

## 臨床研究に関する情報公開

「サイトメガロウイルス感染症の新生児・乳児例に対する抗ウイルス療法における副作用の頻度およびTherapeutic Drug Monitoring実施時の至適採血回数についての後方視的検討」へのご協力をお願い

### 当院の研究責任者

小児科 池山 夕起子

### 研究機関

この研究は長崎大学病院小児科と薬剤部を主機関とした多施設共同研究です。

《研究協力施設》全国の小児医療施設 57施設

### 研究期間

2020年2月12日～2021年12月31日

### 研究対象

2015年6月から2019年6月までに、サイトメガロウイルス感染症に対して抗ウイルス薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル）投与を開始し、抗ウイルス薬の投与量調整のために長崎大学病院小児科へ血中濃度測定を依頼し検査を行った方。

### 研究目的と意義

新生児・乳児のサイトメガロウイルス感染症に対して使用する抗ウイルス薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル）の副作用の実態として、内容や出現時期、回復までの期間を調査するとともに、投与量調整のための血中濃度測定に必要な採血回数を少なくすることの影響について調査し、安全性を損なうことなく検査の負担を軽減する方法について検討を行います。

### 利用する情報

患者さんの背景（性別、在胎期間、出生時身体計測値、兄弟の有無、投薬開始日齢、先天性感染または後天性感染の別）、血中濃度測定結果、副作用の有無や内容、出現時期、休薬した場合は投薬再開までの期間に関する情報を用います。

### 研究の概要・方法

患者さんの診療において必要であった、既にある情報（上記）を用いて、副作用の実態や、血中濃度測定のための、より適した採血回数の検討を行います。（現在、長崎大学病院小児科では、血中濃度の評価を目的に1度に4回の採血を行っていますが、そのうち2回または3回分の結果のみを用いることの影響を調査し、安全性を損なうことなく採血回数を減らせる可能性について検討します。）

- \*1 本研究においては個人と特定できるものは削除します。
- \*2 本研究に参加することによって利益が生じることはありません。  
また、研究に同意されない場合にも治療などに不利益が生じることもありません。  
同意されない場合は下記の「問い合わせ先」までご連絡ください。
- \*3 研究資金は長崎大学病院小児科の研究費を利用して実施され、開示すべき利益相反はありません

#### 問い合わせ先

松阪中央総合病院 小児科

池山 夕起子

〒515-8566 松阪市川井町小望102

TEL:0598-21-5252 (代)

サイトメガロウイルス感染症の新生児・乳児例に対する  
抗ウイルス療法における副作用の頻度および  
Therapeutic Drug Monitoring 実施時の至適採血回数につ  
いての後方視的検討

**研究計画書**

研究責任者 小形 勉  
長崎大学病院 小児科  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻

2021年 1月 22日  
Ver. 1.4

## 1 はじめに

本研究にかかわるすべての研究者は「ヘルシンキ宣言（2013年10月改訂）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年度文部科学省・厚生労働省告示第3号）（平成29年2月28日一部改正）」を遵守して実施する。

本研究は、長崎大学病院臨床研究倫理委員会および研究機関の長の許可を得て実施する。協力機関においては必要に応じて各施設の規定に従って手続きを行うものとする。

## 2 研究の背景

ガンシクロビル(GCV)およびそのプロドラッグであるバルガンシクロビル(VGCV)は、サイトメガロウイルス(CMV)感染症に対する第1選択薬だが、好中球減少症をはじめとする副作用の頻度が比較的高いことで知られている<sup>1)</sup>。一方で、好中球減少症などはCMV感染症自体でもみられることがあるため鑑別が困難なことも多い。臓器移植のレシピエントにおいては、Therapeutic drug monitoring (TDM)が、症例ごとの投与量設定において有用である可能性が報告されているが<sup>2)3)4)</sup>、乳幼児における薬力学/薬物動態学的なデータは少ない。また、area under the time curve (AUC)の算出を目的とした頻回の採血は、乳幼児にとっては大きな負担となるため、より少ない回数の採血による正確な評価が望まれる。このような調整が困難な薬剤を用いた小児への診療を支援する目的で、長崎大学病院小児科学教室では同薬剤部と協力し、全国の多数の施設(本研究では協力施設と定義)からTDM検体を受け付け、安全に治療を行うための助言をおこなってきた。

## 3 研究の目的・意義

本研究は、過去に診療を支援する目的で受け付けTDMを実施した研究対象者に関する既存の情報を用いて、新生児・乳児に対するGCVおよびVGCV投与例の副作用の発現率や休薬に伴う改善の程度を解析するとともに、TDM実施の際の至適採血回数について検討することを目的とする。

本研究を行う事で新生児・乳児に対してGCVおよびVGCVを投与する際に、安全性に関する有用な情報を提示できることや、TDMの確実な実施を少ない負担で行うための情報を得ることが期待できる。

## 4 研究の方法

### 4.1 研究デザイン

症例集積研究

### 4.2 研究の概要

本研究では『4.5 本研究で用いる情報』に示す、研究対象者に関する既存の情報を用いて、新生児・乳児のサイトメガロウイルス感染症に対して使用する抗ウイルス薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル）の副作用の実態（内容や出現時期、回復までの期間）を調査する。

また当科では現在、投与量調整のためにTDMを実施しており、AUC算出のために基本的に4回の採血をおこなっているが、児の負担軽減のために、TDMの正確さを損なうことなく採血回数を減らすことができないかを検討するため、VGCV内服例においてpeak値とtrough値を示すと考えられる2回の採血結果と、その2回を含む3回および4回の採血結果を用いてAUCを算出し、同一症例間における結果の差について検討する。

### 4.3 研究対象者および選択・除外基準

【選択基準】

以下の基準を満たす患者を対象とする。

- ① 2015年6月1日から2019年6月30日までにCMV感染症に対してGCVまたはVGCVの投与を開始し、長崎大学病院小児科および薬剤部において診療の支援を目的に各協力施設から検体を受け付け、TDM測定を実施した症例のうち、治療終了までの経過を追跡できた症例を対象とする。

- ② 採血回数の違いによるAUC値の同一症例間の差に関する検討については、12時間毎のVGCV内服例のうち、TDM実施時に4回の採血結果が得られているものを対象とする。

<設定理由>

- ① 研究の対象疾患であるため
- ② 同一症例間の差を検討するため4回の採血を実施できていた症例を対象とする。GCV静注とVGCV内服では消化管からの吸収の要否によりpeak値の時相が異なると考えられることからVGCV内服例のみを対象とするとともに、内服間隔の差によるAUC算出結果の違いを除外するため、12時間毎の内服例のみを対象とした。

【除外基準】

本研究は既存のデータを用いた後方視的検討であり、特に除外基準は設けない。

#### 4.4 研究実施期間

研究実施期間：各研究機関の長の許可日～2021年12月31日

情報収集期間終了日：2021年12月31日

#### 4.5 本研究で用いる試料・情報

本研究は下記の時点における情報を診療録より収集する。

項目	TDM実施時	GCVまたはVGCVの副作用のために休薬を要した時
患者背景	●	—
GCV血中濃度	●	—
副作用の詳細	—	●

- ・患者背景：性別，在胎期間，出生時身体計測値(体重，身長，頭囲)，同胞の有無，投薬開始日齢，投薬期間
- ・GCV血中濃度：LC/MS法によって測定したGCV血中濃度とその結果から算出したAUCの値  
VGCV12時間毎の内服例において内服後①20-80分，②85-165分，③5-7時間，④10-12時間後(下図)の4回の採血を実施していた例に関して，①-④の4回，①②④の3回，②③④の3回，②④の2回の結果からAUC<sub>0-12</sub>を算出し，採血回数を減らすことによる同一症例間のAUC<sub>0-12</sub>の差について，4回の結果から算出した値を基準として検討する。



- ・副作用の詳細：副作用の内容  
好中球減少の場合は休薬開始日，投薬再開日  
休薬開始時と投薬再開時の好中球数，G-CSF使用の有無  
(後方視的に，休薬によって改善したことをもって副作用とした)

上記について，既に当科で把握している既存の情報を用いて解析を行う。ただし症例によって，患者背景に関する既存の情報の一部について，追加で情報提供を求める場合がある。

### 5 評価項目(エンドポイント)

副作用によって休薬を要する頻度とその理由  
好中球減少によって休薬した場合の休薬時期と必要な休薬期間

採血回数の違いによる AUC 値の同一症例間の差

## 6 目標症例数

【目標症例数】

112 名、ただし AUC 値の差の検討については 77 名

【設定根拠】

対象期間における対象患者数は 112 名であり、うち 4 回採血による TDM を実施した症例は 77 名であるため。

## 7 統計解析方法

統計学的な検討は行わず、要約統計量を算出する。

## 8 インフォームド・コンセント

### 8.1 同意取得の方法

本研究は既存情報を用いる後ろ向き観察研究である。研究の概要を公開し、研究対象者等が情報等を研究に使用されることについて拒否できる機会を保障する。

公開の方法、場所については各研究施設の規定に従う。

本研究では新生児・乳児を研究対象者としているため、代諾者からのオプトアウトにも対応することとする。代諾者としては研究対象者の父母、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えられる者とする。

【公開内容】

- ・研究課題名
- ・実施診療科
- ・研究協力施設
- ・研究期間
- ・研究目的と意義、研究の内容（対象者、利用する情報、研究方法）：
- ・問い合わせ先：
- ・研究対象者が識別される情報の利用又は他の機関への提供を拒否する機会を確保し、拒否しても不利益を受けない旨

### 8.2 同意撤回時の対応

本研究では研究対象者等に対し、当該研究についての情報を公開し、研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を設けている。研究対象者等より情報の利用拒否の申し出があった場合はその旨を記録に残し、その研究対象者の研究に関する情報は解析対象からはずす。

## 9 予想される利益および不利益

### 9.1 予想される利益

本研究へ参加することで研究対象者へ直接の利益は生じないが研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 9.2 予想される不利益

本研究は既存情報を用いるものであり、研究対象者に新たな侵襲、介入は伴わないため、不利益は生じないと考えられる。

## 10 研究全体における終了、中止

研究責任者は下記の事項に該当し、研究が終了あるいは中止を決定した場合はその旨および研究

の結果概要を遅延なく研究機関の長に報告する。

- ・ 研究を継続する事の医学的意義がない事が明らかになった場合。
- ・ 予定期間の終了時期に達した場合。

## 11 個人情報・試料・情報の取扱い

### 11.1 個人情報の保護

本研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また研究関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らさない。研究関係者がその職を退いた後も同様とする。

また、研究結果を公表する際は個人情報を含まないように十分配慮する。

過去に診療の支援を目的に得られた既存の情報を持ちいるため、現時点では個人が特定できる状態になっている。

本研究に係る情報取り扱う際は長崎大学病院の研究責任者が個人情報とは関係のない番号（識別コード）を付けて管理する。

また、識別コードの付ける際には研究対象者と識別コードが特定できるよう対応表を作成し、施設内で保管する。

### 11.2 試料・情報等の保管期間・場所

長崎大学病院では本研究で得た情報等は下記に定めたとおりに保管する。情報等は最低下記に定めた期間まで保管するが、その後も可能な限り保管する。

	保管期間	保管媒体	保管場所
倫理委員会資料	研究終了後 10 年	DVD-R (一部、紙媒体あり)	長崎大学病院小児科医局
研究に用いられる情報に係る資料	研究終了後 10 年	紙媒体 DVD-R	長崎大学病院小児科医局
対応表	研究終了後 10 年	紙媒体	長崎大学病院小児科医局
情報の提供に関する記録	研究終了後 10 年	研究計画書	長崎大学病院小児科医局
調査依頼書（必要時に作成した場合）	研究終了後 10 年	紙媒体	長崎大学病院小児科医局

- 倫理委員会資料：  
申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え
- 研究に用いられる情報、資料：  
検査結果、解析結果、調査依頼書（必要時に作成した場合）など研究に用いられる情報の裏付けとなる全ての資料

協力施設においては倫理委員会資料（審査を行った場合）、調査依頼書の写し（必要時に作成した場合）については研究終了後 10 年間保存する。保管媒体、保管場所については各研究施設の規定に従う。

### 11.3 試料・情報等の廃棄方法

本研究に係る情報等の廃棄については各研究施設の規定に従い適切な方法で廃棄する。

### 11.4 試料・情報の提供方法

過去に診療の支援を目的に得られた既存の情報を用いて解析を行う。一部の患者背景に関する既存の情報について、追加で情報提供を依頼する必要がある場合には、別途、調査依頼書を作成し情報収集を行う。

本研究は既存の情報を用いるため、長崎大学病院小児科学教室と研究協力施設の間では、氏名や生年月日など、過去の診療の支援の際に用いられた情報を用いて情報の授受を行う。

### 11.5 試料・情報の授受に関する記録

本研究では本研究計画書を『情報の提供に関する記録』とし、研究責任者はその記録を『11.2 情報の保管期間・場所』の通りに保管する。

また、提供元における記録の作成、保管については提供先である長崎大学病院がその義務を代行する。

ただし、提供元において、別途規定がある場合はその規定に従い適切に対応すること。

提供先の機関名	長崎大学病院
提供先の機関の研究責任者名	小形 勉（当院研究者）
提供元の機関の名称／ 研究責任者名	別紙参照
情報の項目	4.5 本研究で用いる情報を参照
情報の取得の経緯	情報提供元における診療の過程で得られた情報

## 12 研究計画書等の変更

本研究の研究計画書や情報公開用文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究機関の長の許可を得る。研究機関の長の許可を得た後、研究責任者は協力施設の責任者へその旨を連絡する。連絡を受けた協力施設の責任者は、各研究施設の規定に従い、研究計画等の変更の手続きを行う。各研究機関の長の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施および、変更した内容の公開は行わない。

## 13 研究対象者の費用負担

本研究は既存情報のみを用いる後ろ向き観察研究のため、研究対象者に新たな金銭的負担は生じない。また、本研究で研究対象者となる事に対する謝礼は行わない。

## 14 研究計画の登録と研究結果の公表

### 14.1 研究計画の登録

本研究は介入を伴わない研究計画のため登録は行わない。

### 14.2 研究結果の公表

研究責任者は、研究対象者およびその関係者の人権または研究者等およびその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で本研究の結果を公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。本研究の研究結果は Pediatric Academic Societies Meeting にて公表する。

### 14.3 研究対象者に対する開示

研究機関の長は研究対象者またはその代諾者より研究対象者等に係る個人情報についての開示を求められた場合は速やかに対応する。

代諾者としては研究対象者の父母、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えら

れる者（未成年を除く）とする。

## 15 研究成果の帰属

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する研究機関や研究者に帰属し、研究対象者がこの権利を持つことはない。

また本研究計画書に基づいて行われた研究成果は、長崎大学病院小児科のものとする。

## 16 研究資金および利益相反

### 16.1 研究資金

本研究で研究責任者が所属する診療科の研究費を利用して実施する。

### 16.2 利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

本研究にかかわる研究者等は研究施設における臨床研究に係る利益相反管理指針の規定に従って必要事項を申告し、研究施設の利益相反審査委員会の審査を受け承認を得るものとする。

## 17 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

《研究責任者》

長崎大学病院 小児科

助教 小形 勉

住所：長崎県長崎市坂本1丁目7番1号

電話：095-819-7298

FAX：095-819-7301

《研究協力機関》

研究協力施設一覧参照

## 18 添付資料・別紙

研究協力施設一覧

## 19 参考資料・文献リスト

- 1) Ronchi A, Pietrasanta C, Binda S. Congenital cytomegalovirus infection and antiviral therapy: How to Manage neutropenia properly? *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38(8): e190
- 2) Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2014; 18(1): 103-11.
- 3) Bedino G, Esposito P, Bosio F, et al. The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of cytomegalovirus disease in kidney transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45(6): 1809-13.
- 4) Peyrière H, Jeziorsky E, Jalabert A, et al. Neurotoxicity related to valganciclovir in a child with impaired renal function: Usefulness of therapeutic drug monitoring. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(1): 143-6.

《サイトメガロウイルス感染症の新生児・乳児例に対する  
抗ウイルス療法における副作用の頻度およびTherapeutic Drug  
Monitoring実施時の至適採血回数についての後方視的検討》  
協力施設一覧 作成日:2021年1月22日

施設名	責任者
長野県立こども病院 新生児科	米原恒介
佐久市立国保浅間総合病院 小児科	新井隆広
愛媛県立中央病院 小児科	中野威史
小田原市立病院 小児科	小堀大河
鹿児島県立大島病院 小児科	今村真理
神奈川県立こども医療センター	下風朋章
金沢大学附属病院 周産母子センター小児科	三谷裕介
鹿屋医療センター 小児科	吉重道子
川口市立医療センター 新生児集中治療科	伊藤一之
京都第一赤十字病院 新生児科	木下大介
京都府立医科大学 小児科	長谷川龍志
熊本大学病院 小児科	田仲健一
高知医療センター 小児科	金澤亜錦
国立病院機構佐賀病院 小児科	富野広道
埼玉医科大学総合医療センター 新生児科	藤沼澄江
佐世保市立総合医療センター 小児科	角至一郎
産業医科大学 小児科	保科隆之
自治医科大学 小児科	田村大輔
島根県立中央病院 新生児科・小児科	加藤文英
国立成育医療研究センター 感染防御対策室	宮入 烈
千葉県こども病院 感染症科	星野直
東京医科大学病院 小児科	森地振一郎
東京大学医学部附属病院 小児科	竹中暁
東京都立墨東病院 新生児科	大森意索
富山大学附属病院 周産母子センター	牧本優美
長岡赤十字病院 小児科	小林玲
長崎県上五島病院 小児科	鶴川慎一郎
長崎県島原病院 小児科	内田信宏
日本赤十字社医療センター 新生児科	竹田知洋
八戸市立市民病院 新生児集中治療センター	伊藤裕也
浜松医療センター 小児科	宮本 健
広島市立市民病院 総合周産期母子医療センター	西村 裕
福岡市立こども病院 新生児科	野口 雄史
福岡徳洲会病院 小児科	松本隼人
藤田医科大学医学部 小児科	河村吉紀
りんくう総合医療センター 小児科	和田芳郎
秋田大学医学部付属病院 小児科	野口篤子
大阪赤十字病院	坂本晴子
九州大学病院小児科	本村良知
順天堂大学附属浦安病院 小児科	西崎直人
焼津市立総合病院 小児科	大島拓也
千葉大学小児科医学部付属病院 小児科	遠藤真美子
昭和大学藤が丘病院 小児科	児玉雅彦
都城医療センター 小児科	柳邊秀一
福井大学医学部 小児科	五十嵐愛子
鳥取県立中央病院	田村明子
飯田市立病院	塚原孝典
東京女子医科大学東医療センター 新生児科	山田洋輔
横浜市立市民病院 小児科	緒方大輔
松阪中央総合病院	池山夕起子
横浜市立大学市民総合医療センター	平田理智
静岡赤十字病院 小児科	篠原尚美
帝京大学医学部 小児科	占部良介
岩手医科大学付属病院 小児科	松本敦

鹿児島大学病院 小児科  
東北大学病院 小児科

馬場悠生  
佐藤信一