

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

目次

0. 概要	5
0.1. シェーマ	5
0.2. 目的	5
0.3. 対象	5
0.4. 推奨サルベージ治療	6
0.4.1. (参考) ESHAP±リツキシマブ (ESHAP±R) 療法	6
0.4.2. 自己末梢血幹細胞採取	6
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	6
0.4.5. HAART 療法	6
0.5. 予定登録数と研究期間	7
0.6. 問い合わせ先	7
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
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	8
2.2.1. HIV関連悪性リンパ腫に対する標準治療	8
2.2.2. 自己末梢血幹細胞移植の位置づけ	8
2.3. 治療計画設定の根拠	8
2.3.1. MEAM を前処置とした自己末梢血幹細胞移植	9
2.4. 試験デザイン	9
2.4.1. エンドポイントの設定根拠	9
2.4.2. 患者集積見込み	9
2.4.3. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠	9
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	9
2.5.1. 予想される利益	9
2.5.2. 予想される危険と不利益	9
2.6. 本試験の意義	9
3. 試験薬剤等	10
3.1. MCNU（前処置療法）	10
3.1.1. 薬剤の特徴	10
3.1.2. 主な有害事象	10
3.1.3. 薬剤投与量設定の根拠	10
3.2. ARAC（前処置療法・サルベージ療法）	11
3.2.1. 薬剤の特徴	11
3.2.2. 主な有害事象	12
3.2.3. 使用上の注意	13
3.3. エトポシド（前処置療法・サルベージ療法）	13
3.3.1. 薬剤の特徴	13
3.3.2. 主な有害事象	14
3.3.3. 使用上の注意	14
3.4. L-PAM（前処置療法）	14
3.4.1. 薬剤の特徴	14
3.4.2. 主な有害事象	15
3.4.3. 使用上の注意	16
4. 本試験で用いる規準・定義	16
4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類	16
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。	16

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

4.2. 病期分類規準	16
悪性リンパ腫の病期	16
病期分類には Ann Arbor 分類 Cotswold 修正案を用いる。	16
4.3. 用語	16
4.3.1. 生着・不生着	16
4.3.2. 悪性リンパ腫効果判定規準	16
5. 患者適格規準	18
5.1. 患者適格規準	18
5.1.1. 仮登録	18
5.1.2. 本登録	18
5.1.3. 仮登録の除外規準	18
5.1.4. 本登録の除外規準	18
6. 登録	20
6.1. 登録の手順	20
6.1.1. 登録に際しての注意事項	20
7. 治療計画と治療変更規準	21
7.1. プロトコール治療	21
7.1.1. 改良 ESHAP+/- リツキシマブ	21
7.1.2. 幹細胞採取	21
7.1.3. 前処置療法	21
7.1.4. 幹細胞の輸注	21
7.1.5. G-CSF 投与方法	21
7.1.6. 放射線療法	21
7.2. 薬剤投与における体重および体表面積の決定	21
7.3. プロトコール治療中止・完了規準	21
7.3.1. プロトコール治療完了の定義	21
7.3.2. プロトコール治療中止の規準	21
7.4. 治療変更規準	22
7.4.1. 治療変更に関する相談	22
7.5. 併用療法・支持療法	22
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	22
7.5.2. HIVコントロールのための併用薬剤について	23
7.5.2.1. 抗HIV療法の組み合わせ	23
7.5.2.2. 日和見感染症の予防について	23
7.5.2.3. 許容される併用薬剤	23
7.5.2.4. 薬剤の副作用	23
8.1. 有害事象の評価	26
8.1.1. レジメン関連毒性	26
8.2. 予期される有害事象	26
8.2.1. サルベージ療法により予期される薬物有害事象	26
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	26
8.2.3. 感染症	27
8.2.4. 重篤な有害事象	27
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	28
9.1. 登録前評価項目	28
9.1.1. サルベージ療法前登録時患者背景	28
9.1.2. 自己末梢血幹細胞移植前登録時患者背景	28
9.2. 治療開始後評価	28
9.2.1. サルベージ療法開始後評価	28
9.2.2. 自己末梢血幹細胞移植後評価	28

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

Day 28 まで週3回評価する安全性評価項目.....	28
Day 29 から day 100 まで週1回評価する安全性評価項目.....	29
9.2.3. 感染症の評価項目に関する追記.....	29
9.2.4. 移植後造血回復までの期間の評価に関する追記.....	29
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.....	29
9.3.1. 月に1回評価する観察項目.....	29
9.4. 抗腫瘍効果の評価.....	30
9.4.1. サルベージ療法後の評価.....	30
9.4.2. 自己末梢血幹細胞移植後の評価.....	30
10. データ収集.....	31
10.1. 記録用紙の種類と提出期限.....	31
11. 有害事象の報告.....	32
11.1. 報告義務のある有害事象.....	32
11.1.1. 緊急報告義務のある有害事象.....	32
11.1.2. 通常報告義務のある有害事象.....	32
11.2. 担当医師の報告義務と報告手順.....	32
11.2.1. 報告.....	32
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務.....	32
11.3.1. 登録停止の必要性の有無の判断.....	32
11.3.2. 倫理審査委員会への報告.....	32
11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討.....	32
12. 効果判定とエンドポイントの定義.....	33
12.1. 効果判定.....	33
12.2. 解析対象集団の定義.....	33
12.2.1. 全登録例.....	33
12.2.2. 適格例.....	33
12.2.3. 全治療例.....	33
12.3. エンドポイントの定義.....	33
12.3.1. 移植後2年の全生存率および無増悪生存率.....	33
13. 統計的事項.....	35
13.1. 予定症例数.....	35
13.2. 登録期間・追跡期間.....	35
13.3. 試験の早期中止.....	35
13.3.1. 試験の一時中止規程.....	35
13.3.2. 試験の中止または変更の決定.....	35
13.4. 最終解析.....	35
14. 倫理的事項.....	36
14.1. 患者およびドナーの保護.....	36
14.2. インフォームド・コンセント.....	36
14.2.1. 患者への説明.....	36
14.2.2. 同意の取得.....	36
14.3. プライバシーの保護と患者識別.....	37
14.4. プロトコルの遵守.....	37
14.5. 施設の倫理審査委員会 (機関審査委員会) の承認.....	37
14.6. プロトコルの内容変更について.....	37
15. モニタリングと監査、記録等の保管.....	38
15.1. 定期モニタリング.....	38

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

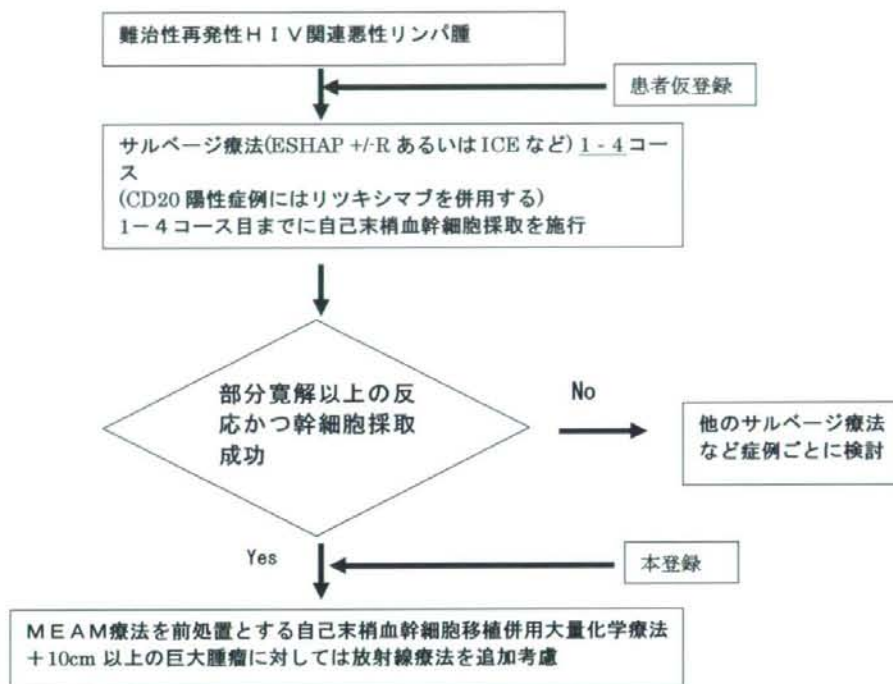
15.1.1. モニタリングの項目.....	38
15.1.2. 有害事象の許容範囲.....	38
15.1.3. プロトコル逸脱・違反.....	38
15.2. 記録等の保管.....	39
17. 研究組織.....	40
17.1. 研究代表者.....	40
17.2. 研究事務局.....	40
17.7. プロトコル作成委員.....	40
17.8. 効果安全評価委員.....	40
18. 研究結果の発表.....	41
19. 参考文献.....	41
20. 付表.....	41
付表1. ECOG PERFORMANCE STATUS.....	41
付表2. 前処置により予期される毒性.....	42

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を評価する。ESHAP±リツキシマブあるいはICE±リツキシマブなどのサルベージ療法によって、部分寛解以上の治療効果が得られ、且つ十分なCD34陽性細胞数を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を期待する。

0.3. 対象

仮登録

以下を全て満たすもの

- (1) HIV陽性患者であること。
- (2) 年齢:15歳以上、60歳未満
- (3) 初回治療に不応性あるいは再発HIV関連リンパ腫
- (4) 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

本登録

- (5) 本登録時点で年齢60歳未満
- (6) 本登録の時点で ECOG performance status score 0 から2であること。
- (7) HAARTによりHIVウイルスのコントロールが可能であること
- (8) 本登録の時点で活動性中枢神経病変を持たないこと

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

- (9) CD34陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取保存できていること
- (10) 活動性の日和見感染症を持たないこと
- (11) 化学療法感受性を持ち、且つ完全寛解または部分寛解に到達していること

0.4. 推奨サルベージ治療

0.4.1. (参考) ESHAP±リツキシマブ (ESHAP±R) 療法

エトポシド 60mg/m² div for 2 hours day 1-4
 メチルブレドニゾロン 500mg div for 30 min day 1-5
 カルボプラチン 100 mg/m² cont. div day 1-4 (またはシスプラチン 25mg/m² div day 1-4)
 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

(参考) ICE±リツキシマブ (ICEまたはRICE) 療法

エトポシド 100mg/m² iv bolus day 3-5
 カルボプラチン 5x(25+Clcr) 最大 800mg div day 4
 イホマイド 5000mg/m²+mesna5000mg/m² cont.div 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

0.4.2. 自己末梢血幹細胞採取

上記、サルベージ療法の 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

サルベージ療法 1-4 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。
 Day 5 から生着まで原則として G-CSF 投与を行う。

0.4.4. 放射線療法

本治療開始前の評価にて長径 10cm 以上の巨大腫瘍を伴う症例に対しては、移植後に放射線照射を可とする。

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 (APV) +エビビル (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。

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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:研究事務局、効果安全評価委員会

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

1. 目的

難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を評価する。ESHAP±リツキシマブあるいはICE±リツキシマブなどのサルベージ療法によって、部分寛解以上の治療効果が得られ、且つ十分なCD34陽性細胞数を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を期待する。

主要評価項目 (primary endpoint)

移植後100日の生着かつ生存を主要評価項目とする

副次的評価項目 (secondary endpoint)

移植後1年生存および2年生存、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悪性リンパ腫を合併したものとす。

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。また初回治療におけるリツキシマブの有効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、通常の化学療法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

非HIV関連の難治性再発性悪性リンパ腫に対する自己造血幹細胞移植の妥当性についてはParma study (1) 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。一方、HIV関連悪性リンパ腫の再発例および初回治療不応例は、従来、極めて予後不良とされていた。しかし2003年イタリアのReらは難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対してBEAMレジメンを移植前処置にもちいた自己末梢血幹細胞移植を行い2年生存約40%を報告した(2)。その後、AIDS malignancy consortium 020 studyではbusulfan-cyclophosphamideを用いて2年生存65%(3)、E BMTではBEAMを用いて3年生存61%をそれぞれ報告している(4)。再発・難治性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植は、長期生存を可能にする有効な治療法として妥当と考えられる。

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

2.3.1. 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。そのためBCNUをMCNUに置換したMEAM療法がもちいられることが多い。国立国際医療センターでの非HIV関連悪性リンパ腫を対象とした後方視的解析ではその治療効果と治療関連毒性についてほぼBEAM療法と同等であった(川畑、萩原、第28回日本造血細胞移植学会総会)(5)。また、川畑、萩原らはMEAM療法を3例の再発および初回治療不応のHIV関連悪性リンパ腫に対して自己末梢血幹細胞移植を実施し完全寛解と長期生存を得ている。治療関連非血液毒性は悪心嘔吐と軽度から中等度の下痢のみであった(6)。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。

2.4. 試験デザイン

本試験は、難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性・有効性を検証する多施設共同臨床第II相試験である。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の第一の目的は難治性再発性HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性の確認である。そのため主要評価項目(primary endpoint)は移植後100日の生存とする。副次的評価項目(secondary endpoint)としては(1)1年および2年生存率(2)治療関連毒性(3)寛解率(4)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

永井らの行った全国調査では、回答のあった349施設中143施設(41%)でHIV関連悪性リンパ腫を経験しており(7)、年間発症数は20-30例と思われる。そのうち4割が治療抵抗あるいは再発すると想定すると年間5-10例の登録は可能と思われる。

2.4.4. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠

HIV関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植に関する報告では治療関連死亡はほとんどなく、一般的な非HIV関連悪性リンパ腫に対する移植とほぼ同等の10%程度と推定される。よって期待される移植後100日の生存率は90%と考えられ、閾値生存率を70%、power0.8、alpha0.05の条件で算出されるn数は17例である。脱落が2割と想定して20例を目標本登録症例数とする。

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-PAMI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っており、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。

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

3. 試験薬剤等

3.1. MCNU

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 プロセッ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

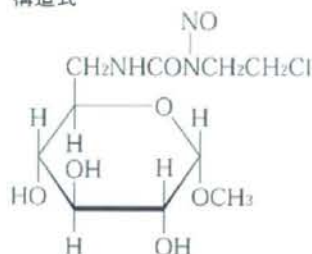
分子式

$C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

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 (8)。(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 (5)。(第 28 回日本造血細胞移植学会総会報告)

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

3.2. AraC

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す。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 (1H) -one

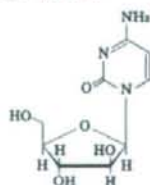
化学名

C₉H₁₃N₃O₅

分子量

243.22

化学構造式



融点

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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 0.1 mol/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くあらわれるので、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) シタラビン症候群 (頻度不明)

シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、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) 肝腫痛 (頻度不明)

肝腫痛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。

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 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

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(HeLaS₂)の細胞周期進行はエトポシドの1時間接触では $30\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で、また48時間接触では $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 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

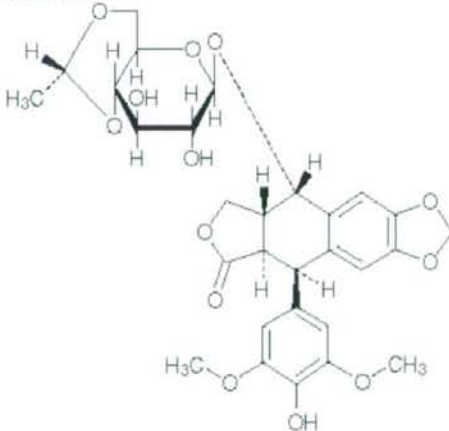
分子式:

C₂₉H₃₂O₁₃

分子量:

588.56

構造式:



資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

(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、頻り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、そのコネクタ一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。

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

(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

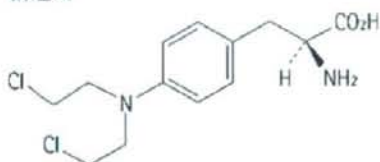
分子式

 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$

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

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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。

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 /mm³ 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 /mm³ 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 /mm³ 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 /mm³ 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、

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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 >1.0cm かつ ≤1.5cm 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

③標的病変の SPD が 75% 以上縮小

④骨髄浸潤は不確定 (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

骨髄浸潤の有無 (陽性/陰性/不確定) は問わない (検査未施行可)。

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

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

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%以上の増大なし	増大なし	増悪なし	増大なし	問わない
	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。

5.1.1. 仮登録

以下を全て満たすもの

- (1) HIV 陽性患者であること。
- (2) 年齢: 15 歳以上、60 歳未満
- (3) 初回治療に不応性あるいは再発 HIV 関連リンパ腫
- (4) 本試験についての説明を受け、本人より文書で同意が得られている者

5.1.2. 本登録

- (5) 本登録時点で年齢 60 歳未満
- (6) 本登録の時点で ECOG performance status score 0 から 2 であること。
- (7) HAART により HIV ウイルスのコントロールが可能であること
- (8) 本登録の時点で活動性中枢神経病変を持たないこと
- (9) CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上採取保存できていること
- (10) 活動性のある日和見感染症を持たないこと
- (11) 化学療法感受性を持ち、且つ完全寛解または部分寛解に到達していること
- (12) 自己末梢血幹細胞移植についての十分な説明を受け、本人より文書で同意が得られている者。

5.1.3. 仮登録の除外規準

- (1) 文書による同意が得られないもの
- (2) 15 歳未満 60 歳以上

5.1.4. 本登録の除外基準

- (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 60mmHg 未満あるいは酸素飽和度 95% 未満

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

- (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) 抗生剤等でコントロール不良な活動性のある日和見感染症を合併しているもの
- (3) HAARTに抵抗性があり、HIVウイルスのコントロールができないもの
- (4) 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合併例
- (5) コントロール不良な高血圧を合併している
- (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
- (8) 精神疾患等にて自らの意思を明確に伝えることができないもの

資料

Salvage therapy followed by Auto-SCT for relapsed HIV-lymphoma

6. 登録

6.1. 登録の手順

6.1.1. 仮登録

HIV関連悪性リンパ腫で初回治療不応例あるいは再発例で適格基準を満たした患者に対して各施設の判断によりサルベージ療法を施行し、原則として治療開始前あるいは治療開始後14日以内に研究事務局へ仮登録文書を郵送あるいはFAXにて送付する。

事務局は、仮登録に対して登録番号を発行し、以後のデータ管理に用いる。

6.1.2.

仮登録を行った症例で、本登録に必要な基準を満たした場合には、本登録を行う。本登録は移植前処置開始10日前までに行う。事務局は適格性の判定手続きを行い、参加施設へ判定結果を通知する。

患者登録の連絡先

永井 宏和
 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
 〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1
 Phone:052-951-1111
 E-mail: nagaih@nnh.hosp.go.jp
 事務局
 特定非営利活動法人臨床研究支援機構 NPO-OSCR
 Phone&Fax:052-961-6363
 E-mail:office@oscr.jp

患者適格規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
 Phone: 03-3202-7181 内線: 5274
 FAX: 03-3207-1038
 E-mail: shagiwar@imcj.hosp.go.jp

6.1.1. 登録に際しての注意事項

プロトコール治療開始後の本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。