

◇ 被験者の他科および他院受診に際して

治験責任医師または治験分担医師は、同意を取得した被験者から、他科または他院を受診しているかを確認する。受診している場合は、被験者の同意を得た上で受診中の他科または他院の担当医師に対し、被験者が本治験に参加する旨を通知する。

◇ スクリーニング

治験責任医師、または治験分担医師は、被験者より同意を得た後、「9.2 登録前の観察・検査・調査」に従い、被験者背景、適格性を調査、確認する。なお、同意取得前に実施された検査の結果は、被験者の同意を得た上で、採用することができるものとする。

➤ 症例登録の手順

本治験での症例登録は、Web 登録システムを用いた登録とする。

◇ 施設登録と ID・パスワードの事前入手

データセンターは、医療機関情報を確認、施設登録と Web 登録の開始手続きを行い、症例登録が可能となった旨、治験責任医師に通知し、Web 登録のための ID とパスワードを発行する。

治験責任医師等は、ID とパスワードを入手してから、症例登録を開始する。

◇ 症例登録

26) 治験責任医師・治験分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを文書にて取得し、適格性を確認する。

27) 治験責任医師等は、インターネット経由で本試験の Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。(土日祝日を問わず、24 時間登録可能)。

28) Web 登録システムで適格と判定された場合、登録結果として登録番号が表示される。治験責任医師・治験分担医師は、登録結果を確認し、本試験で規定する試験治療を開始する。登録結果は治験責任医師等にメールでも通知される。

29) Web 登録システムで不適格と判定された場合、治験責任医師・治験分担医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。

30) 2)～3) の作業を試験協力者が支援する場合は、治験責任医師・治験分担医師があらかじめ「症例登録票」を記載して適格性を確認した上で、試験協力者は記載された「症例登録票」に従って 2)～3) の処理を行い、治験責任医師・治験分担医師が登録結果を確認する。記載された「症例登録票」は、登録後、適切に保管する。

なお、治験責任医師・治験分担医師は、被験者の登録が完了されるまで本試験の試験治療を開始してはならない。

Web 登録先：

URL および ID は、登録可能施設それぞれに送付
24 時間登録可能（土・日・祝祭日も可）

Web 登録の操作等に関する問い合わせ先：

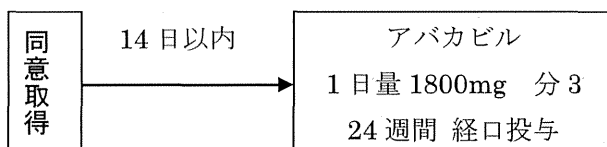
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

TEL：075-751-3397（問い合わせ用）

e-mail：ds_dm@ml.kuhp.kyoto-u.ac.jp（問い合わせ用）

・ 治療計画

➤ 治験薬の用法・用量および投与期間



- 31) 治験薬投与は、症例登録日を day1 とし、登録後 14 日以内に開始する。
- 32) 本治験は、入院による治療を原則とするが、患者の全身状態が良好な場合には、外来での治療も可能とする。
- 33) 何らかの理由で、治療開始が症例登録後 15 日以降になった場合には、その理由を報告する。

◇ 用法・用量

アバカビルとして 1 日量 1800mg を 1 日 3 回に分けて経口投与する。

◇ 投与期間

投与期間は、24 週間とする。

➤ 用量・スケジュール変更基準

◇ 変更基準に関する用語の定義

- 1) 休止：投与を中止するが、条件を満たせば再開する可能性のある、一時的な休業
- 2) 中止：治療の一部または全部の終了

◇ 休止/再開基準及び減量基準

以下の基準に従い適宜、適宜、投与休止/再開、減量を行う。

34) 休止基準/再開基準

以下の有害事象が発現した場合、治験薬の投与を休止し、再開基準をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。ただし、過敏症が発現した場合には、治験薬は投与中止とし投与再開は行わない。

- 休止期間は最長 28 日間（投与休止日を 0 日）とし、28 日間を超えても投与再開できない場合には、治療を中止する。
- 投与再開時には、用量レベルに従って減量するが、減量後の再増量は行わない。
- 過敏症が疑われる有害事象が発現した場合には、治験薬の投与を休止する。
呼吸器疾患(肺炎、気管支炎、咽頭炎)、インフルエンザ様症候群、胃腸炎、又は併用薬剤による副作用と考えられる症状が発現した場合でも、アバカビルによる過敏症の可能性を考慮して投与を休止する。回復後、本剤による過敏症が否定できると判断した場合には投与を再開しても良いが、過敏症が否定できない場合は決して再投与せず、投与を中止する。

表 X 休止基準/再開基準

有害事象		休止基準	再開基準
過敏症		投与中止	投与中止
PS		3 以上	2 以下
臨床検査	AST (GOT) 上昇	>100IU/L	≤100IU/L
	ALT (GPT) 上昇	>100IU/L	≤100IU/L

35) 用量レベル

用量レベル	用量	用法
レベル 0	1 日量 1800mg	1 日 3 回経口投与
レベル-1	1 日量 900mg	1 日 3 回経口投与

➤ 治験薬投与の中止基準

以下のいずれかに該当した場合には、治験薬の投与を中止する。

- 36) アバカビルによる過敏症が発現した（又は否定できない）場合
- 37) 休止基準に規定された有害事象の発現により、治療休止期間が 28 日（治験薬投与休止日を 0 日とする。）を超えても投与を再開できない場合。
- 38) その他の有害事象により、医師がプロトコル治療の継続が困難と判断した場合
- 39) 原病の増悪による場合
- 40) 被験者が死亡した場合

- 41) 被験者から治験薬の投与中止の申し出があった場合
- 42) 被験者が同意を撤回した場合
- 43) 被験者が転院したため、プロトコル治療の継続が出来ない場合
- 44) 登録後、不適格症例であることが判明した場合
- 45) 重大なプロトコル違反が判明した場合
- 46) その他の理由で、治験責任医師または治験分担医師がプロトコル治療の継続が困難と判断した場合

➤ **併用薬剤**

◇ **併用禁止薬、併用禁止療法**

治療期間中は、以下の併用は行わない。

- 47) 他の抗悪性腫瘍剤
- 48) インターフェロン製剤
- 49) ジドブジン
- 50) 放射線療法

◇ **併用注意薬、併用注意療法**

本治験では、併用注意薬・併用注意療法の設定はない。

◇ **併用可能薬および推奨される支持療法**

- 51) 高カルシウム血症に対する治療
ビスホスホネート製剤の投与、大量の補液、利尿剤、カルシトニン製剤の投与
- 52) 日和見感染症に対する予防
真菌感染症：フルコナゾールなど
ニューモシスチス肺炎：ST 合剤など
ヘルペス、ウイルス感染症：アシクロビル
- 53) 輸血療法

➤ **後治療**

後治療は、主治医の判断に委ねる。

・ **有害事象の評価・報告**

➤ **有害事象および副作用の定義**

◇ **有害事象および副作用**

本治験においての有害事象（AE：Adverse Event）とは、本治験に登録され、治験薬が投与された被験者に生じた、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

異常変動を含む)、症状または疾病とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。

ただし、以下に該当する場合には、有害事象として取り扱わない。

- ・本治験参加前から継続している徴候あるいは症状であって、悪化していないもの
- ・本治験参加前から予定されていた手術あるいは入院

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない場合を副作用として取り扱うこととする。因果関係が不明である場合も、副作用に含む。

◇ 有害事象の重篤度及び重篤な有害事象

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象 (SAE : Serious Adverse Event) とは、「8.1.1 有害事象および副作用」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死亡
- b. 死亡につながるおそれのあるもの
- c. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 障害
- e. 障害につながるおそれのあるもの
- f. その他、a～e に準じて重篤であるもの
- g. 後世代における先天性の疾患または異常

◇ 有害事象の重症度

有害事象および副作用の評価は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver4.0 (Published : May 28, 2009 (v4.03 : Jun 14, 2010)) 日本語訳 JCOG 版 ([CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記 : MedDRA/J v17.1) 対応 - 2014年9月20日]) (CTCAE v4.0) を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。

本治験では、CTCAE v4.0 で1段階以上 grade が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。治験薬投与開始前より発現していた有害事象についても、grade が1段階以上悪化した場合に有害事象として症例報告書にて報告する。

◇ 因果関係の判定

治験薬との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できる：治験薬投与との合理的な因果関係がない
2. 因果関係が否定できない：治験薬投与との合理的な因果関係がある
3. 不明：情報不足により因果関係を判断できない

治験薬との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的関係を勘案して判断する。因果関係の判定は、治験責任医師または治験分担医師が行う。

◇ 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 消失：有害事象が CTCAE v4.0 で grade0 または治験薬開始前の grade へ戻った
 2. 軽快：有害事象が CTCAE v4.0 で grade1 へ戻った（grade2 以上の AE に適用）
 3. 未回復：有害事象が消失せず、有害事象発現時と同じ grade である（不変）
 4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失または軽快したが、被験者に後遺症がある
 5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
 6. 不明：情報がなく、転帰が不明
- なお、消失と軽快を「回復」とする。

➤ 有害事象の評価と報告

最終治験薬投与から 28 日以内に発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。しかし、最終治験薬投与から 29 日以降に発生した有害事象については、治験薬との因果関係が否定できないものについてのみ、観察対象とする。

治験責任医師または治験分担医師は、有害事象の発現を認めた場合、被験者に対して適切な処置を行い、症例報告書に記入するとともに、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験期間終了まで観察し、可能な限り grade0 となるまでその後も追跡観察する。副作用については、治験期間以降に出現したのも可能な限り観察する。ただし、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合や、転院その他の理由により継続的な観察が困難な場合は、この限りでない。

➤ 予期される有害事象

本治験において予期される有害事象は以下の通りである。

（「アバカビル」の添付文書も参照のこと）

◇ 治験薬に予期される有害事象

HIV 患者を対象とした使用成績調査において、安全性判定対象症例 643 例中、副作用が

報告されたのは 306 例 (47.6%) であり、その主な副作用は高脂血症・血中トリグリセリド増加等の体脂肪の再分布/蓄積 141 例 (21.9%)、悪心 39 例 (6.1%)、発疹 37 例 (5.8%) であった (再審査終了時)。

54) 重大な副作用

① 過敏症：

・海外の臨床試験において、本剤投与患者の約 5% に過敏症の発現を認めており、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、その後も継続して観察を十分に行うこと。

・過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認めることである。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。

皮膚：皮疹* (通常、斑状丘疹性皮疹又は蕁麻疹)、多形紅斑

消化器：嘔気*、嘔吐*、下痢*、腹痛*、口腔潰瘍

呼吸器：呼吸困難*、咳*、咽頭痛、急性呼吸促迫症候群、呼吸不全

精神神経系：頭痛*、感覚異常

血液：リンパ球減少

肝臓：肝機能検査値異常* (AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇)、肝不全

筋骨格：筋痛*、筋変性 (横紋筋融解、筋萎縮等)、関節痛、CK (CPK) 上昇

泌尿器：クレアチニン上昇、腎不全

眼：結膜炎

その他：発熱*、嗜眠*、倦怠感*、疲労感*、浮腫、リンパ節腫脹、血圧低下、
粘膜障害、アナフィラキシー

*過敏症発現患者のうち 10% 以上にみられた症状

・過敏症に関連する症状は、本剤の投与継続により悪化し、生命を脅かす可能性がある。通常、本剤の投与中止により回復する。

・本剤による過敏症発現後の再投与により、症状の再発が数時間以内に認められる。これは初回よりさらに重篤であり、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。したがって、過敏症が発現した場合は、本剤の投与を中止し、決して再投与しないこと。

・本剤による過敏症の発現及びその重篤度を予測する危険因子は特定されていない。

②肺炎 (1.09%) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

③皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④乳酸アシドーシス（0.16%）及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）（0.16%）

55) その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
皮膚		発疹	
消化器		悪心	嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系			頭痛
その他	体脂肪の再分布/蓄積（胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加）		疲労感、嗜眠、発熱、高乳酸塩血症

➤ 有害事象の緊急報告と対応

◇ 病院長等への報告（第1報）

- 56) 治験責任医師または治験分担医師は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行う。治験分担医師は、治験薬との因果関係を問わず、速やかに治験責任医師に報告する。被験者が遠方から受診しており、すぐに治験実施医療機関を受診できない場合は、事前に決めたかかりつけ医を受診するよう、被験者に伝える。その際、治験責任医師はそのかかりつけ医に直ちに連絡をとり、適切な処置を依頼するとともに、安全性情報を評価するのに必要な情報収集を行う。
- 57) 治験責任医師は、重篤な有害事象について速やかに治験実施医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師に報告する。
- 58) 治験調整医師は、重篤な有害事象の情報入手後、速やかに治験薬提供者に通知する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。
- 59) 重篤な有害事象に関する報告書式および手順は「安全性情報に関するマニュアル」に従う。

緊急時の連絡先：

治験調整医師：北野 俊行
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL：075-751-3152 FAX：075-751-3153
<休日・夜間連絡先>

◇ 機構への報告が必要な有害事象と報告

- 60) 治験調整医師は、「安全性情報に関するマニュアル」に従って、速やかに予測可能性および治験薬との因果関係について検討し、7日報告（薬事法施行規則第273条第1項第1号による）または15日報告（薬事法施行規則第273条第1項第2号による）に該当するかどうかを判断する。
- 61) 治験調整医師は、報告が必要と判断した場合、「安全性情報に関するマニュアル」に従って独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）への報告を行う。

◇ 病院長等への報告（第2報以降）

- 62) 治験責任医師は、第1報報告（「8.4.1 病院長等への報告（第1報）」）の後に新たな情報を入手した場合には、文書で治験実施医療機関の長と治験調整医師に速やかに報告する。
- 63) 治験調整医師は、治験薬提供者にも通知する。報告書式および手順は、「安全性情報に関するマニュアル」に従う。

・ 観察・検査・報告項目とスケジュール

0.1 治験期間

各被験者の「治験期間」は、それぞれの登録日から本治験における最終追跡調査日までとする。治験期間のうち、初回治験薬投与日から最終の治験薬投与日あるいは中止判定日までを「治療期間」とする。投与開始後の観察・検査日は、治験薬初回投与日を1日目として起算する。後治療の有無にかかわらず、治療期間終了後から本治験における最終追跡調査日までを「観察期間」とする。

なお、本治験における最終追跡調査日は、本治験に登録されたすべての症例において治験薬投与が終了した日から28日以上経過した日とする。

0.2 登録前の検査・観察・調査項目

以下の項目について、登録前28日以内に検査、観察、調査を行う。

同意取得前に実施されている場合、その結果を採用する。

- 64) 被験者背景：生年月日、既往歴、合併症、アレルギー
- 65) 対象疾患情報：初回診断日、病型分類、Ann Arbor 分類
前治療情報：放射線療法、化学療法、モガムリズマブ、インターフェロン α 、ジドブジン、直近の治療における効果

66) 身体所見：身長、体重、ECOG PS

67) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

68) ウイルス感染症検査：抗 HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、抗 HIV 抗体、HBV-DNA※

※HBV-DNA：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

69) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター

70) 画像検査：造影CT

頸部、胸部、腹部および骨盤CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）

71) 内視鏡

内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

72) 視診

73) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）

視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する

74) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

75) 自覚症状

76) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

0.3 治験薬投与前日または当日の検査・観察・調査項目

治験薬投与前日または当日の治験薬投与前までに実施する。

臨床検査については、治験薬投与前 14 日以内のデータは使用可能とする。

治験薬投与を延期する場合には、延期後の投与前日または当日（治験薬投与前）に実施する。

77) 身体所見：ECOG PS

78) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

79) 自覚症状

- 80) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
81) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.4 投与開始後 8 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 8 日目（許容範囲：5～11 日目）に実施する。

- 82) 身体所見： ECOG PS
83) 臨床検査
- ▶ 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - ▶ 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 84) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
85) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
86) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
87) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.5 投与開始後 15 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 15 日目（許容範囲：12～18 日目）に実施する。

- 88) 身体所見： ECOG PS
89) 臨床検査
- ▶ 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - ▶ 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 90) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
91) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
92) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
93) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.6 投与開始後 22 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 22 日目（許容範囲：19～25 日目）に実施する。

94) 身体所見： ECOG PS

95) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

96) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日

97) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

98) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日

99) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.7 投与開始後 29 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 29 日目（許容範囲：26～32 日目）に実施する。

100) 身体所見： ECOG PS

101) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

102) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）

※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

103) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター

104) 画像検査：造影 CT

頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）

105) 内視鏡

内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

- 106) 視診
- 107) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）
視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 108) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- 109) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 110) 投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 111) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 112) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.8 投与開始後 43 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 43 日目（許容範囲：40～46 日目）に実施する。

- 113) 身体所見： ECOG PS
- 114) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 115) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- 116) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 117) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日
- 118) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.9 投与開始後 57 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 57 日目（許容範囲：54～60 日目）に実施する。

119) 身体所見： ECOG PS

120) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

121) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）

※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

122) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日

123) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

124) 治験薬投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日

125) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.10 投与開始後 85 日目の検査・観察・調査項目

投与開始後 85 日目（許容範囲：82～88 日目）に実施する。

126) 身体所見： ECOG PS

127) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

128) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）

※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

129) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター

130) 画像検査：造影 CT

頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）

131) 内視鏡

内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

132) 視診

133) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）

視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する

134) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

135) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日

136) 投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由）、休止の有無（有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由）投与終了日

137) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

138) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.11 投与開始後 113 日後の検査・観察・調査項目

投与開始後 113 日目（許容範囲：130～116 日目）に実施する。

139) 身体所見： ECOG PS

140) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

141) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）

※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

142) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日

143) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）

144) 治験薬投与状況：投与開始日、1日投与量、入院・外来の別、減量の有無（有りの

場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由)、休止の有無(有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由) 投与終了日

- 145) 転帰：最終生存確認日、死亡日(死亡の場合は、死因)、追跡不能(追跡不能は理由)

0.12 投与開始後 141 日後の検査・観察・調査項目

投与開始後 141 日目(許容範囲：138～144 日目)に実施する。

- 146) 身体所見： ECOG PS

- 147) 臨床検査

- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球(割合)
- 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ

- 148) ウイルス感染症検査： HBV-DNA (※)

※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定

- 149) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター

- 150) 画像検査：造影 CT

頸部、胸部、腹部および骨盤 CT (頸部は 5 mm スライスが望ましい)

- 151) 内視鏡

内視鏡下に浸潤が疑われる病変(潰瘍性病変、隆起性病変など)を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

- 152) 視診

- 153) カラー写真(皮膚に腫瘍病変を認めた場合)

視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する

- 154) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

- 155) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade(発現時)、Grade(ピーク時)、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日

- 156) 投与状況：投与開始日、1 日投与量、入院・外来の別、減量の有無(有りの場合は、減量開始日、減量終了日、減量理由)、休止の有無(有りの場合は、休止開始日、休止終了日、休止理由) 投与終了日

- 157) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
- 158) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.13 治療終了 28 日後の検査・観察・調査項目

治験薬投与終了（許容範囲：治験薬終了後 28 日以降～7 日以内）に実施する。

- 159) 身体所見： ECOG PS
- 160) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 161) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）
- ※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 162) 腫瘍関連検査：可溶性 IL-2 レセプター
- 163) 画像検査：造影 CT
- 164) 頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mm スライスが望ましい）
- 165) 内視鏡
- 内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。
- 166) 視診
- 167) カラー写真（皮膚に腫瘍病変を認めた場合）
- 視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する
- 168) 骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検
- ※ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- 169) 自他覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
- ※ 最終治験薬投与から 28 日以内に発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。しかし、最終治験薬投与から 29 日以降に発生した有害事象については、治験薬との因果関係が否定できないものについてのみ、観察対象とする。（「8.2 有害事象の評価と報告」参照）

- 170) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
171) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

0.14 治験薬投与中止時の検査・観察・調査項目

治験薬投与中止時（許容範囲：治験薬中止時～中止後2週）に実施する。なお、治験薬投与中止判定後であっても、当該コースの終了時に予定されていたCT検査については、「9.5各コース終了時の検査・観察・調査項目」に従って、予定されていた時期までに実施する。

- 172) 身体所見： ECOG PS
173) 臨床検査
- 血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球分画：好中球、リンパ球、異常リンパ球数、異常リンパ球（割合）
 - 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチクリアランス、補正カルシウム値、BUN、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ
- 174) ウイルス感染症検査： HBV-DNA（※）
- ※HBV-DNA は、治療前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば測定
- 175) 自覚症状：有害事象・副作用の有無、事象名、発現日、Grade（発現時）、Grade（ピーク時）、重篤度、重篤と判断された理由、因果関係、処置、転帰、転帰確認日
176) 併用療法情報：薬剤名・使用理由、治療期間（開始日、終了日、継続中）
177) 転帰：最終生存確認日、死亡日（死亡の場合は、死因）、追跡不能（追跡不能は理由）

➤ 研究カレンダー

	登録前	治療開始前	治療期間									治療終了 28日後	中止時
			8	15	22	29	43	57	85	113	141		
Day			8	15	22	29	43	57	85	113	141	197	
許容期間	-28	-1	5 ~11	12 ~18	19 ~25	26 ~32	40 ~46	54 ~60	82 ~88	110~ 116	138~ 144	194 ~200	
被験者背景※1	●												
対象疾患情報	●												
身長・体重	●										●		
PS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査	●	○ ※5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液 生化学検査	●	○ ※5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ウイルス感染 症検査※2	●					○		○		○		○	○
腫瘍関連検査	●					●		●		●		●	●
造影CT※3	●					●		●		●		●	●
内視鏡※4	●					○		○		○		○	○
視診	●					●		●		●		●	●
カラー写真※5	●					○		○		○		○	○
骨髄検査※7	●					○		○		○		○	○
有害事象													
併用療法													
投与状況													
後治療													●
転帰													

●：必須 ○：必要時

※1：放射線療法、化学療法、モガムリズマブ、インターフェロンα、ジドブジン、直近の治療における効果

※2：抗 HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、抗 HIV 抗体

また、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が 1 つ以上陽性であれば HBV-DNA を測定

※3：頸部、胸部、腹部および骨盤CT

※4：内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

※5：皮膚に腫瘍病変を認めた場合

※6：投与開始日 14 日以内の検査データであれば検査不要

※7：ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果が CR または CRu となる可能性が生じた場合のみ行う。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髓浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

・ 目標症例数と治験期間

➤ 目標症例数

本治験の目標症例数は 20 例とする。

➤ 治験期間

症例登録期間：2015 年[●●] 月～2017 年[●●] 月予定（2 年間）

治験実施期間：2015 年[●●] 月～2018 年[●●] 月

・ エンドポイントの定義

➤ 主要エンドポイント

◇ 奏効割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を奏効と判定し、その割合を奏効割合（Response Rate：RR）とする。

➤ 副次エンドポイント

◇ 全生存期間（overall survival）

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とする。

◇ 治療成功期間（TTF：Time-to-treatment-failure）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコル治療中止日までの期間のうち、いずれか最も早いものまでの期間とする。

◇ 疾患制御割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR、SD のいずれかである患者の割合を疾患制御割合（Disease Control Rate：DCR）とする。