ボルテゾミブ投与を受けた多発性骨髄腫患者に対する 带状疱疹発症予防についての検討；多施設後方視的研究

中村あゆみ^{1,2}, 恵谷里奈^{2,3}, 福井愛子^{2,4}, 向山直樹^{2,5}, 兼松哲史^{2,6}, 富田敦和^{2,3}, 宮澤憲治^{2,7},
森 章哉^{2,8}, 田中佑佳^{2,9}, 羽田勝彦^{2,3}, 池田義明^{2,10}, 加藤知次^{2,11}, 永井宏和^{*12}
国立病院機構名古屋医療センター薬剤部¹, 中部血液腫瘍薬学研究会², JA愛知厚生連江南厚生病院薬剤部³,
名城大学薬学部⁴, 名古屋第一赤十字病院薬剤部⁵, 地域医療機能推進機構可児とうのう病院薬剤科⁶,
国立長寿医療研究センター薬剤部⁷, 鈴鹿中央総合病院薬剤部⁸, 岐阜市民病院薬剤部⁹, 金城学院大学薬学部¹⁰,
REMEDY株式会社¹¹, 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液・腫瘍研究部¹²

Prophylaxis of Herpes Zoster Infection in Patients with Multiple Myeloma Treated Bortezomib: Multicenter Retrospective Analysis

Ayumi Nakamura^{1,2}, Rina Etani^{2,3}, Aiko Fukui^{2,4}, Naoki Mukoyama^{2,5}, Tetsufumi Kanematu^{2,6},
Nobukazu Tomita^{2,3}, Kenji Miyazawa^{2,7}, Akiya Mori^{2,8}, Yuka Tanaka^{2,9}, Katsuhiko Hada^{2,3},
Yoshiaki Ikeda^{2,10}, Tomotsugu Kato^{2,11} and Hirokazu Nagai^{*12}
*Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Hospital¹,
Chubu Hematology Oncology Pharmacy Study Group², Department of Pharmacy, Kouseiren Konan Kosei Hospital, Aichi³,
Faculty of Pharmacy, Meijo University⁴, Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital⁵,
Department of Pharmacy, Japan Community Health care Organization Kani Tohno Hospital⁶,
Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology⁷,
Department of Pharmacy, Suzuka General Hospital⁸, Department of Pharmacy, Gifu Municipal Hospital⁹,
College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University¹⁰, REMEDY Co Ltd¹¹,
Department of Hematology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center¹²*

〔 Received November 10, 2015 〕
〔 Accepted February 10, 2016 〕

Herpes zoster (HZ) is a common viral infection in patients who receive bortezomib, therefore, the prophylactic administration of anti-viral drugs (AVDs) for HZ is recommended. However, the optimum dosage of AVDs for prophylaxis of HZ is unknown. The aim of this study was to evaluate the status of AVDs usage for prophylaxis of HZ and the effect of AVDs for prevention of HZ. We retrospectively analyzed the risk factors of HZ in patients with multiple myeloma, who were treated with bortezomib at nine hospitals in Japan between December 2006 and June 2010, and researched methods of prophylaxis. Of the 113 patients identified, 25 patients developed HZ. The median duration of development of HZ from initiation of bortezomib therapy was 29 days. Twenty-seven patients received AVDs orally for prophylaxis of HZ during bortezomib therapy; 17 patients received 200 mg acyclovir per day, 7 received 400 mg acyclovir per day, 2 received 500 mg valacyclovir per day and 1 received another dosage. One of these 27 prophylactic patients developed HZ; this patient received 200mg acyclovir per day. We analyzed the risk factors for HZ by use of multiple analyses, but could not identify significant risk factors with the exception of the prophylactic administration of AVDs (Odds ratio: 10.544, $P = 0.025$). Patients with multiple myeloma treated with bortezomib should receive prophylactic administration of AVD for HZ, however 1 patient developed HZ in support of low-dose acyclovir. A prospective trial to determine the optimum dosage of AVDs is required.

Key words — multiple myeloma, bortezomib, herpes zoster, prophylactic administration, risk factor

*〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

緒 言

带状疱疹は带状疱疹ウイルスの再活性化により発症し、神経領域に沿う皮疹と疼痛を来す疾患である。¹⁾ 带状疱疹はアシクロビルやバラシクロビル、ファムシクロビルの投与により、発症後3週間程度で治癒が可能である。しかしながら、高齢者や免疫不全患者などでは重症化すると播種性带状疱疹やウイルス性髄膜炎などを来すことがある。また、带状疱疹後神経痛の後遺症は数カ月から数年持続することもあり、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を著しく低下させる^{2,4)} ため、带状疱疹の発症を未然に抑えることは重要である。

带状疱疹ウイルスの再活性化は細胞性免疫により制御されており、免疫抑制剤や造血幹細胞移植などによる細胞性免疫不全を呈することで再活性化を来す。⁵⁾ 一方、多発性骨髄腫は細胞性免疫よりも液性免疫を障害することから、带状疱疹のリスク増加と関連がないとされている。⁶⁾ ボルテゾミブは選択的かつ可逆的なプロテアソーム阻害剤であり、我が国では2006年10月に再発または難治性の多発性骨髄腫に対して承認された。その後、未治療の多発性骨髄腫に対しても適応拡大され、多発性骨髄腫患者に広く使用されている抗がん剤の1つである。しかしながら、ボルテゾミブは多発性骨髄腫患者の带状疱疹の発症頻度を高めることが複数報告されている。⁷⁻¹³⁾ ボルテゾミブの有用性を検証するランダム化第III相試験 (APEX試験) のサブグループ解析において、ボルテゾミブ投与群はデキサメタゾン投与群と比較して带状疱疹の発症率が有意に高い ($P < 0.001$) ことを報告した。⁷⁾ その他の報告でも同様に、ボルテゾミブ投与中の患者群に带状疱疹ウイルスの再活性化リスクが高まると報告されている。⁸⁻¹³⁾

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology “Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection” version 2.2015 (NCCN ガイドライン) では、ボルテゾミブ治療は带状疱疹発症の高リスクに位置付けられており、治療期間中の抗ウイルス薬の予防内服が推奨されている。予防投与で用いる抗ウイルス薬の至適投与量は、同種造血幹細胞移植後の带状疱疹予防としてアシクロビル 800

mg/回 1日2回とバラシクロビル 500 mg/回 1日2回の有用性が報告されている^{14,15)} が、ボルテゾミブを含む化学療法での至適投与量は明らかにされていない。一方、ボルテゾミブ投与中の多発性骨髄腫患者に対して、低用量の抗ウイルス薬 (アシクロビル 200~400 mg/日、バラシクロビル 500 mg/日) の予防投与の有用性が後方視的研究から報告されているが、¹⁶⁻²³⁾ ランダム化比較試験は行われておらず、単施設での報告が多いため、検討は十分でない。本邦ではボルテゾミブ投与時の抗ウイルス薬の予防投与は保険適応外であるが、2012年から社会保険診療報酬支払基金よりボルテゾミブ使用の管理としてアシクロビルの保険診療での使用が認められるようになった。今回我々は、多施設共同でボルテゾミブ投与を受けた多発性骨髄腫患者の抗ウイルス薬の予防投与の実施状況を調査し、带状疱疹発症のリスク因子についての検討を行った。

方 法

1. 対象患者

2006年12月~2010年6月の期間に、中部血液腫瘍薬学研究会に所属する9施設においてボルテゾミブ投与を受けた多発性骨髄腫患者113例 (小牧市民病院25例、名古屋第一赤十字病院23例、岐阜市民病院13例、名古屋医療センター12例、鈴鹿中央総合病院10例、中京病院9例、金沢医療センター9例、江南厚生病院7例、可児とうのう病院5例) を対象とした。

2. 調査方法

性別、年齢、病型、前治療歴、デキサメサゾン投与量、ボルテゾミブ療法開始前の臨床検査値 (ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数、血清クレアチニン値)、抗ウイルス薬の予防投与の有無、抗ウイルス薬の種類・投与量、带状疱疹発症の有無、带状疱疹発症までの日数について、カルテ記録より後方視的に調査した。

3. 治療

ボルテゾミブの投与方法としては、1.3 mg/m²

を週2回2週間（1, 4, 8, 11日目）静脈内投与または皮下投与した後、10日間休薬し、この3週間で1サイクルとした、あるいは、週1回4週間（1, 8, 15, 22日目）投与した後、13日間休薬し、この5週間で1サイクルとした症例を調査対象とした。観察期間はボルテゾミブ治療開始から終了日までとするが、帯状疱疹が発症した場合は打ち切りとした。また、その他の有害事象により、ボルテゾミブを1カ月以上休薬した症例も打ち切りとした。

4. 統計学的解析

帯状疱疹発症群と未発症群の2群間における量的データの比較はMann-Whitney *U*-testを用い、質的データの比較については χ^2 testまたはFisher's exact testを用いた。帯状疱疹発症リスク因子の検討では、帯状疱疹発症の有無を目的変数、患者背景および臨床検査値を独立変数とし、単変量解析および多変量ロジスティック解析を行った。多変量ロジスティックモデルに加える独立変数は、前述の2群間の比較において $P < 0.1$ であった因子を用いた。解析にはSPSS Statistics ver 22(日本IBM(株)、

東京)を用い、各検定における有意水準は $P < 0.05$ とした。

5. 倫理的配慮

本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守して実施し、倫理審査委員会の承認（承認番号：2010-288）を得て実施した。既存資料のみを用いる観察研究に該当し、研究対象者へのインフォームドコンセントは不要とした。

結 果

1. 患者背景

113例が本研究に登録された。患者背景を表1に示す。年齢の中央値は67歳（33–90）、性別は男性66例（58.4%）で、全例が過去に化学療法歴のある患者であった。

2. 帯状疱疹の発症と帯状疱疹予防内服の状況

全113例中25例（22.1%）に帯状疱疹が発症した。ボルテゾミブ投与開始から帯状疱疹発症ま

表1 患者背景（ $n = 113$ ）

		帯状疱疹発症群（ $n = 25$ ）		非発症群（ $n = 88$ ）	
		No	%	No	%
性別	女性	11	44.0	36	40.9
	男性	14	56.0	52	59.1
年齢		67（45–82）		67（33–90）	
M蛋白のタイプ	IgG	12	48.0	45	51.1
	IgA	7	28.0	18	20.5
	BJP	3	12.0	19	21.6
	その他	3	12.0	6	6.8
前治療歴	VAD	11	44.0	50	56.8
	MP	15	60.0	51	58.0
	HDD	5	20.0	12	13.6
	Thalidomide	5	20.0	15	17.0
治療歴	自家末梢血幹細胞移植	5	20.0	21	23.9
	3レジメン以上	4	16.0	10	11.4
	3レジメン未満	21	84.0	78	88.6
デキサメサゾン併用量	160 mg 未満/サイクル	11	44.0	51	58.0
	160 mg 以上/サイクル	14	56.0	37	42.0
抗ウイルス薬予防投与	あり	1	4.0	26	29.5
	なし	24	96.0	62	70.5
治療前白血球数（/ mm^3 ）		2990（1000–7600）		3750（1300–12700）	
治療前好中球数（/ mm^3 ）		1560（300–6424）		2009（156–11532）	
治療前リンパ球数（/ mm^3 ）		901（12–2706）		950（286–2857）	
治療前血清クレアチニン値（mg/dL）		0.84（0.36–10.0）		1.05（0.4–7.18）	

数値は中央値（最小値–最大値）で表記。No: number, VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone, MP: melphalan, prednisolone, HDD: high-dose-dexamethasone

での日数の中央値は 29 日 (13–241 日) であった。帯状疱疹の発症時期は、ボルテゾミブ投与の 1–3 週目が 6 例、4–6 週目が 14 例、7–9 週目が 2 例、10–12 週目が 1 例、13 週目以降が 2 例であった (図 1)。

抗ウイルス薬の予防投与は 27 例 (23.9%) の患者に行われており、全例が低用量で投与されていた。その内訳は、アシクロビル 200 mg/日が 17 例、アシクロビル 400 mg/日が 7 例、アシクロビル 200 mg/日の隔日投与が 1 例、バラシクロビル 500 mg/日が 2 例であった。抗ウイルス薬の予防投与が行われた患者 27 例において帯状疱疹発症は 1 例 (3.7%) であったが、予防投与が行われなかった 86 例においては 24 例 (27.9%) で帯状疱疹が発症した。予防投与が行われることで、帯状疱疹発症は有意に低下した (オッズ比: 0.099, 95% 信頼区間: 0.013–0.773, $P = 0.008$)。NNT (number

図 1 帯状疱疹の発症時期

needed to treat) は 4.28 であった。また、抗ウイルス薬予防投与中に帯状疱疹を発症した 1 例は、アシクロビル 200 mg/日を内服しており、ボルテゾミブ治療開始 3 週目で帯状疱疹を発症した。

血清クレアチニン 2 mg/dL 以上の腎障害を認めていた患者は 21 例、そのうち 6 例 (28.6%) で予防投与を行っていた。その内訳は、アシクロビル 200 mg/日が 4 例、アシクロビル 400 mg/日が 1 例、アシクロビル 200 mg/日の隔日投与が 1 例であった。この 6 例は腎機能悪化を認めることなく、帯状疱疹の発症も認めなかった。

3. 帯状疱疹発症に関するリスク因子

性別、年齢、前治療歴 (≥ 3 レジメン, < 2 レジメン)、自家末梢血幹細胞移植歴、デキサメタゾン投与量 (≥ 160 mg/ サイクル, < 160 mg/ サイクル)、抗ウイルス薬予防投与の有無、ボルテゾミブ開始時の白血球数 ($\geq 2,000$ /mm³, $< 2,000$ /mm³)、好中球数 ($\geq 1,500$ /mm³, $< 1,500$ /mm³)、リンパ球数 (≥ 500 /mm³, < 500 /mm³)、血清クレアチニン値 (≥ 2 mg/dL, < 2 mg/dL) において単変量解析を行ったところ、抗ウイルス薬予防投与のみが帯状疱疹発症リスク因子として抽出された。抗ウイルス薬を予防投与しない場合、帯状疱疹の発症リスクは 10.23 倍 (95% 信頼区間: 1.314–79.651, $P = 0.005$) に増加した (表 2)。

交絡因子の調節にロジスティック回帰分析を施行した。単変量解析で P 値 0.1 未満であった項目 (抗ウイルス薬予防投与、ボルテゾミブ開始時の好中球数 $\geq 1,500$ /mm³) と、自家末梢血幹細胞移植歴を対象に多変量解析を行ったところ、抗ウイ

表 2 単変量解析による帯状疱疹発症群と非発症群の比較

		帯状疱疹発症群 (n = 25)	非発症群 (n = 88)	P
年齢 ^{a)} (歳)		66.36 ± 9.00	66.25 ± 9.90	0.803
性別 ^{b)}	男性	14	52	0.782
デキサメサゾン併用量 ^{b)}	160 mg/cycle 以上	14	37	0.216
前治療数 ^{c)}	3 レジメン以上	4	10	0.376
自家末梢血幹細胞移植歴 ^{c)}	あり	5	21	0.457
治療前白血球数 ^{b)}	$< 2,000$ /mm ³	13	34	0.232
治療前好中球数 ^{b)}	$< 1,500$ /mm ³	12	26	0.092
治療前リンパ球 ^{b)}	< 500 /mm ³	15	46	0.528
治療前血清クレアチニン値 ^{c)}	2.0 mg/dL 以上	2	19	0.101
抗ウイルス薬予防投与 ^{c)}	なし	24	62	0.005

a) Mann-Whitney U -test, 平均 ± 標準偏差, b) χ^2 test, c) Fisher's exact test

表3 帯状疱疹発症に関与するリスク因子（多変量解析）

		Odds ratio	95% CI	P
自家末梢血幹細胞移植歴	あり	0.647	0.205 - 2.040	0.457
治療前好中球数	< 1,500/mm ³	2.209	0.853 - 5.716	0.102
抗ウイルス薬予防投与	なし	10.544	1.337 - 83.153	0.025

CI: confidence interval

ルス薬予防投与のみが帯状疱疹発症リスク因子として抽出された。抗ウイルス薬を予防投与しない場合、帯状疱疹の発症リスクは 10.544 倍（95% 信頼区間：1.377-83.153, $P = 0.025$ ）に増加した（表 3）。

考 察

今回我々は多発性骨髄腫に対してボルテゾミブ療法を行った患者を対象に、抗ウイルス薬による予防投与の実施状況の調査と帯状疱疹発症のリスク因子について多施設にて後方視的に検討を行った。抗ウイルス薬の予防投与は 23.9%（27/113 例）に行われており、ボルテゾミブ投与中の帯状疱疹発症率は 22.1%（25/113 例）であった。抗ウイルス薬の予防投与が行われた 27 例のうち帯状疱疹発症は 1 例（3.7%）であったが、予防投与が行われなかった 86 例においては 24 例（27.9%）で帯状疱疹が発症を認め、抗ウイルス薬の予防投与により有意に帯状疱疹発症は低下した。

本研究のボルテゾミブ投与開始から帯状疱疹発症までの日数の中央値は 29 日（13-241 日）であった。APEX 試験の結果でも中央値 31 日（3-202 日）と報告されており、⁷⁾ 治療開始早期からの予防が必要であると考えられる。また、Kim らの報告や長谷川らの報告では抗ウイルス薬の内服中断例で帯状疱疹発症を認めており、^{18, 20)} ボルテゾミブ治療中は抗ウイルス薬の継続が望ましいと考えられる。

帯状疱疹発症に関与するリスク因子の同定のために行った多変量解析では、抗ウイルス薬による予防投与のみが帯状疱疹発症に関する因子（オッズ比：10.544, 95% 信頼区間：1.337-83.153, $P = 0.025$ ）であり、その他に有意なリスク因子は認めなかった。造血幹細胞移植は帯状疱疹の発症の危険因子とされており、¹⁵⁾ NCCN ガイドラインでも自家移植後 1 年間の抗ウイルス薬予防投与を推

奨している。本研究では、移植歴が帯状疱疹発症に関連する因子の 1 つと考え多変量解析の変数に組み入れたが、独立因子としては選択されなかった。その他、前治療歴やボルテゾミブ開始時の臨床検査値においても有意な因子は認めず、抗ウイルス薬の予防内服が最も重要な因子であることが明らかとなった。

ボルテゾミブに代表されるプロテアソーム阻害薬は、帯状疱疹の発症リスクを増加させると複数の臨床研究から報告されている。⁷⁻¹³⁾ ボルテゾミブ療法群とデキサメサゾン単独投与群を比較したランダム化第 III 相試験では、帯状疱疹の発症率はボルテゾミブ療法群が有意に高かった（13% vs 5%）（ $P < 0.001$ ）。⁷⁾ また MP（メルファラン・プレドニゾロン）+ボルテゾミブ療法群と MP 療法群を比較したランダム化第 III 相試験における帯状疱疹の発症率は、MP + ボルテゾミブ療法群で高頻度であり（13% vs 4%）、MP + ボルテゾミブ療法群において抗ウイルス薬の予防投与が行われた症例では、帯状疱疹の発症率が 3% と低かったことが報告されている。¹³⁾ これらの結果より、ボルテゾミブを使用する治療では併用レジメンの種類にかかわらず、ボルテゾミブの使用は帯状疱疹の発症リスクを増加させるため、抗ウイルス薬の予防投与が重要と考えられている。ボルテゾミブによる帯状疱疹発症のメカニズムは明らかではないが、ボルテゾミブによるリンパ球数の減少や CD4 陽性細胞の低下が原因の 1 つと考えられている。²³⁾

ボルテゾミブを含む化学療法中の帯状疱疹発症予防においては、NCCN ガイドラインで抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている。しかしながら、その予防に使用される抗ウイルス薬の至適投与量は明らかにされていない。国内外から低用量の抗ウイルス薬予防内服の有用性について複数報告されているが、いずれも後方視的研究であり、¹⁶⁻²³⁾

ランダム化比較試験による検討の報告はなく、低用量の抗ウイルス薬による带状疱疹予防効果についての検討は十分ではない。Vickrey らの後方視的な研究では、アシクロビル 400 mg/日の予防投与を受けた 101 例とアシクロビル 200 mg/日の予防投与を受けた 15 例（血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上）全例で带状疱疹発症は認めなかったと報告している。しかし、Kim らはアシクロビル 400 mg/日の予防投与を受けた 61 例とアシクロビル 200 mg/日の予防投与を受けた 19 例について後方視的に带状疱疹の発症を検討したところ、アシクロビル 400 mg/日を継続した全例で带状疱疹の発症は認めなかったが、アシクロビル 200 mg/日では 19 例中 5 例（26.3%）が带状疱疹を発症したと報告した。²⁰⁾ また、Minarik らの報告ではアシクロビル 200 mg/日の予防投与を受けた 92 例のうち、1 例に带状疱疹発症を認めた。²²⁾ 一方、日本人を対象とした国内単施設からの報告では、アシクロビル 200 mg/日の予防投与を受けた 19 例全例において带状疱疹の発症は認めなかった。¹⁹⁾ 本研究は多施設での検討を行い、アシクロビル 400 mg/日による予防投与が 7 例、アシクロビル 200 mg/日による予防投与が 17 例であったが、200 mg/日で予防されていた 1 例で带状疱疹を発症していた。以上のことから、アシクロビル 200 mg/日でも一定の带状疱疹予防効果は認めるが、腎機能障害などの有害事象の問題がなければ、アシクロビル 400 mg/日の予防がより効果が高い可能性が考えられた。带状疱疹発症予防におけるアシクロビルの至適用量に関しては、今後前向き試験での結果が待たれる。

多発性骨髄腫患者は腎機能障害を有することが多く、腎排泄型薬剤であるアシクロビルを使用する場合には減量を検討する必要がある。バラシクロビルにおいても、消化管から吸収された後、活性代謝物であるアシクロビルに加水分解されるため、同様に腎機能による用量調節が必要である。アシクロビルやバラシクロビルの適切な減量が行われず、腎不全や意識障害、呂律困難を伴う精神神経症状が発現した報告もある。^{24, 25)} 本研究では、血清クレアチニン 2 mg/dL 以上の腎障害を認めた患者 21 例中 6 例で予防内服を行っており、この 6 例は腎機能悪化を認めることなく、带状疱疹の

発症も認めなかった。腎機能障害を伴う患者に対しては、腎機能に合わせた抗ウイルス薬の用量調節により安全に使用することが必要である。

本研究は後方視的研究であり、様々なバイアスが解析に影響する可能性が考えられる。本研究ではボルテゾミブの暴露期間を調査項目に含めなかったが、一般的にがん化学療法は病気の進行や副作用の出現により、患者個々の治療薬の暴露期間に差が生じる可能性がある。従って、今後暴露期間を考慮した生存時間分析に関しても検討する必要があると考えられる。

本研究は、ボルテゾミブ治療を行われた多発性骨髄腫患者に対して、抗ウイルス薬による予防の実施状況と带状疱疹の発症のリスク因子について多施設で後方視的に検討を行った。抗ウイルス薬の予防投与が带状疱疹発症リスクを有意に軽減したが、投与量の少ない患者において 1 例带状疱疹の発症を認めた。ボルテゾミブは、多発性骨髄腫に対する化学療法においてキードラッグであり、今後はレナリドミドなどの免疫調節薬（iMiDs: immunomodulatory drugs）あるいはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬との併用が増加し、更なる免疫抑制のリスクが高まることが予測されることから、抗ウイルス薬による带状疱疹発症予防の詳細な方法については引き続き重要な検討課題である。带状疱疹予防のための抗ウイルス薬の至適投与量に関する前向き試験が必要である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Cohen JI, Clinical practice: Herpes zoster, *N Engl J Med*, 2013, **369**, 255-263.
- 2) Aunhachoke K, Bussaratid V, Chirachanakul P, Chua-Intra B, Dhitavat J, Jaisathaporn K, Kaewkungwal J, Kampirapap K, Khuhaprema T, Pairayayutakul K, Pitissuttithum P, Sindhvananda J, Thapisuttikul Y, Thai Herpes Zoster Study, Group, Measuring herpes zoster, zoster-associated pain, post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of

- life, and healthcare utilization and costs in Thailand, *Int J Dermatol*, 2011, **50**, 428-435.
- 3) Song H, Lee J, Lee M, Choi WS, Choi JH, Lee MS, Hashemi M, Rampakakis E, Kawai K, White R, Acosta C, Sampalis JS, Cheong HJ, Burden of illness, quality of life, and healthcare utilization among patients with herpes zoster in South Korea: a prospective clinical-epidemiological study, *Int J Infect Dis*, 2014, **20**, 23-30.
 - 4) Tsai TF, Yao CA, Yu HS, Lan CC, Chao SC, Yang JH, Yang KC, Chen CY, White RR, Psaradellis E, Rampakakis E, Kawai K, Acosta CJ, Sampalis JS, Herpes zoster-associated severity and duration of pain, health-related quality of life, and healthcare utilization in Taiwan: a prospective observational study, *Int J Dermatol*, 2015, **54**, 529-536.
 - 5) Hambleton S, Gershon AA, Preventing varicella-zoster disease, *Clin Microbiol Rev*, 2005, **18**, 70-80.
 - 6) Morison WL, Letter: Herpes simplex and herpes zoster in neoplasia, *Lancet*, 1974, **1**, 1293.
 - 7) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Neuwirth R, Anderson KC, Richardson PG, Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study, *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4784-4790.
 - 8) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC, Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions, Investigators, Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2487-2498.
 - 9) Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, Diaz-Mediavilla J, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P, de Arriba F, Alegre A, Oriol A, Carrera D, Garcia-Larana J, Garcia-Sanz R, Blade J, Prosper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF, Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study, *Blood*, 2006, **108**, 2165-2172.
 - 10) Tong Y, Qian J, Li Y, Meng H, Jin J, The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients, *Am J Hematol*, 2007, **82**, 403-404.
 - 11) Varettoni M, Vassallo C, Borroni G, Mangiacavalli S, Zappasodi P, Rosso R, Lazzarino M, Corso A, Late onset of bortezomib-associated cutaneous reaction following herpes zoster, *Ann Hematol*, 2007, **86**, 301-302.
 - 12) Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, Trudel S, Kukreti V, Mikhael J, Pantoja M, Xu W, Stewart AK, Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma, *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4777-4783.
 - 13) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, Vista Trial Investigators, Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma, *N Engl J Med*, 2008, **359**, 906-917.
 - 14) Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA, Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study, *Blood*, 2006, **107**, 1800-1805.
 - 15) Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME, Corey L, Boeckh M, One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation, *Blood*, 2007, **110**, 3071-3077.
 - 16) Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S, Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy, *Cancer*, 2009, **115**, 229-232.
 - 17) Pour L, Adam Z, Buresova L, Krejci M, Krivanova A, Sandecka V, Zahradova L, Buchler T, Vorlicek J, Hajek R, Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib, *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, **9**, 151-153.
 - 18) Hasegawa Y, Kawahara F, Nagai H, Hirose T, Imai Y, Ishiguro T, Chou T, Prophylaxis with acyclovir for

- herpes zoster infection during bortezomib-dexamethasone combination therapy, *Rinsho Ketsueki*, 2009, **50**, 488-494.
- 19) Aoki T, Nishiyama T, Imahashi N, Kitamura K, Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200 mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients: a report from retrospective study, *Jpn J Clin Oncol*, 2011, **41**, 876-881.
- 20) Kim SJ, Kim K, Do YR, Bae SH, Yang DH, Lee JJ, Low-dose acyclovir is effective for prevention of herpes zoster in myeloma patients treated with bortezomib: a report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) Retrospective Study, *Jpn J Clin Oncol*, 2011, **41**, 353-357.
- 21) Fukushima T, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Kawanami T, Sawaki T, Fujita Y, Tanaka M, Masaki Y, Okazaki T, Nakajima H, Motoo Y, Umehara H, Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of Varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib, *Anticancer Res*, 2012, **32**, 5437-5440.
- 22) Minarik J, Pika T, Bacovsky J, Langova K, Scudla V, Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients, *Br J Haematol*, 2012, **159**, 111-113.
- 23) Heider U, Rademacher J, Kaiser M, Kleeberg L, von Metzler I, Sezer O, Decrease in CD4+ T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, **10**, 134-137.
- 24) Almond MK, Aciclovir and valaciclovir neurotoxicity in patients with renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 2680-2681.
- 25) Carlon R, Possamai C, Corbanese U, Acute renal failure and severe neurotoxicity following valacyclovir, *Intensive Care Med*, 2005, **31**, 1593.