

HIV 関連パーキットリンパ腫の治療法開発

研究分担者 永井宏和 国立病院機構名古屋医療センター 血液・腫瘍研究部長

研究要旨 AIDS 関連パーキットリンパ腫は cART を併用し高強度の治療を導入することにより良好な予後が得られていることが期待されている。これは当研究班で行った本邦の全国規模の後方視的解析でも示唆されている。AIDS 関連パーキットリンパ腫治療の最適化を図るために臨床第 II 相試験を施行中である (UMIN000011661)。試験治療としてリツキシマブ併用の dmCODOX-M/IVAC 療法を採用した。本治療の有効性と安全性を評価する。現在症例登録中である。

A. 研究目的

近年、cART の導入により、日和見感染症が減少したため、HIV 感染者の予後は著しく改善した。しかし、AIDS 関連パーキットリンパ腫(BL)は CD4 数など免疫状態に関係なく HIV 患者に併発するとされ、頻度は低下していない。

本研究班で行った本邦 AIDS 関連 BL の後方視的解析では AIDS 関連 BL においても非 AIDS 症例と同様の高強度の化学療法 (hyperCVAD/MA、CODOX-M/IVAC)が適応された症例群は良好な寛解率と生存率を示した。AIDS 関連 BL における rituximab 併用の高強度治療(dmCODOX-M/IVAC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine)の有用性と安全性を検証するため、臨床第 II 相試験を行った。

B. 研究方法

目的：AIDS 関連 BL に対するリツキシマブ併用 dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価する。

Primary endpoint:

2 年無増悪生存率 (progression-free survival; PFS)

Secondary endpoint:

リスク別 2 年 PFS、リスク別 2 年全生存率 (overall survival; OS)、治療終了時の完全奏効率 (complete response; CR)、治療終了時の奏効率、有害事象発生頻度、日和見疾患発生頻度、病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

対象：以下の全てを満たす症例

- (1) HIV 感染を有する症例
- (2) 病理学的に診断されたパーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例
- (3) CT または MRI で測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 治療開始時年齢：20 歳以上、または 65 歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2 の症例。
- (6) 適切な臓器機能を有する症例
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている症例

治療プロトコール:

リツキシマブ併用 dmCODOX-M/IVAC 療法(図 1)。
プロトコール(添付)

支持療法：

抗レトロウイルス療法 (combination Antiretroviral Therapy : cART) 抗 HIV 治療ガイドライン <
<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf> >
治療を推奨する。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言の精神に従い、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省：
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>)に準拠して本試験を実施する。患者登録に先立って、担当医師は患者本人に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

C. 研究結果

登録予定症例数は 26 例として当臨床試験を計画した。EDC による CRF の管理を行うシステムを完備した。以下の 5 施設で IRB 承認が得られた。しかし、症例登録が未だない。

- ・ 国立病院機構名古屋医療センター
- ・ 北海道大学病院
- ・ 国立病院機構九州医療センター
- ・ 都立駒込病院
- ・ 東京医科大学

臨床試験登録:UMIN000011661

D. 考察

AIDS 関連 BL の標準的治療法は確立されていない。非 AIDS の BL と同様の高強度の治療法が有用であるとの報告があるが臨床試験により検証されていない。また B 細胞性リンパ腫に有用であるリツキシマブの併用の意義は明らかにされていない。AIDS 関連 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法 + リツキシマブの有効性と安全性の検証のため、臨床第 II 相試験を行う

意義は高いと考えられる。症例登録を推進するために、参加施設の拡充を図る必要がある。

E. 結論

AIDS 関連 BL は高強度の化学療法の有用性を検証するためリツキシマブ併用 dm-CODOX-M/IVAC 療法の臨床第 II 相試験を実施した。現在症例登録中である。

F. 健康危機情報

現時点では該当せず

G. 研究発表

論文発表

1. Nagai H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy. Jpn J Clin Oncol. 2014 Dec 8. [Epub ahead of print]
2. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014. Aug 13:1-7. [Epub ahead of print]
3. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katanano H, Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. Eur J Cancer.;50(10):1836-46, 2014

4. Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 44(4):318-23, 2014
5. Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 25(5):512-4, 2014

(総説等)

1. 永井宏和 . ホジキンリンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp116-122, 2014
2. 永井宏和 . Burkitt リンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp164-169, 2014
3. 永井宏和 . ホジキンリンパ腫の治療 臨床血液 55(10): 1941-1951, 2014
4. 永井宏和 . 限局期ホジキンリンパ腫の治療方針 「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」 中外医学社 pp319-323, 2014
5. 永井宏和 . ホジキンリンパ腫(血液疾患の分子標的療法) 72(6): 1099-1103, 2014
6. 永井宏和 . ABVD 療法(抗がん剤の副作用と支持療法) 73(suppl. 2): 642-645, 2015

2. 学会発表
(国際学会)

1. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa K, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell

transplantation. The 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 30 May – 3 June, 2014

2. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Risk factor of central nervous system for patients with diffuse large B-cell lymphoma in post-rituximab era. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
3. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the HDAC inhibitor vorinostat with Syk inhibitor induced synergistic cytotoxicity via down-regulation of NF-κB pathway in mantle cell lymphoma. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
4. Hagiwara K, Iida H, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with a B-Cell Receptor Signaling Inhibitor Markedly Decreases Cyclin D1 Expression in a Mantle Cell Lymphoma Cell Line. ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014
5. Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II Study of Pralatrexate in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (R/R PTCL): Phase I Results. 7th T cell lymphoma Forum, San Francisco, USA, January 29-31, 2015

(国内学会)

1. 永井宏和 . ホジキンリンパ腫に対する標準療法(シンポジウム)ーガイドラインのポイントを踏まえてー第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
2. 能澤一樹、小島勇貴、國富あかね¹⁾、水野重¹⁾、長谷川祐太、杉山圭司、中村裕幸、山本秀行、徳永隆之、宮田泰彦、森谷鈴子、飯田浩充、直江知樹、永井宏和 . ネフローゼ症候群合併

- 濾胞性リンパ腫に対してリツキシマブ単独療法を施行した1例第54回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014年6月19-21日
3. 永井宏和、小椋美知則、塚崎邦弘、上田龍三、飛内賢正、再発・難治性の日本人末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とするフォロデシンの第I/II相臨床試験、第54回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014年6月19-21日
 4. 泉本真孝、山本秀行、小島勇貴、中村裕幸、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、西山久美子、高野杏子、中村智信、直江知樹、永井宏和、全身性エリテマトーデスに合併した治療抵抗性血球貪食症候群に対してエトポシド療法が有効であった1例第3回日本血液学会東海地方会、名古屋、2014年4月26日
 5. Kojima Y, Iwasaki N, Yanaga Y, Tanuma J, Koizumi Y, Uehira T, Yotsumoto M, Ajisawa A, Hagiwara S, Okada S, Nagai H. End-of-life care for human immunodeficiency virus-infected patients with malignancies in Japan. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014年7月17-19日
 6. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014年7月17-19日
 7. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Bendamustine and Btk inhibitor show the synergistic cytotoxicity in mantle cell lymphoma cell lines. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
 8. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
 9. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H. Phase I study of darnaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
 10. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Clinical benefit of CNS prophylaxis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
 11. Koizumi Y, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Uehira T, Yotsumoto M, Tamura J, Hagiwara S, Ajisawa A, Nagai H, Katano H, Okada S. Clinical & pathological aspects of plasmablastic lymphoma in AIDS – Analysis of 24 cases in Japan. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
 12. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Mechanism of enhanced cytotoxicity of vorinostat combined with Syk inhibitor in mantle cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
 13. Yamamoto H, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura H, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Up-front autologous stem cell transplantation for DLBCL of our institute in rituximab era. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日

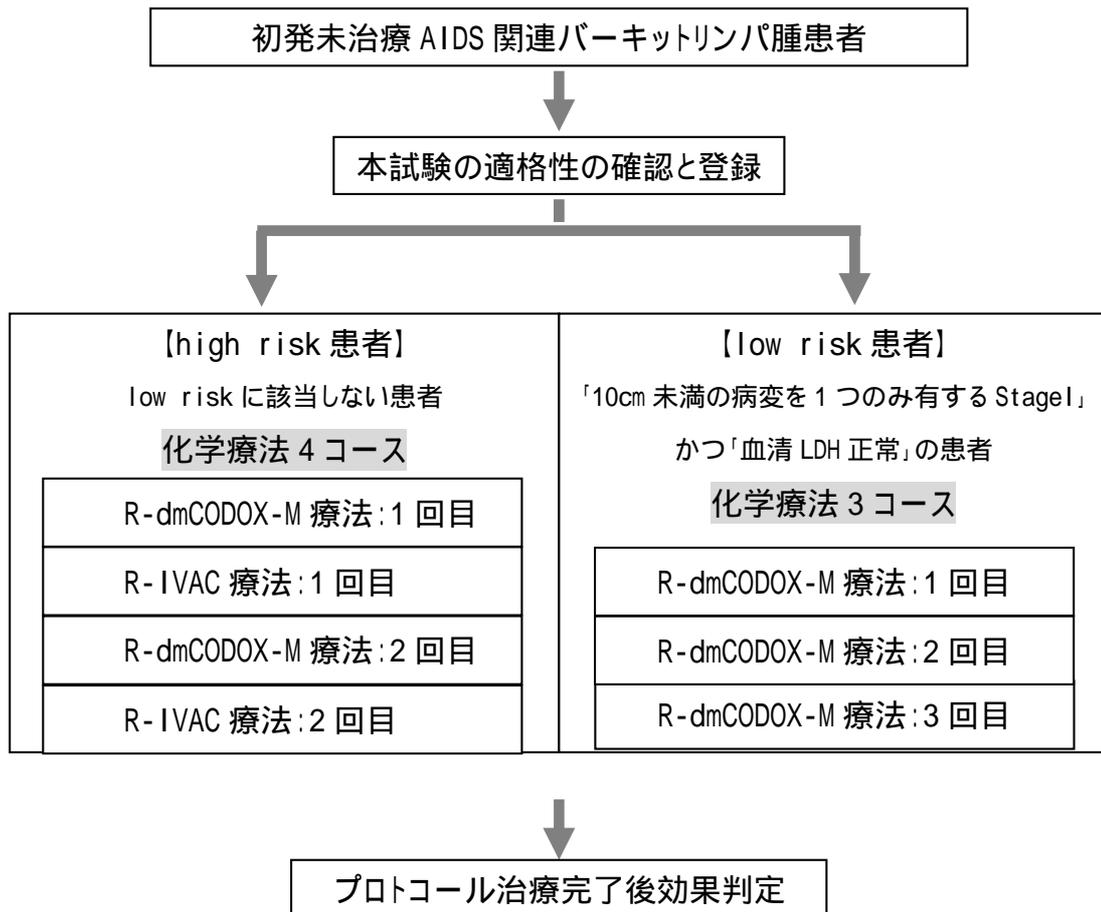
14. Nozawa K, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. A case of autoimmune hemolytic anemia developed severe aspergillus related pericarditis. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
15. Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Outcome of allogenic transplantation for Hodgkin lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
16. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療(教育講演)、第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
17. 湯浅恵理、伊藤千紗、中川光、棚橋真規夫、駒野淳、杉浦互、永井宏和、飯田浩充、宮田泰彦. フローサイトメトリー検査における5 color 解析法の導入による影響、第68回国立病院総合医学会、横浜、2014年11月14 - 15日
18. 喜多桂、中村裕幸、長谷川祐太、杉山圭司、山本秀行、小島勇貴、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、直江知樹、沖昌英、永井宏和. 気道ステントを用いて気道確保し化学療法を施行した縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫2例、第68回国立病院総合医学会、横浜、2014年11月14 - 15日
19. 小島勇貴、岩崎奈美、矢永由里子、田沼順子、小泉祐介、上平朝子、四本美保子、味澤篤、萩原将太郎、岡田誠治、永井宏和. HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療についての国内アンケート調査. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月3-5日

3. その他
特になし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

図 1 AIDS 関連 BL に対する rituximab 併用 dose-modified CODOX-M/IVAC の臨床第 2 相試験のシエーマ



**初発未治療の AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する
Rituximab 併用 dmCODOX-M/IVAC 療法の有用性に関する
多施設共同第 II 相臨床試験**

Phase II study of the addition of rituximab to dmCODOX-M/IVAC
therapy for AIDS-related burkitt lymphoma
(ABL-R trial)
Ver.2.1

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する
多面的治療戦略開発に関する研究」班

研究代表者

永井 宏和
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

研究事務局

小島 勇貴
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

禁止事項

施設外への配布を禁止します。
本臨床試験登録を行っていない症例
に

2013 年 6 月 10 日 実施計画書 version 1.0. 作成
2013 年 7 月 26 日 実施計画書 version 1.0. 承認

2014年3月4日 実施計画書 version 2.0. 承認

<問い合わせ先>

選択基準や治療変更基準等の臨床的判断を要するもの、有害事象関連：

研究代表者：永井 宏和(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)

TEL:052-951-1111 (内線6218) FAX:052-951-9075

E-mail:nagaih@nnh.hosp.go.jp

研究事務局：小島 勇貴(名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)

TEL: 052-744-2141

E-mail:yukik@med.nagoya-u.ac.jp

登録手順、記録用紙(CRF)等：

名古屋医療センター 臨床研究センター

NHO 臨床研究事業部 データセンター

OSCR データセンター

TEL:052-951-1111 (内線 2751) FAX:052-972-7740

E-mail:datacenter@nnh.go.jp

改正/改訂/修正・補足履歴

- * 本試験登録および本試験治療開始には、必ず最新の実施計画書を使用してください。
- * 改正/改訂/修正・補足の詳細については、別紙「ABL-R 治療研究の改訂について」でご確認下さい。

変更区分	計画書 ver	変更日	改正/改訂箇所(修正・補足は省略)
修正・補足	2.1	2014/4/22	省略(別紙参照)
改訂	2.0	2014/3/4	0. 研究概要 R-IVAC 療法(High risk のみ): 0.4.2.High risk 患者<第 2.4 コース:R-IVAC 療法 > 7.1.2.2. High risk 群<第 2.4 コース:R-IVAC 療法 (レジメン B) > 9.4.スタディカレンダー 16.3. プロトコール作成委員 16.7. 共同研究者および参加施設 16.8. モニタリング検討委員

目次

0. 研究概要	7
0.1. シェーマ	7
0.2. 目的	9
0.3. 患者選択基準	9
0.3.1. 適格基準	9
0.3.2. 除外基準	10
0.4. 治療	10
0.4.1. Low risk 患者	11
0.4.2. High risk 患者	11
0.4.3. 抗レトロウイルス療法 (combination Antiretroviral Therapy : cART)	11
0.4.4. 支持療法	12
0.5. 予定登録数と研究期間	12
0.6. 研究組織	12
0.7. 問合せ先	12
1. 目的	12
1.1. Primary endpoint	13
1.2. Secondary endpoints	13
2. 背景と試験計画の根拠	13
2.1. AIDS 関連パーキットリンパ腫の背景	13
2.2. AIDS 関連パーキットリンパ腫に対する標準治療	13
2.3. 非 HIV 感染成人パーキットリンパ腫に対する治療における過去の報告	14
2.4. 本試験における治療レジメン設定の根拠	14
2.5. 試験デザイン	15
2.5.1. 試験デザイン	15
2.5.2. エンドポイントの設定根拠	15
2.5.3. 患者集積見込み	15
2.5.4. 予定研究期間	15
2.5.5. 臨床的仮説	15
2.6. 試験参加者に予想される利益と危険(不利益)の要約	16
2.6.1. 予想される利益	16
2.6.2. 予想される危険と不利益	16
2.7. 本試験の意義	16
3. 薬剤情報	17
4. 本試験で用いる基準・定義	17
4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類	17
4.2. 悪性リンパ腫の病期分類基準	17
4.2.1. 臓器浸潤の定義	18
4.2.2. バルキー病変	19
4.3. リスク分類	19
5. 患者選択基準	19

5.1. 適格基準	19
5.2. 除外基準	20
6. 登録手順	21
6.1. 登録の手順	21
6.2. 登録に際しての注意事項	21
7. 治療計画	22
7.1. 治療プロトコール	22
7.1.1. 治療概要図	22
7.1.2. 化学療法	23
7.1.3. 投与開始基準	24
7.1.4. リツキシマブ投与に関する注意事項	25
7.1.5. 化学療法に関する注意事項・支持療法	26
7.1.6. 各薬剤の調製に関する注意事項	28
7.1.7. 化学療法の投与量変更基準	29
7.2. 抗レトロウイルス療法(combination Antiretroviral Therapy : cART)	31
7.2.1. 抗レトロウイルス療法投与スケジュール	31
7.2.2. 抗レトロウイルス療法の副作用	32
7.3. 支持療法	34
7.3.1. 日和見感染症予防	34
7.3.2. 日和見感染症予防薬の副作用	35
7.3.3. 低ガンマグロブリン血症に対する補充療法	36
7.3.4. ガンマグロブリン製剤の副作用(静脈投与)	37
7.4. 併用禁止療法、後治療	37
7.5. プロトコール治療中止完了基準	37
7.5.1. プロトコール治療完了の定義	37
7.5.2. プロトコール治療中止の基準	38
8. 有害事象の評価・報告	38
8.1. 有害事象の定義	38
8.2. 有害事象の評価	38
8.3. 予期される有害事象	39
8.4. 有害事象の報告と対応	40
8.4.1. 報告する有害事象の範囲	40
8.4.2. 重篤な有害事象が発生した場合の措置	40
9. 評価項目・評価スケジュール	41
9.1. 登録前および登録後治療開始前評価項目	41
9.1.1. 登録前より治療開始前までに必要な検査項目	41
9.1.2. 生検についての説明と同意および病理中央診断・病態解析用生検材料の取り扱い	42
9.2. 治療期間中の検査と評価項目	43
9.2.1. 治療期間中の検査項目	43
9.2.2. 有効性評価項目	43
9.3. 治療終了後の検査と評価項目	44
9.3.1. 治療終了後の検査項目	44

9.3.2. 治療終了後の安全性評価	44
9.3.3. 治療終了後の有効性評価	44
9.4. スタディカレンダー	44
10. データ収集	45
10.1. データ報告画面の種類と報告期限	45
10.2. データの報告方法	45
11. 効果判定	46
11.1. 効果判定	46
11.1.1. 効果判定の時期	46
11.1.2. 効果判定の方法	46
11.1.3. 標的病変の選択とベースライン評価	47
11.1.4. 病変ごとの効果判定	48
11.1.5. 総合効果	50
11.1.6. 総合効果の判定基準	50
11.1.7. 総合効果の判定基準 (revised criteria 2007)	52
12. 統計的事項	52
12.1. 主たる解析	52
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	52
12.3. Secondary endpoints の解析	53
12.3.1. 安全性の secondary endpoints の解析	53
12.3.2. 有効性の secondary endpoints の解析	53
12.4. エンドポイントの設定根拠	53
12.5. 解析対象集団の定義	53
12.5.1. 全登録例	53
12.5.2. 全適格例	53
12.5.3. 中央病理診断適格例	54
12.5.4. 全治療例	54
12.6. エンドポイントの定義	54
12.6.1. 無増悪生存率 (PFS)	54
12.6.2. 奏効率 Overall response rate (ORR)	54
12.6.3. 完全奏効率 (Complete response rate, CR rate)	54
12.6.4. 生存率 Overall survival rate (OS)	55
12.6.5. 有害事象発生割合	55
12.6.6. 日和見疾患の発生割合	55
12.7. 試験の早期中止基準	56
12.8. 最終解析	56
13. 倫理的事項	57
13.1. 患者の保護	57
13.2. インフォームドコンセント	57
13.3. プライバシーの保護と患者識別	59
13.4. Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ	59
13.5. プロトコールの遵守	59

13.6.	施設の倫理審査委員会の承認	59
13.7.	プロトコールの内容変更について	60
13.7.1.	プロトコールの内容変更の区分	60
13.7.2.	プロトコール改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認	60
13.8.	健康被害に関する補償	61
14.	モニタリング	61
14.1.	定期モニタリングの定義	61
14.2.	定期モニタリングの手順	61
14.3.	定期モニタリングの項目	61
14.4.	逸脱・違反の定義	62
14.5.	逸脱・違反例発生時の対応	62
14.6.	有害事象の許容範囲	62
14.7.	記録等の保管	63
15.	特記事項	63
15.1.	病理診断の中央判定（病理中央診断）	63
16.	研究組織	63
16.1.	研究代表者	63
16.2.	研究事務局	63
16.3.	プロトコール作成委員	63
16.4.	病理判定委員	64
16.5.	病理診断に関するレビューシステム	64
16.6.	効果安全性評価委員	64
16.7.	共同研究者および参加施設	64
16.8.	モニタリング検討委員	64
16.9.	データセンター	64
16.10.	統計解析担当者	65
16.11.	Ptosh オンラインシステム作成(Ptosh:Patient Data Organizing System)	65
16.12.	研究資金の拠出先	65
16.13.	利益相反	65
17.	研究結果の発表	65
18.	参考文献	65

- 付表
- <付 1> ヘルシンキ宣言
 - <付 2> 臨床研究に関する倫理指針
 - <付 3> リンパ系(節)領域
 - <付 4> ECOG の PS scale
 - <付 5> CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
 - <付 6> 薬剤添付文書

略語一覧

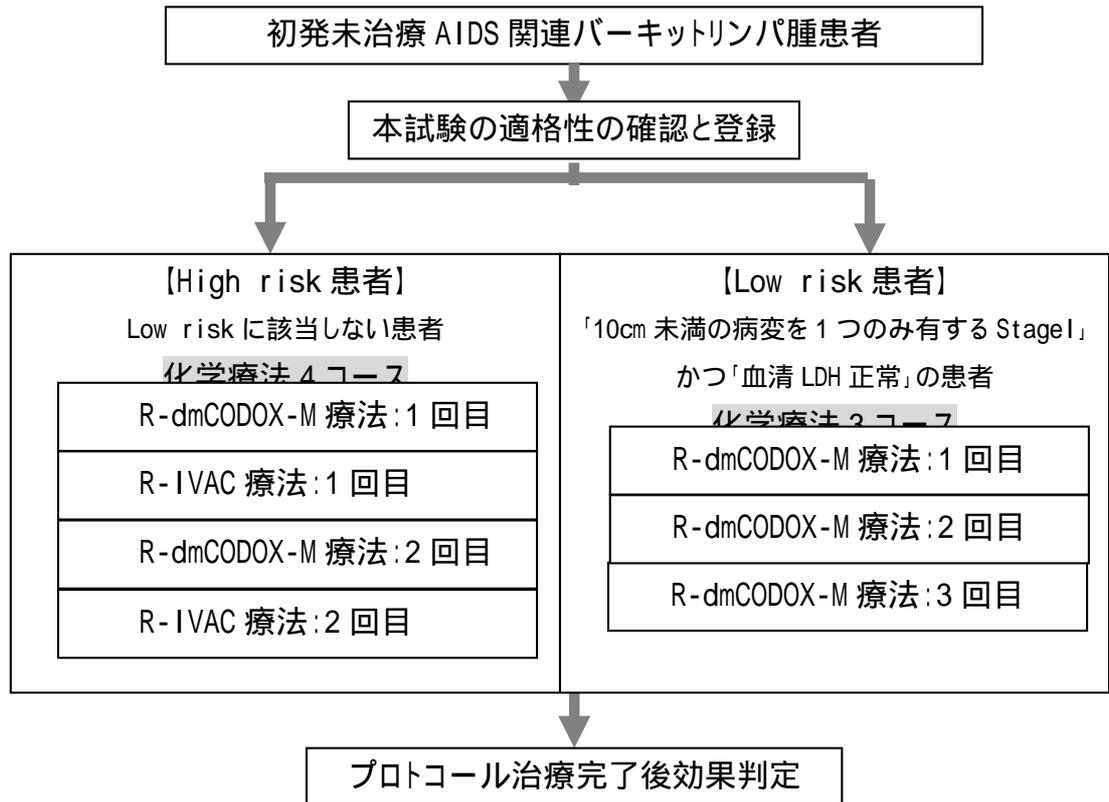
3TC	: ラミブジン
ABC	: アカバビル
ADR	: 薬物有害反応(Adverse Drug Reaction)
AE	: 有害事象(Adverse Event)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AIDS	: 後天性免疫不全症候群(Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AR	: 有害反応(Adverse Reaction)
AUC	: 薬物血中濃度時間曲線下面積(Area under the Concentration-time Curve)
AZT	: ジドブジン
BL	: バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)
BRM	: 生物反応修飾物質(Biologic Response Modifier)
CDC	: 補体依存性細胞障害作用(Complement-dependent Cytotoxicity)
CHOP	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide:CPM), ドキソルビシン(Doxorubicin:DOX), ビンクリスチン(Vincristine:VCR), プレドニゾン(Prednisone:PSL)
CODOX-M/IVAC	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide), ドキソルビシン(Doxorubicin), ビンクリスチン(Vincristine), メトトレキサート(Methotrexate:MTX), イホスファミド(Ifosfamide:IFM), エトポシド(Etoposide:ETO), シタラビン (Cytarabine)
CR	: 完全奏効(Complete Response)
CRF	: 症例報告書(Case Report Form)
CRu	: 不確定完全奏効(Complete Response/unconfirmed)
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
d4T	: スタブジン
DLBCL	: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	: 無イベント生存時間(Event Free Survival)
EFV	: エファビレンツ
FLIPI Index)	: 濾胞性リンパ腫国際予後指標(Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
FTC	: エムトリシタピン
FPV	: ホスアンプレナビル
cART	: 抗レトロウイルス療法(combination antiretroviral therapy)
HB	: B 型肝炎(Hepatitis B)
HCV	: C 型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus)
HE	: ヘマトキシリン エオジン(Hematoxylin Eosine)
HIV	: ヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus)
HTLV-1	: ヒト T 細胞性白血病ウイルス I 型(Human T cell Leukemia Virus type 1)
HyperCVAD/MA	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide), ドキソルビシン(Doxorubicin), ビンクリスチン(Vincristine), デキサメタゾン(Dexamethasone),

メトトレキサート(Methotorexate), シタラビン(Cytarabine)

Intermediate DLBCL/BL

- : B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
- IPI : 国際予後指標(International Prognostic Index)
- IRB : 機関審査委員会(Institutional Review Board)
- JCOG-LSG : 日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫研究グループ(Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group)
- KS : カポジ肉腫
- LPV/r : ロピナビル・リトナビル
- NCI-CTC : National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria
- NE : 測定不能(Not Evaluable)
- NHL : 非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin ' s Lymphoma)
- ORR : 奏効率(Overall Response Rate)
- OS : 全生存率(Overall Survival)
- PD : 増悪(Progression Disease)
- PET : Positron Emission Tomography
- PFS : 無増悪生存率(Progression-Free Survival)
- PR : 部分奏効(Partial Response)
- PS : パフォーマンスステータス(Performance Status)
- RD : 再発(Relapsed Disease)
- RTV : リトナビル
- SD : 安定(Stable Disease)
- SPD : 二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters)
- SWOG : South-west Oncology Group
- TDF : テノホビル
- TTP : 無増悪期間(Time to Progression)
- WHO : 世界保健機構(World Health Organization)

0. 研究概要 0.1. シェーマ



R-dmCODOX-M 療法 (Low risk, High risk 共通):

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
 シクロホスファミド 800 mg/m² div day 1
 シクロホスファミド 200 mg/m² div day 2-5
 ピンクリスチン 1.5 mg/m² iv day 1,8 最大投与量 2.0 mg
 ドキソルビシン 40 mg/m² div day 1
 メトトレキサート 3,000 mg/m² div day 10
 シタラピン 70 mg/body IT day 1,3, (*5)
 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 1,3, (*5)

メトトレキサート 12 mg/body IT day 15, (*17)

水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 15, (*17)

(* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で1コース目のみ追加する)

R-IVAC療法(High riskのみ):

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9

エトポシド 60 mg/m² div day 1-5

イホスファミド 1.5 g/m² div day 1-5

シタラビン 2 g/m² div day 1-2 1日2回投与

メトトレキサート 12 mg/body IT day 5, (*7), (*9)

水溶性プレドニゾロン 20 mg/body IT day 5, (*7), (*9)

(* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で1コース目のみ追加する)

0.2. 目的

初発未治療の後天性免疫不全症候群(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)関連バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma, BL)に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価する。

Primary Endpoint:

全体 2 年無増悪生存率(progression-free survival; PFS)

Secondary Endpoints:

リスク別 2 年 PFS

全体、リスク別 2 年全生存率(overall survival; OS)

治療終了時の完全奏効率(complete response; CR)

治療終了時の奏効率 (CR + 不確定完全奏効, Complete Response/unconfirmed; CRu + 部分奏効, Partial Response; PR)

有害事象発生割合

日和見疾患発生頻度

治療関連感染症死

病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

0.3. 患者選択基準

0.3.1. 適格基準

以下の全てを満たす症例

- (1) HIV 感染を有する症例
- (2) 病理学的に診断された未治療のバーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例
* ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する
- (3) CT または MRI で測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 症例登録時年齢: 20 歳以上 65 歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2 の症例。又は原病に起因する PS score 3 の症例
- (6) 以下に示す臓器機能をすべて満たす症例
 - 1) 骨髄機能
 - ・白血球数 2,000 / μ L 以上または好中球数(ANC: 桿状核球 + 分節核球) 1,000 / μ L 以上

- ・血小板数 50,000 / μ L 以上
- 2) 肝機能
 - ・AST(GOT): 100 IU/L 以下、ALT(GPT): 100 IU/L 以下
 - *肝転移がある症例では施設上限の5倍未満
 - ・総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
- 3) 腎機能 クレアチニン 1.5 mg/dL 未満
- 4) 心機能 心駆出率(EF)50 %以上
- 5) 経皮的血中酸素濃度 SpO₂ 90 %以上
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている者

0.3.2 除外基準

以下のいずれにも該当しない症例

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある症例
- (2) カポジ肉腫を除く他の悪性疾患を合併した症例
 - *ただし、visceral KSを合併する症例は除外とする。
- (3) 治療の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を持つ症例
 - コントロール不良の狭心症、および6か月以内に発症している心筋梗塞、心不全の既往を有する症例
 - コントロール不良な感染症合併例
 - コントロール困難な糖尿病のある症例
 - 胸部レントゲン上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例
 - コントロール不良な頭蓋内日和見疾患を有する症例
 - コントロール不良な胸水、腹水、third spaceへの水分貯留がある症例
 - 精神神経疾患または精神状態によるプロトコル治療が困難な症例
- (4) その他、医師が不適当と判断した者

0.4. 治療

「10 cm 未満の病変を1つのみ有する Stage I」かつ「血清 LDH 正常」を Low risk の BL 患者、それ以外を High risk の BL 患者とし、各リスク分類別に下記のスケジュールに従い、Rituximab 併用化学療法を3-4週毎に繰り返す。

- * 原則として初発未治療の BL 患者を本試験の対象とするが、ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する。
- * 治療開始後(少なくとも2コース以上実施後)、疾患の状態が安定(Stable disease; SD)/増悪(Progression disease; PD)/再発(Relapse; RD)に該当した場合、プロトコル治療を中止する。

0.4.1. Low risk 患者

< 第 1-3 コース:R-dmCODOX-M 療法 >

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
 シクロホスファミド 800 mg/m² div day 1
 シクロホスファミド 200 mg/m² div day 2-5
 ピンクリスチン 1.5 mg/m² iv day 1,8 最大投与量 2.0 mg
 ドキソルビシン 40 mg/m² div day 1
 メトトレキサート 3,000 mg/m² div day 10
 シタラピン 70 mg/body IT day 1,3, (*5)
 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 1,3, (*5)
 メトトレキサート 12 mg/body IT day 15, (*17)
 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 15, (*17)
 (* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で 1 コース目のみ追加する)

0.4.2. High risk 患者

< 第 1.3 コース:R-dmCODOX-M 療法 >

上記「0.4.1. Low risk 患者」と同様の治療スケジュール

< 第 2.4 コース:R-IVAC 療法 >

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
 エトポシド 60 mg/m² div day 1-5
 イホスファミド 1.5 g/m² div day 1-5
 シタラピン 2 g/m² div day 1-2 1日2回投与
 メトトレキサート 12 mg/body IT day 5, (*7), (*9)
 水溶性プレドニゾロン 20 mg/body IT day 5, (*7), (*9)
 (* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で 1 コース目のみ追加する)

0.4.3. 抗レトロウイルス療法 (combination Antiretroviral Therapy : cART)

抗 HIV 治療 ガ イ ド ラ イ ン <
<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf> >治療を推奨する。

* ジドブジン (AZT) の使用は禁忌 (逸脱として取扱う) とする。

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

* cART 療法は、2 コース目開始前までに開始すること。治療開始前の評価において、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 cART を化学療法前から開始すること。

0.4.4. 支持療法

日和見感染症対策として、以下を行う。

- 1) ニューモシスチス肺炎予防(CD4の数に関わらず実施):以下のいずれか
 - ST合剤、ペンタミジン (pentamidine) 吸入、アトバコン
 - 2) 真菌感染予防:以下のいずれか
 - フルコナゾール(fluconazole)、イトラコナゾール(itraconazole)
 - 3) 細菌感染予防:以下のいずれか
 - レボフロキサシン (levofloxacin)、シプロフロキサシン(ciprofloxacin)
 - 4) 非定型抗酸菌予防(CD4数 100/mm²以下):以下のいずれか
 - アジスロマイシン(azithromycin)、クラリスロマイシン(clarithromycin)
- また、IgG 400 mg/dL未満の場合、ガンマグロブリン製剤 1回 5 g を 2週間毎、最大 10 g/月を目安に補充する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:26例

研究期間:2013年8月1日~2020年7月31日(7年間)

登録期間:2013年8月1日~2018年7月31日(5年間)

追跡期間:2018年8月1日~2020年7月31日(2年間)

0.6. 研究組織

本試験は、岡田誠治が主任研究者を務める厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究」班の援助を得て実施される臨床試験である。

0.7. 問合せ先

独立行政法人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

研究代表者:永井宏和 TEL: 052-951-1111 [内線:6218] E-mail:

nagaih@nnh.hosp.go.jp

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究事務局:小島勇貴 TEL: 052-744-2141 E-mail: yukik@med.nagoya-u.ac.jp

1. **目的** 初発未治療の AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価する。

1.1. Primary endpoint

全体 2 年無増悪生存率 (progression-free survival; PFS)

1.2. Secondary endpoints

リスク別 2 年 PFS

全体、リスク別 2 年全生存 (overall survival; OS) 率

治療終了時の完全奏効 (complete response; CR) 率

治療終了時の奏効率 (CR + 不確定完全奏効, complete response/unconfirmed; CRu + 部分奏効, partial response; PR)

有害事象発生割合

日和見疾患発生頻度

治療関連感染症死

病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

2. 背景と試験計画の根拠 **2.1. AIDS 関連バーキットリンパ腫の背景**

本試験の対象疾患は後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 関連 BL である。AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin Lymphoma, NHL) は、AIDS 指標疾患として位置づけられる悪性腫瘍の一つである。cART 導入によりヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染者の日和見感染症や悪性腫瘍の頻度は低下しているが、AIDS 関連 BL は CD4 数と無関係の時期に HIV 患者に併発するとされ、頻度は低下していない。

AIDS 関連 NHL の中で、BL はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) の次に多い組織型である。AIDS 関連 DLBCL の予後が cART 導入後に劇的に改善した一方で、AIDS 関連 BL の予後は cART 導入後も改善されていない [1]。本邦における HIV 感染者は増加の一途をたどっており、今後も AIDS 関連 BL の発症は増加していくことが予想され、早急な治療開発が望まれる。

2.2. AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する標準治療

AIDS 関連 BL に対する治療のデータは限られており、標準治療は確立していない。今まで行われた大規模臨床試験はいずれも非 HIV 感染の小児あるいは成人 BL を対象としており、AIDS 関連 BL における治療成績は詳細不明である。CHOP 療法などの DLBCL と同様の化学療法では cART を併用しても生存率の改善は認められないことから [2]、非 HIV 感染成人 BL と同様に強度の強い化学療法レジメンが必要であると考えら

れている。Wang らは、AIDS 関連 BL に対して cART 併用 CODOX-M/IVAC 療法を行い、非 HIV 感染成人 BL での同治療症例と比較して有効性や毒性は同等であったと報告している[3]。現在までに AIDS 関連 BL を対象とした臨床試験は限られており、日常臨床においては非 HIV 感染成人 BL で用いられる化学療法が施行されるが、予後不良な症例、治療強度が許容できない症例もあり、早急な治療開発が望まれている。

2.3. 非 HIV 感染成人パーキットリンパ腫に対する治療における過去の報告

非 HIV 感染成人 BL に対する標準的治療は、小児で開発された多剤併用療法の有効性と安全性が報告され、以後開発が進んでいる。Mead GM らが国際多施設非ランダム化前向き臨床試験にて dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性が報告されてから、dmCODOX-M/IVAC は標準治療の 1 つと考えられている[4]。その他に、Hyper-CVAD/MA 療法[5]、DA-EPOCH 療法(Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Shovlin M, Steinberg SM, *et al.* A prospective study of dose-adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adults with newly diagnosed Burkitt lymphoma: a regimen with high efficacy and low toxicity. In: *10th International Conference on Malignant Lymphoma*. Lugano, Switzerland; 2008.)の前向き臨床試験が行われ、いずれも有効性、毒性については大きく変わらない結果が報告されているが、いずれも単施設の少数例の前向き試験である。

CD20 陽性 NHL で有効性が示されている Rituximab の併用については、Thomas らが Hyper-CVAD 療法に Rituximab を併用した前向き第 II 相試験で予後の改善を報告されており、Rituximab 併用による予後の改善が期待されている[6]。一方、Rituximab 併用化学療法により好中球減少期間の遷延や有害事象の増加について報告されているが[7]、レトロスペクティブな研究の結果であり前向きな研究による安全性の評価が必要である。

2.4. 本試験における治療レジメン設定の根拠

AIDS 関連 BL に対する初回治療において確立された標準治療は存在しない。現在、臨床試験で有効性を認めている化学療法レジメンは少数例の前向き試験あるいは後ろ向き研究のみであり、無増悪期間、生存期間は満足すべき結果はないため、新たな治療レジメンの開発が望まれる。

Mead GM らは成人 BL に対する dm-CODOX-M/IVAC 療法の有効性・安全性を報告し、現在の非 HIV 感染成人 BL 患者の標準治療の 1 つと考えられている。この試験には AIDS 関連 BL 患者も含まれており、非 HIV 感染患者と同等の有効性を示しているが、AIDS 患者は少数例であり、その有効性や安全性については報告されていない。

Rituximab は B 細胞表面抗原である CD20 に特異的に抗腫瘍効果を起こす分子標的薬である。低悪性度・中等度悪性度 NHL での有効性や安全性は確立しており、BL を

始めとする高悪性度 NHL でも有効性が期待されている薬剤である。AIDS 関連 NHL に対する Rituximab 併用については予後の改善を認める一方、治療関連死亡の増加を認め、標準的治療として確立していない。現在、本邦で支持療法を強化した R-CHOP 療法の安全性と有効性を評価する第 II 相試験が行われている。成人 BL を対象として Hyper-CVAD 療法に Rituximab を併用療法により予後改善が報告されており、Rituximab 併用による予後の改善が期待されている[6]。

以上より、AIDS 関連 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法 + Rituximab の有効性と安全性の検討を目的とした第 II 相臨床試験を計画した。

2.5. 試験デザイン

2.5.1. 試験デザイン

2 年時点での無増悪生存率(progression-free survival ;PFS)を主要評価項目とした第 II 相試験を行う。

2.5.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の第一の目的は、AIDS 関連 BL に対する初回治療としての R-dmCODOX-M/IVAC 療法が十分な有効性と安全性を有するかを検討することである。

主要評価項目(primary endpoint)として全体の 2 年時点での無増悪生存率(progression-free survival , PFS)を評価し、これを全生存率(overall survival , OS)の代替エンドポイントとする。BL においては 2 年後の再発が極めて少ないことが知られており、2 年無増悪生存率は全生存率の代替エンドポイントとし得ると考えられる。

副次的評価項目(secondary endpoints)としては、全体・リスク別 OS、リスク別 PFS、および治療終了後の完全奏効率及び奏効率、重要な有害事象、治療および観察期間中の治療関連感染症死および日和見疾患発生頻度、病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性など、治療有効性と治療関連毒性を評価することとする。

2.5.3. 患者集積見込み

我が国の調査では 5 施設で 5 年間の期間に、30 例の AIDS 関連 BL が登録された。この結果から、年間 5 例程度の登録を見込むことができる。

2.5.4. 予定研究期間

研究期間:2013 年 8 月 1 日 ~ 2020 年 7 月 31 日(7 年間)

登録期間:2013 年 8 月 1 日 ~ 2018 年 7 月 31 日(5 年間)

追跡期間:2018 年 8 月 1 日 ~ 2020 年 7 月 31 日(2 年間)

2.5.5. 臨床的仮説

本試験の主たる臨床仮説は、「AIDS 関連 BL に対する Rituximab 併用

dmCODOX-M/IVAC 療法が、非 HIV 感染成人 BL の治療成績としての 2 年 PFS を上回る場合に、有望な治療方法の一つであると判断する」とする。

2.6. 試験参加者に予想される利益と危険(不利益)の要約

非 HIV 感染 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法の比較的高い奏効率、生存率、安全性が確認されている。一方、Rituximab 併用化学療法についてはデータが不十分である。本試験は初発未治療 AIDS 関連 BL 患者に対する本治療法の有用性を評価するものである。

2.6.1. 予想される利益

dmCODOX-M/IVAC 療法は非 HIV 感染 BL 患者において、60 %を超える 2 年 PFS/OS が報告されていることから、AIDS 関連 BL においても治療効果が期待される。また、Rituximab 併用を基本とするため、より強力な抗腫瘍効果、生存期間の延長が期待できる。従って、本試験にて当該治療法の有用性が確認できれば、本試験に登録された患者はその恩恵をいち早く受ける利益が得られる。尚、本試験で用いられる薬剤は全て保険適応承認が得られているものである。本試験に参加することで得られる経済的利益はない。

2.6.2. 予想される危険と不利益

AIDS 関連 BL に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法の経験が少ないため、本治療法による重篤な有害事象及び、薬剤添付文書に記載される以外の予期できない有害事象が発現する可能性があり、試験参加者の被る不利益となり得る。Rituximab の併用により、好中球減少期間の遷延や感染症合併が危惧される。これに対応するため本試験では、抗菌薬の予防投与やガンマグロブリン製剤の補充により、感染症のリスク低減を図る。また、cART を中心とした抗 HIV 療法に化学療法を併用することによる両者の相互作用により、毒性が高まる可能性がある。しかし、本試験に参加しない場合も抗 HIV 療法と何等かの化学療法を併用させるため、毒性の悪化の可能性は同様に存在する。

有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択基準」、「7.1.7. 治療変更基準」、「7.3. 支持療法」、「7.4. 併用禁止療法、後治療」等をプロトコール作成委員会で検討した。予期しない有害事象や、許容されない有害事象が発生する場合は、当該患者への適時・適切な医療保障を行うと共に、施設長への報告、効果・安全評価委員会の判断を仰ぐことにより、他の試験参加者の安全性確保に最大限配慮する。

2.7. 本試験の意義

AIDS 関連 BL に対する治療研究は不十分である。当該疾患が非 HIV 感染成人 BL と同様の治療戦略が有効であり、安全であるかは不明である。本臨床試験が、AIDS 関連 BL に対する

将来有望な治療方法であることが確認できれば、将来的に標準療法の確立に繋がる可能性がある。また、分子遺伝学的検討を行い当該疾患の病理診断・病態・予後を同時に検討することは、今後の治療戦略を練る上でも重要な資料になると考えられる。

3. 薬剤情報 薬剤情報および薬剤添付文書については、医薬品医療機器情報提供ホームページを参照し、(<http://www.info.pmda.go.jp/>)常に最新の情報を確認することとする。

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 WHO 分類第 4 版(2008)に準拠する。

4.2. 悪性リンパ腫の病期分類基準
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 版に掲載)を用いる。これは、Ann Arbor 分類[8]を基礎とした Cotswolds 修正案[9]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(IE)
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 か月内に通常体重の 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、いずれも嚢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。
 - ・画像的に嚢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。
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にフローサイトメトリの kappa、lambda の軽鎖のクロナリティによる検査により証明する。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 以上の腫瘤性病変(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 以上の縦隔腫瘤

4.3. リスク分類

United Kingdom Lymphoma Group の臨床研究(LY10)[4]で採用されたリスク分類基準に則り、本試験で用いるリスク分類基準を以下の通り定める。

Low risk 群: 「10 cm未満の病変を 1 つのみ有する stage I」かつ「血清 LDH 正常」の患者

High risk 群: Low risk に該当しない患者

5.1. 適格基準

5. **患者選択基準** 以下の全てを満たす症例
- (1) HIV 感染を有する症例
 - (2) 病理学的に診断された未治療のバーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例

- * ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する
- (3) CTまたはMRIで測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 症例登録時年齢:20歳以上65歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2の症例。又は原病に起因するPS score 3の症例
- (6) 以下に示す臓器機能をすべて満たす症例
- 1) 骨髄機能
 - ・白血球数 2,000 / μ L 以上または好中球数(ANC:桿状核球 + 分節核球)1,000 / μ L 以上
 - ・血小板数 50,000 / μ L 以上
 - 2) 肝機能
 - ・AST(GOT): 100 IU/L 以下、ALT(GPT): 100 IU/L 以下
 - *肝転移がある症例では施設上限の5倍未満
 - ・総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
 - 3) 腎機能 クレアチニン 1.5 mg/dL 未満
 - 4) 心機能 心駆出率(EF)50%以上
 - 5) 経皮的血中酸素濃度 SpO₂ 90%以上
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている者

5.2. 除外基準

以下のいずれにも該当しない症例

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある症例
- (2) カポジ肉腫を除く他の悪性疾患を合併した症例
 - *ただし、visceral KSを合併する症例は除外とする。
- (3) 治療の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を持つ症例
 - コントロール不良の狭心症、および6か月以内に発症している心筋梗塞、心不全の既往を有する症例
 - コントロール不良な感染症合併例
 - コントロール困難な糖尿病のある症例
 - 胸部レントゲン上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例
 - コントロール不良な頭蓋内日和見疾患を有する症例
 - コントロール不良な胸水、腹水、third spaceへの水分貯留がある症例
 - 精神神経疾患または精神状態によるプロトコール治療が困難な症例
- (4) その他、医師が不相当と判断した者

6.1. 登録の手順

6. **登録手順** (1) 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、文書による同意を得た後、Ptosh (Patient Data Organizing System) オンラインシステム(<http://ptosh.jp>)にアクセスし、ABL-R 症例登録画面で必要事項を入力・データセンターへ送信する。
- (2) Ptosh画面上でABL-R 症例登録番号が表示された時点で登録完了となる。
本試験症例登録日は、Ptoshオンライン上で ABL-R 症例登録番号が発行された日付とする。
詳細な登録方法については、Ptoshへログイン後、右上の「ヘルプ」を確認すること。

患者登録の連絡先と受付時間：

[患者登録手順に関する問合せ]
名古屋医療センター 臨床研究センター
NHO 臨床研究事業部 データセンター
OSCR データセンター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL: 052-951-1111 (内線: 2751)
FAX: 052-972-7740 (受信のみ 24 時間可能)
E-mail: datacenter@nnh.go.jp
電話問合せ受付時間: 平日 9 時 ~ 17 時

[患者選択基準に関する問合せ]
研究代表者: 永井宏和
独立行政法人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
TEL: 052-951-1111(内線: 6218)
FAX: 052-951-9075
研究事務局: 小島勇貴
名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2141

6.2. 登録に際しての注意事項

- (1) 本試験実施計画書が施設の IRB/倫理審査委員会にて未承認の場合、登録は受け付けられない。
- (2) 登録方法は Ptosh オンラインのみとし、電話および FAX での登録は受け付けない。
- (3) Ptosh オンラインへのアクセスに必要な ID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。
- (4) 試験治療開始前に症例登録を行うこと。試験治療開始後の登録は例外なく許容

されない。

(5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに OSCR データセンターへ連絡すること。

(6) 症例登録送信後、入力内容に誤りがあることが判明した場合は OSCR データセンターへ連絡すること。

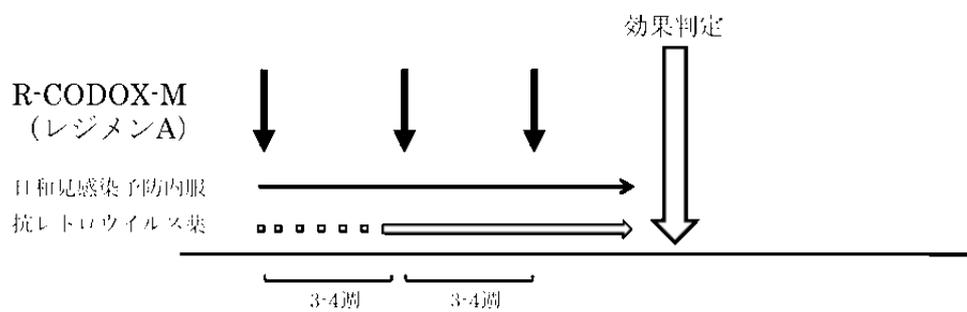
(7) 患者登録には診療 ID、生年月日などの情報を用いる。このうち後者(生年月日)の情報は提出を必須とする。患者年齢の情報は適格基準に必要な情報であり、本試験を行う際の医学的安全性の確認のために必要な情報となる。

7. 治療計画

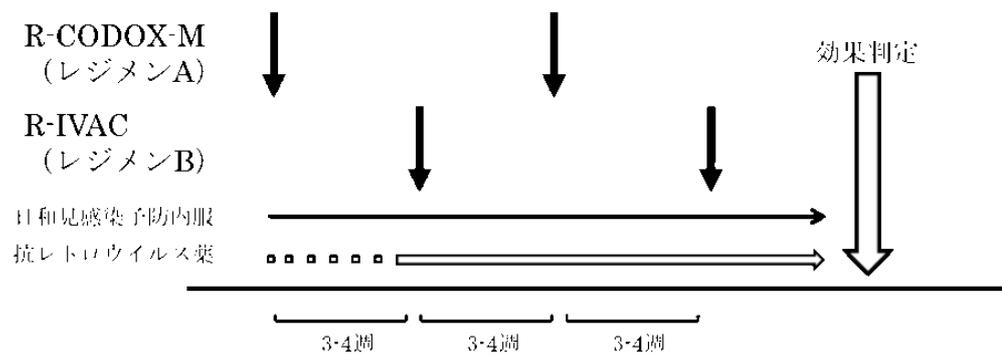
7.1. 治療プロトコル

7.1.1. 治療概要図

【Low risk 群】3 コース



【High risk 群】全 4 コース



7.1.2. 化学療法

リスク分類別に下記のスケジュールに従い、Rituximab 併用化学療法を 3-4 週毎に行う。

* 治療開始後(少なくとも2コース以上実施後)、疾患の状態がSD/PD/RDのいずれかに該当した場合、プロトコール治療を中止する。

7.1.2.1. Low risk 群

< 第1~3コース:R-dmCODOX-M 療法(レジメン A) >

	薬剤	投与時間 投与方法	投与日 (day)	投与スケジュール														
				0	1	2	3	4	5	...	8	9	10	11	...	13	15	17
(1)	生理食塩水で 1 mg/mL に希釈 リツキシマブ 375 mg/m ²	7.1.4. 参照	0.9															
(2)	5 %ブドウ糖液 500 mL シクロホスファミド 800 mg/m ²	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注	1															
(3)	5 %ブドウ糖液 250mL シクロホスファミド 200 mg/m ²	2 時間 (125 mL/時) 点滴静注	2-5															
(4)	生理食塩水 20mL ピンクリスチン 1.5 mg/m ² (最大 2mg)	静注	1,8															
(5)	生理食塩水 100mL ドキシルピシン 40 mg/m ²	30 分 (200 mL/時) 点滴静注	1															
(6)	5 %ブドウ糖液 100 mL メトレキサート 300 mg/m ²	1 時間 (100 mL/時) 点滴静注	10															
(7)	5 %ブドウ糖液 1000 mL メトレキサート 2,700 mg/m ²	(6)に引き続き 23 時間 (43.5 mL/時) 点滴静注	10															
(8)	ロイコボリン 48 mg/m ²	MTX 投与 36 時間後 静注	11															
(9)	ロイコボリン 15 mg/m ²	(8)に引き続き 6 時間毎 1 日 4 回 静注 or 内服	11~															
(10)	生理食塩水 10 mL シタラピン 70 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	1,3 (CNS+ 5)															
(11)	生理食塩水 10 mL メトレキサート 12 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	15 (CNS+ 17)															()
(12)	G-CSF	皮下注	13~															

() (10) (11) 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では、1 コース目で day5 に(10)、

day17 に(11)を追加する。2 コース目以降は行わない。
 (12)G- CSF は day13 より開始し、好中球数が 1,000/ μ L を超えるまで継続する。day7 と day8 に投与も可。

7.1.2.2. High risk 群

< 第 1.3 コース:R-dmCODOX-M 療法(レジメン A) >

7.1.2.1 に記載した治療方法と同様の治療を行う。

< 第 2.4 コース:R-IVAC 療法(レジメン B) >

	薬剤	投与時間 投与方法	投与日 (day)	投与スケジュール										
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
(1)	生理食塩水で 1 mg/mL に希釈 リツキシマブ 375 mg/m ²	7.1.4.参照	0,9											
(2)	5 %ブドウ糖液 500 mL イホスファミド 1.5 g/m ²	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注	1-5											
(3)	生理食塩水 50 mL ウロミテキサン 300 mg/m ²	30 分 (100 mL/時) 点滴静注 1 日 3 回	1-5											
(4)	5 %ブドウ糖液 250 mL エトポシド 60 mg/m ²	2 時間 (125 mL/時) 点滴静注	1-5											
(5)	生理食塩水 500 mL シタラピン 2 g/m ² (上記投与量を 1 日 2 回投与する)	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注 12 時間毎に 1 日 2 回	1,2											
(6)	生理食塩水 10 mL メトレキサート 12 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	5 (CNS+ 7,9)									()	()	
(7)	G-CSF	皮下注	7~											

ver.2.0

() (6) 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では、1 コース目のレジメン B で day7 と day9 に追加する。2 コース目以降は行わない。

(7)G- CSF は day7 より開始し、好中球数が 1,000/ μ L を超えるまで継続する。

7.1.3. 投与開始基準

必要な検査はコース開始予定の前日または当日の投与開始前までに行い、以下の全てを満たすことを確認すること。なお、各治療コース開始日は、前治療コース開始日から 4 週間を目処とし、8 週間を超えてはならない(前治療コース開始日を day0 として次治療コースが day56 以降になった場合はプロトコール治療中止とする)。

各コースで用いる体表面積は、症例登録時の身長・体重から換算したものを用いる。

1) 好中球数(ANC: 桿状核球 + 分節核球): 1,000 / μ L 以上

- 2) 血小板数: 75,000 / μ L 以上
- 3) 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL 以下
前コースでの有害事象として、grade3 以上の血清クレアチニンの上昇を認めた場合には、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下に回復していること。この際には、回復していてもクレアチンクリアランスを測定し、MTX の減量規定(「7.1.7 化学療法の投与量変更基準」参照)にも注意すること。
- 4) 血清クレアチニン以外の grade 3 以上に相当する非血液毒性が発現した場合には、grade2 以下に改善していること。
- 5) 前コースの有害事象として、口内炎などの粘膜炎が発現した場合には、grade1 以下に改善していること。
- 6) 大量の胸水、腹水などの third space への水分貯留がある場合は改善するまで延期する。

上記項目を満たすまでは治療を延期する。但し、「7.5.2. プロトコール治療中止の基準」に該当する場合はプロトコール治療中止とする。

7.1.4. リツキシマブ投与に関する注意事項

- 1) 発熱などの有害事象を予防するため、リツキシマブ点滴投与の開始 30 分前に経口で非ピリン系解熱鎮痛剤と抗ヒスタミン剤の前投薬を行う(例: 商品名: カロナール 400 mg + ポララミン 2 mg 内服)。
症例によってはステロイドホルモンの併用も可能とする(例: 商品名: ソルコーテフ 100 mg 静注)
- 2) 初回化学療法(1 コース目の化学療法)day0 の Rituximab の投与に関して、腫瘍量が多く、Rituximab 投与により腫瘍崩壊症候群や強度の infusion reaction が予測される場合は、Rituximab 投与を行わなくても良い(スキップ)。治療をスキップした場合は、予定された化学療法(Low risk 患者: 3 コース、High risk 患者: 4 コース)終了後 1 か月(30 日)以内に、Rituximab を 1 コース(375mg/m²)を追加する(合計で Low risk 患者: 6 回、High risk 患者: 8 回の投与が必要)。
- 3) 初回投与速度は最初の 1 時間を 25 mg/時で点滴静注する。過敏反応が観察されなければ 100 mg/h に注入速度を上げて 1 時間点滴静注し、最高注入速度を 200 mg/h とする。
- 4) 点滴静注中に発現する有害事象(非血液毒性)に対しては積極的に下記の支持療法を行って、重症化を未然に防ぐよう努力する。
 - (1) 発熱・疼痛などに対する非ピリン系解熱鎮痛剤
 - (2) 発疹・咽喉頭不快感などアレルギー様反応に対する抗ヒスタミン剤
 但し、(1)、(2)の方法で改善が見られない場合はステロイドホルモン剤を使用する。

- 5) 点滴静注中に発現する有害事象(非血液毒性)については、程度に応じて原則として下記に準じて点滴速度の変更を行うとともに上記の支持療法を行う。
 grade 2: 発現時の点滴速度を遅くするかまたはそのまま状態を観察し、grade 1に回復したら、3)に記した次段階の点滴速度に上昇させる。支持療法は必要に応じて施行する。grade 1に回復しなければ、点滴を一時中断して支持療法を施行し、grade 1に回復した時点で再開する。
 grade 3: 点滴を一時中断して支持療法を施行し、grade 1に回復したら、再び25 mg/h から開始し、3)に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 6) 2回目以降の投与においては、前回投与時の有害事象(非血液毒性)が grade 1以下の場合、100 mg/h、1時間投与から開始し、過敏反応が観られなければ1h後に200 mg/hまで加速する。前回投与時の有害事象(非血液毒性)が grade 2以上の場合には、再度25 mg/hで開始し、3)に記載した初回投与時の投与ルールに従うことにする。

7.1.5. 化学療法に関する注意事項・支持療法

1) 腫瘍崩壊症候群対策

BLは腫瘍崩壊症候群の high risk disease である[10]。十分な輸液(3000 mL/日)を化学療法開始前日より行うことを推奨する。化学療法開始 24~4 時間前にラスリテック 0.2 mg/kg を1日1回 50 mL の生理食塩水に溶解して、30分以上かけて5日間投与することを推奨する。腫瘍崩壊症候群のリスクが高くないと考えられる症例はアロプリノールの投与で対処してもよい。ただし、初回化学療法前日から300 mg/日で投与を開始する。

2) メトトレキサート投与に関する注意事項

(1) メトトレキサート(MTX) 血中濃度測定(投与開始 48 時間、72 時間)のスケジュールを考慮して治療開始日を決定すること。血中濃度測定が休日でも測定できる施設はその限りではない。測定日が祝祭日に重なることが避けられない場合で当日検査できない時には、検体を規定の時期に採取して休み明けに提出することも可とする。

(2) 十分な補液(100 - 150 mL/時 or 100 mL/m²/時)、メイロン、ダイアモックス投与を行い、尿量を3 L/日以上、尿 pH >7.0 に保つ。

具体的な方法(例)

メインルートから: 維持液など 500 mL + 7%メイロン 20 mL を 130 mL/時(1日あたり3 L + の補液量)で投与する。

ダイアモックス 250 mg + 生食 20 mL を1日2回静注 or ダイアモックス(250) 2錠/分2で内服する。

(3) フロセミドやエタクリン酸などの利尿剤は投与しないこと。

(4)非ステロイド系消炎鎮痛剤は禁忌である。

(5)ST 合剤は MTX 投与の 72 時間以上前から休薬する。

(6)day10 の MTX は 300 mg/m^2 を 1 時間で点滴静注し、続いて 43.5 mL/時 の割合で 23 時間点滴静注する。

3)ロイコボリン救援療法の方法

(1)MTX 開始 36 時間後に 48 mg/m^2 を投与し、その後 6 時間毎に 15 mg/m^2 を MTX 血中濃度が $5 \times 10^{-8} \mu\text{mol/L}$ 未満になるまで投与する。

(2)MTX 血中濃度測定は経時的に行い、特に 48 時間値と 72 時間値は必ず測定する。

血中濃度が

48 時間値 > $1 \mu\text{mol/L}$

72 時間値 > $0.1 \mu\text{mol/L}$

の時には、ロイコボリンを 50 mg/body (6 時間毎) に増量し、MTX 血中濃度が

$0.1 \mu\text{mol/L}$

未満になるまで続ける。

(3)当日測定結果が得られない施設は 30 時間値も測定し、 $20 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合はロイコボリンを 50 mg/body に増量する。

(4)上記の危険域を超えていることが判明した場合は、以後連日血中濃度を測定すること。

4)イホスファミド投与に関する注意事項

ウロミテキサンはイホスファミド投与終了直後、4、8 時間後の 1 日 3 回投与する。

5)髄液注射

(1)中枢神経再発予防としてスケジュール通りの髄液注射を実施する(生理食塩水に溶解し、全量 5-10 mL とする)。

(2)初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では下記の通り髄液注射を追加する。

R-dmCODOX-M 療法(レジメン A):1 コース目 day5 にシタラピン 70 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を、day17 にメトトレキサート 12 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を追加する。2 コース目以降は行わない。

R-IVAC 療法(レジメン B):1 コース目 day7 と day9 にメトトレキサート 12 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を追加する。2 コース目以降は行わない。

(3)発熱性好中球減少症(febrile neutropenia, FN)時や血小板減少 grade 4 など病状に応じて、髄液注射を中止・延期は可とする。

(4)休日や祝日による髄液注射の延期は可とする。

6)G-CSF

(1)R-dmCODOX-M 療法(レジメン A)では day13 から好中球数が $1,000 / \mu\text{L}$ を超えるまで継続する。day7 と day8 に投与も可。

(2)R-IVAC 療法(レジメン B)では day7 から好中球数が $1,000 / \mu\text{L}$ を超えるま

で継続する。

(3)G-CSF の投与は抗がん剤投与終了 24 時間後以降とする。この場合の抗がん剤にピンクリスチン、リツキシマブ、抗がん剤髄注は含まない。

7)血小板減少症

grade 3 の血小板減少症 (PLT < 50,000 / μ l) が観察された時点より、担当医の判断で放射線照射済濃厚血小板製剤の輸血を実施できる。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合の使用も認める。

8)ヘモグロビン減少症

grade 3 のヘモグロビン減少症 (Hb < 8.0 g/dL) が確認された時点より、担当医の判断で放射線照射済濃厚赤血球製剤の輸血を実施出来る。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合の使用も認める。

9)感染症発現

感染症に対しては起因菌の検索を速やかに実施すると共に、十分量の抗生物質の投与を頻回に行い、抗生物質が無効の場合は抗真菌剤の投与を早期より開始する。また全身栄養状態を良好に保つため、適正な量のビタミン剤と共に高カロリー輸液を必要に応じ実施する。

10)その他

上記 7) 9)以外の有害事象が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、対症療法を行った場合は、使用薬剤名、投与期間等を必要時症例報告書に入力する。

7.1.6. 各薬剤の調製に関する注意事項

- 1) リツキシマブは投与前まで冷暗所 (2 - 8) に保存する。保存に際しては凍結しないように注意し、万一過って凍結させた場合には使用しないこと。
- 2) リツキシマブは 10 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) リツキシマブ $375 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.55 \text{ m}^2 = 581.25 \text{ mg}$ 580 mg
- 3) リツキシマブ $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ / 回を生理食塩水又はブドウ糖注射液で 10 倍に希釈して $1 \text{ mg} / \text{mL}$ とすることを基本とする。希釈に際しては他の薬剤を混入させないこと、また激しく攪拌したり、泡立てたりしないこと。
- 4) ピンクリスチンは 0.01 mg 単位で切り捨てた量を投与する。また、一日の最大投与量は 2.0 mg とする。
例) ピンクリスチン $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.31 \text{ m}^2 = 1.965 \text{ mg}$ 1.9 mg
- 5) ドキソルピシンは 0.1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) 塩酸ドキソルピシン $40 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 60.4 \text{ mg}$ 60 mg

- 6) メトトレキサートは 1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) $300 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 453 \text{ mg}$ 450 mg
- 7) イホスファミドは 0.01 g 単位で切り捨てた量を投与する。
例) イホスファミド $1.5 \text{ g/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 1.65 \text{ g}$ 1.6 g
- 8) エトポシドは 0.1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) エトポシド $60 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 90.6 \text{ mg}$ 90 mg
- 9) シタラピンは 0.01 g 単位で切り捨てた量を投与する。
例) シタラピン $2 \text{ g/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 3.02 \text{ g}$ 3.0 g
- 10) シクロホスファミドは 1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) シクロホスファミド $200 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 302 \text{ mg}$ 300 mg

7.1.7. 化学療法の投与量変更基準

7.1.7.1. 投与方法に関する変更規定

[R-dmCODOX-M 療法: レジメン A]

薬剤	用量レベル	用量	治療変更基準(7.1.7.2. 化学療法の減量基準参照)
シクロホスファミド(CPA)	レベル0 (100 %)	800 mg/m ² (d1) 200 mg/m ² (d2-5)	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(出血性膀胱炎による非投与)
ピンクリスチン(VCR)	レベル0 (100 %)	1.5 mg/m ²	(Max. 2.0 mg)
	レベル-1 (50 %)	0.75 mg/m ²	(神経毒性・イレウスによる減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(神経毒性・イレウスによる減量)
塩酸ドキソルピシン(DOX)	レベル0 (100 %)	40 mg/m ²	
	レベル-1 (50 %)	20 mg/m ²	(肝障害による減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(肝障害・心毒性による非投与)
メトトレキサート(MTX)	レベル0(100 %)	3 g/m ²	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(腎機能障害による非投与)

リツキシマブは減量しない

[R-IVAC 療法: レジメン B]

薬剤	用量レベル	用量	治療変更基準(7.1.7.2. 化学療法の減量基準参照)
エトポシド(ETP)	レベル0 (100 %)	60 mg/m ²	
	レベル-1 (50 %)	30 mg/m ²	(肝障害による減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(肝障害による非投与)
イホスファミド(IFO)	レベル0 (100 %)	1.5 mg/m ²	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(出血性膀胱炎による非投与)

リツキシマブ、シタラピンは減量しない

7.1.7.2. 化学療法の減量基準

以下の1)～8)に該当する毒性が観察された場合、次コースより下記に従って減量を行う。

以下gradeが示されているものは、CTCAE version 4.0日本語訳JCOG版に基づき判定するに従う。

1) 血液毒性による変更規定

・基本的に投与量変更は行わない。

2) 感染、発熱性好中球減少による変更規定

・基本的に投与量変更は行わない。

3) 肝障害によるDOX・ETPの減量

・2.0 mg/dL < T-bil 3.0 mg/dLの場合、DOXとETPはレベル-1 で投与する。

・肝障害が回復した場合、回復後の値がT-bil 2.0 mg/dL であれば投与量をレベル0 に戻す。

・3.0 mg/dL < T-bil の場合、次コース以降全てDOXとETPは投与しない(レベル-2)。

4) 神経毒性によるVCR の減量

(A) grade2 の毒性が出現した場合

・VCR 投与量レベルをレベル-1(50 %)とする。

・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。

・レベル-1 の投与量にてもgrade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

(B) grade3 の毒性のいずれかが出現した場合

・次コース以降のVCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

5) イレウスによる(または神経性便秘)VCR の減量

(A) grade2 の毒性(間歇的で処置を要さない)が出現した場合

・VCR 投与量を1 つ下げる

・減量後にイレウスの改善がみられても、再増量はしない。

・レベル-1 の投与量にてもgrade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

(B) 毒性(grade 3:非外科的処置を要する grade4:手術を要する)が出現した場合

・以後VCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

- * イレウスに関して“非外科的処置を要する”とは、
 a) “X 線上腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
 b) “症状が存在し、一時的に食事止めを要する”場合とする。

6) 心毒性によるDOX の投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合、DOX の投与をレベル-2(投与中止)とし、以後すべてのコースでDOX は投与しない。

心臓障害/ 心筋梗塞、心嚢液、心膜炎(grade2 以上)

心臓障害のいかなる不整脈、心不全(grade3 以上)

7) 出血性膀胱炎によるCPAとIFO の中止

grade2 以上の血尿(泌尿生殖器出血 - 膀胱: grade2:肉眼的出血. 内科的治療または尿路の洗

浄を要する)出現した場合、CPA の投与を中止(レベル-1)とし、以後すべてのコースでCPA は

投与しない。

8) 腎機能障害によるMTXの投与中止

以下の場合にはクレアチンクリアランスを測定し、30 mL/min未満の場合はMTX投与を中止する(レベル-1)。1回でも減量規定に該当した症例は、各コース開始時にクレアチンクリアランスを測定し、当該治療コースにおけるMTX投与中止の必要性を検討する。

(1)コース開始時の血清クレアチニン値が1.0 mg/dLを超える場合

(2)前コースにおいて一時的に血清クレアチニン値がgrade2以上を認め、その後改善した場合

7.1.7.3 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、表紙裏 問い合わせ先 に記載の研究事務局に問い合わせる。

7.2. 抗レトロウイルス療法(combination Antiretroviral Therapy : cART)

7.2.1. 抗レトロウイルス療法投与スケジュール

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 HIV 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ことから、HIV 感染症に対する、抗レトロウイルス療法を行うことを本試験治療として規定する。

7.2.1.1. cART 療法で用いる薬剤

抗 HIV 治療 ガ イ ド ラ イ ン <
<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf>>治療を推奨する。

*ジドブジン(AZT)の使用は禁忌(逸脱として取扱う)とする。

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

*cART 療法は、2 コース目開始前までに開始すること。治療開始前の評価において、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 cART を化学療法前から開始すること。

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[13]。

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[13]。

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 cART 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」[14]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 cART 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、エムトリシタピン・テノホビル(FTC+TDF)を用いる。

7.2.1.2. cART 療法施行時期

cART療法は、R-dmCODOX-M療法2コース目開始前までに開始すること。但し、治療開始前の評価において、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cART療法をR-dmCODOX- / IVAC療法開始前から開始する。

7.2.2. 抗レトロウイルス療法の副作用

抗 HIV 治療 ガ イ ド ラ イ ン <
<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf>>や、医薬品医療機器情報提供ホームページを参照し、(<http://www.info.pmda.go.jp/>)常に最新の情報を確認することとする。

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。

2) 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(400 mg 1 日2回)と最適基礎療法との併用投与群(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 %)、後天性リポジストロフィー(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(400 mg 1日2回)とエムトリシタピン及び 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。

3) 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)、膵炎、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。

4) 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*)、膵炎(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、直に担当医師に連絡させ、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。

7.3. 支持療法

7.3.1. 日和見感染症予防

日和見感染症対策として、以下を行う。

- 1) ニューモシスチス肺炎予防(CD4 の数に関わらず実施):以下のいずれか
 - ST 合剤 (trimethoprim/sulfamethoxazole)
 - 2錠 1日 2回 1週間に2日 あるいは 1錠 1日 1回 連日
 - ST 合剤はメトトレキサート投与の 72 時間以上前から休薬すること。
 - ペンタミジン (pentamidine) 300 mg 吸入 1ヶ月に1回
 - アトバコン (atovaquone) 1500 mg 1日 1回
- 2) 真菌感染予防:以下のいずれか
 - フルコナゾール(fluconazole)200 mg 1日 1回
 - イトラコナゾール(itraconazole)200 mg 1日 1回(クラリスロマイシン等併用薬に注意)
- 3) 細菌感染予防:以下のいずれか
 - レボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg 1日 1回
 - シプロフロキサシン(ciprofloxacin)200 mg 1日 3回 経口
- 4) 非定型抗酸菌予防(CD4 数 100/mm² 以下):以下のいずれか
 - アジスロマイシン(azithromycin)1200 mg 週 1回
 - クラリスロマイシン(clarithromycin)400 mg 1日 2回(イトラコナゾール等併用薬に注意)

胸部 X 線や CT で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜飛行、索状影、5 mm 以上の石灰化影)を有する場合、イソニアジド(isoniazid)300 mg による予防内服を、化学療法開始前より行う。また、結核の既感染者においては、イソニアジド(isoniazid)300 mg による予防内服を検討する。

7.3.2. 日和見感染症予防薬の副作用

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。

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) アトバコン(経口内服)

海外臨床試験では 249 例中 169 例(68 %)に臨床検査値異常を含む有害事象が認められた。その主なものは悪心 61 例(24 %)、発疹 54 例(22 %)、下痢 52 例(21 %)、頭痛 43 例(17 %)、嘔吐 34 例(14 %)、発熱 34 例(14 %)であった。

4) イトラコナゾール(経口投与)

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。

5) フルコナゾール(経口投与)

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 %)、AI-P 上昇(1.01 %)等であった。

6) レボフロキサシン(経口投与)

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。

7) シプロフロキサシン(経口投与)

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。

8) アジスロマイシン(経口投与)

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。

9) クラリスロマイシン(経口投与)

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。

10) イソニアジド(経口投与)

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。

7.3.3. 低ガンマグロブリン血症に対する補充療法

低ガンマグロブリンに対しては、IgG 400 mg/dL 未満の場合、1 回 5 g を 2 週間毎、最大 10 g/月を目安に、ガンマグロブリン製剤を補充する。

7.3.4. ガンマグロブリン製剤の副作用（静脈投与）

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー様症状(0.1～5 %未満)、肝機能障害(0.1～5 %未満)、黄疸(頻度不明)、AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、(頻度不明)無菌性髄膜炎(0.1～5 %未満)、急性腎不全(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、肺水腫(頻度不明)、血栓塞栓症(頻度不明)、心不全(頻度不明)。

7.4. 併用禁止療法、後治療

(1) 本試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

・本療法の評価に影響を与えると考えられる他の化学療法およびホルモン療法、BRM療法(イン

ターフェロンなど)等

但し、リツキシマブ投与関連の有害事象発現時におけるソルコーテフなどのステロイド製剤の

使用は許容される。

- ・ 造血幹細胞移植
- ・ プロトコール治療以外の抗がん剤・日和見感染予防薬(*1)
- ・ 放射線療法
- ・ 免疫抑制剤
- ・ 生ワクチンおよび弱毒ワクチン
- ・ 臨床治験薬を使用した治療(*1)

(*1. 但し、日和見感染症に対する治験薬の投与については、事前に研究代表者に相談の上、許容される場合がある。研究代表者は、治験薬の有効性・安全性の両側面から、本試験の主要・副次的評価項目に強く影響を及ぼさないことについて確認し、必要に応じて併用許可の指示を下す。調査票には、治験薬を使用した旨記載する。)

(2) プロトコール治療中止症例について、後治療は規定しない。

7.5. プロトコール治療中止完了基準

7.5.1. プロトコール治療完了の定義

「7.1. 治療プロトコール」に示したプロトコール治療を終了し、治療終了時の評

価を終えたものをプロトコール完了とする。

7.5.2. 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) 治療開始後(少なくとも 2 コース以上実施後)、原病の安定(SD)/増悪(PD)/または再発(RD)が認められた場合。
- (2) 前治療コース開始日を day0 として次治療コース開始日が day56 以降となる延期をしなければならない場合。
- (3) grade4 の予期されない非血液毒性の有害事象が認められた場合。ただし、以下の場合は除く。
 - a) 原疾患に伴う高カルシウム血症
 - b) 輸液・薬剤等に起因する低カリウム血症
 - c) 輸液・薬剤等(SIADH も含む)に起因する低ナトリウム血症
- (4) 治療変更基準以外で、有害事象により、担当医が中止の必要があると判断した場合。
- (5) 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。
 - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合。
- (6) 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
- (7) その他、プロトコール作成委員会がプロトコール治療の中止が必要と判断した場合。
- (8) 治療プロトコール開始後 2 コース目までに cART 療法が開始されない場合

プロトコール治療中止日は、(6)の場合は死亡日、それ以外はプロトコール治療中止と判断する事象が発生した日とする。中止症例は、その時点での評価(効果判定)を行う。

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床研究期間中に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の変動も含む)、症状又は疾患のことである。

8.2. 有害事象の評価

登録後から、プロトコール治療完了またはプロトコール治療中止のいずれか早い時点の 30 日後以内に発生した自覚症状、他覚所見、臨床検査等で判明した有害事象のうち、CTCAE version 4.0 grade3 以上および grade に関わらずその他重大な医学的事象、または予期しない有害事象について下記の内容を評価し、EDC を用いて報告

する。

プロトコル治療完了 31 日以降またはプロトコル治療中止 31 日以降については、プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象を報告の対象とする。また、本試験においては原疾患の悪化は重篤な有害事象としない。

このうち、重篤な有害事象については、事象確認後、重篤有害事象報告書を用いて速やかに報告(8.4. 有害事象の報告と対応の項参照)する。

- 1) 有害事象の名称
- 2) 発現日
- 3) 転帰(回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明)
- 4) 転帰確認日または消失日
- 5) 試験治療状況:中止、継続
- 6) 重症度:程度は CTCAE version 4.0 日本語訳 JCOG 版に基づき判定する
- 7) 重篤度分類
 - ・ 重篤(以下の記載に準ずる)
 1. 死亡
 2. 死亡のおそれ
 3. 入院又は入院期間の延長
 4. 障害
 5. 障害のおそれ
 6. 上記に準じて重篤
 7. 先天異常
 - ・ 非重篤(上記以外)
- 8) 因果関係:本試験治療との因果関係を次の 3 分類で判定する。
 1. 否定できない
 2. 否定できる
 3. 不明

8.3. 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「薬剤添付文書:医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>参照」に記載されているすべての有害事象とする。

- 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 投与と輸血による管理を行う。
- 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、心機能障害などの臓器障害が出現する可能性がある。
- 3) 免疫反応:特に Rituximab 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。
- 4) 日和見感染症
化学療法中は、HIV 感染症による細胞性免疫不全の他、好中球減少を来すため、

様々な感染症を発症する可能性がある。これらに対しては、「7.3. 支持療法」で述べた抗菌薬等の予防内服やガンマグロブリンの補充などを実施し、慎重にモニタリングを行う。

1. 細菌感染:好中球減少により、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:好中球減少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。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(CMV antigenemia または CMV-DNA の Real-Time PCR)および眼底検査を行い、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、麻疹・水痘については致死的な状態をひきおこす可能性があるため、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:*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、「7.3. 支持療法」に示したように予防を行う。

8.4. 有害事象の報告と対応

8.4.1. 報告する有害事象の範囲

8.2. で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコール治療終了後30日以内発生したものとする。ただし、プロトコール治療終了後31日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

また、臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)に基づき、厚生労働大臣へ報告する。

8.4.2. 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究代表者へ提出する。

- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

9. 評価項目・評価スケジュール

9.1. 登録前および登録後治療開始前評価項目

9.1.1. 登録前より治療開始前までに必要な検査項目

血液・生化学検査、心電図は登録日を含まないで登録日前 14 日以内、その他の検査は 28 日以内で可とする。但し、疾患の増悪を疑う所見があれば適時施行する。

1) 生検による病理組織学的検査

・WHO 分類によるバーキットリンパ腫の病理組織診断

(但し、病理組織診断日の制限はない。)

・免疫組織化学的染色または、フローサイトメトリー法による CD20 抗原発現

2) 病歴 : 治療歴(未治療、治療開始前の副腎皮質ホルモン薬使用の有無、CHOP 療法の有無、CHOP+Rituximab 療法の有無、cART 療法の有無)

3) 理学所見: 身長、体重、B 症状、PS、血圧、病変存在部位(リンパ節・節外病変の部位と個数)

登録時には病変存在部位と病期が必ず一致するよう確認すること。登録後治療開始前に新たな病変が判明した場合には、治療開始前の病期を最終的な治療前病期とし、病期の変更があったことを治療前報告用紙に記載してデータセンターに提出すること。

4) 画像検査: 胸部 X 線検査、頸部 CT、胸部 CT、腹部 CT、骨盤 CT、PET-CT 1 cm 以下のスライスによる CT(頸部に関しては 5 mm 以下が望ましいが、施設の事情により 1 cm 以下のスライスでもやむを得ない。)治療前と効果判定時とは同じ撮影条件で評価する。原則として造影 CT とする。造影剤に対する過敏反応の出現歴を有する症例、腎機能障害を有する症例、あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純 CT でも可。骨痛を有する症例あるいは ALP 上昇を認めた症例では、骨シンチ、当該骨の X 線写真、MRI などを施行する。PET-CT は必須ではないが、出来る限り治療前に評価する。

5) 骨髄穿刺または骨髄生検

骨髄穿刺による骨髄内の B 細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無を判定する際にはできる限りフローサイトメトリー法を併用する。骨髄穿刺または骨髄生検は、臨床的または画像的に侵襲があると判断される骨では実施しない。

6) 末梢血血算・血液像: Hb 値、白血球数・好中球数、血小板数

7) 血液生化学検査: 総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT

(GPT)、 -GTP、 ALP、 LDH、 BUN、 クレアチニン、 Na、 K、 Cl、
Ca、 CRP

- 8) 免疫学的検査:血清 IgG、 IgA、 IgM
- 9) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 10)心電図
- 11)心臓超音波検査
- 12)経皮的血中酸素濃度:SpO₂
- 13)HIV 感染症関連:HIV 抗体、 HIV-RNA 定量、 CD4/CD8 陽性細胞数
- 14)その他のウイルス感染症:HBs 抗原、 HBs 抗体、 HBc 抗体、 HCV 抗体、 HTLV-1 抗体、 EBV-VCA-IgG/M、 EBV-EA-IgG/A/M、 EBV-EBNA 抗体、 EBV-DNA 定量を測定。

* HBs 抗原/HBs 抗体/HBc 抗体がいずれか陽性の場合は HBe 抗原/抗体、 HBV-DNA 定量。

15) 特殊検査:血清 sIL-2R

16) 眼科:眼底検査

頭痛・嘔吐・項部硬直、麻痺・知覚障害などの巣症状、精神症状などの異常を認める症例では、中枢神経浸潤を疑って、髄液検査・脳 MRI (MRI をすくりに施行不可能な施設では脳 CT でも可)の両者を施行する。

消化管病変の存在が疑われる場合、上部・下部内視鏡検査等で評価する。疑わしい部位については内視鏡下での生検を実施する。

9)、10)、16)については、CRF の収集項目としない。

9.1.2. 生検についての説明と同意および病理中央診断・病態解析用生検材料の取り扱い

本試験では、患者の同意のもと、病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚を研究事務局へ送付し保管される。登録期間終了後、全登録例を対象とし、当該未染色プレパラートを用いて、病理中央診断判定委員による病理所見のレビューを行う。

- (1) NHL の診断のための生検による病理組織検査は診療上必須であり、治療前には適切な病変リンパ節もしくは腫瘤を生検する。生検についての同意は、その目的、方法、予期される危険性を施設の方針に沿って行うと共に、病理中央診断・病態解析用追加検査の目的で残った検体を保存(パラフィン包埋、新鮮凍結)することについて十分に説明したうえで、各施設の実情にあわせて取得する。
- (2) 他院で生検された後に治療目的で紹介受診した症例においては、同意が得られれば再生検を行う。前医より未染病理標本を 15 枚得ることが可能であれば、それを病理中央診断・病態解析用生検材料として代用することについて患者に説明の上同意を得る。再生検を考慮するときは、その病勢の度合い(再生検に伴う治療開始の遅れ)や測定可能病変と新たな生検可能部位の両者などを総合的に判断し決定する。

- (3) ホルマリン固定の材料はヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)にて病理組織診断を行う。更に、ホルマリン固定で染色できる抗体を用いて、免疫組織化学検査を行い、WHO 分類による病理組織型を診断する(CD20 抗原の発現の有無を必ず確認すること)。
- (4) 病理中央診断に未染標本を提出する場合には、必ずリンパ腫病変の存在する標本(施設がリンパ腫と診断した標本)を提出する。複数の生検材料が存在し、それぞれがリンパ腫という診断が得られた際には、その複数の標本を中央診断に提出する。
- (5) 十分量の生検材料が得られた際には、採取直後は生理食塩水に浸した状態とし、できる限りの浮遊細胞とし、フローサイトメトリー、染色体検査などの検査を行う。

9.2. 治療期間中の検査と評価項目

9.2.1. 治療期間中の検査項目

- 1) 各試験治療相開始日当日または前日に行う検査
末梢血血算・血液像: 赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、腫瘍細胞、その他)、生化学検査: タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、血糖、尿検査(尿蛋白、尿糖)
- 2) 各試験治療相開始後に行う検査
治療開始後、最低週 2 回は末梢血血算(血球が回復するまで: G-CSF の投与が不要及び血小板輸血・赤血球輸血が不要となるまで)、1 回は生化学検査を行う。
全身状態: 脈拍、血圧、体温、体重は適宜
治療期間中、月 1 回行う検査
 - (1) sIL-2R
 - (2) 免疫学的検査: IgG、IgA、IgM
 - (3) HIV 関連検査: CD4/CD8 陽性細胞数、HIV-RNA 定量、EBV-DNA 定量
- 3) 髄液注射施行時に行う検査
髄液一般検査(pH、細胞数、蛋白、糖)、髄液細胞診。

9.2.2. 有効性評価項目

「11.1. 効果判定」を参照。試験治療中は本章に決められた効果判定時期に以下の検査を登録前と同じ方法で行い、腫瘍縮小効果を評価する。

- (1) 頸部、胸部、腹部、骨盤 CT、PET-CT(原則、造影 CT)
- (2) 登録時の骨髄浸潤例(「不確定」も含む)で、投与前に陽性又は不確定の場合は必須であり効果判定時に、骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価を行う。また末梢血液中にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現が見られた時にも必ず評価する。

CRF には、CRF で収集されている項目を報告する。

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

9.3.1. 治療終了後の検査項目

治療終了後1年目までは1か月に1回、2年目以降は2-3か月に1回の頻度で下記検査を行う。

末梢血血算・血液像：赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、腫瘍細胞、その他）

生化学検査：タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、
-GTP、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、血糖、尿検査(尿蛋白、尿糖)

特殊検査：sIL-2R

免疫学的検査：IgG、IgA、IgM

HIV 関連検査：CD4/CD8 陽性細胞数、HIV-RNA 定量

9.3.2. 治療終了後の安全性評価

治療終了後の経過観察は少なくとも下記の頻度で行う。

(1) 治療終了後1年目：1か月1回

(2) 治療終了後2年目：2-3か月に1回

経過観察に際しては、有害事象の有無および程度を評価しカルテに記載する。

9.3.3. 治療終了後の有効性評価

治療終了後には少なくとも下記の頻度で効果判定を行う。下記以外の時期では再発・増悪の有無を臨床的に判断する。(いずれも前後2か月は許容する)

(1) 治療終了後最初の2年間：6か月毎

(2) 治療終了後3年以降：年1回

但し、いかなる時点においても、新たな病変の出現やリンパ節増大を認めた際には、できる限り再生検を行い、組織型の再確認およびCD20抗原の消失の有無について検討する。

9.4. スタディカレンダー

		治療前 (登録前)	化学療法期間	最終 効果判定	治療終了後 有効性評価
病歴					
全身状態	理学所見				
生検	病理組織 診断				
	CD20 抗原 発現の有無				

	骨髄穿刺 or 骨髄生検				
臨床検査	末梢血血算 血液像		週 2 回		
	血液生化学		週 1 回		
	免疫学的検査 血清 IgG, IgA, IgM		月 1 回		
	HIV 関連検査		月 1 回		
	その他のウイルス 感染症				
	髄液一般検査 ・髄液細胞診		髄注施行時		
	尿検査				
	SpO ₂				
	心エコー				
	ECG				
特殊検査	血清 sIL-2R		月 1 回		
画像診断	胸部 XP				
	頸部 CT				
	胸部 CT				
	腹部 CT				
	骨盤 CT				
	MRI				
	PET/CT				
その他	骨シンチ				

;必ず ;必要時に検査する ;可能であれば実施

10. データ収集 10.1. データ報告画面の種類と報告期限

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) 症例登録
- 2) 治療前報告 - 登録後 2 週間以内
- 3) 治療経過報告 - 次コース開始後 2 週間以内
- 4) 効果判定報告 - 効果判定後 2 週間以内
- 5) 重篤な有害事象報告 - 緊急報告義務のある有害事象の発生を報告するための画面。
非重篤の有害事象報告
- 6) 追跡調査 - 追跡調査配信後 1 週間以内

10.2. データの報告方法

「10.1. データ報告画面の種類と報告期限」に前述した 1) ~ 6) の報告は、いずれも Ptosh オンラインシステム<URL:http://ptosh.jp >にログインし、該当画面に入力・

送信して、データ提出を行う。

【入力・送信時の注意事項】

- ・オンラインへのアクセスに必要な ID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。
- ・誤入力が発覚した際には速やかに OSCR データセンターへ連絡すること。

名古屋医療センター 臨床研究センター

NHO 臨床研究事業部 データセンター

OSCR データセンター

TEL:052-951-1111(内線 2751) FAX: 052-972-7740

E-mail:datacenter@nnh.go.jp

受付時間:平日 9 時～17 時(FAX 受信、メールは 24 時間可能)

11.1. 効果判定

11. **効果判定** 効果判定は JCOG リンパ腫研究グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定基準」(Cheson らの「NHL の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート」[11]に準じた JCOG 版判定基準)に従って行う(JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版, 長寿科学振興財団, 2003)。

治療終了時の効果判定は PET-CT も併用する。この場合は revised criteria 2007[12]を用いるが、CR 判定のみを採用する。

11.1.1. 効果判定の時期

- (1)化学療法終了後、以降 6 か月毎に 2 年まで
 - (2)PET を R-dmCODOX-M/IVAC 療法終了後に実施する。
- * 中止例では、中止と判断した際に効果判定を行う。

本試験では効果判定の基準とするベースライン評価(「11.1.3.」に後述)は、原則として登録前の評価・検査項目を用いる。但し、登録後で寛解導入療法開始前に行った検査結果が登録前と異なる場合には寛解導入療法開始前の検査結果をベースライン評価に用いる。

11.1.2. 効果判定の方法

効果判定に際しては、以下の(1)–(6)の評価を行い、その組み合わせから総合効果を「11.1.6.総合効果の判定基準」に後述する CR、CRu、PR、SD、PD、RD のいずれかに判定する。

(1)	標的病変
(2)	節性非標的病変
(3)	節外性非標的病変
(4)	肝腫大、脾腫、腎腫大

(5)	骨髄浸潤の有無
(6)	新病変出現の有無

< 腫大リンパ節の定義 >

登録前(ベースライン)のCT画像にて、最大径(以下、長径)が1.5 cmを超える(> 1.5 cm)リンパ節を「腫大リンパ節」とする。

複数のリンパ節が癒合して一塊となっているものはChesonらの基準原著では「リンパ節塊(lymph node mass)」と呼んで区別しているが、ベースラインでは1個の腫大リンパ節か複数の腫大リンパ節が融合したものかどうかの区別は困難なことがあるため、本試験では区別しない。腫大リンパ節が治療開始後に複数のリンパ節に分離した場合、二方向積和の算出においては分離したリンパ節それぞれの二方向積の和とする。

< 測定可能病変の定義 >

本試験においては、以下の1) 3)のすべてを満たす病変を測定可能病変とする。

- 1) 腫大リンパ節(節性病変)、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍(節外性病変)である。
- 2) CT断面にて直交する2方向で明確に測定可能である。
- 3) CT断面像にて長径が1.5 cmを超える。

腫瘍径の測定にはCTフィルムを用い、3次元構築画像による冠状断や矢状断画像における頭尾側方向の径は用いない(測定にMRIは用いない)。生検または手術により消失した病変も病期診断のうえでは病変存在部位とするが、測定可能病変とはしない。

< 画像評価 >

1cmスライスの頸・胸・腹・骨盤部CT(頸部については5 mm以下のスライスが望ましい)にて評価を行う。原則として造影CTとする。腎機能障害を有する症例あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純CTでも可。効果判定の際には登録前と同じ方法を用いる。

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン評価

(1) 標的病変(Target lesions)の選択

測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、以下1) 3)の選択基準に従って最大6個まで病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が6個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。

- 1) CT断面像上、長径の大きい順に選択する。
- 2) 同一リンパ節領域内や同一臓器内に複数の測定可能病変がある場合、最大のもの以外の病変については他の領域の病変を優先して選択する(身体の各所にあるように選択する。)
- 3) 縦隔や後腹膜領域に測定可能病変がある場合は必ず選択する。

選択した標的病変すべてについて、それぞれのCT画像上または理学

所見上の長径とこれに直角に交わる短径(最大横径)を測定し、両者の積(二方向積 cm^2)を求め、カルテと症例報告書に記録する。全ての標的病変の二方向積の和(cm^2)を「二方向積和」とする。

* 測定可能でない病変、および標的病変に選ばれなかった測定可能病変を「非標的病変」とする。非標的病変は節性の非標的病変(節性非標的病変)と節外性の非標的病変(節外性非標的病変)に分ける。長径が1.5 cm以下のリンパ節(「腫大リンパ節」ではない)は病変としない。

(2) 節性非標的病変の評価

「節性非標的病変」はリンパ節領域ごとに、腫大リンパ節(長径 > 1.5 cm)が「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった脾の結節性腫瘍は節性非標的病変とする。

(3) 節外性非標的病変の評価

「節外性非標的病変」は、節外臓器部位ごとに「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった肝または腎の結節性腫瘍は節外性非標的病変とする。

(4) 肝腫大・脾腫・腎腫大の有無と評価

リンパ腫の浸潤によると思われる肝腫大、脾腫、腎腫大の有無(あり/なし)を判定する。CT画像上の肝腫大、脾腫、腎腫大の有無と、触知可能/触知不能の別を区別して記録する。

(5) 骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺もしくは骨髄生検による、骨髄浸潤の有無は以下のいずれかに分類する。

- ・ 陽性(positive) : 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの悪性所見あり。
- ・ 不確定(indeterminate) : 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加。
- ・ 陰性(negative) : リンパ球集簇がないか、あってもごく少数。

11.1.4. 病変ごとの効果判定

(1) 標的病変の判定

標的病変はSPD(二方向積和; Sum of the Products of the Greatest Diameters)の縮小率及び増大率を以下の式にて算出する。

$$\text{SPDの縮小率(\%)} = \frac{\text{治療前のSPD} - \text{評価時のSPD}}{\text{治療前のSPD}} \times 100\%$$

$$\text{SPDの増大率(\%)} = \frac{\text{評価時のSPD} - \text{最小のSPD}}{\text{最小のSPD}} \times 100\%$$

(2) 節性非標的病変の判定

すべての節性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 正常 : いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節 (長径 > 1.5 cm)」がない。
- 非増大 : ひとつ以上の腫大リンパ節があり、かつそれ以前の画像評価に比して明らかに増大した腫大リンパ節がない。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 増大 : それ以前の画像評価に比して明らかに増大した腫大リンパ節がある。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 評価不能 : 評価が出来ないリンパ節領域がある。

(3) 節外性非標的病変の判定

すべての節外性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 消失 : 画像上、節外性非標的病変がすべて消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。
- 非増大 : ひとつ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 増大 : 明らかに増大した節外性非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 評価不能 : 評価が出来ない節外性非標的病変がある。

(4) 肝腫大・脾腫・腎腫大の判定

肝、脾、腎の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 消失 : 肝腫大・脾腫・腎腫大がいずれも消失 (画像上消失し、かつ触知しない)、またはベースライン評価時から肝腫大・脾腫・腎腫大がない。
- 非増大 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかが残存しているが、明らかな増悪はない。
- 増悪 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪。
- 評価不能 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかの評価ができない。

(5) 骨髄浸潤の判定

治療開始後の効果判定時の骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価は、ベースラインで「陽性」または「不確定」であった症例に対して行う。判定の区分はベースライン評価と同じ、「陽性」「不

確定」「陰性」を用いる。また末梢血液中にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現が見られた時にも必ず評価する。

(6) 新病変出現の判定

ベースライン評価時に存在しなかった病変が出現した場合「新病変出現」とする。

11.1.5. 総合効果

完全奏効割合と奏効割合の算出に用いる総合効果は以下のとおりとする。プロトコール治療完了例ではプロトコール治療終了後の最終効果判定での効果を用い総合判定とする。増悪または原病による死亡以外のプロトコール治療中止例では、中止後初めての効果判定までの効果判定の中の最良効果を用いる。中止後の効果判定が行えなかった場合は、研究事務局へ相談することとする。増悪または原病による死亡によるプロトコール治療中止例の総合効果はPD(CR、CRu 後であればRD)とする。

11.1.6. 総合効果の判定基準

総合効果は、以下の(1)–(6)の評価項目を行い、その組み合わせから下表に従って判定する。

- (1) 標的病変の SPD の判定
- (2) 節性非標的病変の判定
- (3) 節外性非標的病変の判定
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大の判定
- (5) 骨髄浸潤の判定
- (6) 新病変出現の判定

総合効果	(1)標的病変の SPD	非標的病変		(4)肝腫大/脾腫/腎 腫大	(5)骨髄浸潤	(6)新病 変
		(2)節	3)節外性			
CR	75 %以上縮小	正常	消失	消失	陰性	なし
CRu	75 %以上縮小	正常	消失	消失	不確定	なし
PR	75 %以上縮小	正常	消失	消失	陽性	なし
	50 %以上縮小	正常 or 非増	消失 or 非増	消失 or 非増大	問わない (未検可)	なし
SD	50 %未満の縮小か つ	正常 or 非増	消失 or 非増	消失 or 非増大	問わない (未検可)	なし
PD	50 %以上の増大	増大	増大	増悪	陰性化後の陽 性	あり

(JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第一版より)

- ・ 評価項目(1)-(6)の一つ以上が PD 区分に該当すれば PD とする。
- ・ 総合効果が CR 又は CRu と判定された後に PD と判定された場合は RD(再発;
Relapsed Disease)とする。

- ・ 評価項目(1)-(6)の一つ以上が評価不能であれば総合効果は NE (測定不能: not evaluable)とする。
- 上記の表を総合効果毎に文章として表現すると次のようになる。

完全奏効(Complete Response;CR)

以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して75 %以上減少。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。
- (5) ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合、骨髄浸潤が陰性。ベースライン評価で骨髄浸潤が陰性であった場合、骨髄検査は必須ではないため「陰性」扱いとする。
- (6) 新病変出現がない。

不確定完全奏効(Complete Response/unconfirmed;CRu)

ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であり、かつ以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して75 %以上減少。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。
- (5) 骨髄浸潤が不確定。
- (6) 新病変出現がない。

部分奏効(Partial Response;PR)

上記 CRu 基準の(6) 以外のすべてを満たし、かつベースライン評価で骨髄浸潤が陽性または不確定であった場合は効果判定時の骨髄浸潤が陽性。または以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して50 %以上減少(縮小)。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常または非増大(増大がない)。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失または非増大(増大がない)。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がいずれも消失又は非増悪(増悪がない)。
- (5) 骨髄浸潤は問わない。未検でも可。
- (6) 新病変の出現がない。

安定(Stable Disease;SD)

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

増悪(Progression Disease;PD)/ 再発(Relapsed Disease;RD)

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場合は進行(PD)、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場合は再発(RD)とする。

- (1) 標的病変のSPDが最小のSPDから50 %以上増大。
- (2) 節性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の50 %以上の増大)または再出

現。

- (3) 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の50 %以上の増大）または再出現。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪又は再出現。
- (5) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化。
- (6) 新病変の出現。

11.1.7. 総合効果の判定基準 (revised criteria 2007)

治療終了時に PET-CT にて効果判定を行う。PET-CT にて病変が消失していた場合は PET-CR として評価する。消失していない場合は PET-non CR と評価する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析

本試験では、AIDS 関連 BL に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法が十分な有効性と許容できる範囲の有害事象（治療関連毒性および治療関連死）を有しているかを検証する。

Primary endpoint である2年 PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95 % 信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。解析対象は全ての登録症例のうち、事後不適格症例・重複登録・誤登録例、およびプロトコル作成委員会 / モニタリング検討委員会の検討により解析対象外とされた症例を除く全例とする。ただし後者については、解析対象外とした理由を明示するものとする。主たる解析は最終解析時に行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

必要症例数は SWOG の推奨する 1 アーム試験の生存に対する方法を適用した。本試験の登録期間を5年間とし、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、最終登録期間から2年間の追跡期間をおくものとする。この条件下で、本試験のプライマリーエンドポイントである2年無増悪生存率に対する帰無仮説 $p_0=40\%$ 、対立仮説: $p_a=64\%$ とし、これを エラー0.05、 エラー0.20 にて検出するために必要な症例数は21例となる。年間5例近くの登録が見込まれるが、非同意や不適格による除外例の発生を15%程度と見積もり、必要症例数を25例とする。総試験期間は最終登録例の追跡が見込める2年後と想定し、総試験期間を7年と設定した。「2.5.3. 患者集積見込み」より、参加5施設で1施設あたり年間1-2例程度の登録が可能と考えられるため、5年間の登録で23例は集積可能と考えられる。

なお、帰無仮説上の2年無増悪生存率40%については、AIDS-BL に対する less intensive chemotherapy の2年無増悪生存率を参考に設定した[2]。対立仮説上の2年無増悪生存率64%については、Meadらが AIDS-BL を含む BL 患者に対して行われた dmCODOX-M/IVAC の臨床試験の結果に基づいた[4]。

12.3. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。

12.3.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは有害事象発生割合であり、定義された有害事象ならびに重篤な有害事象の発生率の点推定値とその二項分布に基づく 95 %信頼区間を求める。

12.3.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、完全奏効率及び奏効率、全体及びリスク別の 2 年 OS、リスク別の 2 年 PFS の評価であり、これらは最終解析においてのみ解析する。

12.4. エンドポイントの設定根拠

悪性リンパ腫の治療法の検討において最も重要な評価項目は OS である。BL においては 2 年後の再発が極めて少ないことが知られており、2 年 PFS は OS の代替エンドポイントとし得ると考えられる。2 年 PFS が期待値を超え、安全性が確認できれば、当治療法は有望な治療法として選択できると考えられる。そのため本試験の Primary endpoint は全体の 2 年 PFS とした。Secondary endpoints は奏効率、完全奏効率、全体及びリスク別 2 年 OS、リスク別 2 年 PFS、有害事象発生割合として、本治療の有効性と安全性が共に評価できるように設定した。

12.5. 解析対象集団の定義

定期モニタリング及び最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

最終解析における有効性の endpoint の解析には「全適格例」を用い、安全性（毒性・有害事象）の解析には「全治療例」を用いる。但し、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

12.5.1. 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。

12.5.2. 全適格例

全登録例から、プロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会で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。担当医・施設研究責任者・研究事務局のみの判断による「不適格例」は不適格例としない。プロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会による「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはプロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会委員長の

承諾を要するが、定期モニタリング、最終解析レポート提出以前に学会発表を行う際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、「全適格例」に研究事務局判定による「不適格例」を含めない”とすることができる。

12.5.3. 中央病理診断適格例

全適格例のうち、中央病理診断による不適格例を除いた集団を、中央病理診断適格例とする。

12.5.4. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全症例を「治療例」とする。

12.6. エンドポイントの定義

12.6.1. 無増悪生存率 (PFS)

全適格例を対象とする。治療開始日を起算日とし、安定・増悪・再発 (SD/PD/RD)と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無増悪生存期間とする。増悪 progressionは画像上のSD(安定)またはPD(進行)、画像診断で確認できない症状の安定または進行(臨床的 SD/PD)の両者を含む。安定または増悪と判断されていない生存例では安定/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治療の中止例で、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。すなわち治療中止日や後治療開始日で打ちきりとしない。

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」が得られた検査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。

無増悪生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、90%信頼区間の算出にはGreenwoodの公式を用いる。

12.6.2. 奏効率 Overall response rate (ORR)

全適格例数を分母とし、「11.1.5. 総合効果」「11.1.6. 総合効果の判定基準」が「CR例数 + CRu例数 + PR例数」を分子とする割合を奏効率(Overall response rate)とし、割合と二項分布に基づく正確な95%信頼区間を求める。

12.6.3. 完全奏効率 (Complete response rate, CR rate)

全適格例数を分母とし、「11.1.5. 総合効果」「11.1.6. 総合効果の判定基準」において「CR例数 + CRu例数」を分子とする割合を完全奏効率(Complete response rate)とし、割合と二項分布に基づく正確な95%信頼区間を求める。

12.6.4. 生存率 Overall survival rate (OS)

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。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。生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、90 %信頼区間の算出には Greenwood の公式を用いる。

12.6.5. 有害事象発生割合

適格、不適格を問わずプロトコル治療の一部以上が施行された患者数を分母とし、試験中に記録される全有害事象について試験中に記録される全有害事象について頻度と割合を群別に要約する。

12.6.6. 日和見疾患の発生割合

「12.5.4. 全治療例」に記載の全治療例を分母として、プロトコル治療中および観察期間中(追跡期間終了まで)に、以下のエイズ関連日和見疾患のいずれかひとつ以上、および疾患ごとに、観察された症例を分子とする割合を求める。日和見疾患の診断は、以下の記載を参考に、各施設の判断に従う。

<エイズ関連日和見疾患>

カンジダ症(食道、気管、気管支、肺)

クリプトコッカス症

コクシジオイデス症

ヒストプラズマ症

ニューモシスチス肺炎

トキソプラズマ脳症

クリプトスポリジウム症

イソスポラ症

化膿性細菌感染症

* 化膿性細菌感染症は、好中球減少を伴う感染を除き、2 つ以上多発あるいは繰り返しておこったもの(敗血症・肺炎・髄膜炎・骨関節炎・中耳、皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の潰瘍)

サルモネラ菌血症

* サルモネラ菌血症は、チフス菌によるものを除く

反復性肺炎

* 反復性肺炎は、好中球減少を伴う感染を除く

活動性結核

非定型抗酸菌症

サイトメガロウイルス感染症

* サイトメガロウイルス感染症は、治療が必要なものに限る

単純ヘルペス感染症(粘膜や皮膚の潰瘍病変の場合、1か月以上持続するもの)

進行性多巣性白質脳症

カポジ肉腫

浸潤性子宮頸癌
 HIV 脳症
 HIV 消耗症候群
 赤痢アメーバ症
 帯状疱疹
 梅毒

* 梅毒は治療が必要なものに限る
 慢性 B 型肝炎急性増悪

12.7. 試験の早期中止基準

個々の症例に対する治療中止基準は、「7.5.2. プロトコール治療中止の基準」に記した。

もともと免疫不全の状態の BL を対象としており、原疾患の増悪・再発に加えて、他の日和見疾患の併発などによる死亡例や化学療法に伴う治療関連死の発現が予測される。本試験治療の適用による治療中の死亡率は過去の知見より 10 % 程度までなら許容できると考えられる。そこで試験治療開始後 30 日以内の死亡が 10 % までであれば許容できると考えられる。そこで以下の基準をもって本試験全体の安全性を担保するための逐次的中断、中止を考慮することとした。

- ・本試験の対象患者については、試験治療期間中(試験薬投与終了後 30 日以内)の死亡を逐一データセンターへ報告し、以下の場合には患者登録を一旦中止して、後述する効果安全性評価委員会に試験継続について諮問する。
- ・全登録例のうち治療が開始された評価可能な全例を対象として、死亡の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 10 % 以上となった場合。

評価可能な累積症例数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
30 日以内の死亡患者数	3	3	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6	6

評価可能な累積症例数	2	2	2	2	2	2	2
	0	1	2	3	4	5	6
30 日以内の死亡患者数	6	6	6	6	7	7	7

12.8. 最終解析

試験の特性と、その為の迅速な結果の公表が要求される社会的事情を鑑み、最終解析は、本試験の試験治療対象全症例について、Primary endpoint の為の追跡期間 2 年が経過した段階で、最終調査によりデータを確定し、Primary endpoint と全ての Secondary endpoints に関して行う。ここで得られた試験結果は公表の際に用いることが出来ることとする。

本試験の主要な目的は本試験治療が十分な有効性と安全性を有するかどうか

かを評価し、第 III 相試験以降の開発を進めることが適切な有望な治療法であるかを判断するために、試験治療に基づく 2 年 PFS が、英国における非 HIV 患者の BL 治療成績を上回るかどうかを確認する。この仮説に関する主要な解析では、全体の 2 年 PFS の 95 % 信頼区間を Greenwood の近似公式を用いて算出し、その下限が閾値 2 年 PFS (25 %) を上回った場合、仮説が証明されたと判断する。また、本試験の Secondary endpoints が、これを補足するデータとなり得るかを確認する。

最終解析、及び最終追加解析結果は統計解析担当者がデータセンターと共に「最終解析/最終追加解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。研究代表者はプロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会と共に最終解析/最終追加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、今後の方針等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、試験終了とする。

13. 倫理的事項 13.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(2008 年 10 月 ソウル総会で修正、日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)の精神に従い、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>)に準拠して本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

患者登録に先立って、担当医師は患者本人に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1. 「臨床試験」について
 - 本試験が一般診療ではなく臨床試験であること。
2. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について
 - 本試験の対象患者の病名や推測される予後について。
 - 本試験により期待される抗腫瘍効果、長期生存など。
3. 本試験の目的・意義について
 - 意義、登録数、必要性、目的など。
4. 本試験治療について
 - 薬品名、投与方法、投与量、プロトコル治療全体の期間など。
5. 検査について
6. 病理レビュー目的のための標本保存について
 - 病理所見のレビューのために病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚を保管することについて
7. 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
 - 合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及

- びそれらが生じた際の対処法について。副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、致命的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。
8. 臨床試験における治療の中止について
 9. 本試験に参加されない場合の治療について

現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等。

代替治療を選択した場合の利益と不利益。
 10. 本試験に参加することで得られる利益と不利益について

本試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
 11. この臨床試験への参加について

本試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
 12. 費用について

治療にかかる費用は原則として保険制度でまかなわれること。
 13. 健康被害の補償

健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
 14. この臨床試験の資金源について
 15. 利益相反について

本試験は医師主導で行う臨床試験であり、特定の組織・企業等との利益相反はないこと。
 16. この臨床試験の倫理審査について
 17. 人権保護ならびにプライバシー保護について

人権が保護されること。

患者氏名や住所、連絡先などの強固な個人情報はいないこと。

研究成果の公表の際には、個人情報が保護されること。
 18. データの二次利用について

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
 19. 質問の自由

担当医師および研究責任者、試験の研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

研究の独創性の確保に支障がない範囲で当該臨床研究計画や当該臨床研究方法についての資料を入手または閲覧することができること。

説明を行った翌日以降、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者が署名する。ただし、自署が不可能な

場合に限り、代諾者による同意も可能とする。患者の同意書はそれぞれ専用のものを使用する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

13.3. プライバシーの保護と患者識別

個人のプライバシーは最大限に尊重され、患者個人名や住所などの個人を特定できる情報が外部に移動することはない。

施設内における患者識別はカルテ番号を用いるが、監査およびモニタリング等の目的で外部へデータを持ち出す際には試験登録番号など連結可能な方法で患者識別を行う。

学会報告、論文発表など外部へのデータ公表にあたっては、患者個人が特定される情報が必ず除外されることを確認する。

13.4. Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ

登録に使用するPtoshオンライン登録システムは、以下の方法でセキュリティが確保されている。

1) ネットワークセキュリティ

- ・毎日マシウイルスチェックとシステム動作確認を行っている。
- ・毎日データのフルバックアップを行っている。
- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。

2) システムセキュリティ

- ・データ通信内容はSecure Socket Layer (SSL) 方式による暗号化で保護されている。
- ・全てのデータがサーバで保管され、ユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。したがって、登録用のパーソナルコンピュータを専用化する必要はない。
- ・システム利用にはユーザー認証(ユーザーIDとパスワード)が必要である。
- ・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。

3) データ変更履歴

- ・1度保存されたデータが修正・変更された場合、変更者、変更日時、変更内容はデータ変更履歴として保存される。

13.5. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

13.6. 施設の倫理審査委員会の承認

本試験の実施に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が施設内の倫理審査委員会または IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で承認されなければならない。

13.7. プロトコールの内容変更について

13.7.1. プロトコールの内容変更の区分

研究代表者の施設の倫理審査委員会承認後に、モニタリング委員がプロトコール内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だって「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の3種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコールの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする(書式は問わない)。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験の Primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。研究代表者の承認、効果安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。
カバーページに効果安全性評価委員の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。
研究代表者と効果安全性評価委員の承認を要する。
各施設の倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。
カバーページに効果安全性評価委員の承認日を記載する。

3) 修正・補足 (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。
申請不要。研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。
カバーページへの記載不要。

13.7.2. プロトコール改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の研究責任医師は倫理審査委員会の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーはデータセンターが保管す

る。

13.8. 健康被害に関する補償

本研究は、現在までの医学的知見と被験者の疾患の状態を鑑み、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本研究に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが予測される。

通常、健康被害に対する治療費などの補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

そのため、各実施医療機関における担当医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

14. モニタリング

14.1. 定期モニタリングの定義

試験が安全にかつプロトコールに従って遂行されているか、正確なデータが収集されているかを確認する目的で、全登録例を対象として、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集された症例報告書 (Case Report Form; CRF) に記載されたデータに基づいて行われる中央モニタリング (central monitoring または in-house monitoring) を原則とする。

14.2. 定期モニタリングの手順

データセンターは、年2回の定期モニタリングレポート作成に先駆け、追跡調査を行い定期モニタリングレポートとしてまとめ、研究代表者を介してモニタリング委員会へ提出する。研究代表者は、定期モニタリングレポートの内容について、モニタリング委員会の見解及び今後の対応 (登録中止、登録期間の延長、試験中止・続行などに対する判断を含む) を集約した研究グループの意見書を作成し、定期モニタリングレポートと併せて効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員会での審議を経て作成された審査結果は、その後研究代表者へ返却され、モニタリング委員会で確認した後、必要な対応が施される。

14.3. 定期モニタリングの項目

- (1) 集積状況 : 登録数 (全施設および施設別の累積)
- (2) 治療前背景因子
- (3) 登録適格性 : 全登録例の内訳 (適格・不適格の症例数/不適格理由/施設)
- (4) 症例別進捗状況 : 試験治療中・中止・完了の別、中止理由/施設
- (5) 安全性 : 重篤な有害事象の事象名・重症度・関連性・詳細/施設
- (6) 実施計画書遵守状況 : 逸脱症例/施設 (モニタリング委員会が事前に設定した)

許容範囲を超えるもの)

(7) その他: 臨床研究の進捗や安全性に関する問題点

14.4. 逸脱・違反の定義

実施計画書で規定した試験治療法及び検査・評価方法に従わない症例が生じた場合、実施計画書からの「逸脱例」と定義する。この中で特に、臨床試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性がある（科学性の欠如）、あるいは患者への危険性がある（安全性・倫理性の欠如）と判断されるような「逸脱例」を、「違反例」と定義する。

14.5. 逸脱・違反例発生時の対応

研究代表者よりモニタリング委員会へ、逸脱例の一覧と逸脱内容の詳細が報告される。モニタリング委員会にて、個々の逸脱例の詳細について内容を検討し、その後の試験治療継続の可否が妥当であるか検討する。前述した違反に該当すると判断した場合は、モニタリング委員会より施設にその旨連絡される。このモニタリング委員会からの指示を受け、施設は当該違反症例の試験中止届、及びそれ以前の臨床情報をまとめた症例報告書を速やかに提出するなど、必要な手続きを行う。

【プロトコル逸脱の許容範囲の判断の目安】

1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- (1) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- (2) 担当医師/施設に原因がある
- (3) 故意または系統的
- (4) 危険または逸脱の程度が著しい
- (5) 臨床的に不適切である

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

3) 許容範囲 acceptable deviation

14.6. 有害事象の許容範囲

予期される grade3 以内の治療関連毒性は許容範囲とする。

通常、非 HIV 関連悪性リンパ腫に対する化学療法関連死亡が 10 %前後であり、本来 HIV 関連悪性リンパ腫の予後が極めて不良であることを考慮して、10 %を超えない範囲での治療関連死亡は許容されたとした。

14.7. 記録等の保管

患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の記録、医療機関において作成された記録文書については、研究事務局責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については研究事務局責任者が、適切に保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

15. 特記事項 15.1. 病理診断の中央判定（病理中央診断）

生検で得られたリンパ腫標本に対して全例病理中央診断を行う。病理中央診断用に登録症例毎に未染標本 15 枚と病理診断票（別紙、試験開始時に送付）を指定された時期に以下に記載の病理中央診断研究事務局に送付する。

未染標本と病理診断票の送付先

研究事務局：永井宏和

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

TEL:052-951-1111

E-mail:nagaih@nnh.hosp.go.jp

病理中央診断は、病理判定委員に依頼する。

16. 研究組織 16.1. 研究代表者

永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

16.2. 研究事務局

小島勇貴 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

16.3. プロトコール作成委員

味澤 篤 がん・感染症センター 都立駒込病院 感染症科
 上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
 小島勇貴 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
 永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
 萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科

16.4. 病理判定委員

大田泰徳 東京大学医科学研究所附属病院 病理部
比島恒和 都立駒込病院 病理科

16.5. 病理診断に関するレビューシステム

患者の同意のもと、病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚は、「15.1. 病理診断の中央判定(病理中央診断)」に記載箇所へ送付され、そこで保管される。登録期間終了後、全登録例を対象に、その未染色プレパラートを用いて、病理判定委員による病理所見のレビューを行う。

16.6. 効果安全性評価委員

照井康仁 癌研究会有明病院 癌化学療法センター
鶴見 寿 岐阜大学大学院医学系研究科 第一内科

ver.2.0 16.7. 共同研究者および参加施設

遠藤知之 北海道大学 血液内科
伊藤俊広 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 感染症内科
味澤 篤 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科
四本美保子 東京医科大学 臨床検査医学科
田沼順子 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究
開発センター
萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科
仲里朝周 横浜市立市民病院 血液内科
上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
南 留美 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科
宮川寿一 熊本大学医学部附属病院 感染免疫診療部

ver.2.0 16.8. モニタリング検討委員

上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
小島勇貴 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研
究センター
萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科

16.9. データセンター

名古屋医療センター 臨床研究センター
NHO 臨床研究事業部 データセンター
OSCR データセンター
TEL: 052-951-1111

FAX: 052-972-7740

16.10. 統計解析担当者

齋藤 明子

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床試験研究部 臨床疫学研究室

16.11. Ptosh オンラインシステム作成(Ptosh:Patient Data Organizing System)

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)

〒466-0826 名古屋市昭和区滝川町 26 番 1 号 B 棟 711 号

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

16.12. 研究資金の拠出先

本研究は、岡田誠治が主任研究者を務める厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究」班の援助を得て行う。

16.13. 利益相反

本試験に関して開示すべき利益相反はない。

17. 研究結果の発表

る。

研究結果は、国内外の学会また学術雑誌にて論文発表を行う。
主たる公表論文は最終解析終了後に英文あるいは和文誌に投稿す

18. 参考文献

1. Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005,**23**:8132-8133; author reply 8133-8134.
2. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005,**23**:4430-4438.
3. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, *et al.* Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003,**98**:1196-1205.

4. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, *et al.* A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008,**112**:2248-2260.
5. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, *et al.* Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002,**94**:1492-1499.
6. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, *et al.* Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006,**106**:1569-1580.
7. Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, Kayani I, Lowry L, Goldstone AH, *et al.* Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol* 2011,**152**:175-181.
8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971,**31**:1860-1861.
9. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989,**7**:1630-1636.
10. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010,**149**:578-586.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, *et al.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999,**17**:1244.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007,**25**:579-586.
13. M Bower, *et al.* British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine*, 9;336-388.2008
14. 坪内博仁,他:免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 肝臓 50:38-42.2009