

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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
- 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

骨髄浸潤の有無(陽性/陰性/不確定)は問わない(検査未施行も可)。

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

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

4.3.3. HAARTにより HIV 感染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-RNA量が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を開始していないか、中断中であってもHAARTの開始、再開によりHIV-RNA量の減少が見込まれていること。

4.3.4. 活動性の日和見感染症を合併していないこと

非ホジキンリンパ腫と限局性カポジ肉腫は除く、重篤なエイズ指標疾患(ニューモシチス肺炎、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。

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。またカンジダ食道炎のように治療が容易なもの、および細菌感染やウイルス感染で治療により治癒あるいは軽快し非活動性の場合も合併しても除外基準にはあてはまらない。

【厚生労働省規定の23疾患】

指標疾患 (Indicator Disease)

A. 真菌症

1. カンジダ症(食道、気管、気管支、肺)
2. クリプトコッカス症(肺以外)
3. コクシジオイデス症
 - (1)全身に播種したもの
 - (2)肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
4. ヒストプラズマ症
 - (1)全身に播種したもの
 - (2)肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
5. ニューモシチス肺炎

(注)P. carinii の分類名が P. jiroveci に変更になった

B. 原虫症

6. トキソプラズマ脳症(生後1か月以後)
7. クリプトスポリジウム症(1か月以上続く下痢を伴ったもの)
8. イソスポラ症(1か月以上続く下痢を伴ったもの)

C. 細菌感染症

9. 化膿性細菌感染症(13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)
 - (1)敗血症
 - (2)肺炎
 - (3)髄膜炎
 - (4)骨関節炎
 - (5)中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍
10. サルモネラ菌血症(再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)
11. 活動性結核(肺結核又は肺外結核)^(※)
12. 非結核性抗酸菌症
 - (1)全身に播種したもの
 - (2)肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの
- D. ウイルス感染症
13. サイトメガロウイルス感染症(生後1か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)
14. 単純ヘルペスウイルス感染症
 - (1)1か月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの
 - (2)生後1か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの
15. 進行性多巣性白質脳症

E. 腫瘍

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

16. カポジ肉腫
 17. 原発性脳リンパ腫
 18. 非ホジキンリンパ腫 (LSG 分類により、(1)大細胞型(免疫芽球型)、(2)Burkitt 型)
 19. 浸潤性子宮頸癌
- F. その他
20. 反復性肺炎
 21. リンパ性間質性肺炎／肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13 歳未満)
 22. HIV 脳症 (認知症又は亜急性脳炎)
 23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱又はスリム病)

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

5. 患者選択基準

5.1. 患者選択基準

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難反応のもの、あるいは再発例とする。本試験では、初回治療で CR または CRu に到達できなかった症例、あるいは再発の患者について仮登録を行い、移植適応を確認できた症例について本登録を行う。本試験への参加者は、仮登録の際にサルベージ療法から始まる一連の幹細胞採取、本登録後の自己末梢血幹細胞移植について十分な説明を受けて文書で同意を得た者とし、さらに本登録前に確認のために自己末梢血幹細胞移植について再度十分な説明をうけることを前提とする。文書による同意は仮登録の際に得ることとし、本登録の際には別途文書による同意は必要としない。しかし、仮登録された全症例に対して、本登録の可能性と、本登録後に予定されている自己末梢血幹細胞移植についての十分な説明を行うこととする。

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) 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

5.1.2. 本登録

5.1.2.1. 本登録の適格基準

- (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

5.1.2.2. 本登録の除外基準

(1) 臓器機能による除外

下記(a)から(d)のいず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
- (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)値が施設基準値上限の 2.5 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 感染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

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related 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難治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、原則としてサルベージ療法開始前あるいはサルベージ療法開始後 14 日以内にデータセンターへ仮登録症例登録票を FAX にて送付する。データセンターで適格性が確認された後に、仮登録番号が発行され、以後のデータ管理に用いる。仮登録確認通知の「症例登録確認票」の送付(FAX 返信)をもって仮登録完了とする。

6.1.2. 本登録

仮登録完了症例のうち、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 日前までにデータセンターへ本登録症例登録票を FAX にて送付する。データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行され、以後のデータ管理に用いる。登録確認通知の「症例登録確認票」の送付(FAX 返信)をもって本登録完了とする。

患者登録の連絡先

データセンター

国立病院機構 名古屋医療センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

Phone: 052-951-1111(内線: 2751)

FAX: 052-972-7740(受信のみ 24 時間可能)

受付時間: 平日 9 時～17 時

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

Phone: 03-3202-7181 内線: 5274

FAX: 03-3207-1038

E-mail: shagiwar@imcj.hosp.go.jp

6.1.3. 登録に際しての注意事項

- ・データの研究利用の同意撤回があった場合を除いて、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。
- ・本研究が当該施設の IRB(機関審査委員会)の承認を得ていること。
- ・プロトコール治療開始後の登録は受け付けられない。
- ・症例登録票の FAX 送信日が登録日となる。
- ・症例登録票の記載が不十分な場合は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録確認通知の「症例登録確認票」の送付(FAX 返信)をもって登録完了とする。
- ・登録後にデータセンターから返信される「症例登録確認票」は保管すること。
- ・誤登録や重複登録であることが判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

7. 治療計画と治療変更基準

7.1. プロトコール治療

「7.1.1. 前処置療法」「7.1.2. 幹細胞の輸注」「7.1.3. HIVコントロールのための併用薬剤について」を本研究におけるプロトコール治療と定義する。

7.1.1. 前処置療法

- (1) 中枢神経再発予防
day-8に生理食塩水 5ml にメトトレキサート 15mg とプレドニゾロンナトリウム 20mg を溶解し緩徐に髄注する。
- (2) ラニムスチン
day-6 にラニムスチン 300mg/m²を生理食塩水 100ml に溶解し 1 時間かけて点滴静注する。
- (3) エトポシド
day-5 から-3 まで 3 日間 エトポシド 200mg/m²を 5%グルコース 500ml に溶解し 3 時間かけて点滴静注する。
- (4) AraC
day-5 から-3 まで 3 日間 AraC200mg/m²を 5%グルコース 250ml に溶解し 3 時間かけて点滴静注する。
- (5) L-PAM
day-2 に L-PAM140mg/m²を添付の溶解液に溶解し静注する。
- (6) day 0 に CD34 陽性細胞数 2×10E6/kg 以上を輸注する。

7.1.2. 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°C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。

7.1.3. 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、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。

本試験では、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。抗 HIV 薬の組み合わせについては「7.1.3.1. 抗 HIV 薬の組み合わせ」を参照すること。

7.1.3.1. 抗 HIV 薬の組み合わせ

第一選択として、

ラミブジン(3TC)+アバカビル(ABC)+ラルテグラビル(RAL)またはホスアンブレナビル(FPV)

を使用する。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については許容範囲として扱う。尚、以下の a)~c)に示す薬剤については、その使用は許容するが、薬剤の相互作用などの報告があるため、併用薬剤の内容と用量に留意して、慎重に投与すること。

- a) リトナビル (RTV) およびリトナビルを含むロピナビル・リトナビル (LPV/r) は、肝チトクローム (特に CYP3A4) に対する強い親和性を示し、併用薬剤の代謝を競合的に阻害して血中濃度を上昇させる可能性がある。
- b) エファビレンツ (EFV) については、CYP3A4 誘導や精神神経系 (鬱、不眠、不安神経症) の副作用が知られており、化学療法時の使用は避けることが望ましいとの報告がある。
- c) スタブジン (d4T) は末梢神経障害の副作用などが知られている為、化学療法時の使用は避けることが望ましいとの報告がある。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

HBs 抗原陽性を認めた場合は、HBV に対して有効な核酸アナログを含む HAART 療法を行う。また、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」(10)に沿って、HBs 抗原陰性の場合でも、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の患者に対しては、HBV-DNA を、治療開始前と、治療開始後も月 1 回検査し、HBV-DNA 陽性が判明した時点で、HBV に対して有効な核酸アナログを含む HAART 療法を行う。その際に、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services)の抗 HIV 治療ガイドライン(DHHS ガイドライン)に従い、腎機能の許す限り ABC の代わりに TDF、エムトリシタビン・テノホビル(FTC+TDF)を用いる。

7.1.3.2. HAART 療法など抗 HIV 療法の変更基準

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。

7.2. 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)×身長(m)×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($BSA = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 0.007184$)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。

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

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. プロトコール治療中止・完了基準

7.3.1. プロトコール治療完了の定義

「7.1.プロトコール治療」に示す「7.1.1.前処置療法」「7.1.2.幹細胞の輸注」「7.1.3.HIVコントロールのための併用薬剤について。」のプロセスをすべて終了した場合にプロトコール完了と定義する。

なお、プロトコール治療期間中の HAART 療法のみの中断・中止は許容する。

7.3.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

① 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

(a)CTCAE Ver.4 の下記以外の grade 4 の有害事象を認めた場合。

- ・「血液およびリンパ系障害」の“貧血”
- ・「臨床検査」の血算と生化学に関する項目
- ・「代謝および栄養障害」の全項目

(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

② 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコー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、患者がプロトコー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 プロトコール治療中の死亡(他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡)

⑤ その他、プロトコール違反が判明、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

プロトコール治療中止日は、プロトコール治療中止と判断した日とする。

7.4. プロトコール治療変更に関する相談

プロトコール治療変更基準は本実施計画書では特に定めない。治療変更に関する疑問がある場合は、研究代表者に問い合わせる。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

7.5. 推奨治療

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(参考)

末梢血幹細胞を動員する目的でGranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)を1日1~2回(原則としてフィルグラスチム400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ またはレノグラスチム 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)投与する。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て $2 \times 10^6/\text{kg}$ 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4日間、繰り返し採取を行う。

(2)生着促進

施設判断により、G-CSFを移植後 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はフィルグラスチムあるいはレノグラスチムを用いて保険適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。

(3)幹細胞の保存(参考)

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。

(4)移植前治療における支持療法

- ① 悪心・嘔吐の予防のため制吐剤を適切に用いる。
- ② 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。

(5)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。

- ① 細菌感染症予防
前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系抗菌薬を投与する。
例)レボフロキサシン300mg1日1回
- ② 真菌感染症予防
フルコナゾール200 mgあるいはイトラコナゾール20mlを前処置開始時からday+75まで投与する。
例)フルコナゾール200mg1日1回
- ③ 単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防
例)アシクロビルをday -7からday+75まで1,000 mg/dayまで投与する。
- ④ ニューモシスチス肺炎予防
Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) 合剤は、全例に前処置前から投与する。しかし、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ら再開する。
例)ST合剤週3日1日1回2錠、ST合剤の使用が困難な場合はペンタミジン300 mg数週毎吸入
- ⑤ サイトメガロウイルス感染
サイトメガロウイルス抗原血症検査を生着後day100まで、週に1回ずつ施行する。白血球150,000個中5個以上陽性となった時点でガンシクロビルの投与を開始する。
- ⑥ 低ガンマグロブリン血症
IgG400mg/dl未満になった場合には、1カ月10gまでのガンマグロブリン製剤による補充療法を行う。
- ⑦ 結核の既往例ではINH300mg 1日1回投与による予防を行う。
- ⑧ 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
CD4陽性細胞数が $50/\text{mm}^3$ を下回ることが予想される場合、アジスロマイシン1200mg週1回、もしくはクラリスロマイシン800mg分2のいずれかを用いる。
- ⑨ HBs抗原を確認し、HBs抗原陽性ならば、HBVに対して有効な核酸アナログを含むHAARTを化学療法前に開始する。また、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(10)に沿って、HBs抗原陰性の場合でも、HBs抗体かHBc抗体陽性の場合、HBV-DNAを、治療開始前と、治療開始後も月1回検査し、陽性と判明した時点で、同様にHBVに対

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

して有効な核酸アナログを含む治療を実施する。このとき、DHHSガイドラインに従い、腎機能の許す限りアバカビルの代わりにテノホビル(TDF)を用いるよう考慮する。その場合エムトリシタビン・テノホビル(FTC+TDF)を用いてもよい。

(6)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. 放射線療法

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行うことを検討する。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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

レジメン関連毒性の評価にはNCI-CTCAE version 4.0 を用いる。

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及び調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、緊急報告を行う。(緊急報告を含む事後の検討においてgradeの確認も行う。)

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.本実施計画書に記載されている薬剤の特徴及び副作用」参照。

8.2.1. 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するが、重症のものでは重度の肝臓機能障害に陥ることがあり、時に致命的な転帰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。

8.2.2. 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菌に合わせた抗生剤投与により治療を行う。

2) 真菌感染

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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治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) ニューモシスチス肺炎

移植に伴う高度の免疫抑制のために *P.jirovecii* 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 ST 合剤の内服を一定期間行う。

8.2.3. 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
- ⑤ 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)

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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. 仮登録時患者背景

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(附表 1 参照)、身長、体重、血圧
- 2) 末梢血算： 白血球数、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)、 γ GTP、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 Total IgG/A/M、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、CMV-IgG/M、EBV-VCA-IgG/M、EBV-EA-IgG/A/M、EBV-EBNA 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原/HBs 抗体/HBc 抗体がいずれか陽性の場合には HBe 抗原/抗体
 - 10) ウイルス学的検査： CMV-DNA または CMV アンチゲネミア、HBs 抗原/HBs 抗体/HBc 抗体がいずれか陽性の場合には HBV-DNA、可能ならば EBV-DNA、HHV8-DNA
 - 11) CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 定量
 - 12) 腫瘍病変の大きさ、部位の画像評価：CT あるいは MRI にて行う。
 - 13) 必要と認められ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. 本登録時患者背景

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(附表 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)、 γ GTP、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_{1.0})
- 11) 血清検査 Total IgG/A/M、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、CMV-IgG/M、EBV-VCA-IgG/M、EBV-EA-IgG/A/M、EBV-EBNA 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原/HBs 抗体/HBc 抗体がいずれか陽性の場合には HBe 抗原/抗体と HBV-DNA
- 12) CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 定量
- 13) 画像評価：頸胸部 CT・頭部 MRI、PET または全身ガリウムシンチグラフィは全例に実施する。その他、病変の局在に応じて適宜評価。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

9.2. 治療開始後評価

9.2.1. サルベージ療法施行後評価

「9.4.1. サルベージ療法後の評価」の項を参照

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、 γ GTP、CRP
- 4) レジメン関連毒性: NCI-CTCAE version 4.0 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、 γ GTP、CRP、サイトメガロウイルス抗原血症
- 4) レジメン関連毒性: NCI-CTCAE version 4.0 に従う。
CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 定量は自己末梢血幹細胞移植から移植後 100 日まで月 1 回測定する。

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 $500 / \mu\text{l}$ 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 $500 / \mu\text{l}$ を超えた日までの日数
- (4) 好中球が $500 / \mu\text{l}$ 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 $500 / \mu\text{l}$ 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 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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 $5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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 $5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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

9.3.1. 月に1回評価する観察項目

- 1) 身体所見: ECOG performance status(附表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) CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 定量
- 4) 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、 γ GTP、CRP。

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後に、原則として PET または全身ガリウムシンチグラフィ・頸胸腹部 CT 頭部 MRI などによる全身評価と、病変の局在に応じて各種検査を実施、各腫瘍病変の大きさにつき評価を行うことを推奨する。

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 に骨髄検査を施行する。以後、さらに Day 365 \pm 14(各26週、38週、1年後)にも骨髄検査を行い、造血生着と腫瘍の状態を評価する。Day28 \pm 7、100 \pm 7、180 \pm 7、270 \pm 7、365 \pm 7、以後6か月毎に CT または MRI による腫瘍病変の評価を行う。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

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) 仮登録症例登録票
- 2) 本登録症例登録票
- 3) 仮登録症例報告書 — 仮登録確認後 7 日以内
- 4) 本登録症例報告書(サルベージ療法後の経過を含む報告) — 本登録確認後 7 日以内
- 5) 本登録後治療経過/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
- 6) 治療後経過観察報告書 1(移植後 101 日～移植後 6 か月まで)
 - 移植後 6 か月(day 180) から 14 日以内
 - 6 か月(day 180)以内の死亡/中止後 14 日以内
- 7) 治療後経過観察報告書 2(移植後 7 か月～治療後 1 年)
 - 治療後 1 年 から 14 日以内
 - 1 年以内の死亡/中止後 14 日以内
- 8) 治療後経過観察報告書 3(治療後 1 年～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
- 9) 有害事象報告書 — 有害事象発生時
- 10) 転院届 — 転院時
- 11) 追跡調査 — 年 2 回

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

11. 有害事象の報告

重篤あるいは予期しない有害事象が生じた場合、以下に述べる報告義務のある有害事象の定義に照らして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。

- ①プロトコール治療関連死亡
100日未満の治療関連死亡の疑いがある死亡が該当する。明らかな腫瘍の進展による死亡は除く。
- ②予期されない grade 4 の毒性 (NCI-CTCAE version 4.0)
「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。
- ③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。

- ①予期される grade 4 の毒性 (NCI-CTCAE version 4.0)
「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。
予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。
- ②予期されない grade 3 の毒性 (NCI-CTCAE version 4.0)
「8.予期される有害事象」に記載されていない grade 3 の有害事象。
- ③永続的または顕著な障害
二次がん、VOD 等。
- ④その他重大な医学的事象
「11.1.1.緊急報告義務のある有害事象」の①～③、「11.1.2.通常報告義務のある有害事象」の①～③のいずれにも該当しないが、研究組織内で共有すべき重要な情報と判断されるもの。

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合、担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

- 1 次報告:施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72時間以内に「有害事象報告書」に所定事項を記入し、データセンターへ FAX 送付を行う。(極めて緊急性の高い場合には研究代表者に電話連絡も行う。)速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。受領後、データセンターより速やかに研究代表者および研究事務局へ FAX 転送される。
- 2 次報告:さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」の未記入部分を全て記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、有害事象を知ってから 15日以内に両者をデータセンターへ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。受領後、データセンターより速やかに研究代表者および研究事務局へ FAX 転送される。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内にデータセンターに郵送または FAX 送付する。受領後、データセンターより速やかに研究代表者および研究事務局へ FAX 転送される。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

11.3. 研究代表者/研究事務局の債務

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

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者/研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止(データセンターと全参加施設へ連絡)や全参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや全参加施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

施設から報告された有害事象が「11.1.1. 緊急報告義務のある有害事象」の場合には、研究代表者/研究事務局は、有害事象報告書(2次報告書)の内容に関して、モニタリング委員の意見書を作成し、2次報告書受領後14日以内に審査依頼書に有害事象報告書のコピーと意見書を添えて、効果・安全性評価委員会に緊急審査依頼を行う。その際、モニタリング委員の検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等を含めること。

データセンターには、有害事象の治療との因果関係の有無の判定等を含むモニタリング委員の統一見解を通知する。「11.1.2. 通常報告義務のある有害事象」の場合は、定期モニタリングにて報告する。

11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

サルベージ療法施行後と自己末梢血幹細胞移植後の4.3.2.悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫を含む)に対する抗腫瘍効果判定は、「NHLの国際ワークショップ判定基準」に準じた基準に従い、抗腫瘍効果を判定する。Chesonらの基準を用いる。放射線療法を追加した場合には、照射終了後に再度、抗腫瘍効果を判定する。

12.2. 解析対象集団の定義

最終解析における集計・解析の対象集団を以下のように定義する。集計・解析結果の表示において、下に示す集団から除外される症例がある場合は除外する理由とともに明記する。

本試験がPhase IIであることを鑑み、主要評価項目については本登録された全適格例を対象とした解析を主要な解析対象集団とし、本登録された全治療例や仮登録された全適格例又は全治療例を対象とした解析を必要に応じて副次的に行う。副次的評価項目のうち、有効性評価項目に関しては、仮登録された全適格例を主要な解析対象集団とし、仮登録された全治療例や、本登録された全適格例又は全治療例を対象とした解析を必要に応じて副次的に行う。副次的評価項目のうち、安全性評価項目に関しては、本登録後の全治療例を解析対象集団とする。

12.2.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2. 全適格例

全登録例から、研究事務局の検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

12.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 移植後100日の生存かつ生着

本登録を行い、移植後100日の時点で生存し、かつ4.3.1.生着・不生着に定義される生着を維持していることの両方を満たしている場合、当該症例の移植が成功したとみなし、これを成功例と定義する。

本登録に関する全適格例を対象とし、移植後100日の時点における成功例数を本登録の全適格例数で除した割合として100日生存率を求め、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

12.3.2. 生存率

(1) 全生存率(期間)Overall survival

仮登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間(Intent to treat 解析)を求める。

本登録日を起算日とした解析も行う。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

(2) 無増悪生存率(期間)Progression-free survival(PFS)

仮登録日を起算日とし、増悪または再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間(Intent to treat 解析)を求める。本登録日を起算日とした解析も行う。増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。毒性や患者拒否等の理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイ

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

イベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

(3) 無イベント生存率(期間) Event-free survival (EFS)

仮登録日を起算日とし、増悪または再発と判断された日、日和見感染症発症日、二次がん発生日、またはあらゆる原因による死亡日のうちいずれか早い日までの期間(Intent to treat 解析)を求める。本登録日を起算日とした解析も行う。増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。毒性や患者拒否等の理由によるプロトコール治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪や日和見感染症、二次がんの診断が画像診断や病理診断などによる場合、疾患が疑われた検査日ではなく、後日「確診」が得られた「検査日」をもってイベントとする。臨床的に判断された場合は、臨床的判断がなされた日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

12.3.3. 寛解率

「4.3.2. 悪性リンパ腫効果判定基準」において定義する完全寛解(CR+CRu)と部分寛解(PR)について、仮登録された全治療例を分母として割合を算出する。評価ポイントは移植後 Day28 とする。仮登録された全適格例、本登録された全適格例又は治療例を対象とした解析を必要に応じて行う。

12.3.4. 治療関連毒性

本登録された全治療例を分母として、移植後 100 日までの移植関連毒性の発生についてその割合を算出する。

12.3.5. CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 量の推移

仮登録された全治療例を対象として、CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 量の推移について、経時的推移を観察し、本試験による治療奏効率と毒性及び HIV 感染に対する影響を調査する。評価ポイントは仮登録時、本登録時、移植後 101 日～2 年の間に月 1 回を予定している。仮登録された全適格例、本登録された全適格例又は治療例を対象とした解析を必要に応じて行う。

資料

Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed HIV related lymphoma

13. 統計的事項

13.1. 予定症例数

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 カ月生存は 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)、power0.8 の条件で算出される n 数は 15 例であり、約 20%の不適合例の出現を考慮し、予定症例数として 18 例に設定した。

13.2. 登録期間・追跡期間

登録期間は 4 年(但し予定症例数に達した時点で終了)、主たる解析終了後も副次的評価項目の評価目的にて登録終了後 2 年間に追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

13.3. 試験の早期中止

13.3.1. 試験の一時中止基準

自己末梢血幹細胞移植の治療関連毒性による移植後 100 日以内の早期死亡が 3 例以上発生した場合には試験を一時中止する。

13.3.2. 試験の中止または変更の決定

予期しない有害事象の発生あるいは中止基準に抵触する早期死亡が発生した場合、研究代表者は効果安全性評価委員会に諮る。効果安全性評価委員会は事例の詳細な検討を行い本試験の安全性を評価し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は倫理審査委員会に「プロトコル改正願い」を文書で提出する。委員会の承認を経て研究代表者は試験の一部を変更することができる。

13.4. 最終解析

データの解析は解析担当者が行う。

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。

研究代表者は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、研究事務局、共同研究者に提出する。

研究代表者の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。