

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

8.2.2. 感染症.....	28
8.2.3. 重篤な有害事象.....	29
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	30
9.1. 登録前評価項目.....	30
9.1.1. 仮登録時患者背景.....	30
9.1.2. 本登録時患者背景.....	30
9.2. 治療開始後評価.....	31
9.2.1. サルベージ療法施行後評価.....	31
9.2.2. 自己末梢血幹細胞移植後評価.....	31
9.2.3. 感染症の評価項目に関する追記.....	31
9.2.4. 移植後造血回復までの期間の評価に関する追記.....	31
9.3. 長期経過観察期間中(DAY101～治療開始後2年)の検査と評価.....	32
9.3.1. 月に1回評価する観察項目.....	32
9.4. 抗腫瘍効果の評価.....	32
9.4.1. サルベージ療法後の評価.....	32
9.4.2. 自己末梢血幹細胞移植後の評価.....	32
10. データ収集.....	33
10.1. 記録用紙の種類と提出期限.....	33
11. 有害事象の報告.....	34
11.1. 報告義務のある有害事象.....	34
11.1.1. 緊急報告義務のある有害事象.....	34
11.1.2. 通常報告義務のある有害事象.....	34
11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	34
11.2.1. 緊急報告.....	34
11.2.2. 通常報告.....	34
11.3. 研究代表者/研究事務局の債務.....	35
11.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断.....	35
11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告.....	35
11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討.....	35
11.4. 効果・安全性評価委員会での検討.....	35
12. 効果判定とエンドポイントの定義.....	36
12.1. 効果判定.....	36
12.2. 解析対象集団の定義.....	36
12.2.1. 全登録例.....	36
12.2.2. 全適格例.....	36
12.2.3. 全治療例.....	36
12.3. エンドポイントの定義.....	36
12.3.1. 移植後100日の生存かつ生着.....	36
12.3.2. 生存率.....	36
12.3.3. 寛解率.....	37
12.3.4. 治療関連毒性.....	37
12.3.5. CD4陽性細胞数、HIV-RNA量の推移.....	37
13. 統計的事項.....	38
13.1. 予定症例数.....	38
13.2. 登録期間・追跡期間.....	38
13.3. 試験の早期中止.....	38

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

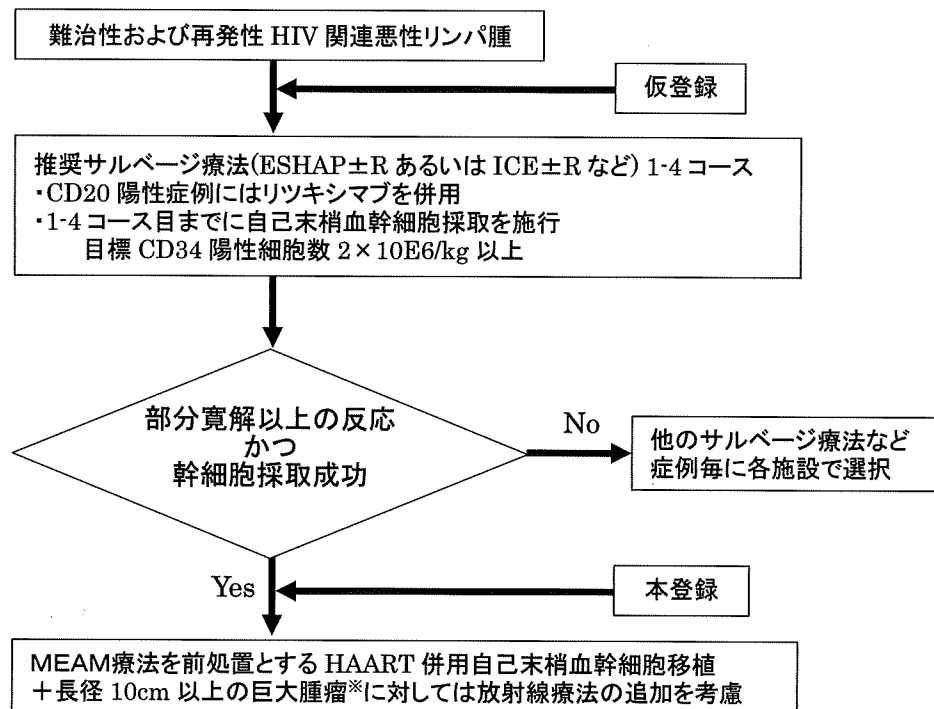
13.3.1. 試験の一時中止基準	38
13.3.2. 試験の中止または変更の決定	38
13.4. 最終解析	38
14. 倫理的事項	39
14.1. 患者の保護	39
14.2. インフォームド・コンセント	39
14.2.1. 患者への説明	39
14.2.2. 同意の取得	40
14.3. プライバシーの保護と患者識別	40
14.4. プロトコルの遵守	40
14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	40
14.6. プロトコルの内容変更について	40
14.6.1. プロトコルの内容変更の区分	40
14.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認	41
14.7. 健康被害に関する補償	41
15. モニタリングと監査、記録等の保管	42
15.1. 定期モニタリング	42
15.1.1. モニタリングの項目	42
15.1.2. 有害事象の許容範囲	42
15.1.3. プロトコル逸脱・違反	42
15.2. 記録等の保管	42
16. 特記事項	44
16.1. 病理診断に関するレビューシステム	44
16.2. 病理判定委員	44
17. 研究組織	45
17.1. 研究代表者	45
17.2. 研究事務局	45
17.3. プロトコル作成委員	45
17.4. モニタリング委員	45
17.5. 参加施設および担当者	45
17.6. 効果安全性評価委員	45
17.7. データセンター	46
17.8. 統計解析担当者	46
17.9. 研究資金の拠出先	46
17.10. 利益相反	46
18. 研究結果の発表	47
19. 参考文献	48
20. 付表	49
21. 略語集	52

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

0. 概要

0.1. シェーマ



*長径 10cm 以上の巨大腫瘍:サルベージ療法開始前の評価

0.2. 目的

難治性および再発性 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。本試験は MEAM 療法を前処置とする HAART 併用自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を評価するための多施設共同臨床第 II 相試験である。

主要評価項目 (primary endpoint)

移植後 100 日において生着を認め、且つ生存している症例の割合

副次的評価項目 (secondary endpoint)

- (1) 1 年および 2 年全生存率
- (2) 無増悪生存率
- (3) 無イベント生存率
- (4) 治療関連毒性
- (5) 寛解率
- (6) CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 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。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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) 仮登録時年齢: 20 歳以上、65 歳以下
- (3) 難治例(初回治療で CR あるいは CRu に到達しなかった PR、SD、PD の症例)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 65 歳以下
- (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 感染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(細胞診で明らかなリンパ腫細胞陽性、あるいは造影 MRI でエンハンスされる中枢神経実質病変¹¹⁾)を持たないこと
- (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 CR、CRu、PR 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、本人より文書同意が得られている者

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 $60\text{mg}/\text{m}^2$ div for 2 hours day1-4

メチルプレドニゾロン 500mg div for 30 min day1-5

カルボプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ cont. div day1-4(またはシスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2$ div day1-4)

AraC $2\text{g}/\text{m}^2$ div for 3 hours day 5

(CD20 陽性症例にはリツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ div day 1 を併用する)

原則 3 週間ごとに 1-4 コース施行

(参考) ICE±リツキシマブ(ICE または RICE)療法

エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ iv bolus day3-5

カルボプラチン $5 \times (25+\text{Cler})$ 最大 800mg div day4

イホスファミド $5000\text{mg}/\text{m}^2 + \text{mesna} 5000\text{mg}/\text{m}^2$ cont. div day5

(CD20 陽性症例にはリツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ div day 1 を併用する)

原則 3 週間ごとに 1-4 コース施行

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

0.5. 本試験治療

0.5.1. 自己末梢血幹細胞採取

サルベージ療法中に G-CSF を用いて自己末梢血幹細胞採取を行う。末梢血幹細胞は、CD34 陽性細胞数 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取する。尚、上記（「0.4. 推奨サルベージ治療」）を採用する場合は、1-4 コース目に G-CSF を用いて自己末梢血幹細胞採取を行うことが望ましい。

0.5.2. MEAM 療法を前処置に用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は、本登録適格・除外基準を確認した上で本登録を行い、速やかに自己末梢血幹細胞移植に進む。

メトトレキサート 15mg+プレドニゾンナトリウム 20mg IT day-8

MCNU 300mg/m² div for 1hour day -6、

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

AraC 200mg/m² for 3hours day -5 から 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。

注:サルベージ療法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可とする。

0.5.3. 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 (HAART) を行う。

第一選択としてはラミブジン(3TC)+アバカビル(ABC)+ホスアンプレナビル(FPV)またはラルテグラビル(RAL)を使用すること。AZT の使用は禁忌(逸脱として取扱う)とするが、施設判断でその他の薬剤を使用することは許容される。

*副作用などで FPV が使用できない場合、他剤への変更可能とする。

*HBV 混合感染例では、ABC に代えてテノホビル (TDF) の使用を考慮する。

サルベージ療法開始後、速やかに HAART を開始する。治療関連毒性などにより開始が遅延する場合も MEAM 療法開始前には HAART が開始されていることとする。また、粘膜障害・消化管障害などによる服用不能な状態に陥った際には、すべての抗 HIV 薬を同時に中断する。服用再開可能であれば可及的速やかに再開する。

0.6. 予定登録数と研究期間

目標登録数 18 例

研究期間 6 年(症例蓄積 4 年+追跡調査 2 年) 本プロトコル承認後～2015 年 3 月 31 日まで

0.7. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準、有害事象報告等、臨床的判断を要するもの:研究代表者

登録手順等、CRF 等:データセンター

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

1. 目的

難治性および再発性 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推奨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 日において生着を認め、且つ全生存率を主要評価項目とする

副次的評価項目 (secondary endpoint)

(1)1年および2年全生存率、(2)無増悪生存率、(3)無イベント生存率、(4)治療関連毒性、(5)寛解率、(6)CD4陽性細胞数、HIV-RNA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。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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 関連の悪性腫瘍が増加しており、特に HIV 関連悪性リンパ腫は予後不良であり、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難治性および再発性悪性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、非 HIV 関連リンパ腫と同様に CHOP 療法や、腫瘍の薬剤耐性を克服するために抗腫瘍剤の持続点滴を主体とする CDE 療法および EPOCH 療法などが試みられている。しかし、いまだレジメンの比較試験は行われておらず優劣は不明である。我々は、本研究とは別に HIV 関連非ホジキンリンパ腫の初発例に対する1stラインの標準治療を開発する目的で R-CHOP 療法を用いた臨床第Ⅱ相試験を予定している。ホジキンリンパ腫に関しては、AIDS 指標疾患ではなく発症数も少ないが近年増加傾向にある。標準療法は ABVD 療法や CMOPP 療法であるが、HIV 関連ホジキンリンパ腫の標準療法は確立されていないため今後の課題である。

また、再発または初回治療に不応の場合、HIV 関連悪性リンパ腫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ため、有効な 2nd ラインの治療法の開発が望まれている。

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。ホジキンリンパ腫に関しても再発例は予後不良と考えられ、非ホジキンリンパ腫と同様な自己末梢血幹細胞移植の適応になり、治療効果と治療関連毒性はほぼ同等と考えられている。

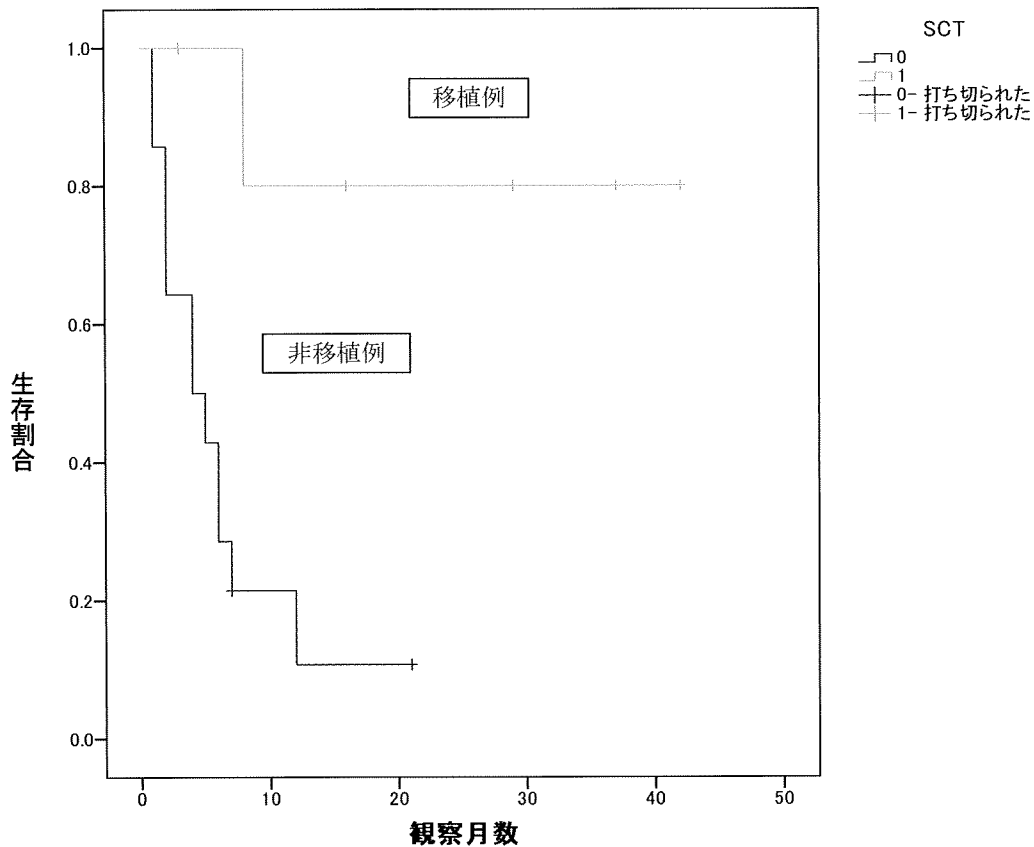
HIV 関連悪性リンパ腫の初回治療不応例および再発例に対する自己末梢血幹細胞移植は、2.3.治療計画設定の根拠に述べるように欧米での先行研究にて有用性が示されつつある。

2.3. 治療計画設定の根拠

非 HIV 関連の難治性および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 study¹⁾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 らは難治性および再発性 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 Intent to treat の解析で 2 年生存率 40% を報告し²⁾。その後、AIDS malignancy consortium 020 study では busulfan-cyclophosphamide を用いて 2 年生存 65%³⁾、EBMT 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

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma



図は国立国際医療センターにおける再発・難治性 HIV 関連リンパ腫 20 例中、移植を施行しなかった 14 例と移植を施行した 6 例との比較である。移植非施行例の推定平均生存期間は 6.4 か月であった。

再発・難治性 HIV 関連リンパ腫に対する我が国における標準療法を確立するためには、多施設共同臨床試験を実施する必要がある。

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 が認可されていない。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 関連悪性リンパ腫と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 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 MEAM 療法を前処置に用いる HAART 併用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⁶⁾。国立国際医療センター血液内科では 2009 年 6 月までに更に 3 例の同療法を用いた HAART 併用自己末梢血幹細胞移植を実施した。計 6 例の治療関連毒性は、Grade3 の肝機能障害 1 例、発熱性好中球減少 2 例、下痢 2 例、食思不振 2 例、嘔吐 1 例であった。いずれも生着とほぼ同時に回復した。6 例中 1 例は移植後早期に原疾患の増悪により死亡したが、他の 5 例は無再発生存を維持している。これらの検討から HAART を併用した MEAM 療法は HIV 感染患者に対しても毒性は許容できる範囲であると思われる。HAART については骨髄毒性や化学療法剤との相互作用に留意して骨髄抑制の強い AZT やリトナビルのように CYP3A4 阻害剤を除いた薬剤の組み合わせにより、特に副作用の増強等は認めなかった。

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 を前処置として用いた自己末梢血幹細胞移植を行う。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

2.4. 試験デザイン

本試験は、難治性および再発性 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および再発性 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 日の生着かつ全生存率とする。

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-RNA 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。

2.4.2. 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。1998 年から 2009 年までの国立国際医療センターでの 56 例の HIV 関連リンパ腫の経験では完全寛解率 47%であったことから、少なくとも 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。

2.4.3. 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、非再発死亡率は一般的な非 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。疾患の増悪・再発による死亡を 10%と推定すると期待される移植後 100 日の生存率は 80%と考えられる。国立国際医療センターにおける後方視的解析によって求められた難治性・再発例における移植を用いないサルベージ療法での 4 か月生存は 50%であった。そこで閾値生存率を 50%、期待生存率 80%、 α 0.05 (片側)、power 0.8 の条件で、二項分布に基づく必要適格例数は 15 例となるため、約 20%の不適格例を見込んで予定登録数は 18 例とする。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

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、長期生存が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 60%の全生存が期待できる²⁾³⁾⁴⁾。

2.5.2. 予想される不利益

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。死亡の原因は主に粘膜障害と消化管障害に続いて起きる重篤な感染症あるいは重篤な肝障害、腎障害、肺障害などが挙げられる。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および再発性 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

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

3. 本実施計画書に記載されている薬剤の特徴及び副作用

3.1. 前処置療法

3.1.1. MCNU

【薬剤の特徴】

(1) 作用機序

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) 基本情報

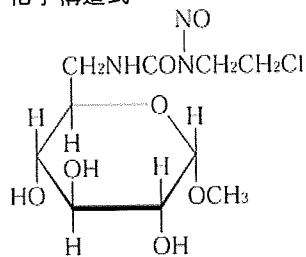
一般名: ラニムスチン、Ranimustine (JAN)

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

化学構造式



(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。

【主な有害事象】

(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。

【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)

3.1.2. AraC

【薬剤の特徴】

(1) 作用機序

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球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

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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。

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。Ara-U は、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。また、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。また、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。

(2) 基本情報

一般名:シタラビン(Cytarabine) (JAN)

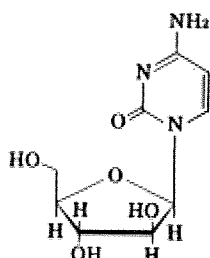
慣用名:シトシンアラビノシド(Cytosine arabinoside)

化学名:4-Amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2 (1H) -one

分子式:C₉H₁₃N₃O₅

分子量:243.22

化学構造式



(3) 性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

【主な有害事象】

(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)

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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) 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑(頻度不明)

急性膵炎、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。

【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ので、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。

3.1.3. エトポシド

【薬剤の特徴】

(1) 作用機序

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) 基本情報

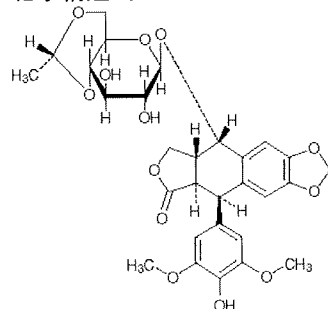
一般名: エトポシド (Etoposide)

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

化学構造式:



資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

(3) 性状:

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。

【主な有害事象】

(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。

【使用上の注意】

(1) 調製方法:

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。

3.1.4. L-PAM

【薬剤の特徴】

(1) 作用機序

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) 基本情報

一般名 :メルファラン(Melphalan)

化学名 :4-Bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine

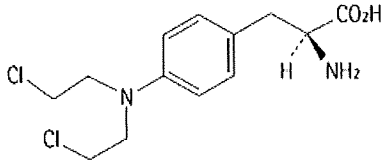
分子式 :C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

分子量 : 305.20

化学構造式



(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。

【主な有害事象】

(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われ、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。

【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。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

(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。

3.1.5. メトトレキサート

【薬剤の特徴】

(1) 作用機序

メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase (DHFR)の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。

(2) 基本情報

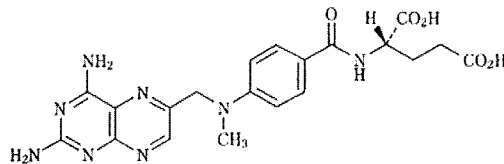
一般名：メトトレキサート (methotrexate)

化学名：*N-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)(methyl)amino]benzoyl]-L-glutamic acid

分子式：C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量：454.44

化学構造式：



(3) 性状

黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。本品は光によって徐々に変化する。

【主な有害事象】

(1) ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状(冷感、呼吸困難、血圧低下等)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。

(2) 骨髄抑制 (頻度不明)

汎血球減少、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等)があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血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患者の状態を十分に観察し、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。

(3) 感染症 (頻度不明)

呼吸不全にいたるような肺炎(カリニ肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(4) 劇症肝炎、肝不全 (いずれも頻度不明)

劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化・硬変等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、頻回に肝機能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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(5) 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー (いずれも頻度不明)

急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 間質性肺炎、肺線維症 (いずれも頻度不明)

間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(7) 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)

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)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎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) 出血性腸炎、壊死性腸炎

出血性腸炎(5%未満)、壊死性腸炎(頻度不明)

出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎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。

(9) 膵炎(頻度不明)

膵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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 骨粗鬆症(頻度不明)

骨粗鬆症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、骨塩量減少等の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) 痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡

痙攣(5%未満)、片麻痺(5%未満)、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡(痙攣、片麻痺以外はいずれも頻度不明)

痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡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。

【使用上の注意】

調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄する。なお、調製にあたっては細菌汚染に注意する。

3.2. 日和見感染症予防薬

3.2.1. ST 合剤

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。

3.2.2. 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。

3.2.3. イトラコナゾール

国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、125 例中 44 例(35.2%)に認められた。その主なものは軟便 14 件(11.2%)、下痢 10 件(8.0%)、悪心 6 件(4.8%)であった。

3.2.4. フルコナゾール

開発時及び承認後 6 年間(平成元年 3 月 31 日～平成 7 年 3 月 30 日)の調査(再審査終了時)において、989 例中 63 例(6.37%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、嘔気(0.30%)、下痢(0.30%)、発疹(0.20%)、頭痛(0.20%)、浮腫(0.20%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、GPT 上昇(1.52%)、GOT 上昇(1.21%)、Al-P 上昇(1.01%)等であった。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

3.2.5. レボフロキサシン

承認前の調査 3,649 例中報告された副作用は 2.8% (101 例) で、主な副作用は下痢・軟便、胃・腹部不快感、嘔気・悪心等の消化器症状 1.9% (68 例)、発疹等の過敏症状 0.4% (15 例)、頭痛・頭重感、不眠等の精神神経系症状 0.5% (19 例) であった。承認後における使用成績調査 (3 年間) 16,117 例中報告された副作用は 1.3% (203 例) で、主な副作用は下痢、腹部不快感等の消化器症状 0.6% (95 例)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能異常 0.2% (40 例) であった。

3.2.6. シプロフロキサシン

承認時及び使用成績調査での調査症例 17,359 例中 498 例 (2.87%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は、発疹 34 件 (0.20%)、胃不快感 36 件 (0.21%)、下痢 27 件 (0.16%)、嘔気 27 件 (0.16%)、食欲不振 25 件 (0.14%) 等であった。

3.2.7. 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 (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。

3.2.8. 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。

3.2.9. イソニアジド

自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。重大な副作用は、劇症肝炎等の重篤な肝障害、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)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、SLE 様症状、間質性肺炎、腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、無顆粒球症、血小板減少、痙攣、視神経炎、視神経萎縮、末梢神経炎などがある。

3.3. 抗 HIV 薬

3.3.1. ホスアンブレナビル (FPV)

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。

3.3.2. ラミブジン (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。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

3.3.3. アバカビル (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、アバカビルによる過敏症が疑われたときにはアバカビルの中止を考慮する。

3.3.4. ラルテグラビル (RAL)

治療経験患者を対象にした 3 つの臨床試験において、本剤(400mg 1 日 2 回)と最適基礎療法の併用投与群(507 例)の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、下痢(4%)、悪心(2.2%)、頭痛(2.4%)、後天性リポistroフィー(2.0%)であった。治療未経験患者を対象にした二重盲検試験(STARTMRK)において、本剤(400mg 1 日 2 回)とエムトリシタビン及び テノホビルの併用投与群(281 例)の 2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、悪心(3.2%)、頭痛(4.3%)、不眠症(3.6%)であった。

重大な副作用は、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、腎不全(0.3%)、肝炎(0.3%)、胃炎(0.1%)、陰部ヘルペス(0.1%)であった。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

4. 本試験で用いる基準・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 分類第 4 版に準拠する。

4.2. 病期分類基準

悪性リンパ腫の病期分類には AJCC manual 第 6 版(JCOG-LSG 悪性リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第 1 版 2003 に掲載)を用いる。これは、Ann Arbor 分類 1971 を基礎とした Cotswolds 修正案(1983)をさらに改変したものである。

病期 I	単独リンパ節領域の病変 (I); またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (I E)
病期 II	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II); または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変は有ってもなくてもよい (II E)。病変のある領域の数は下付きで、例えば II ₃ のように表してもよい。
病期 III	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III)、それは更に隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (III E)、または脾臓病変を伴ったり (III S)、あるいはその両者 (III E、S) を伴ってもよい。
病期 IV	1 つ以上のリンパ外臓器の瀰漫性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない; または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせもつ場合。肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。

A および B 分類(症状): 各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、1 つも該当しないものを A、1 つ以上に該当するものを B のいずれかに分類する。

発熱: 38.0℃以上の理由不明の発熱。
盗汗: 寝具(マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない)を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗。
体重減少: 診断前の 6 ヶ月内に通常体重の 10 % を超す理由不明の体重減少。

4.2.1. 臓器浸潤の定義

- * リンパ節病変は、(a)臨床的なリンパ節腫大で、他の病理が無理なく除外できるもの(疑わしいリンパ節があり、その病変の有無により治療方針に影響がある場合は必ず生検されなければならない)および、(b)単純放射線写真、CT、またはリンパ管造影で見つかる腫大、によって証明される。1.5 cm より大きいリンパ節は異常とみなされる。
- * 脾臓病変は、以下のいずれかに該当する場合のみとし、いずれも膿胞性や血管性ではない腫大であることを画像的に確認することを要する。画像的に腫大しているだけというのは不適切である。
 - ・ はっきりと触知される脾腫のみによるもの。
 - ・ 触診では触れたり触れなかったりとはっきりしない脾腫で、画像診断(超音波または CT)で確認されたもの。(画像的に腫大しているだけというのは含めない。)
 - ・ 画像的に多発性の巣状欠損像により証明されるもの。
- * 肝臓病変は、以下のいずれかに該当する場合とする。臨床的な腫大のみでは、不十分である。
 - ・ 画像的に膿胞性や血管性ではない多発性の巣状欠損像により証明されているもの。
 - ・ 画像診断がはっきりせず肝機能検査異常がある患者では、肝生検にて確認された場合。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

- 肝生検は肝機能検査異常がある患者や画像診断がはっきりしない場合にのみ施行することとする。
- * 肺病変は、感染症などの他疾患の可能性がある原因がなく、放射線画像診断で実質性病変であるという証拠により証明される。肺生検は、曖昧な症例をはっきりさせるために行ってもよい。
 - * 骨病変は適切な画像検査を用いて証明される。
 - * 中枢神経系の病変は、以下のいずれかに該当するものとする。
 - ・ 脊髄の髄内性陰影あるいは脊髄や髄膜の病変で、それらは臨床病歴または放射線単純撮影像、脳脊髄液検査、脊髄造影、CT、MRIによる所見(脊髄の硬膜外陰影は骨転移または播種性病変からの進展病変である軟部組織病変の結果としてあり得るため、慎重な評価を要する。)に基づいて診断され得るもの。
 - ・ 頭蓋内病変(発病時に臨床的に診断されるのは稀)、によって証明されるもの。
 - * 骨髄病変は、穿刺吸引と骨髄生検のワンセットで評価するのが望ましいが、本試験においては骨髄穿刺または骨髄生検のいずれか単独で行ってもよいものとする。骨髄、末梢血液中の病変については目視のほかフローサイトメトリーの kappa, lambda の軽鎖のクロナリティによる検査により証明される。

生検または手術により消失した病変も、病期診断上は病変存在部位とするが測定可能病変とはしない。

4.2.2. バルキー病変

Cotswolds meeting の基準に基づき、以下のいずれかを満たす病変をバルキー病変とする。

- 1) CTにて最大径 10 cm 以上の腫瘍性病変(但し、脾腫はバルキー病変としない。)
- 2) 胸部単純 X 線正面写真にて、腫瘍の最大幅が、第 5・6 胸椎レベルにおける胸郭内横径の 3 分の 1 以上の縦隔腫瘍

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、好中球数が最低値となった後、3ポイント連続して 500/μl 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は生着を確認した検査日の初日と定義する。また、移植後 day28 までに 3ポイント連続して好中球数 500/μl 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/μl 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/μl 未満となった場合を「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基準

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基準」に準じた以下の基準に従って行う。

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。本試験では治療効果判定は CT・MRI で行い PET は用いないこととするが、PET 施行可能施設では参考データとして記録する。

判定日は、判定に用いた検査の中で最後に実施した検査日とする。

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