSCT. Patients with renal dysfunction (serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL) or liver dysfunction (total bilirubin ≥ 3.0 mg/dL) were also excluded.

This study was approved by the ethics committees of all of the hospitals that participate in the Japan Hematological Oncology Clinical Study Group, and written informed consent was obtained from each patient (UMIN-CTR C000000348).

Prophylactic administration of ACV and VCV

As prophylaxis against herpes simplex virus infection, ACV was given orally at 1000 mg/day from day -7 to 35. When patients could not take ACV orally, intravenous (IV) ACV at 500 mg/day was administered instead of oral ACV. Oral VCV at 500 mg/day 3 times a week was started on day 36 and continued until 1 year after HSCT. VCV was discontinued, while IV ganciclovir or foscarnet was administered for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection or disease.

Diagnosis and treatment of VZV disease

The diagnosis of VZV disease was made based on the presence of characteristic vesicular skin lesions on an erythematous base within a dermatome or a generalized cutaneous distribution. Microbiological and/or pathological confirmation was not performed routinely. The development of VZV disease was monitored until 2 years after HSCT. Postherpetic neuralgia was defined as dermatomal pain persisting beyond 1 month after the initial presentation of VZV disease. VZV disease was treated with oral ACV at 4000 mg/day, IV ACV at 750 – 1500 mg/day, or oral VCV 3000 mg/day for 7 days.

Statistical analysis

The primary endpoint of this study was the cumulative incidence of VZV disease at 2 years after transplantation. The secondary endpoints were the incidence of VZV disease during prophylaxis, the incidence of VZV disease after the discontinuation of VCV prophylaxis, the frequency of resistant VZV disease, the frequency of disseminated VZV infection, and the toxicities of VCV. By assuming that the cumulative incidence of VZV disease at 2 years without any prophylaxis was 50% and that it would be decreased to 20% by prophylaxis, we planned to include 40 patients in this study. The cumulative incidence of VZV disease and the impact of possible confounding factors on VZV disease were evaluated using Gray's method, considering death without VZV disease as a competing risk (13). Factors associated with at least borderline significance ($P < 0.10$) in univariate analyses were subjected to a multivariate analysis using backward stepwise proportional hazard modeling. P -values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Characteristics of the patients

Forty patients were included in the study between May 2002 and December 2004. The characteristics of the patients are shown in Table 1. There were 23 males and 17 females with a median age of 43 years (range 18 – 61). The underlying disease was acute myeloblastic leukemia in 10, acute lymphoblastic leukemia in 8, chronic myelogenous leukemia in 4, myelodysplastic syndrome (MDS) in 5, non-Hodgkin's lymphoma in 9, multiple myeloma in 1, and severe aplastic anemia (SAA) in 3. Of the 32 patients with hematological malignancies, 24 were in complete remission or in the chronic phase. Five MDS patients without leukemic transformation and 3 SAA patients received HSCT as a

Patient characteristics

Characteristics	Total patients
Sex (male/female)	23/17
Age, median (range)	43 (18–61)
Underlying disease	
AML	10
ALL	8
CML	4
MDS	5
NHL	9
MM	1
SAA	3
Disease status	
CR/CP	24
Non-CR/CP	8
Primary treatment	8
Donor type	
Matched sibling	16
Mismatched relative	4
Unrelated donor	20
Donor VZV serostatus	
Positive	13
Negative	3
Not examined	24
Preparative regimen (1)	
Myeloablative	29
Reduced-intensity	11
Preparative regimen (2)	
TBI containing	28
No TBI	12
Acute GVHD	
Grade 0–I	26
Grade II–IV	14
Chronic GVHD	
Extensive	16
Limited	6
None	18

AML, acute myeloblastic leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; MM, multiple myeloma; SAA, severe aplastic anemia; CR, complete remission; CP, chronic phase; VZV, varicella zoster virus; TBI, total body irradiation; GVHD, graft-versus-host disease.

Table 1

primary therapy. Sixteen, 4, and 20 patients received a graft from a human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling, a mismatched relative, and an unrelated donor, respectively. All the mismatched related donors had 1 antigen mismatch. All the unrelated donors were serologically matched, but 1 allelic mismatch was included. Eleven patients received reduced-intensity conditioning regimens, whereas the other 29 received myeloablative regimens. Myeloablative regimens included busulfan and cyclophosphamide in 1 patient, 12 Gy of total body irradiation combined with cyclophosphamide, cytarabine, melphalan, or etoposide in 27, and 200 mg/m² of melphalan in 1. Reduced-intensity regimens included fludarabine combined with busulfan, melphalan, or cyclophosphamide in 10 patients, and cyclophosphamide combined with low-dose total body irradiation at 2 Gy, and total lymphoid irradiation in 1. The standard regimen for GVHD prophylaxis was either tacrolimus or cyclosporine combined with short-term methotrexate.

Transplantation outcomes

All patients experienced neutrophil engraftment and the median duration to neutrophil recovery >500/μL was 17.5 days (range 10–45). Grade II–IV acute GVHD was observed in 14 patients at a median of 19 days (range 8–65) after HSCT. All 40 patients survived >100 days after HSCT and could be evaluated for the incidence of chronic GVHD. Limited chronic GVHD was observed in 6 patients and extensive chronic GVHD was observed in 16 patients. The median onset of chronic GVHD was 173.5 days (range 84–364). Immunosuppressants were discontinued in 27 patients at a median of 217 days (range 70–783) after HSCT, although immunosuppressants were later resumed in 6.

Incidence and risk factors for VZV disease after HSCT

VCV was discontinued on day 224 because of thrombocytopenia of unknown cause in 1 patient, but the other patients tolerated VCV well. Two patients experienced breakthrough VZV disease during VCV prophylaxis (Table 2) and 5 developed VZV disease after the cessation of VCV prophylaxis (Table 3). All patients responded well to a therapeutic dose of oral VCV or IVACV. Overall, 7 of the 40 patients developed VZV disease at a median of 479 days (range 145–651) after HSCT, with a cumulative incidence of 18.5% (Fig. 1). In univariate analyses, no factors were significantly associated with the incidence of VZV disease (Table 4A). VZV disease was more frequently observed in patients who developed grade II–IV acute GVHD, but this difference was not statistically significant (13.1% vs. 26.7%, $P = 0.24$). Four-

Breakthrough varicella zoster virus (VZV) disease during valacyclovir prophylaxis

	Patient no. 1	Patient no. 2
Age	49	56
Sex	Male	Male
Disease	SAA	AML
Donor type	Matched unrelated donor	Matched unrelated donor
Acute GVHD	Grade II from day 11	Grade II from day 27
Chronic GVHD	Extensive from day 187	Extensive from day 89
VZV disease	Days 145 and 270	Day 341
Use of immunosuppressants at the onset of VZV disease	Calcineurin inhibitor and prednisolone (≤ 0.5 mg/kg)	Calcineurin inhibitor and prednisolone (≤ 0.5 mg/kg)
Skin region	Limited	Limited
Visceral involvement	-	-
Treatment	Oral valacyclovir	Oral valacyclovir
Response	Good	Good
Postherpetic neuralgia	+	-

SAA, severe aplastic anemia; AML, acute myeloblastic leukemia, GVHD, graft-versus-host disease.

Table 2

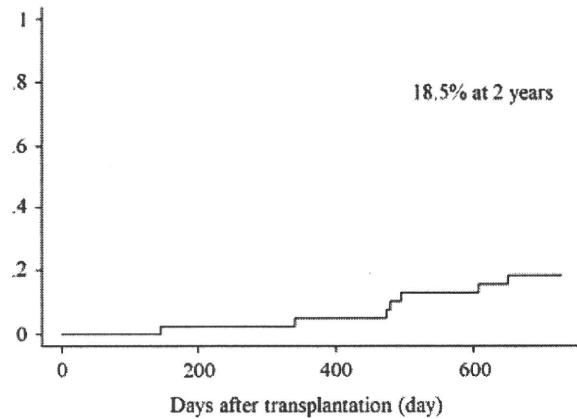


Fig. 1. Cumulative incidence of varicella zoster virus disease with 1-year valacyclovir prophylaxis.

teen patients received IV ganciclovir or foscarnet for the treatment of CMV infection and VCV was discontinued during the administration of these antiviral agents. None of the patients developed VZV disease during the cessation of VCV.

We also analyzed the effect of possible risk factors on the incidence of VZV disease after the discontinuation of VCV, but could not identify any significant factors, except that

Varicella zoster virus (VZV) disease after discontinuation of valacyclovir prophylaxis

	Patient no. 3	Patient no. 4	Patient no. 5	Patient no. 6	Patient no. 7
Age	25	33	46	34	56
Sex	Male	Female	Male	Male	Female
Disease	CML	NHL	ALL	NHL	NHL
Donor type	MR	MR	MR	MU	MR
Acute GVHD	-	-	Grade III from day 16	Grade II from day 33	Grade I from day 28
Chronic GVHD	Extensive from day 228	Extensive from day 197	Extensive from day 101	-	-
Use of immunosuppressants at the onset of VZV disease	+	+	+	-	-
VZV disease	Day 651	Day 608	Day 479	Day 495	Day 474
Skin region	Limited	Limited	Limited	Limited	Limited
Visceral involvement	-	-	-	-	-
Treatment	Intravenous ACV	Intravenous ACV	Oral VCV	Oral VCV	Oral VCV
Response	Good	Good	Good	Good	Good
Postherpetic neuralgia	-	+	+	-	-

CML, chronic myeloid leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MR, matched related; MU, matched unrelated; GVHD, graft-versus-host disease; VCV, valacyclovir; ACV, acyclovir.

Table 3

Risk factors for the development of varicella zoster virus disease (A) after transplantation and (B) after discontinuation of valacyclovir

Factors		n	Incidence (n)	P-value
<i>(A) After transplantation</i>				
Age	≥ 40 years old	24	4	0.86
	< 40 years old	16	3	
Sex	Male	23	5	0.41
	Female	17	2	
Disease risk	Standard risk	22	4	0.90
	High risk	18	3	
Donor type	Matched sibling	16	4	0.31
	Alternative donor	24	3	
Regimen (1)	Conventional	29	5	0.94
	Reduced-intensity	11	2	
Regimen (2)	TBI	28	5	0.93
	Non-TBI	12	2	
Grade II–IV acute GVHD	Yes	14	4	0.18
	No	26	3	
Chronic GVHD	Yes	22	5	0.34
	No	18	2	
Treatment of CMV infection	Yes	14	2	0.69
	No	26	5	
<i>(B) After stopping valacyclovir</i>				
Age	≥ 40 years old	22	2	0.34
	< 40 years old	15	3	
Sex	Male	20	3	0.77
	Female	17	2	
Disease risk	Standard risk	20	3	0.77
	High risk	17	2	
Donor type	Matched sibling	15	4	0.05
	Alternative donor	22	1	
Regimen (1)	Conventional	27	3	0.48
	Reduced-intensity	10	2	
Regimen (2)	TBI	26	3	0.59
	Non-TBI	11	2	
Grade II–IV acute GVHD	Yes	12	3	0.70
	No	25	2	
Chronic GVHD	Yes	19	3	0.68
	No	18	2	
Treatment of CMV infection	Yes	12	0	0.10
	No	25	5	

TBI, total body irradiation; GVHD, graft-versus-host disease; CMV, cytomegalovirus.

Table 4

patients who received a graft from an HLA-matched sibling more frequently developed VZV disease than those who received a graft from an alternative donor (26.7% vs. 4.5%, $P = 0.05$, Table 4B).

Clinical features of patients who developed VZV disease

All patients developed VZV disease in a limited dermatomal distribution and there was no visceral involvement. Five of the 7 patients who developed VZV disease had chronic extensive GVHD and were receiving immunosuppressive therapy at the onset of VZV disease, 2 with cyclosporine alone, 2 with cyclosporine and low-dose steroid (cortisol at 20 mg and prednisolone at 15 mg, respectively), and 1 with prednisolone alone at 12.5 mg.

No serious complications associated with VZV disease were observed, while 3 of the 7 patients developed postherpetic neuralgia. Only 1 patient with VZV disease developed recurrent VZV reactivation in a different dermatome at 125 days after the first episode (Patient no. 1 in Table 2).

Discussion

In this study, VCV prophylaxis at 500 mg/day 3 times a week was well tolerated in almost all post-transplant patients. Seven of the 40 patients developed VZV disease within 2 years after HSCT, with a cumulative incidence of 18.5%. Visceral dissemination was not observed and no serious complication was related to VZV disease. These results suggest that the 1-year low-dose prophylactic VCV was highly effective for reducing the incidence and severity of VZV disease after allogeneic HSCT.

This study, like our previous studies, used low-dose antiviral agents, while other studies have used ACV at higher doses. As shown in Table 5, the incidence of breakthrough VZV disease during prophylaxis ranged between 0% and 5%, with no apparent difference between the high-dose and low-dose studies (3–10). If we consider the cost of prophylaxis, low-dose prophylaxis is preferable. In Japan, the cost of VCV at 500 mg/day 3 times a week is ¥91,416/year (~€768 or US\$981) and that of ACV at 200 mg daily is ¥107,310/year (~€901 or US\$1152), which can be further decreased to <¥20,000/year (~€168 or US\$214) by the use of generic drugs.

A major concern is the emergence of resistant VZV strains induced by low-dose antiviral agents. However, at least 400 patients in the literature have received low-dose ACV or VCV prophylaxis, with no reported case of resistant VZV infection. All patients who developed VZV disease during or after the discontinuation of low-dose prophylaxis responded to a therapeutic dose of ACV or VCV. Previously, we hypothesized that an administration of antiviral agent at a lower dose permitted subclinical VZV reactivation and led to immune recovery against VZV (7, 8). However, in a study by Boeckh et al. (6), no significant difference in VZV-

Summary of the results of previous studies on long-term prophylaxis for varicella zoster virus disease

Author (reference)	Antiviral agent	Dose/day (mg)	Duration	Breakthrough disease	Cumulative incidence
Ljungman et al. (3)	Oral ACV	1200	6 months	0/20	20% at 1 year
Selby et al. (4)	Oral ACV	3200	6 months	0/82	45% at 1 year
Steer et al. (5)	Oral ACV	600	6 months	0/151	32% at 2 years
Kanda et al. (8)	Oral ACV	400	During immunosuppression	0/45	22.8% at 1 year
Boeckh et al. (6)	Oral ACV	1600	1 year	2/38	8% at 2 years
Thomson et al. (7)	Oral ACV	400	During immunosuppression	1/247	34% at 5 years
Erard et al. (10)	Oral ACV	800	1 year	–	8.8% at 2 years
	Oral VCV	500			
Erard et al. (10)	Oral ACV	800	During immunosuppression	–	4.5% at 2 years
	Oral VCV	500			
Asano-Mori et al. (9)	Oral ACV	200	During immunosuppression	1/137	20% at 3 years
Current report	Oral VCV	500 (3 times a week)	1 year	2/40	18.5% at 2 years

ACV, acyclovir; VCV, valacyclovir.

Table 5

specific immune reconstitution was seen between patients who received ACV 800 mg twice daily and those who received placebo. Therefore, subclinical VZV reactivation may occur during ACV prophylaxis regardless of the dose of ACV. The best method for accelerating VZV-specific immune recovery may be the use of inactivated vaccine, although it has only been proven to be useful in autologous stem cell transplant recipients (14).

In the current study, we discontinued VCV regardless of the use of immunosuppressive agents. Five patients developed VZV disease after the discontinuation of VCV, and 3 of them had developed extensive chronic GVHD. A large retrospective study, as well as our previous studies, suggested that extended prophylaxis beyond 1 year in patients who remain on immunosuppressants further decreases late VZV disease, but it is still impossible to completely eliminate VZV disease by such an approach (8–10). The most apparent benefit obtained by long-term prophylaxis is the prevention of severe disease related to VZV reactivation. Delaying the onset of VZV disease by long-term prophylaxis allows the recovery of a VZV-specific immune response, which results in a marked decrease in the incidence of visceral dissemination of VZV (7, 10).

Surprisingly, patients who received a graft from an HLA-matched sibling more frequently developed VZV disease than those who received a graft from an alternative donor. Median age, background disease, the incidence of chronic GVHD, and the use of prednisolone were not different between the 2 groups. Although patients who received a graft from an alternative donor had received ganciclovir as preemptive therapy for CMV infection more frequently than those who received a graft from an HLA-matched

sibling (46% vs. 19%, $P = 0.10$), the incidence of VZV disease was not different between those who received ganciclovir and those who did not (14% vs. 19%, $P > 0.99$). Therefore, we could not clarify the reason for the lower incidence of VZV disease in patients who received a graft from an HLA-matched sibling donor.

In conclusion, 1-year low-dose VCV can be safely and effectively administered for the prevention of VZV disease after allogeneic HSCT. Although VZV disease could not be completely eliminated, there was no severe disease related to VZV reactivation. Low-dose prophylaxis appeared to be sufficient for this purpose.

Acknowledgements:

This research was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152: 1172–1181.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus: pathogenesis, immunity, and clinical management in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 219–230.
- Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens *in vitro*. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 185–192.