

- (1) HIV陽性患者であること。
- (2) 初回治療に不応性あるいは再発非ホジキンリンパ腫
- (3) 治療開始時年齢: 15歳以上、60歳未満
- (4) ECOG performance status score 0 から4であること。
- (5) HAARTによりHIVウイルスのコントロールが可能なもの
- (6) 症例登録前に本試験への参加同意を本人より文書で得られている者

0.4. 治療

0.4.1. 改良 ESHAP±リツキシマブ(改良 ESHAP±R)療法

エトポシド 60mg/m² div for 2 hours day1-4

メチルプレドニゾン 500mg/m² div for 30 min day1-5

カルボプラチン 100 mg/m² cont. div day1-4

AraC 2g/m² div for 3 hours day 5

(CD20 陽性症例にはリツキシマブ 375/m² div day 1 を併用する)

原則 3 週間ごとに1-4クール施行

肝機能障害および腎機能障害時には以下の減量基準に従って抗がん剤投与量を調整する

カルボプラチン

肝障害

明らかな推奨なし

腎障害

Ccr<60 の場合、Calvert の式に従い、AUC=5 として以下のように算出する。

4 日間の総投与量=5x(Ccr+25)

Ccr<15 : 投与しない

生涯投与量 2g/m²

エトポシド

肝障害

T-Bil 1.5~2.9 または AST 60~179 : 50%, T-Bil 3~4.9 または AST ≥ 180 : 25%,

T-Bil ≥ 5.0 : 0%

腎障害

Ccr 45~59 : 85%, Ccr 30~44 : 80%, Ccr < 30 : 75%, Ccr < 10 または透析患者 : 50%

AraC

肝障害

AST・ALT ≥ 3 倍 : 50% または T-Bil ≥ 3.0 : 50%, T-Bil ≥ 5.0 : 0%

腎障害

high dose : (1~3g/m²) : Ccr 45~60 : 60%, Ccr 30~45 : 50%, Ccr < 30 : 0%

0.4.2. 自己末梢血幹細胞採取

上記、改良 ESHAP±R療法の1-4コース目に自己末梢血幹細胞採取を行う。

G-CSFを用いて

CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取する。

0.4.3. MEAM 療法を前処置にもちいた自己末梢血幹細胞移植

ESHAP1-4 コース施行後に十分量の幹細胞が採取され、かつPR以上の反応が得られた場合には速やかに自己末梢血幹細胞移植に進む。

MCNU 300mg/m² div for 1hour day -6,

エトポシド 200mg/m² div for 3hours day -5~day -3

AraC 200mg/m² for 3hours day -5~day -3

L-PAM 140mg/m² bolus infusion day -2

Day 0 に CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を輸注する。

Day5から生着まで G-CSF 投与可

0.4.4. 放射線療法

本治療開始前の評価にて長径 10cm 以上の巨大腫瘤を伴う症例に対しては、移植後に放射線照射を行うことを検討する。

0.4.5. HAART 療法

HIV 感染症に対して抗 HIV 薬を併用した強力な多剤併用療法を行う。

基本的には以下の HAART の組み合わせを選択する。

ホスアンプレナビル (fAPV) + エピビル (3TC) + ザイアジェン (ABC)

原則として、この組み合わせを最初の選択薬とし、他の薬剤で治療中の場合も化学療法導入前に上記の組み合わせに変更することを推奨する。副作用により、他剤への変更も可能であるが、CYP3A4 の誘導により併用薬剤の毒性が高まることをさけるため、リトナビルの使用は避ける。

HBs 抗原陽性者に対しては、DHHS ガイドラインに沿って、腎機能の許す限りザイアジェンの代わりにテノホビル (TDF) を用いるよう考慮する。その場合、ツルバダ (FTC+TDF) を用いてもよい。

0.5. 予定登録数と研究期間

目標登録数 20 例、最低 17 例

研究期間 6 年 (症例蓄積 4 年 + 追跡調査 2 年)

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究事務局

登録手順等: 研究事務局

有害事象報告: 国立国際医療センター倫理委員会

1. 目的

難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対して、改良ESHAP±リツキシマブによるサルベージ療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で自己末梢血幹細胞移植を行う。従来きわめて予後不良とされてきた本疾患に対して長期予後の改善が期待される。本研究では、この改良ESHAP±リツキシマブと引き続いて行う自己末梢血幹細胞移植療法の有効性と安全性について評価を行う。

主要評価項目 (primary endpoint)

2年生存率を主要評価項目とする

副次的評価項目 (secondary endpoint)

移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、造血幹細胞採取数、生着率、CD4の数、HIVウイルス量。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

HIV感染者はわが国においても増加の一途を辿っており社会的な問題となっているが、一方で強力な抗レトロウイルス療法の発達により長期予後が改善されており、HIVに感染しても長期生存が可能になってきている。しかし、HIV関連の日和見合併症が増加しており、特にHIV関連悪性リンパ腫は予後不良の悪性腫瘍であり、有効な治療法の開発が急務である。

本試験の対象は、HIV陽性患者で初回治療に不応性または再発非ホジキンリンパ腫を合併したものとする。

2.2. HIV関連悪性リンパ腫に対する標準治療と自己末梢血幹細胞移植の位置付け

2.2.1. HIV関連悪性リンパ腫に対する標準治療

一般に悪性リンパ腫に対する標準治療はCHOP療法に代表される多剤併用化学療法である。近年では、CD20陽性のB細胞性リンパ腫に対しては、リツキシマブを加えたR-CHOP療法などが標準的な治療になりつつある。しかし、HIV関連悪性リンパ腫については、標準治療は確立されておらず、各施設の判断によりCHOP療法やEPOCH療法などが試みられている。また初回治療においてのリツキシマブの有用性は未だ証明されておらず、一般的に寛解導入療法にリツキシマブを組み入れるべきとする根拠は乏しい。再発または初回治療に不応の場合、HIV関連悪性リンパ腫では治療が困難であり、再発例や初回治療不応例ではほとんど長期生存は期待できない。

2.2.2. 自己末梢血幹細胞移植の位置づけ

非HIV悪性リンパ腫の初回治療不応例および再発例に対しては、ICE療法やESHAP療法あるいはリツキシマブとの併用療法などのサルベージ化学療法により腫瘍の縮小が得られた場合、大量化学療法による移植前処置を用いた自己末梢血幹細胞移植が有効である。これにより再寛解導入および長期生存の可能性がある。

2.3. 治療計画設定の根拠

本試験では、HIV関連悪性リンパ腫の初期治療不応例と再発例に対して、シスプラチンをカルボプラチンに置換したESHAP変法にCD20陽性例ではリツキシマブを加えたサルベージ療法を施行し、1-4コース目までに自己末梢血幹細胞採取術を実施。十分量の幹細胞採取成功および治療反応例に対しては、速やかにMEAMを前処置とした自己末梢血幹細胞移植を実施するものである。

2.3.1. サルベージ療法としての改良ESHAP+/-リツキシマブ

1980年代に開発されたESHAP療法は、難治性再発性悪性リンパ腫に対して40-70%の奏功率があり、標準的なサルベージ療法として広く用いられている。しかし、シスプラチンを含むため腎機能障害の副作用が問題であり、自己末梢血幹細胞移植の際の大量化学療法が実施できないことがある。そのため、新津らは、シスプラチンを腎毒性の少ないカルボプラチンに置換したACES療法を報告しておりESHAP原法と比較して遜色のない治療効果があるとしている。リツキシマブをサルベージ療法に加えるべきか否かについては、米国のスローン・ケタリング癌センターからICE療法にリツキシマブを加えたRICE療法の優れた治療成績が報告されている。ESHAP+リツキシマブについても米国血液学会総会などで報告があり、ESHAP単独よりも高い奏功率が得られるとされている。HIV関連悪性リンパ腫に対する初期治療にリツキシマブを加えることについては議論が分かれるところで、リツキシマブを加えた場合に感染症による早期死亡が増加することが示唆されている。しかし、寛解率が向上するとの報告もある。本試験では、HIV感染のコントロール良好群を対象としており、再発後の寛解率を向上させる目的でCD20陽性例に対してはリツキシマブを併用することとした。

2.3.2. MEAMを前処置とした自己末梢血幹細胞移植

自己末梢血幹細胞移植の前処置として最もよく用いられているレジメンはBCNUを含んだBEAMである。しかし、我が国ではBCNUが認可されない。我々はBCNUをMCNUに置換したMEAM療法を実施しており、治療効果と治療関連毒性についてほぼBEAM療法と同等であることを第28回日本造血細胞移植学会総会で報告している。本試験では我が国で使用可能なニトロソウレア製剤であるMCNUを用いたMEAMを前処置としてもちいた自己末梢血幹細胞移植を行う。難治性再発性悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の妥当性についてはParma study (New England Journal of Medicine, 2005)にて示されている。化学療法にて完全寛解あるいは部分寛解が得られた症例については、サルベージ化学療法を続けた群よりも自己末梢血幹細胞移植を実施した群の方が有意に生存率、無再発生存率が高かった。HIV関連悪性リンパ腫については、米国と欧州からHAART併用自己造血幹細胞移植の報告が数報あり、いずれも比較的良好な治療成績で非HIV例とほぼ同等の治療関連毒性と奏功率であった。(Gabarre; Lancet, 2000. Re; Blood, 2003. Krishnan; Blood, 2005.)

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

本試験にて改良ESHAP+/-リツキシマブ療法および自己末梢血幹細胞移植の有効性と安全性が確認された場合、多施設共同第Ⅲ相試験に進むことを予定している。無増悪生存割合、生存割合を主要評価項目とし、通常量の化学療法との比較試験を検討している。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の第一の目的はHIV関連悪性リンパ腫に対する改良ESHAP+/-リツキシマブ療法および、それに引き続く自己末梢血幹細胞移植の効果の確認である。そのため主要評価項目(primary endpoint)は、治療開始後2年の生存率で

ある。

副次的評価項目 (secondary endpoint) としては(1)移植後100日の生存率、(2)改良ESHAP+/-R療法施行後の寛解率、自己末梢血幹細胞移植後の寛解率、(3)改良ESHAP+/-R療法、およびMEAMを用いた自己末梢血幹細胞移植の治療関連毒性、(4)自己末梢血幹細胞採取効率、(5)自己末梢血幹細胞移植後の生着率、(6)CD4陽性細胞数、HIVウイルス量の推移など本試験による治療奏効率と毒性およびHIV感染に対する影響を調査する。

2.4.3. 患者集積見込み

1997年から2006年の9年の期間に国立国際医療センターで経験したHIV関連悪性リンパ腫は21例である。そのうち15例が進行期であり、12例が腫瘍の増悪により死亡している。ここ数年の新規患者数はほぼ3-4例/年であった。首都圏の拠点病院等に呼びかけを行うことにより、患者数は5-8例まで増やすことは可能と考える。本試験における患者集積見込みは4年間で20例としている。

2.4.4. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠

Reらの報告(Blood,2003)によるとサルベージ療法から自己末梢血幹細胞移植に進むことができた確率は62%、2年生存率39.3%であった。また我々の治療経験では再発後に造血幹細胞移植を併用しない種々のサルベージ療法では1年以上の生存は殆ど見込めないことがわかっている。

化学療法単独で期待できるベストの2年生存率を10%未満と考え、本研究では閾値を2年生存10%、期待2年生存率40%とした。

有意水準片側5%、検出力90%の条件では、17例中4例以上の2年生存が得られれば、本治療法は効果があると結論できる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験の対象疾患であるHIV関連悪性リンパ腫の初回治療不応例と再発例は、これまでの報告では予後不良であることが知られており、従来型の化学療法のみでは長期生存が得られる可能性が極めて低い。本試験では、化学療法の後に自己末梢血幹細胞移植療法を実施するものであり、欧米からの報告では、長期生存を得られる可能性が十分にある。従来型化学療法のみでの全生存は10%未満と考えられるが、自己末梢血幹細胞移植を併用した場合には約40%の全生存が期待できる。

2.5.2. 予想される危険と不利益

まずサルベージ療法にリツキシマブを加えた場合、初期感染症の合併が危惧される。また、自己末梢血幹細胞移植前処置は、MCNU、エトポシド、AraC、L-PAMによるMEAMレジメンを用いるが、治療関連毒性として口腔粘膜障害、下痢、嘔吐などが予想される。BEAM療法の知見と我々のMEAM療法での経験から治療関連死亡は約10%と推定される。また、稀に造血幹細胞が骨髄に生着しない危険性も否定できず、この場合には、G-CSFなどの造血刺激因子を用いて生着を促す必要が生じる。強力な化学療法を施行するため、生殖臓器の障害に起因する不妊症が生じる可能性が高い。その他、移植後の細菌感染症、CMVなどのウイルス感染症や真菌感染症の発症リスクは高まる。

2.6. 本試験の意義

今まで予後不良とされてきた難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対して、本試験は長期予後を改善する可能性をもつ

ており、今後、発症例の増加が懸念されているHIV感染に伴う悪性リンパ腫の治療に、新しい方向性を見出すことが期待されている。

3. 試験薬剤等

3.1. MCNU(前処置療法)

3.1.1. 薬剤の特徴

(1) 癌細胞のDNA、蛋白、RNAをアルキル化し、特にDNA合成を強く阻害、DNA単鎖を切断する。また、RNAプロセシング阻害を来すことにより癌細胞の増殖阻害、殺細胞作用を示すと推測されている(*in vitro*)。

(2) 一般名

ラニムスチン, Ranimustine(JAN)

化学名

Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside

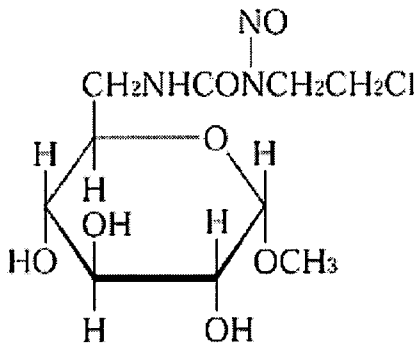
分子式

$C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

分子量

327.72

構造式



(3) 性状

淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。光又は湿った空気によって変化する。

3.1.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) 骨髄抑制

白血球減少(22.2%), 血小板減少(20.6%), 貧血, 汎血球減少, 出血傾向があらわれることがあるので, 投与後少なくとも6週間は1週ごとに末梢血液検査を行い, 異常が認められた場合には, 適切な処置を行うこと。

(2) 間質性肺炎

間質性肺炎(0.10%)があらわれることがあるので観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 適切な処置を行うこと。

3.1.3. 薬剤投与量設定の根拠

海外で悪性リンパ腫への自己末梢血幹細胞移植の前処置であるBEAM療法におけるBCNUの投与量から同剤と同じくニトロソウレア製剤であるMCNUの投与量を考慮してMCNU300mg/m²は設定された。(Chopra 他 Blood 1993)また、このように設定されたMEAM療法を1998年～2006年まで国立国際医療センターにおいて用いた結果を参考にして設定された。(第28回日本造血細胞移植学会総会報告)

3.2. AraC(前処置療法・サルベージ療法)

3.2.1. 薬剤の特徴

(1) シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる。

(2) シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する。

(3) シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる。

1) 生成物の競合阻害を介しデオキシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

2) 細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

(4) シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する。

(5) 有効成分に関する理化学的知見

一般名

シタラビン(Cytarabine)(JAN)

慣用名

シトシンアラビノシド(Cytosine arabinoside)

化学名

4-Amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2 (1*H*)-one

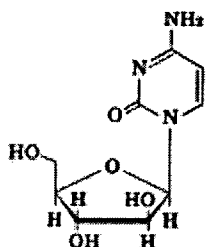
化学名

C₉H₁₃N₃O₅

分子量

243.22

化学構造式



融点

約 214°C (分解)

(6) 性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

3.2.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害(頻度不明)

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強あらわれるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている(「警告」の項参照)。

(2) ショック(頻度不明)

ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(3) シタラピン症候群(頻度不明)

シタラピン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮膚疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがあるので、十分観察を行うこと。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。

(4) 急性呼吸促進症候群、間質性肺炎(頻度不明)

急性呼吸促進症候群、間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

(5) 高ビリルビン血症を伴う肝障害

高ビリルビン血症を伴う肝障害(2.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 不整脈、心不全(頻度不明)

完全房室ブロック(2.4%)や徐脈あるいは心筋障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(7) 消化管障害(頻度不明)

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(8) 中枢神経系障害(頻度不明)

一般に可逆的である言語障害、運動失調、傾眠、昏睡、白質脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(9) 肝膿瘍(頻度不明)

肝膿瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 急性肺炎、肺浮腫、有痛性紅斑(頻度不明)

急性肺炎、肺浮腫、有痛性紅斑があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3.2.3. 使用上の注意

(1) 60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m²までの減量投与も考慮し、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

(3) 染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。

3.3. エトポシド(前処置療法・サルベージ療法)

3.3.1. 薬剤の特徴

(1) エトポシドはTopo-IIによるDNA切断作用を阻害した。培養癌細胞(HeLaS₃)の細胞周期進行はエトポシドの1時間接触では30μg/mL以上で、また48時間接触では1μg/mL以上でG₂/M期に停止した。また、エトポシドはS期及

び G₂/M 期の細胞に対して高い感受性を示した。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

(2) 有効成分に関する理化学的知見

一般名:

エトポシド (Etoposide)

化学名:

(5*R*, 5*aR*, 8*aR*, 9*S*)-9-[[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8*a*,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtha[2,3-*d*]-1,3-dioxol-6(5*aH*)-one

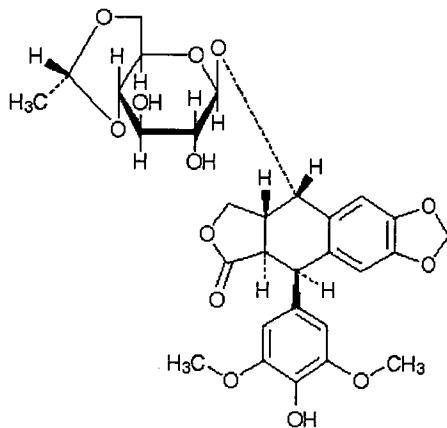
分子式:

C₂₉H₃₂O₁₃

分子量:

588.56

構造式:



(3) 性状:

エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

3.3.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) 汎血球減少(0.2%)等の骨髄抑制

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

(2) ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 間質性肺炎(0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3.3.3. 使用上の注意

(1) 製方法:

本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

(2) 投与経路:

皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时:

静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。

静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(4) 投与速度:

急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため、30～60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。

(5) その他:

本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。

可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。

本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。

ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

3.4. L-PAM(前処置療法)

3.4.1. 薬剤の特徴

(1) メルファランは用量依存性の抗腫瘍効果を示し、広い抗腫瘍スペクトルを有する。細胞内に取りこまれた後にDNA鎖間又はDNA鎖内架橋形成あるいはDNA-蛋白架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

(2) 有効成分に関する理化学的知見

一般名

メルファラン (Melphalan)

化学名

4-Bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine

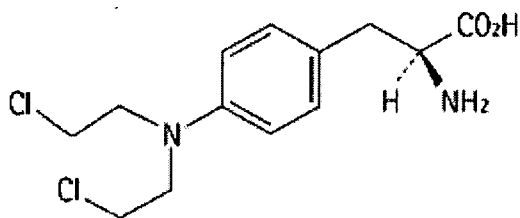
分子式

 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$

分子量

305.20

構造式



(3) 性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

3.4.2 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) 感染症及び出血等

本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症(85.4%)及び出血(頻度不明)等を引き起こし、致命的となることがある。本剤の投与後は患者の状態を十分に把握し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。また、輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

(2) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあり、そのような症状に伴ってまれに心停止(頻度不明)が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 胃腸障害

悪心・嘔吐(63.4%)及び下痢(92.7%)、口内炎・粘膜炎(80.5%)等の粘膜障害が高頻度にあられ、直腸潰瘍(5%未満)等の症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(4) 重篤な肝機能障害、黄疸

AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇(51.2%)、ビリルビン値上昇(5~50%未満)、Al-P 上昇(5%未満)、LDH の上昇(5%未満)等を伴う肝機能障害や黄疸(頻度不明)、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) 心筋症、不整脈

心筋症(5%未満)、不整脈(5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。

(6) 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(5%未満)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。

(7) 溶血性貧血

溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。

3.4.3. 使用上の注意

(1) 調製

本剤の調製は、本剤の性状及び取扱いについて十分な知識のある医師及び薬剤師が直接又は医師の監督下のもと行うこと。

本剤は室温(約 25℃)で用時調製すること。

糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので、希釈するときは日局生理食塩液を使用すること。

溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。

調製後の溶液は、沈殿することがあるので冷蔵しないこと。また、使用後の残液は廃棄すること。

溶解後、室温では経時的に安定性が低下するので速やかに投与を開始し、投与量と投与速度を勘案し遅くとも調製から 1.5 時間以内に投与を終了すること。

(2) 投与時

本剤はアルキル化剤であり反応性が高いことから、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈よりゆっくりと投与することが望ましい。

3.5. カルボプラチン(サルベージ療法)

3.5.1. 薬剤の特徴

(1) 抗腫瘍作用

マウスの L1210 白血病, P388 白血病, B16 メラノーマ, colon26 結腸癌, M5076 卵巣癌, Lewis 肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株 KFr 及び TYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが、その程度はシスプラチンの 1/2 又は 1/4 であった。癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

(2) 有効成分に関する理化学的知見

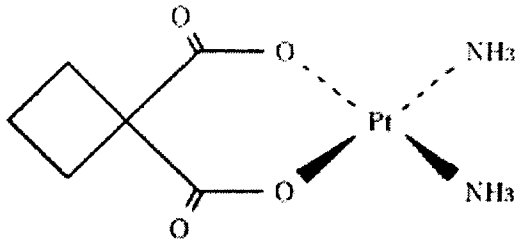
一般名

カルボプラチン(Carboplatin)

化学名

cis-Diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(II)

構造式



分子式

$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

分子量

371.25

(3) 性状

カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、無水エーテルにはほとんど溶けない。

3.5.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制

汎血球減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末しょう血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。

(2) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる(その他の注意参照)。

(3) 間質性肺炎(0.1%)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(4) 急性腎不全(0.1%未満)、ファンコニー症候群(頻度不明)

急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 肝不全、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(8) 麻痺性イレウス(0.1%未満)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

(9) 脳梗塞(0.1%未満)、肺梗塞(頻度不明)

脳梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 血栓・塞栓症(頻度不明)

血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(11) 心筋梗塞、うっ血性心不全(頻度不明)

心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(12) 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(13) 急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)

急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(14) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)

播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(15) 急性膵炎(頻度不明)

急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

3.5.3. 使用上の注意

(1) 調製時

本剤は、イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシステチン)輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。

本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。

本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与时

本剤は、生理食塩液等の無機塩類(NaCl, KCl, CaCl₂等)を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。

静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

3.6. メチルプレドニゾン(サルベージ療法)

3.6.1. 薬剤の特徴

(1) 再発又は難治性の悪性リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍薬との併用で抗悪性腫瘍効果を持つ。

(2) 有効成分に関する理化学的知見

一般名

コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム

(methylprednisolone sodium succinate)

化学名

11β,17,21-trihydroxy-6α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 21-sodium succinate

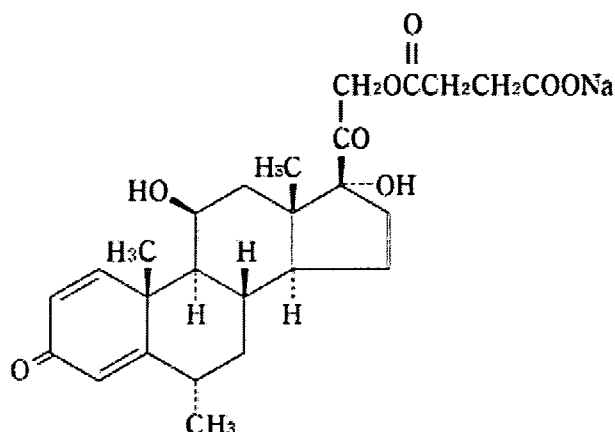
分子式

C₂₆H₃₃NaO₈

分子量

496.53

構造式



性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、クロロホルムにほとんど溶けない。

3.6.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) ショック(頻度不明)

ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(2) 心停止(頻度不明)、循環性虚脱(頻度不明)、不整脈(頻度不明)

本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。

(3) 感染症(2.04%)

ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠ぺい、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。

(4) 続発性副腎皮質機能不全(頻度不明)

続発性副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。

(5) 骨粗鬆症(頻度不明)、骨頭無菌性壊死(0.42%)

骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(6) 胃腸穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.75%)、消化性潰瘍(0.02%)

胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) ミオパチー(頻度不明)

連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK(CPK)の上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(8) 血栓症(頻度不明)

心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(9) 頭蓋内圧亢進(頻度不明)、痙攣(頻度不明)

頭蓋内圧亢進、痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(10) 精神変調(0.05%)、うつ状態(頻度不明)

精神変調、うつ状態があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(11) 糖尿病(頻度不明)

糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(12) 緑内障(頻度不明)、後のう白内障(0.11%)、中心性漿液性網脈絡膜症(頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症(頻度不明)

連用により眼圧上昇、緑内障、後のう白内障(症状:眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症(症状:視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜はく離がみられ、進行すると広範な網膜はく離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(13) 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3.6.3. 使用上の注意

(1) 投与経路

本剤は、用法・用量にしたがって、静注又は点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

(2) 調製時

本剤を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

(3) 静脈内投与時

静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

(4) 調製後の使用

溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも 10℃以下で保存し 24 時間以内に使用すること。

3.7. リツキシマブ(サルベージ療法)

3.7.1. 薬剤の特徴

(1) 本剤はモノクローナル抗 CD20 抗体製剤であり補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) や抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)のもとに CD20 陽性の B 細胞腫瘍に対して抗腫瘍効果がある。

(2)有効成分に関する理化学的知見

一般名:

リツキシマブ (遺伝子組換え)

rituximab (genetical recombination) (JAN)

本質:

ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原 CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原の認識部位 (可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されている。

分子量:

144,510 Da (daltons)

3.7.2. 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による副作用発現状況は以下の通りである。

(1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害

(頻度不明)

低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある (「警告」欄参照)。

バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異

常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) 腫瘍崩壊症候群

(頻度不明)

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(3) 皮膚粘膜症状

(頻度不明^{注3)})

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少

(汎血球減少(頻度不明^{注3)})、白血球減少、好中球減少(10%以上)、血小板減少(5%未満))

重篤な血球減少が起こることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。また、重篤な血球減少に伴い、感染症(敗血症、肺炎等)を合併することがあるので注意すること。

(5) 間質性肺炎 (頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 心障害 (頻度不明)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(7) 腎障害 (頻度不明)

透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(8) 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、B型肝炎ウイルスに感染している患者で、本剤投与後、肝炎が再燃し、肝不全により死亡に至った例が報告されているので注意すること。

(9) 血圧下降 (頻度不明)

一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 脳神経症状 (頻度不明)