

本剤の治療終了後6か月までの間に、重篤な視覚障害、聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

### 3.7.3. 使用上の注意

#### (1) 調製時:

希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

#### (2) 投与時:

本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。

他剤との混注はしないこと。

タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

## 3.8 放射線療法

### 3.8.1. 主な有害事象

#### (1) 急性毒性:

照射部位の皮膚炎、粘膜障害、骨髄毒性、肺への照射により放射線肺炎、また、心臓への照射による心外膜炎、下痢、消化管潰瘍、内分泌機能低下、唾液腺分泌障害、放射線腎炎などのリスクがある。

#### (2) 晩期毒性:

二次発がん、晩発性心外膜炎、内分泌機能低下、骨抑制、唾液腺分泌障害、生殖器機能低下など

#### 4. 本試験で用いる規準・定義

##### 4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類

悪性リンパ腫の病理学的診断と分類については新WHO分類に準拠する。

##### 4.2. 病期分類規準

悪性リンパ腫の病期

病期分類には Ann Arbor 分類 Cotswold 修正案を用いる。

##### 4.3. 用語

###### 4.3.1. 生着・不生着

本試験において「生着」とは「移植術後、好中球数が最底値となった後、3ポイント連続して  $500/\text{mm}^3$  以上を確認できた状態」と定義し、生着日は確認の検査が出来た初日とする。また、移植後 day 28 日までに3ポイント連続して好中球数  $500/\text{mm}^3$  以上を確認できなかった場合を「不生着」と定義する。

移植後 G-CSF 開始後 2~3 日以内に患者の残存白血球の上昇と考えられる一過性の白血球上昇を認めることがあるが、これは造血回復の評価、および生着の判定には用いない。好中球が常に  $500/\text{mm}^3$  以上の場合には生着の評価は不能とする。

一度生着が確認された後、原病の増悪を除く何らかの理由によって、移植後 day 29 以降に好中球が3ポイント連続して再度  $500/\text{mm}^3$  以下となった場合を「二次性生着不全」と定義する。

###### 4.3.2. 悪性リンパ腫効果判定規準

悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫を含む)腫瘍縮小効果判定は「NHLの国際ワークショップ判定規準」に準じた以下の規準に従って行う。

少なくとも規定された時期に、登録前に病変が存在した部位のみ画像検査を行って、増悪の有無およびCR、CRuの可能性があるかどうかを評価する。標的病変についてはそれぞれのCT画像上の最大径(以下、長径)とこれに直角に交わる最大横径(以下、短径)の二方向積および二方向積和を記録する。

Re-staging 以前に増悪(PD)もしくは再発(RD)が見られた場合、Re-staging は行わない。PDもしくはRDの判定以前に安定(SD)以上の効果が得られていても、総合効果はPDとなる。Re-staging 時の所見を登録前所見と比較し、総合効果を以下のCR、CRu、PR、SD、PDのいずれかに判定する。ただし、Re-staging 以前にCR、CRuの判定が得られた場合にはRe-staging 時にRDかどうか(CR、CRuが持続しているかどうか)を判定する。

###### CR: Complete Response: 完全寛解

以下のすべてを満たす。

腫瘍関連のすべての自覚症状が消失、かつ腫瘍関連の検査値異常がすべて正常化

すべての節外性病変が画像上消失、かつ肝腫大、脾腫、腎腫大の消失

すべてのリンパ節病変が正常化

登録前に長径が 1.5cm を超えていたリンパ節は長径が 1.5cm 以下に縮小

登録前に長径が  $>1.0\text{cm}$  かつ  $\leq 1.5\text{cm}$  であったリンパ節は長径 1.0cm 以下に縮小

骨髄浸潤の消失(陰性)

###### CRu: Complete Response/unconfirmed: 不確定完全寛解

以下の①②の両方を満たし、かつ③④のいずれかもしくは両方を満たす。

①腫瘍関連のすべての自他覚症状が消失、かつ検査値異常が正常化

②肝腫大、脾腫、腎腫大の消失、かつ標的病変以外の節外性病変が画像上消失

□標的病変の SPD が 75%以上縮小

□骨髓浸潤は不確定(indeterminate)

#### PR: Partial Response: 部分寛解

以下のすべてを満たす。

標的病変の SPD が 50%以上縮小

いずれの非標的病変の増大もなく、肝、脾、腎の増大もない。

腫瘍関連のすべての自他覚症状が消失、かつ腫瘍関連の検査値異常がすべて正常化

骨髓浸潤の有無(陽性/陰性/不確定)は問わない(検査未施行也可)。

新病変の出現がない。

#### SD: Stable Disease: 安定

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

#### PD: Progressive Disease: 増悪

CR、CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす。

新病変の出現

標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大

節外性病変、肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増大

腫瘍関連の自他覚症状の明らかな増悪

腫瘍関連の臨床検査値異常の明らかな増悪

#### RD: Relapsed Disease: 再発

CR もしくは CRu の判定が得られた後に以下のいずれかを満たす。

新病変の出現

画像上消失していた節外性病変の再出現

正常化していたリンパ節の長径が、もっとも小さくなった時の長径から 50%以上増大

標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大

肝腫大、脾腫、腎腫大の再出現

消失していた腫瘍関連自他覚症状の再出現

正常化していた臨床検査値異常の再出現

総合効果	標的病変の SPD	リンパ節 or リンパ節塊 の長径	肝腫大 脾腫 腎腫大	腫瘍関連 症状と 検査値異常	節外性の 非標的病変	骨髄浸潤
CR	100%縮小(消失)	すべて正常化	消失	消失	消失	陰性
CRu	100%縮小(消失)	すべて正常化	消失	消失	消失	不確定
	75%以上縮小	すべて正常化	消失	消失	消失	陰性 or 不確定
PR	100%縮小(消失)	すべて正常化	消失	消失	消失	陽性
	50%以上縮小	増大なし	増大なし	消失	増大なし	問わない
SD	50%未満の縮小 50%未満の増大	50%以上の 増大なし	増大なし	増悪なし	増大なし	問わない
PD	50%以上増大	50%以上増大	増大	増悪	増大	陽性化

PD は、いずれかの効果判定項目のうち 1 つでも該当した場合とする。

4.3.3. HAART により HIV ウイルスのコントロールが可能なもの

HAART の内服のアドヒアランスが保たれていて、HIV ウイルス量が検出限界以下(50 コピー/ml 未満)とコントロールされていること。または、現在まだ抗ウイルス薬開始していないか、中断中であっても HAART の開始、再開により HIV ウイルス量が検出限界以下になることが見込まれていること。

4.3.4. 活動性のある日和見感染症を合併していないこと。

重篤なエイズ指標疾患(カリニ肺炎、カポジ肉腫、CMV感染症など厚生労働省規定の 23 疾患)を合併していないこと、但し悪性リンパ腫は除く。また過去に合併していても治療により改善していて再発が認められないこと。カンジダ食道炎のように治療が容易なものは合併しても除外基準にはあてはまらない。

5. 患者適格規準

5.1. 患者適格規準

本試験の対象は、HIV感染に関連した日和見合併症としての悪性リンパ腫を発症した患者のうち、初回化学療法に対して不応性のもの、あるいは初回化学療法後の再発例とする。また、本試験への参加者は十分な説明を受け、文書で同意を得た者とする。

本試験は、□サルベージ療法と□自己末梢血幹細胞移植の2つの治療段階に分かれており、それぞれ患者選択基準を設ける。

5.1.1. サルベージ療法の患者適格規準、

- (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。

#### 5.1.2. サルベージ療法の患者除外規準

(1) 臓器機能による除外

下記(a)～(d)の何れかに該当する症例

(a) 心エコーにて、安静時の ejection fraction が 40%未満。

(b) 酸素非投与下で動脈血酸素濃度が 50 mmHg 未満あるいは酸素飽和度90%未満

(c) 腎:血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl を超える。

(d) 肝:総ビリルビン値が 3.0 mg/dl を超える、または ALT(GPT)値が施設正常値上限の 5 倍を超える。

(2) 肺炎や敗血症など重篤な活動性の感染症を有する。

#### 5.1.3. 自己末梢血幹細胞移植の患者適格規準

(1)  $2 \times 10^6$ /kg以上のCD34陽性細胞が採取できているもの

(2) 初回治療に不応性あるいは再発非ホジキンリンパ腫でサルベージ療法によって完全寛解あるいは部分寛解が得られたもの

(3) 移植時年齢:15歳以上、60歳未満

(4) ECOG performance status score 0 から2のもの。

(5) HAARTによりHIVウイルスのコントロールが可能なもの

(6) 活動性のある日和見感染症を合併していないこと

(7) 症例登録前に本試験への参加同意が得られており、更に自己末梢血幹細胞移植についての同意を本人より文書で得られている者。

#### 5.1.4. 自己末梢血幹細胞移植の患者除外規準

(1) 臓器機能による除外

下記(a)～(d)の何れかに該当する症例

(a) 心エコーにて、安静時の ejection fraction が 50%未満。

(b) 酸素非投与下で動脈血酸素濃度が 60 mmHg 未満。

(c) 腎:血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl を超える。

(d) 肝:総ビリルビン値が 2.0 mg/dl を超える、または ALT(GPT)値が施設正常値上限の 2 倍を超える。

(2) HAARTに抵抗性が認められ、HIVウイルスのコントロールができないもの

(3) インスリンの継続的使用によっても治療困難なコントロール不良の糖尿病を合併。

(4) コントロール不良な高血圧を合併している。

(5) コントロール不良な活動性の感染症を有する。

(6) コントロール不良な中枢神経浸潤病変を有する。

(7) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。

## 6. 登録

### 6.1. 登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、研究事務局へ送付する。

#### 患者登録の連絡先

研究事務局 代表:田沼順子

国立国際医療センターACC

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

#### 患者適格基準に関する問い合わせ先

萩原将太郎

国立国際医療センター血液内科

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

#### 6.1.1. 登録に際しての注意事項

プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。

一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。

誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

## 7. 治療計画と治療変更規準

### 7.1. プロトコル治療

#### 7.1.1. 改良 ESHAP+/-リツキシマブ

エトポシド 60mg/m<sup>2</sup> div for 2hours day1-4

メチルプレドニゾロン 500mg/m<sup>2</sup> div for 30 min day1-5

カルボプラチン 100 mg/m<sup>2</sup> cont. div day1-4

AraC 2g/m<sup>2</sup> div for 3 hours day 5

AraC 投与時には、角膜炎予防のためステロイド点眼を併用する

リツキシマブ:CD20 陽性症例には rituximab 375/m<sup>2</sup> div day 1 を併用する。

上記原則 3 週間ごとに1-4クール施行する。

各クール開始の条件は、好中球 1000/ $\mu$ l以上、かつ血小板 7 万/ $\mu$ l以上とする。

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&lt;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。

$$4 \text{ 日間の総投与量} = 5 \times (\text{Ccr} + 25)$$

Ccr&lt;15 : 0%

生涯投与量 2g/m<sup>2</sup>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&lt;30 : 75%, Ccr&lt;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/m<sup>2</sup>) : Ccr 45~60 : 60%, Ccr 30~45 : 50%, Ccr<30 : 0%

## 7.1.2. 幹細胞採取

改良 ESHAP±R療法 1-4コース目の骨髓回復期に自己末梢血幹細胞採取を行う。

末梢血幹細胞を動員する目的に対して G-CSF を1日 1~2 回(原則としてフィルグラスチム 400μg/m<sup>2</sup>/day またはレノグラスチム 10 μg/kg/day)、計 5 日間投与する。投与開始 4 日目から後述の必要幹細胞量が得られるまで、1 日1回のアフェレーシスを行って幹細胞を採取する。

## 7.1.3. 前処置療法

MCNU 300mg/m<sup>2</sup> div for 1hour day -6,エトポシド 200mg/m<sup>2</sup> div for 3hours day -5~day -3AraC 200mg/m<sup>2</sup> for 3hours day -5~day -3L-PAM 140mg/m<sup>2</sup> bolus infusion day -2

Day 0 に CD34 陽性細胞数 2×10E6/kg 以上を輸注する。

Day5から生着まで G-CSF 投与可

## 7.1.4. 幹細胞の輸注

移植前治療開始前に中心静脈ラインを確保する。移植は 37℃の恒温槽にて幹細胞を解凍し中心静脈ラインから患者に輸注する。

幹細胞保存液の総量が500mlを超える場合には原則として2日間に分けて輸注を行う。

#### 7.1.5. G-CSF 投与法

Granulocyte colony-stimulating factor は移植後 day +5から生着まで1日1回1時間かけて点滴投与もしくは1日1回の皮下注射を行ってもよいこととする。G-CSF は保険適応用量を遵守して投与する。

尚、G-CSF 投与中はショック、間質性肺炎、成人呼吸窮迫症候群などの重篤な副作用や生着時にみられる capillary leak syndrome の発生に十分留意し、これらの症状がみられた場合には直ちに G-CSF の投与を中止し、ステロイド剤の投与など適切な処置を速やかに実施する。

#### 7.1.6 放射線療法

本治療開始前の評価にて長径 10cm 以上の巨大腫瘍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。

### 7.2. 薬剤投与における体重および体表面積の決定

体重は身長(m)<sup>2</sup>×身長(m)<sup>2</sup>×22 kg を理想体重(IBW)とし、実体重が IBW を上回る場合には以下の補正式によって補正体重(AdBW)を算出し、これを基礎に体表面積を DuBois の式により計算する。

実体重が IBW を下回る場合には、補正体重は算出せず、実体重を用いる。

$$\text{AdBW} = (\text{実体重} - \text{IBW}) \times 0.25 + \text{IBW}$$

体表面積および補正体重の再計算は、化学療法各クールおよび自己末梢血幹細胞移植前に行い、常に最新の計算値を用いる。

### 7.3. プロトコル治療中止・完了規準

#### 7.3.1. プロトコル治療完了の定義

7.1. に示した通り、①サルベージ療法、②幹細胞の採取、③自己末梢血幹細胞移植、④生着確認、⑤移植後Day100の生存確認までのプロセスをすべて終了した場合にプロトコル完了とする。

#### 7.3.2. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- ① 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
  - (a) NCI-CTCAE で grade4 の非血液治療関連毒性
  - (b) その他、NCI-CTCAE で grade4 の重篤な有害事象などで、主治医の医学的判断により、本臨床試験の継続が困難と判断された場合
  - (c) 不生着、二次性生着不全時
- ② 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合  
(有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。)
- ③ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合  
(本人や家族の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる)
- ④ プロトコル治療中の死亡（他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡）
- ⑤ その他、登録後移植前治療開始前の再燃・増悪、プロトコル違反が判明、登録後の診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコル治療中止/終了日は、プロトコル治療終了日、Day 100以内の死亡日、それ以外の場合はプロトコル治療



中止と判断した日とする。

#### 7.4. 治療変更規準

##### 7.4.1. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

#### 7.5. 併用療法・支持療法

##### 7.5.1. 自己末梢血幹細胞移植に関する併用療法・支持療法

##### (1) 末梢血幹細胞動員

末梢血幹細胞を動員する目的でに対して G-CSF を1日 1～2 回(原則としてフィルグラスチム 400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>/day またはレノグラスチム 10  $\mu$ g/kg/day)、計 5 日間投与する。投与開始 4 日目から後述の必要幹細胞量が得られるまで、1 日1回のアフェレーシスを行って幹細胞を採取する。

CD34 陽性細胞の必要最低細胞数は原則とし 2.0  $\times 10^6$  /kg に設定する。1 回の採取で細胞数が目標に到達しない場合には、必要細胞数に到達するまで最長で 3 日間、繰り返し採取を行う。

##### (2) 幹細胞の保存

採取した末梢血幹細胞は、凍害防止薬を用いて調整し、冷凍保存する。

##### (3) 移植前治療における支持療法

- ☐ 悪心・嘔吐の予防のため制吐剤を適切に用いる。
- ☐ その他、重篤な毒性が生じた場合、医師の判断にて適切な処置を実施する。

##### (4) 感染症予防

細菌・真菌・ウイルス感染症の予防の投薬について規定はしないが、以下の方法を推奨する。前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与する。フルコナゾール 200 mg/day を前処置開始時から Day+75 まで投与する。単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防のため、アシクロビルを day -7 から day 75 まで 1,000 mg/day 経口。カリニ肺炎の予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) 合剤(バクタ)を生着後から少なくとも週に3日、1 日 2 錠の分1投与を行う。ST 合剤の使用が困難な場合はペンタミジン 300 mg、数週ごとの吸入で代用してもよい。サイトメガロウイルス感染のモニターとして、サイトメガロウイルス抗原血症検査(C10/C11)を生着後 day 100 まで、週に1回ずつ施行する。サイトメガロウイルス抗原血症検査の結果に基づいて適宜ガンシクロビルを投与する。HBV 陽性例はラミブジンの予防投与を行う。

##### ☐ 細菌・真菌感染症予防

前処置開始時から好中球回復時までを1日レボフロキサシン300 mg3 分割投与、フルコナゾール1日 200mg を1回投与する。

##### ☐ ガンシクロビル投与開始規準

C10/C11 でサイトスピンされた白血球 150,000 個中 5 個以上陽性となった時点で投与開始。

##### ☐ ガンシクロビル投与量

5 mg/kg 1日2回の投与を開始する。7日間投与後に1日1回投与に減量し、2週間継続。抗原血症が2

週連続陰性化を確認後に中止する。

#### (5) 血液製剤

血液製剤使用の目安として、赤血球輸血はHb 7 g/dl 以下、血小板輸血は血小板  $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$  以下とし、必要最小限に留める。ただし患者の年齢、出血傾向、合併症その他臨床的状态により担当医が必要性を総合的に判断して施行する。

#### 7.5.2 HIVコントロールのための併用薬剤について

HIV 感染症に対しては、HAART(強力な抗HIV多剤併用療法)を行う。化学療法中の抗 HIV 療法の併用については、化学療法薬との相互作用の問題もあるが、近年 抗 HIV 療法の併用により AIDS 関連悪性リンパ腫の治療成績、予後の改善が報告されている。

##### 7.5.2.1. 抗 HIV 療法の組み合わせ

HIV 感染症に対しては、抗レトロウイルス療法(Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART)を行う。化学療法中の抗 HIV 薬の併用については、化学療法薬との相互作用の問題もあるが、近年、抗 HIV 療法の併用により AIDS 関連悪性リンパ腫の治療成績、予後の改善が報告されている。現在 DHHS ガイドラインにより推奨されている初回治療レジメンは、以下の4通りである。

- ・エファビレンツ(EFV) + エピビル(3TC) + レトロビル(AZT)
- ・エファビレンツ(EFV) + ツルバダ(FTC+TDF)
- ・カレトラ(LPV/r) + エピビル(3TC) + レトロビル(AZT)
- ・カレトラ(LPV/r) + ツルバダ(FTC+TDF)

しかし、エファビレンツ(EFV): 精神神経系(鬱、不眠、不安神経症)の副作用、カレトラ(LPV/r): CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度に影響を与え、他の薬剤の副作用を増強する可能性、レトロビル(AZT): 骨髄抑制の副作用、ゼリット(d4T): 末梢神経障害の副作用、などの理由から、化学療法時にはガイドラインで推奨された治療は困難である。そのため、当施設では、化学療法時には経験的に以下の組み合わせを使用している。

##### 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。

##### 7.5.2.2. 日和見感染症の予防について

PCP の予防は全例に対して行う。スルファメトキサゾール/トリメトプリム(バクタ)2T 分 1 週 3 回、バクタ1T 分 1 連日投与、もしくは 2-4 週間毎のペンタミジン吸入を行う。

バクタは自己末梢血幹細胞移植前Day-2には中断する。移植後に生着を確認できた(好中球  $> 500$  を 3 日連続確認)のちに再開する。

播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症の予防については化学療法中、CD4 数が  $50 / \mu\text{l}$  を切る可能性のある症例については検討する。アジスロマイシン  $1200\text{mg} \times 1$  週 1 回、もしくはクラリスロマイシン  $800\text{mg} \times 2$  のいずれかを用いる。

### 7.5.2.3. 許容される併用薬剤

治療経験者で上記薬剤による HIV-RNA 量のコントロールが失敗した症例、上記薬剤が副作用等にて使用できない症例については、上記以外の抗 HIV 薬の使用を検討することもありうる。その際は、必ず HIV 専門家の意見を聞き、厳重なモニタリングのもとで治療を行う。

### 7.5.2.4. 薬剤の副作用

#### ピラセプト錠(NFV)

海外での臨床試験において、1177 例中 965 例(82%)に副作用が認められた。

主な副作用は、下痢、嘔気、腹部膨満感、後天性リポジストロフィー、頭痛、脱力感、腹痛、発疹等であった。

重大な副作用は、糖尿病、血糖値の上昇、血友病患者における出血傾向であった。

#### エビビル(3TC)

国内における臨床試験及び使用成績調査において、承認時までの調査症例 42 例中、副作用が報告されたのは 30 例(71.4%)であった。

主な副作用は、赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

また、使用成績調査 2350 例中、996 例(42.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常 310 例(13.2%)、トリグリセライド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 295 例(12.6%)、下痢 148 例(6.3%)、貧血 147 例(6.3%)であった。

重大な副作用は、重篤な血液障害(貧血、赤芽球ろう、白血球減少、好中球減少、血小板減少)、肺炎、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症、精神神経系障害(ニューロパシー、錯乱、痙攣)、心不全であった。

#### ザイアジェン(ABC)

使用成績調査及び市販後臨床試験において 269 例中、140 例(52.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。

主な副作用は、発疹 28 例(10.4%)、高脂血症 22 例(8.2%)であった。

重大な副作用は、過敏症(後述\*)、肺炎(0.74%)、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)(いずれも頻度不明)、乳酸アシドーシス(0.37%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.37%)などであった。

#### \* ABC の過敏症

海外の臨床試験(24 週以上投与された 34 試験)において、ABC 投与症例の約 5%に過敏症の発現を認められる、まれに致死的となることが報告されている。過敏症は、通常、本剤による治療開始 6 週以内(中央値 11 日)に発現するが、6 週以降に発現することもある。過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認められる。過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又は皮疹が認められる。

過敏症の徴候又は症状は以下のとおりである。

- 皮疹
- 発熱
- 頭痛
- 胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛)

- 呼吸器症状(呼吸困難、咳、咽頭痛、等)
- 肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)
- 嗜眠、けん怠感、疲労感

このような症状が出現した場合は、直に担当医に連絡させ、ザイアジェンによる過敏症が疑われたときには直にザイアジェンの投与を考慮する。

#### ビリアード(TDF)

外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び未治療患者を対象とした 3 つの二重盲検比較試験の最大 144 週までの評価において、本剤投与群の 912 例中 404 例(44.3%)に副作用が認められた。

主な副作用は、悪心、下痢、無力症、頭痛、腹痛、嘔吐、錯感覚及び浮動性めまい等であり、胃腸障害が多かった。

重大な副作用は、腎不全又は重度の腎機能障害(頻度不明)、肺炎(<1%)、乳酸アシドーシス(<1%)などがある。

#### エムトリバ(FTC)

外国における抗レトロウイルス薬による治療経験患者及び未治療患者を対象とした 2 つの比較試験において、本剤投与群の 580 例中 303 例(52.2%)に副作用が認められた。

主な副作用は、下痢、浮動性めまい、悪心、腹痛、頭痛、不眠症、無力症等であった。

重大な副作用は、乳酸アシドーシス(頻度不明)が知られている。

#### レクシヴァ (fAPV)

海外臨床試験において、700 例中 246 例(35.1%)に中等度又は重度の副作用が認められ、その主なものは下痢 53 例(7.6%)、悪心 37 例(5.3%)、嘔吐 28 例(4.0%)であった。なお、硫酸アバカビル錠を併用した試験においては、主な副作用として薬物過敏症が報告されていた。

#### ツルバダ

エムトリバ(FTC)とテノホビル(TDF)の合剤。それぞれの副作用の項を参照。

#### エブジコム

ザイアジェン(ABC)とエビビル(3TC)の合剤。それぞれの副作用の項を参照。

#### バクタ

市販後における安全性評価対象例 69372 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例(10.58%)に認められた。

主な副作用は、顆粒球減少、血小板減少、発疹、掻痒感、紅斑、頭痛などがある。

重大な副作用は、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症(頻度不明)、ショック、アナフィラキシー様症状、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)、重度の肝障害、急性腎不全、間質性肺炎、PIE 症候群、低血糖発作、高カリウム血症、低ナトリウム血症、横紋筋融解症などがある。

### ペンタミジン(吸入投与)

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、381 例中 93 例(24.4%)に発現。

主な副作用は、咳嗽 15 例(3.9%)、白血球減少、肝機能異常各 11 例(2.9%)、悪心 10 例(2.6%)、嘔吐8例(2.1%)、血小板減少、BUN 上昇各6例(1.6%)等であった。

### アジスロマイシン

発症抑制の外国臨床試験において、成人では、546 例中 440 例(80.59%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢(50.92%)、腹痛(31.14%)、嘔気(28.39%)等であった。

重大な副作用は、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(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)、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)、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、偽膜性大腸炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、QT 延長、心室性頻脈、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、横紋筋融解症などがある。

### クラリスロマイシン

臨床試験では総症例 496 例中、副作用は 181 例(36.5%)に認められた。

主な副作用は、主に嘔気(19.6%)、嘔吐(12.7%)、味覚倒錯(8.7%)、腹痛(7.3%)、下痢(6.7%)、等 416 件であった。

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー様症状、QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointesを含む)、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症、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)、PIE 症候群・間質性肺炎、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明)、横紋筋融解症、痙攣(頻度不明)、アレルギー性紫斑病(頻度不明)、急性腎不全(頻度不明)などがある。

## 8. 予期される有害事象

### 8.1. 有害事象の評価

#### 8.1.1. レジメン関連毒性

Day 28までのレジメン関連毒性の評価にはNCI-CTCAE version 3.0 を用いる(79)。

有害事象と死亡との因果関係の考察については、各移植後症例報告書や調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、緊急報告を行う。(急送報告を含む事後の検討においてgrade IV とするかどうか決定される)

症例報告書に記入したgrade はカルテにも必ず記録を残すこと。

### 8.2. 予期される有害事象

薬剤別の予期される薬物有害反応については「3.薬剤情報」参照。

#### 8.2.1. サルベージ療法により予期される薬物有害事象

##### 1) 血液毒性

好中球減少、貧血、血小板減少などの血液毒性が予想される。必要に応じてG-CSF投与と輸血にて管理を行う。

##### 2) 臓器障害

肝機能障害、腎機能障害、中枢神経障害、消化管粘膜障害などの臓器障害が出現する可能性がある。

##### 3) その他

リツキシマブ投与により、悪寒、発熱、蕁麻疹などの免疫反応が出現する可能性がある。

#### 8.2.2. 自己末梢血幹細胞移植により予期される薬物有害事象

##### 1) 肝静脈閉塞性疾患

造血幹細胞移植の前処置で大量の化学療法剤を施行するため、その影響により肝臓の微小血管に傷害が生じて血栓が形成され肝臓機能障害が起きることがある。軽症のものは輸液管理などで軽快しますが、重症のものでは重度の肝機能障害に陥ることがあり、時に致命的な転機をたどることがある。治療は全身管理と場合により血栓溶解療法を用いることもある。

##### 2) 消化管粘膜障害

移植前の大量化学療法と放射線療法のため、程度に差はあるものの全ての患者さんに、口腔粘膜から下部消化管までの粘膜障害が出現する。口内炎や下痢、悪心嘔吐などが主な症状である。

##### 3) 心機能障害

様々な要因により心機能障害をきたすことがある。薬剤性の心筋炎や原因不特定の心嚢液貯留などが稀に出現することが報告されており、これらは重症化することがある。

##### 4) 腎障害

移植前の化学療法や移植中の抗生剤など様々な要因により腎障害をきたすことがある。

##### 5) 神経障害

移植前処置の大量化学療法や、感染症など様々な原因による種々の中枢神経症状、末梢神経症状が発症することがある。

#### 6) 生殖機能障害

移植前処置の大量化学療法や放射線治療により性腺機能低下が起きる。その結果、不妊症になることが多い。

#### 7) 輸注時のアレルギー反応など

造血幹細胞の移植の際に、末梢血幹細胞の保存液に対するアレルギー反応が出現することがある。皮膚の痒みや発疹、浮腫、呼吸苦や喘鳴、血圧低下などが主な症状である。これらの反応が出現した場合には、抗アレルギー剤やステロイドの投与などを行う。

#### 8) 肺障害

造血幹細胞移植後に肺障害がおきることがある。特に間質性肺炎が起きることがあり、大量化学療法に伴う肺組織の傷害、ウイルス感染症、カリニ原虫感染症などが主な要因とされている。

### 8.2.3. 感染症

サルベージ療法および造血幹細胞移植では強力な化学療法を用いるため患者さんの免疫は強く抑えられる。その結果、様々な感染症を発症する可能性がある。

#### 1) 細菌感染

移植後に骨髄が生着するまでの2-3週間は好中球減少状態が続くため、細菌感染に対する抵抗力が低下し、敗血症を含め、様々な感染症に罹患する可能性が高くなる。感染症発症の場合には起因菌に合わせた抗生剤投与により治療を行う。

#### 2) 真菌感染

移植後の好中球減少状態などにより真菌感染が発症しやすい。代表的な真菌としてカンジダ感染症、アスペルギルス感染症などがある。カンジダ感染症を予防するために一定期間、抗真菌剤を内服するが、100%の予防効果はない。アスペルギルス肺炎などの発症時には点滴静注による抗真菌剤の長期投与を行う。

#### 3) ウイルス感染

ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスをはじめ、様々なウイルス感染症にかかりやすくなる。特にサイトメガロウイルス感染症は重篤な肺炎や難知性の胃腸炎を起こすことがあり注意が必要である。定期的に血液検査を行い、ウイルスの活性化を認めた場合には直ちに抗ウイルス剤の投与を開始する。その他の呼吸器ウイルスにも警戒が必要であり、面会者の制限やスクリーニングなどの防御をおこなう。

#### 4) カリニ肺炎

移植に伴う高度の免疫抑制のために P.jiroveci による肺炎を起こすことがある。発症すると急速に進行して重症化しやすいため、予防としてバクタの内服を一定期間行う。

### 8.2.4. 重篤な有害事象

薬剤、感染症、その他の原因を問わず、下記を重篤な有害事象であると定義する。

- ① 死亡にいたるもの(ただし、移植後100日以降で、本治療法との因果関係が明確に否定できる腫瘍の進展による死亡は除く)
- ② □ 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院または入院加療期間の延長が必要なもの

- ④ ☐ 永続的または重大な障害／機能不全に陥るもの
- ☐ 先天異常をきたすもの
- ☐ その他の重大な医学的事象(永続的な障害、機能不全に至らないような処置が必要な場合)

## 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

これらのデータに関する原資料は、特別な記載がない限り、診療記録、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、バイタルサインデータとする。

### 9.1. 登録前評価項目

#### 9.1.1. サルベージ療法前登録時患者背景

以下の項目について登録前7日以内に評価確認する

- 1) 全身状態: ECOG performance status(付表1参照)、身長、体重、血圧
  - 2) 末梢血算: 白血球、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画
  - 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン値、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、血清クレアチニン値、電解質(Na、K、Cl、Ca)、γGTP、CRP
  - 4) 凝固、線溶系機能検査 (Fibrinogen、FDP、APTT、PT)
  - 5) 尿検査 (蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)
  - 6) クレアチニン・クリアランス(24時間蓄尿により実施する)
  - 7) 胸部 X-p、動脈血酸素飽和度(非観血的検査で代用可)
- 以下の項目については登録前14日以内に評価・確認する。

- 8) 心エコー、安静時12誘導心電図
- 9) 血清検査 (TPHA、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ag、HCV-Ab、HIV 抗体、CMV-IgG/M、EBV、HTLV1、HBV 陽性の場合にはHBV-DNAアンプリコア)
- 10) CD4陽性細胞数、HIVウイルス定量
- 11) 腫瘍病変の大きさ、部位の画像評価:CTおよびMRIにて行う。必要と認めた場合には髄液検査を施行する。

血液型(ABO, RH)、HIV抗体については、14日以前の評価でもよい。

#### 9.1.2. 自己末梢血幹細胞移植前登録時患者背景

以下の項目について登録前14日以内に評価・確認する。

- 1) 全身状態: ECOG performance status(付表1参照)、身長、体重、血圧
- 2) 末梢血算: 白血球、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画、CD4陽性細胞数
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン値、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、血清クレアチニン値、電解質(Na、K、Cl、Ca)、γGTP、CRP
- 4) 凝固、線溶系機能検査 (Fibrinogen、FDP、APTT、PT)
- 5) 尿検査 (蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)
- 6) クレアチニン・クリアランス(24時間蓄尿により実施する)
- 7) 胸部 X-p、動脈血酸素飽和度(非観血的検査で代用可)



- 8) 心エコー
- 9) 安静時12誘導心電図
- 10) 呼吸機能(%VC、FEV<sub>1.0</sub>)
- 11) 血清検査等 (TPHA、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ag、HCV-Ab、CMV-IgG/M、EBウイルス定量、HIV定量、HBV陽性ではHBV定量)
- 12) CT および／または MRI による全身画像評価

## 9.2. 治療開始後評価

### 9.2.1. サルベージ療法開始後評価

サルベージ療法各クール終了毎にCT、MRI等により、腫瘍病変の大きさについて評価を行う。また、9.1.1.の項目と同様に血液、凝固、生化学検査を施行する。

### 9.2.2. 自己末梢血幹細胞移植後評価

Day 28 まで週3回評価する安全性評価項目

- 1) 身体所見: ECOG performance status(付表1参照)、体温(1日内の最高体温)、血圧(1日内の初回測定値)、体重(1日内の初回測定値)、自・他覚症状及び理学的所見。但し、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に1回の記録とする。
- 2) 末梢血算: 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)、網状赤血球数(‰)、特に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画については生着日を正確に定めるため、生着の基準を満たすまでは2日間の連続した欠測がないように測定する。
- 3) 血液生化学等: 総蛋白、アルブミン、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γGTP、CRP
- 4) レジメン関連毒性: NCI-CTCAE version 3.0 による毒性の Grading に従う。

Day 29 から day 100 まで週1回評価する安全性評価項目

- 1) 身体所見: ECOG performance status(付表1参照)、体温(1日内の最高体温)、血圧(1日内の初回測定値)、体重(1日内の初回測定値)、自・他覚症状及び理学的所見。
- 2) 末梢血算: 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)、網状赤血球数(‰)
- 3) 血液生化学等: 総蛋白、アルブミン、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γGTP、CRP、サイトメガロウイルス抗原血症
- 4) CD4陽性細胞数、HIV-RNA定量
- 5) レジメン関連毒性: NCI-CTCAE version 3.0 に従う。

### 9.2.3. 感染症の評価項目に関する追記

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査を含め感染症の診断のための検査を行う。確定診断のために、極力生検組織の病理学的あるいは微生物学的診断を得るよう努力する。サイトメガロウイルス抗原血症検査については生着確認後、移植後100日まで週に1回の割合で検査する。

#### 9.2.4. 移植後造血回復までの期間の評価に関する追記

造血回復に関しては以下の項目を評価する。

- (1) 好中球の最低値
- (2) 移植日を起算日として好中球が最低値となるまでの日数
- (3) 好中球が  $500/\text{mm}^3$  未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球が初めて  $500/\text{mm}^3$  を超えた日までの日数
- (4) 好中球が  $500/\text{mm}^3$  未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球が連続して3ポイント  $500/\text{mm}^3$  を超えた日のうち最初の日までの日数(好中球生着日)
- (5) 血小板が  $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、初めて2万未満となった日までの日数
- (6) 血小板が  $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、
  - (A) 輸血の有無を問わず、血小板数2万以上となった最初の日
  - (B) 過去7日間輸血を要さず、かつ血小板数2万以上となった最初の日。
  - (C) 最後に血小板輸血を行った日
- (7) 血小板  $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として  $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上を確認した最初の日までの日数

\* 好中球数は白血球数と白血球分画の好中球(桿状核球と分葉核球の合計)の割合から算出する。休日などで白血球分画が検査できない場合には、直前の検査可能日の分画を流用して好中球数を計算する。

### 9.3. 長期経過観察期間中(day 101～治療開始後2年)の検査と評価

#### 9.3.1. 月に1回評価する観察項目

- 1) 身体所見: ECOG performance status(付表1参照)、体温(1日内の最高体温)、血圧(1日内の初回測定値)、体重(1日内の初回測定値)、自・他覚症状及び理学的所見。
- 2) 末梢血算: 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)、網状赤血球数(‰)、CD4陽性細胞数
- 3) 血液生化学等: 総蛋白、アルブミン、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ GTP、CRP、HIV-RNA定量

### 9.4. 抗腫瘍効果の評価

#### 9.4.1. サルベージ療法後の評価

サルベージ療法各クール毎に、造影CTおよびMRI等による腫瘍病変の評価を行う。

#### 9.4.2. 自己末梢血幹細胞移植後の評価

原則として、移植後は Day 28 $\pm$ 7、100 $\pm$ 7 に骨髓検査を施行する。以後、さらに Day 365 $\pm$ 14(各26週、38

週、1 年後)にも骨髓検査を行い、造血生着と腫瘍の状態を評価する。

Day28±7、100±7、180±7、270±7、365±7、以後6ヵ月毎にCT／MRIによる腫瘍病変の評価を行う。

## 10. データ収集

### 10.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票
- 2) 治療前症例報告書 — 登録確認後 7 日以内
- 3) 治療経過／治療終了報告書(移植前処置開始日～移植後 100 日まで)
  - Day 100 から 14 日以内
  - Day 100 以内の死亡/中止の場合は死亡/中止後 14 日以内
- 4) 治療後経過観察報告書1(移植後 101 日～移植後 6ヶ月まで)
  - 移植後 6ヶ月(day 180) から 14 日以内
  - 6ヶ月(day 180)以内の死亡/中止後 14 日以内
- 5) 治療後経過観察報告書2(移植後 7ヶ月～治療後 2年)
  - 治療後2年 から 14 日以内
  - 2年以内の死亡/中止後 14 日以内

## 11. 有害事象の報告

重篤な有害事象または予期しない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局／研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任医師の責任において適切に行う。

### 11.1. 報告義務のある有害事象

#### 11.1.1. 緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

☐ プロトコール治療関連死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

☐ 予期されない grade 4 の毒性 (NCI-CTCAE version 3.0)

「8. 予期される有害事象」に記載されていないものが該当する。

☐ 不生育、二次性生育不全

#### 11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

☐ 予期される grade 4 の毒性 (NCI-CTCAE version 3.0)

「8. 予期される有害事象」に重篤な有害事象として記載されているgrade 4の毒性。