

# Febrile Neutropenia のガイドラインについての実証的研究

## IV

(High Risk 患者に於ける検討)

実施計画書

Febrile Neutropenia 研究会

## 目次

	頁
1 研究の背景 .....	3
2 目的.....	3
3 研究の評価項目 .....	4
4 対象患者.....	4
5 除外基準.....	5
6 試験デザイン.....	5
7 インフォームドコンセント .....	5
8 患者登録.....	5
9 試験方法.....	6
10 併用薬剤.....	7
11 経過観察および臨床検査 .....	7
12 投与の中止／終了および安全性の確保 .....	8
13 安全性の評価.....	8
14 臨床効果.....	11
15 症例評価委員会判定方法 .....	11
16 データの取り扱いおよび解析項目 .....	12
17 目標症例数 .....	12
18 研究期間.....	13
19 薬剤情報.....	13
20 試験結果の公表 .....	13
21 研究実施体制 .....	13
22 研究参加施設 .....	15
その他の資料	
本研究における治療のフローチャート .....	16
患者さんへの説明文書 .....	19
同意書 .....	21
効果判定スケジュール .....	22

## 1 研究の背景

血液疾患患者にみられる感染症の特徴は、好中球減少と原因菌不明例が多く、本邦でも 2004 年 11 月 17 日にこれを Febrile Neutropenia (発熱性好中球減少症—以下 FN) として扱い、抗菌薬の投与が認可された。欧米には既に FN 治療ガイドラインがあり、これまで我々はその作成に携わった欧米の医師を招き、国際会議を開催 (1998 年宮崎)、その場で日本の現状を考慮した本邦独自のガイドラインを発表した (International Journal of Hematology 68 1998 S29-31)。

さらに、「FN 治療ガイドラインについての実証的研究 I」を通じガイドラインの有用性の検討 (実際の臨床にどのように役立つものか) ならびに改善点の検討 (修正を要する点はないか) を行い、結果に基づいた FN 治療ガイドラインの改定作業を行なった。(Clinical Infectious Diseases 2004;39 Supple 1)。

現状では、Evidence に基づき FN 治療に有用と考えられる抗生剤が限られていることもあり、新たにイミペネム/シラスタチン、セフォゾプランを試験に組み入れた上で、引き続きこの新しいガイドラインを検証したいと考える。使用薬剤はセフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプランとし、試験の主要目的はセフェピムの有用性 (FN のガイドラインについての実証的研究 I により有用性が既に確認されている) に対する各薬剤の有用性を比較検討、非劣性を検証することである。

尚、本研究は公益増進法人大阪成人病予防協会 (財) の研究助成により医師の自主研究として行うものである。

### 【薬剤選択の理由】

セフェピムは日本および米国において FN に対する適応の承認を受けた薬剤で、第 1 次および第 2 次の研究でも検討された標準的薬剤である。メロペネムは第 2 次研究で検討中の薬剤で、イミペネム/シラスタチンとともに、アメリカ感染症学会の FN 治療ガイドラインに記載された標準薬剤である。セフォゾプランは広く汎用されている第 4 世代セフェム系薬剤でその特性からもセフェピム同様の臨床効果が期待できる。

## 2 目的

血液疾患 (白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等)、固形癌に伴う FN 患者 (Low Risk でない) を対象に

- 1) 初期治療におけるセフェピムの有効性を対照とした  
メロペネムの有効性 (試験 1)、  
イミペネム/シラスタチンの有効性 (試験 2)、  
セフォゾプランの有効性 (試験 3)、  
それぞれ 3 剤の非劣性を検証する。

2) 副次的にセフェム第4世代抗生剤(セフェピム、セフォゾプラン)の有効性に対するカルバペネム系抗生剤(メロペネム、イミペネム/シラスタチン)の有効性の比較検討により非劣性を検証する。

### 3 研究の評価項目

#### 1) 主要評価項目:

7日間までの有効率<sup>※1</sup>(FN治療ガイドラインの治療手順に従った)

#### 2) 副次的評価項目:

##### i) 有効性の評価項目

- ・投与開始後3～5日以内に単剤による解熱率(累積症例の割合)
- ・投与開始後14日までに解熱した累積症例の割合
- ・投与開始30日後に於ける生存率<sup>※</sup>
- ・細菌学的効果

##### ii) 安全性の評価項目

- ・臨床検査値異常変動の頻度(因果関係有り)
- ・副作用発現の頻度(因果関係有り)

#### 3) 探索的評価項目

- ・主治医判定による High Risk 基準の判定の妥当性の検討(MASCC 基準の特異性)

※1 有効率、生存率(30日);以下に記した判定基準—著効～無効、判定不能に従って以下の計算式から導く。

有効率=(著効例数+有効例数)/(登録症例数-判定不能症例数)

生存率(30日)=生存症例数(30日)/(登録症例数-判定不能症例数)

### 4 対象患者

血液疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等)、固形癌に伴うFNの患者で主治医により Low Risk と判定されたもの<sup>※2</sup>を除き下記の条件を満たす場合<sup>※3</sup>。

- ・好中球減少症:好中球数 $<1000/\mu\text{L}$ の患者
- ・発熱:一回の検温で腋下 $37.5^{\circ}\text{C}$ 、口腔内 $38.0^{\circ}\text{C}$ 以上の場合
- ・非感染熱として除外できないもの。

※2 Low Risk 及び High Risk の判定;国際基準(MASCC Score)を参考とし、主治医が判定する。

※3 同一症例の再登録は前回の感染症の治療が確認されている場合、登録可能とする。

## 5 除外基準

- 1) 投与薬がその起炎菌に対して、明らかに有効性を期待できない患者
- 2) 高度の心、肝、腎機能障害がある患者
- 3)  $\beta$ -ラクタム系薬剤に過敏症の既往歴のある患者
- 4) アレルギー症状を起し易い体質を有する患者
- 5) 施設の方針で投与薬の皮内反応を実施し“陽性”と判定された場合
- 6) 加齢の影響が強く、薬効評価が困難な患者
- 7) 妊婦、授乳中のおよび妊娠している可能性のある患者
- 8) 小児の患者(16歳未満)小児の患者(16歳未満)
- 9) 登録前に感染症の発症があり、その治癒が確認できないもの又は、それにより抗菌薬の投与を受けているもの
- 10) 造血幹細胞移植のうち同種移植施行例である患者<sup>※4</sup>
- 11) その他、試験担当医師が不相当と判断した患者

※4 造血幹細胞移植の内、自家移植例については除外基準と扱わない。

## 6 試験デザイン

非盲検、無作為割付並行群間比較試験、多施設共同、中央登録方式(インターネットを用いた中央登録方式)とする。

## 7 インフォームドコンセント

本試験実施に先立ち、試験担当医師は対象患者又は法定代理人に下記事項を別紙説明文書に基づき十分に説明し、原則として文書にて2部、患者の自由意思による同意を取得する。同意が得られた場合には1部はカルテに保存し、他の一部は患者が保管し、試験終了後も回収しない。

- 1) 本試験の目的および方法。
- 2) 予想される効果および危険性。
- 3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容。
- 4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと。
- 5) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- 6) その他被験者の人権の保護に関し必要な事項。

## 8 患者登録

試験開始時に患者の適格性を確認した後、研究専用のホームページにアクセスの上で症例を登録し<sup>※4,※5</sup>、コンピュータソフトによる薬剤割り付けを受ける。各薬剤投与群において患者登録時の年齢(60歳超/60歳未満)、好中球数(500以上/500未満)基礎疾患の種類(白血病/非白血病)をFNの予後に影響を与える背景因子とし各薬剤投与群間において均等に配分されるよう無作為に動的割付を行なう。

※4 同一症例の再登録は3ヵ月以上経過後であり且つ、別個の感染エピソードと考えられる場合に限り可とする。(“4 対象患者の項”に続いて再掲載)

※5 登録・割付け事務局;大阪府立成人病センター内

## 9 試験方法

今回用いる薬剤は対照薬をセフェピム(CFPM)とし、検討対象薬をカルバペネム系薬剤のメロペネム(MEPM)、イミペネム/シラスタチン(IPM/CS)並びに第4世代セフェム系薬剤のセフォゾプラン(CZOP)とする。

### 1) 用法・用量

下記薬剤を承認された用法・用量に従って投与する。尚、1回3時間かけて点滴静注することを推奨する。また、原則として最長14日以内の投与とする。

セフェピム:1日4g(力価)

メロペネム:1日2g(力価)

イミペネム/シラスタチン:1日2g(力価)

セフォゾプラン:1日4g(力価)

### 2) 投与方法

FN症例を登録した場合、セフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプランのいずれかの割り付けを受ける。(割付事務局の指示に従う)

### 3) 治療計画<sup>※6</sup>

セフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプランのうちの1剤をガイドラインに従い3日～5日間投与し、72時間後に評価を行う。

#### 【3～5日目に解熱している場合】

さらに4日間投与して中止する。血液培養で起炎菌が判明した場合にはその感受性検査に基づいて使用薬剤、使用量を考慮する。

#### 【3～5日目に解熱していない場合】

血液培養、真菌血清検査、胸部X線検査、CRP検査などを行う。血液培養で起炎菌が判明した場合にはその感受性検査に基づいて使用薬剤を考慮する。

起炎菌が不明の場合で全身状態が安定している場合は初期治療を継続する。

全身状態が悪化している場合は、シプロフロキサシンまたはアミカシンのどちらか1剤を追加、48時間後に再評価する。さらに無効の場合はガイドラインに従って別のβ-ラクタム剤への変更、グリコペプチド、アゾール系薬剤、アムホテリシンBなどを投与する。症状に応じてG-CSF製剤、免疫グロブリン製剤を投与しても良い。

※6 本研究における治療のフローチャート(p16-17に掲載)を参照

## 10 併用薬剤

### 1) 併用を禁止する薬剤

原則として本試験に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌薬(過去1ヶ月の使用抗菌薬は明記)、免疫グロブリン製剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ステロイド、フロセミド等の利尿剤との同時に開始する併用は避ける。ただし、患者の利益を考えやむを得ず併用した場合は、その薬剤名、用法・用量などを調査票に記録する。

### 2) 併用を認める薬剤

コロニー刺激因子製剤(G-CSF)投与および治療に必要な処置等は行ってよいが、それらについては必ず調査票に記載する。

## 11 経過観察および臨床検査

### 1) 臨床症状の経過

1日の最高体温ならびに必要と思われる自覚症状(SIRSの診断基準参考)について、可能な限り毎日観察し調査票に記載する。

#### SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrom

体温: >38°C、または<36°C

心拍数: >90/分

呼吸数: >20回/分、またはPaCO<sub>2</sub><32mmHg

白血球数: >12,000/ $\mu$ Lあるいは<4,000/ $\mu$ L、または桿状核好中球>10%

### 2) 血液培養(好気性、嫌気性培養ボトル1本ずつを1セットとする)

原則として投与前(悪寒・発熱時)、投与7日後に細菌の分離・同定・菌量測定および感受性試験を行う。血液培養サンプルは、1セット(8-10mL/1本)採取する。

採血時の皮膚消毒:70%アルコール綿で清拭し、10%ポピドンヨード液またはヨードチンキ1~2%で30秒以上消毒する。

### 3) 臨床検査項目

日常診療範囲内において実施した下記臨床検査を調査票に記載する。調査日は治療開始前、投与開始後3日(72時間以降)~5日(120時間まで)迄、7日目(168時間以降)とする。また、臨床検査値異常変動が発現した場合には、その症状、発現日、程度、処置を記入すること。

- 血液:好中球数、赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、好中球分画(%)、病的細胞(%)、血小板数
- CRP
- 肝機能 :S-GOT、S-GPT、総ビリルビン(AL-P)
- 腎機能 :尿酸、BUN、血清クレアチニン(血清電解質(Na,K,Cl))
- 尿 :尿蛋白

- ・細菌学検査(血液以外):喀痰/尿培養
- ・真菌検査:抗菌剤投与開始後、4-5日以上発熱が持続し状態の改善が見られない症例では、 $\beta$ -D glucanの定量検定(必須)、カンジテック検査(任意)

・胸部X線像

・重症度および患者のPS(Performance Status)

- i) 対象疾患の重症度 1. 軽症 2. 中等症 3. 重症
- ii) 患者の PS(Performance Status)

0: 十分活動可能。病気の前と同様。

1: 体力を使う仕事は出来ないが、寝込んではいない。軽作業可能

2: 歩行や身の回りのことはできるが軽作業不可。日中の50%は起居。

3: 日中の50%以上就床。身の回りのある程度のことはできる。

4: 常に介助を要す。終日就床。

4) 有害事象<sup>\*7</sup>

有害事象が発生した場合は、可能な限り追跡を行なう。その発現時期、内容、程度、処置、転帰について被験薬との因果関係“あり”または“疑われる”と考えられる事象を副作用とし記録する。

※7 詳細については13.3)有害事象の扱いに記載

12 投与の中止・終了および安全性の確保

次の項目のいずれかに該当する場合、試験担当医師の判断で中止する。この場合は投与中止時点で所定の検査を実施し、中止・終了の年月日、理由および中止後の経過・処置について調査票に記載する。

1) 投与の終了

治療の目的が達成されたと判断した場合。

2) 投与の中止

以下の項目に患者が該当した場合はその時点で投与中止とする。

- i) 試験薬剤の効果が期待できないと判断した場合。
- ii) 患者が同意を撤回した場合。
- iii) 副作用または臨床検査値異常が発現し、継続投与が困難と判断された場合。
- iv) 対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合。
- v) その他、試験担当医師が継続投与を不相当と判断した場合。

13 安全性の評価

副作用発症時は適切な処置を行なう。併せて、薬事法等法規(医薬品感染症・副作用報告制度他)に従って各施設ごとに報告等の対応を行なう。研究対象薬剤投与に因果関係が認められる若しくは疑われる場合、本研究の報告手順に従って報告を行なう。

- 1) 安全性評価指標に関する評価、記録の方法と時期  
安全性の評価としての副作用に関する評価／記録は研究終了後までに速やかに主治医により完了する。
  - 2) 予想される副作用  
各研究対象薬の医薬品情報概要(添付文書)を参照の事。
  - 3) 有害事象の取り扱い
    - (I) 有害事象とは医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値異常を含む)、症状、または病気のことであり当該医薬品との因果関係の有無は問わない。
    - (II) 有害事象の内、研究薬剤投与との因果関係が認められるまたは疑われる患者に不利益な症状並びに臨床検査値異常を副作用とし、可能な限り追跡を行なう。その発現時期、内容、程度、処置、転帰および被験薬との因果関係などを記録するが、以下項目を含むものとする。
      - i) 自他覚症状及び身体徴候の発現又は悪化  
研究薬投与前には見られず、投与後に新たに発現した自他覚症状及び身体徴候あるいは、投与前に見られた自他覚症状及び身体徴候が明らかに悪化したものを有害事象とし、研究対象薬剤との因果関係が疑われるものを記録する。
      - ii) 臨床検査値異常  
研究機関中に実施した臨床検査値で認められた異常変動(正常範囲から異常値への有意な変動及び異常値の有意な増悪)について、臨床的に問題があると考えられる異常変動を有害事象とし、研究対象薬剤との因果関係が疑われるものを記録する。
    - (III) 副作用等の記録
      - ・症状の程度、重篤度、研究薬との因果関係は下記に従い評価し、その内容、発現日、処置(研究薬の投与及び対症療法)及び転帰について、出来る限り詳細に記録する。
      - ・尚、“緊急審議を要する症例等”(研究継続に関わる副作用等)については別途(以下)に定めた方法にて報告／記録を行なう。
- i) 程度
    - ① 軽 症：症状等が軽く、特別な処置を必要とせず、研究薬の投与継続は可能な程度
    - ② 中等症：症状等に対しては処置を必要とするが、研究薬の投与継続は可能な程度
    - ③ 重 症：研究薬の投与中止が必要と考えられる程度
  - ii) 重篤度
    - (ア) 重篤

- ① 死亡した
- ② 生命を脅かした(死亡につながるおそれがあった)
- ③ 永続的又は顕著な障害を残した
- ④ 障害につながるおそれがあった
- ⑤ 治療のために入院又は入院の延長を要した
- ⑥ ①から⑤に準じて重篤又はその他医学的に重要な状態
- ⑦ 後世代(胎児/出生児)に先天性な異常を認めた

(イ)重篤でない

上記①～⑦に該当しない。

iii) 因果関係 ;無 /有 / 不明・疑い

(その理由を備考欄に記入する。このうち、有、不明・疑いを副作用とする)

**【緊急審議を要する症例等】**

i) “緊急審議を要する症例等”とは研究継続に関わる副作用と位置づけ、以下の要件を満たすものとする。

“研究対象薬との因果関係が認められる又は疑われる副作用により死亡に到った症例であり、原疾患の進展による死亡は除くものとする。”

ii) “緊急審議を要する症例等”の報告手順

- ① 緊急審議を要する症例等発現の際には Home Page 上にある所定の報告機能を用い研究会事務局に報告する。
- ② FN 研究会事務局が当該報告を知りえた場合、研究運営委員会委員長は症例評価委員会<sup>※8</sup>に研究継続の可否について諮うこととする。
- ③ 諮問を受けて症例評価委員会は研究継続の可否について討議、研究継続の可否について研究運営委員長宛て勧告を行なう。勧告の内容は以下の通りとする。
  - a 研究継続;各々の症例評価委員の票が満場一致で“継続”の場合
  - b 独立モニタリング委員会へ諮問;委員の意見が分かれた場合
- ④ 尚、上記③において“b独立モニタリング委員会へ諮問”との勧告が出された場合は引き続き研究運営委員長は独立モニタリング委員会に対して当該症例発症による研究継続の可否についての諮問を行い、委員会の答申に従うものとする。

※8 詳細について”21 研究実施体制”を参照の事

**(IV) 副作用等発現後の被験者のフォローアップの種類及び期間**

研究実施中に研究対象薬投与に関連または関連が疑われる何らかの副作用が発現した場合には研究薬投与の継続、中止にかかわらず、主治医が安全を確認するまで可能な限り臨床検査値等の追跡調査を実施、その結果を症例報告書に記録する。

## 14 臨床効果

試験担当医師は発熱について、治療前、治療後 3～5 日目、7 日目、14 日目、および治療後 30 日目(その他変化のあった時を含む)の臨床効果を検討し、上記 11 の 1)～4)および下記の 1)～2)について判定する。患者追跡は、解熱(3 日間持続)まで又は 30 日までとする。治療後 30 日目は生存、死亡の転帰のみ記載する。

### 1) 臨床効果の判定

自他各症状、検査所見の推移をもとに判定する。

1.著効 2.有効 3.無効 4.判定不能

### 2) 判定基準

著効;3～5 日以内に解熱。2 日以上平熱( $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$ )が続く。感染症に伴う臨床症状及び検査所見の改善が見られたもの。

有効;3～5 日以内に解熱傾向がみられ同薬剤(割り付けられた薬剤)を継続しながら 7 日以内に解熱した症例で且つ感染症に伴う臨床症状及び検査所見の改善が見られたもの。

無効;上記以外

判定不能;有害事象(副作用)により中止を余儀なくされた症例や、その他併用薬(基礎疾患治療薬)などの影響が強いと認められたもの。

### 3) その他

効果判定の参考にする検査項目(WBC 他検査を列記)

#### i) 次の検査項目を参考にする:

白血球数、好中球数、CRP、感染部位の検査(胸部レ線等画像検査、検尿、血液・喀痰・尿培養など)、 $\beta$ -D glucan

#### ii) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長により、以下の4段階または不明を試験終了時判定する。

① 消失:起炎菌(推定を含む)が消失したもの、または試験終了時の症状が著明に改善し検体の採取が不可能となったもの。

② 減少または一部消失:起炎菌(推定を含む)が明確に減少したもの、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失したもの。

③ 菌交代:交代した菌が起炎性を有している場合。

④ 不変:起炎菌(推定を含む)の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの。

⑤ 不明:起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの。

## 15 症例評価委員会に於ける判定方法

・第 1 ステップ(セフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプラン単剤投与時;投与開始後単剤投与期間 3～5 日後を経て 7 日後[シプロフロキサシンまたはアミカシン追加投与])

有効性について以下の4段階で評価する

① 著効 ② 有効 ③ 無効 ④ 判定不能

除外、脱落の理由についても判定する。

・第2ステップ(3～5日時点迄、単独投与)

症例評価委員会で有効性について以下の2段階で評価する

① 有効 ② 無効

・第3ステップ(抗菌薬の変更後)

症例評価委員会で有効性について以下の2段階で評価する

① 有効 ② 無効

・第4ステップ(抗真菌剤投与时)

症例評価委員会で有効性について以下の2段階で評価する

① 有効 ② 無効

## 16 データの取り扱いおよび解析項目

I 各参画医が報告した症例に関するデータは大阪成人病予防協会データセンターにて集積、管理するものとする。尚、データの管理については患者のプライバシー保護を考慮し、患者氏名を研究症例番号(患者コード)により匿名化し、患者情報の機密保持について十分に配慮する。

II 研究終了後、症例評価委員会にて症例の取り扱いを検討する。全例および下記の層別にて症例を検討する。

- 1) 投与前後の好中球数
- 2) 起炎菌判明例と不明例 培養陽性例と培養陰性 ISH 陽性例
- 3) 前投与抗菌薬の有無
- 4) 年齢
- 5) 感染症発症前のPS
- 6) 原疾患病期
- 7) Low Risk 判定

登録例は主治医判定で“Low Risk でない”と判定されたものであるが、国際基準によるLow Risk が含まれるかどうか検討をおこなう。

## 17 目標症例数

400例

セフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプラン投与群の各100例に無作為の割付を行なう。

### 【設定根拠】

当該研究にて予想される各抗生剤群の投与開始から7日後の有効率をセフェピム60%、各々のカルバペネム系抗生剤並びにセフォゾプラン;70%と想定した<sup>※9</sup>。

有意水準片側 2.5%、検出力を 80%、非劣性マージン  $\Delta$  を 10%とした際、非劣性の評価を行なう為の各群の必要症例数は 89 例であり、脱落率を 11%と想定し 100 例/群、全体で 400 例を必要症例数とした。

※9 参考文献

**American Journal of Hematology 2002;71:(4)248-255**

**Clinical Infectious Diseases 2004;39 Supple1,S15**

**化学療法学会誌 1999;47,3,161-171**

18 研究期間

平成 17 年 9 月～平成 22 年 3 月

19 薬剤情報

詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

20 試験結果の公表

登録症例数の多かった施設を中心に学会発表および論文発表をおこなう。

21 研究実施体制

- 1) 研究会世話人 代表 金丸 昭久  
顧問 正岡 徹

2) 運営委員

本研究における研究実施計画書案の作成、変更、実施を行う。

構成医師:

近畿大学 血液内科 金丸 昭久(実証的研究IV運営委員会委員長)

福岡大学 血液内科 田村 和夫(Low Risk 群プロトコル作成委員)

NTT 関東病院 血液内科 浦部 晶夫(High Risk 群プロトコル作成委員)

---

大阪府立成人病センター(顧問) 正岡 徹

以上 4 名

3) 症例評価委員会

- i) 本研究における研究実施計画書案の作成、変更、実施、評価方法において、その倫理的及び科学的妥当性に関する検討を行うために症例評価委員会を設置する。

構成医師:

岡山大学血液・腫瘍・呼吸器科 谷本 光音(症例評価委員長)

東京医大病院 第一内科 大屋敷 一馬

近畿大学 血液内科 金丸 昭久

福岡大学 血液内科 田村 和夫

NTT 関東病院 血液内科 浦部 晶夫

大阪府立成人病センター(顧問) 正岡 徹

以上 6 名

ii) 症例評価委員会の開催時期

適宜、必要に応じて当会運営委員長(金丸 昭久)により召集するものとする。

iii) 症例評価委員会の役割

- ① 本研究における試験実施計画書案の作成、変更ならびに実施において、その倫理的及び科学的妥当性に関する検討を行う。
- ② 当該実施医療機関(試験責任医師)における研究実施計画書の解釈、その他の研究の細目について、必要な指示及び指導を行う。
- ③ 当該実施医療機関(試験責任医師)からの症例報告書の作成に際し、科学的妥当性に関する検討を行う。
- ④ その他、研究の全過程において、医学上または臨床上の専門家の見地から、本研究に関する医学的な事項について必要な指導、助言を行う。

4) 独立モニタリング委員会

当該研究に於ける安全性データ等を適宜評価し、FN 研究会運営委員長に対し研究継続、研究手順等の変更または研究中止を提言(答申)することを目的とし設置する。詳細については別途手順書に定める。

構成医師:

愛知県ガンセンター名誉総長 小川 一誠(独立モニタリング委員長)

東京女子医大名誉教授 溝口 秀昭

大阪府立成人病センター調査部 津熊 秀明

以上 3 名

5) 事務局

登録・割付け事務局: 大阪成人病予防協会 データセンター

担当 稲葉

TEL:06-6976-2071、2081

FAX:06-6976-2091

E-mail:kyoukai@osyk.jp

登録・割付けシステム管理:カローヒルコーポレーション 代表 佐藤 咲子

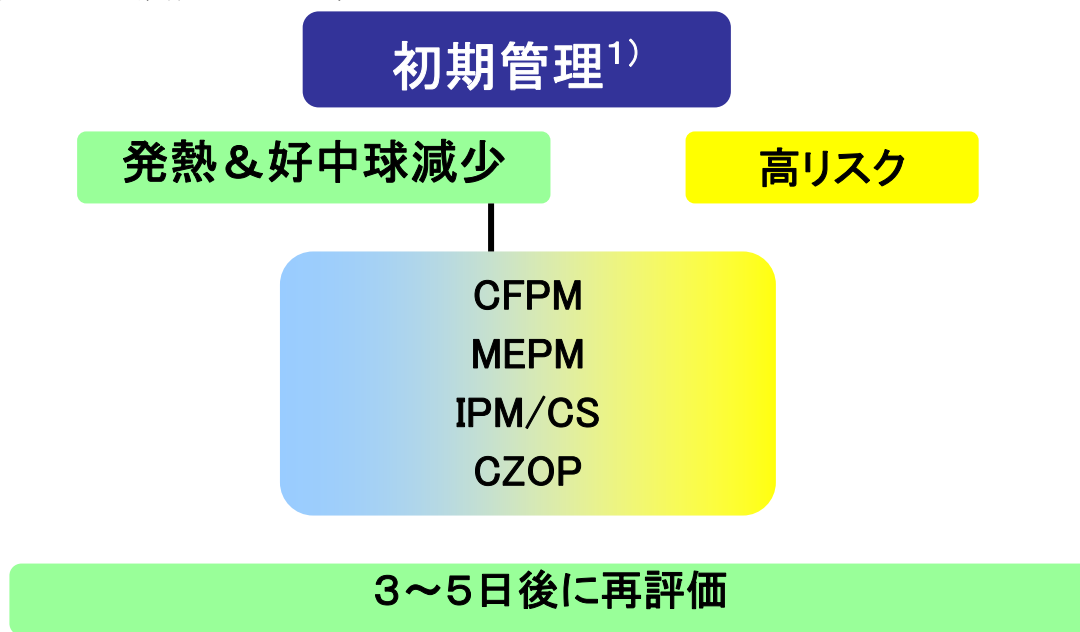
愛媛県今治市大西町宮脇甲1297番地1

TEL:090-4590-9250(携帯) saki@kalowhill.com

## 22 研究参加施設

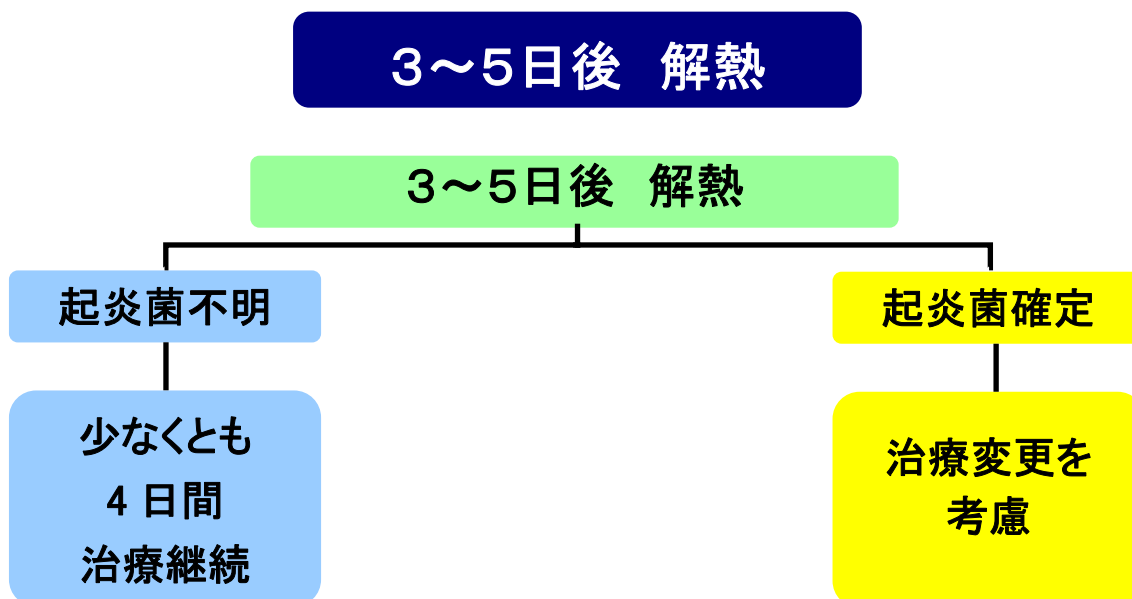
研究実施に際して各施設で決められている所定の手続き(倫理委員会、IRB への諮問、施設の長への届出等)終了後、当研究に参加を申し出た施設とする。尚、参加の申し出は研究会専用の Home Page より行なう。(URL;<http://www.fn4th.com/index.php>)

本研究における治療のフローチャート



1) MRSA による感染の証拠があれば VCM または TEIC を治療レジメンに加える。

Clinical Infectious Diseases 2004: 39 (Supple 1)



Clinical Infectious Diseases 2004: 39 (Supple 1)

3~5日後 発熱持続

再評価

起炎菌不明

起炎菌確定

全身状態安定

全身状態悪化<sup>2)</sup>

感受性薬への変更・追加  
グラム陽性菌では  
グリコペプチドを考慮

初期治療薬の継続

初期治療が単独

初期治療が併用

AGs または CPIX の追加/他の単独治療へ変更を考慮

48時間後再評価

解熱

発熱持続

$\beta$ -ラクタムの変更  
血液培養  
血清診断

治療変更無し

2) G-CSF、ガンマグロブリン投与を考慮する。

Clinical Infectious Diseases 2004: 39 (Supple 1)

$\beta$ -ラクタム薬の変更を考慮  
真菌培養、血清診断

真菌培養陽性

真菌感染  
疑い/可能性

Specific  
治療

Amphotericin B  
or  
Azole<sup>3)</sup>  
or  
Micafungin

3) 予防投与で使用していない時

Clinical Infectious Diseases 2004: 39 (Supple 1)

MASCC スコア の症状スケール

リスクインデックススコア 21 以上は Low Risk とする

特性	スコア
臨床症状の経過が良好(*)	
無症状	5
症状が軽度	5
症状が中等度	3
血圧低下がないこと	5
COPD(慢性閉塞性肺疾患)がない	4
固形癌、または真菌感染症の既往歴のない造血器腫瘍	4
脱水症状なし	3
発熱時に外来管理	3
年齢<60 歳	2

Ref: Klastersky J, et al.:J Clin Oncol 2000; 18:3038-51

(\*)臨床症状のスコアリングインデックス

患者の病状は現在どの程度重症か? (How sick is the patient now?)	9-point scale	判定	MASCC スコア
症状なし (not ill)	1	Not ill	症状なし
	2		
軽症 (mildly ill)	3	Mildly ill	軽症
	4		
中等症 (moderately ill)	5	Moderately ill	中等度以上
	6		
重症 (severely ill)	7	Severely ill	
	8		
瀕死 (Moribund)	9	Moribund	

Ref: Pompei P et al., Relating patient characteristics at the time of admission to outcomes of hospitalization, J Clin Epidemiol 1991;44(10):1063-1069)

患者さんへの説明文書  
「好中球減少性発熱のガイドラインについての実証的研究」

**【はじめに】**

あなたの現在の状態は白血球が減少して発熱があります。これは好中球減少性発熱として急速な悪化を起こす危険性の高い病態です。我々はこれに対する有効な治療法を確立したいと考えています。当科では、血液疾患の治療を進歩させるため、これからご説明する共同研究に参加しております。

**【試験の目的・方法】**

今回計画している研究では好中球減少性発熱をセフェピム、メロペネム、イミペネム／シラスタチン、セフォゾプランのいずれかをを用い治療し、どの薬がより有用な治療薬であるか明らかにすることを目的としています。これらの薬はいずれも健康保険に採用されているもので多くの細菌に効果があります。またこれらの薬は、米国感染症学会が好中球減少性発熱に対して単剤療法として推奨している抗生剤またはその類縁物質です。

セフェピム[1日4g(力価)]、メロペネム[1日2g(力価)]、イミペネム／シラスタチン[1日2g(力価)]、セフォゾプラン[1日4g(力価)]の内、いずれかひとつの薬で治療することに同意いただき、あなたがこの研究に参加できる患者さんの基準にあっていることが確認できた後で、どの薬で治療するのか無作為に決定いたします。セフェピムは1日4gを2回に分割し、30分から1時間かけて点滴静注します。メロペネム、イミペネム／シラスタチンは1日1～2g(力価)を2回に分割し、30分から1時間かけて点滴静注します。セフォゾプランは1日1～4g(力価)を2回に分割し、30分から2時間かけて点滴静注します。尚、各薬剤は原則承認された用法・用量に従い投与し投与期間は最長14日間とします。また、1回3時間かけて点滴静注する場合もあります。

いずれの薬も3日間投与後に解熱効果等の評価を行い効果が認められていると判断される場合はさらに4日間投与します。3日間投与後に効果が認められない場合はシプロフロキサシンまたはアミカシンを追加投与します。

尚、この試験は全国で400名の患者さんに参加していただく予定です。

**【予想される効果および副作用】**

セフェピムの副作用としては血液(貧血、顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少等)、腎障害、肝障害、ショックなどが報告されています。

メロペネムの副作用としては血液(顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、リンパ球増多等)、腎障害、肝障害、ショックなどが報告されています。

イミペネム／シラスタチンの副作用としてはショック、皮疹、肝障害、血液(無顆粒球症、溶血性貧血等)腎不全、痙攣などが報告されています。

セフォゾプランの副作用としては急性腎不全等の重篤な腎障害、汎血球減少、無顆粒球症、ショック、アナフィラキシー様症状などが報告されています。これらの副作用はβ-ラクタム薬系と呼ばれる抗生物質に共通して認められているものです。

**【他の治療方法もあること】好中球減少性発熱に対する他の治療法の可能性**

セフェピム、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、セフォゾプラン以外にも多くの抗生剤があります。この研究に参加されない場合でも適切な抗生剤を使用して治療することができます。

**【同意の有無に関わらず不利益が生じないこと】**

この治療研究に参加するかどうかはあなたの自由です。あなたの意志を大切にしますので、あなたの自由な判断で決めて下さい。たとえあなたがこの治療を承諾されなくても、今後も責任をもって治療を行いますので、あなたが不利益を受けることは一切ありません。

**【同意後も随時これを撤回できること】**

一旦治療を開始することに同意していただいた後でも、あなたのお気持ちが変わった時には、いつでもこの治療をやめることができますし、それによってあなたが不利益を受ける事は一切ありません。

**【プライバシーの保護について】**

今回の治療の成績等について、研究論文等で発表することもあるかもしれませんが、あなたの名前や病気に関することなどのプライバシーに関することは完全に守られます。

**【費用負担について】**

この研究に参加されるに当たり、通常よりも検査項目が増えることや新たな負担が生じることはありません。また、費用の軽減等の優遇はありません。保険適応されている抗生物質を用いて、あなたの感染症の治療を行ないます。

**【副作用が生じた場合の治療と補償について】**

十分な観察のもとで治療を行いますが、この治療を行った事で何らかの副作用や合併症(健康被害)の被害が発生した場合には適切な処置を施し、誠意ある対応を行ないます。健康被害の治療はあなたが加入されている保険(健康保険等)を使用して行います。補償については、医薬品副作用被害救済基金、生産物賠償責任保険により補償される場合もあります。

**【研究を途中で中止する場合について】**

副作用が発生したり、臨床検査値や体温その他自他覚所見に異常がみられる場合及び担当医師が研究を継続するのは好ましくないと判断した場合は研究を中止します。

**【担当者】**

TEL :

夜間 :

同意書

平成 年 月 日

病院  
先生

\_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_

私は、本試験について、\_\_\_\_\_科 \_\_\_\_\_先生に以下の項目について十分説明を受け確認した上で理解しました。

- 1) 本試験の目的および方法
- 2) 予想される効果および危険性
- 3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- 4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 5) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 6) その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

そこで、自分の自由意志により、本試験に参加することに同意します。

本人署名 \_\_\_\_\_(印)

代理人氏名 \_\_\_\_\_(印)

住所

\_\_\_\_\_

患者との関係(続柄) \_\_\_\_\_

担当医師 \_\_\_\_\_

なお、本記録は必ずカルテとともに保管し、必要に応じて提出できるようにする。

## 効果判定スケジュール

	3～5日後 (単剤に於ける効果判定) WBC/血液・生化学/細菌学的検査/胸部X線/CT/真菌検査 (必要に応じ)					7日後 (効果判定日) 主要評価項目	14日後	30日後		
体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  好中球数 $< 1000 / \mu\text{l}$	$\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ 単剤を継続	起炎菌 不明	少なくとも4日間治療継続			判定	発熱の有無	生存の有無 を確認		
		起炎菌 確定	起炎菌に合わせて治療変更も考慮							
	$\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	起炎菌 不明	全身状態安定	そのまま初期治療を継続						
			全身状態悪化	AGS or CFPXを追加/ 他の $\beta$ -lactam薬への変更 を考慮	48 時 間 後				解熱	治療変更 なし
				熱持 続	$\beta$ -lactam 薬変更 真菌培養				真菌培養陽性 Specific治療 疑い、可能性 以下追加 Azole AmphotericinB Micafungin	
		起炎菌 確定	感受性薬へ変更 Gram(+)ではグリコペプチドを考慮							

著 効：投与開始後3～5日以内に解熱。さらに2日以上平熱（ $37.0^{\circ}\text{C}$ 以下）が続く。感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善がみられたもの。

有 効：投与開始後3～5日以内に解熱傾向がみられ同薬剤（割り付けられた薬剤）を継続しながら7日以内に解熱した症例で且つ感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善がみられたもの。

無 効：上記以外。

判定不能：有害事象（副作用）により中止を余儀なくされた症例や、その他併用薬（基礎治療薬）などの影響が強いと認められたもの。