

福岡血液骨髄移植グループ  
Fukuoka Blood & Marrow Transplant Group (FBMTG)

初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と  
mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験

FBMTG MOG16

多施設共同試験実施計画書

研究代表医師:加藤 光次

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

研究責任医師:加藤 光次

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

2016年7月1日	第1.0版
2016年8月19日	第2.0版
2016年10月3日	第2.1版
2018年9月21日	第3.0版
2019年4月15日	第4.0版
2019年7月1日	第4.1版
2020年4月1日	第4.2版
2020年10月15日	第4.3版



## 0. 概要

### 0.1. 研究課題名

「初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験」

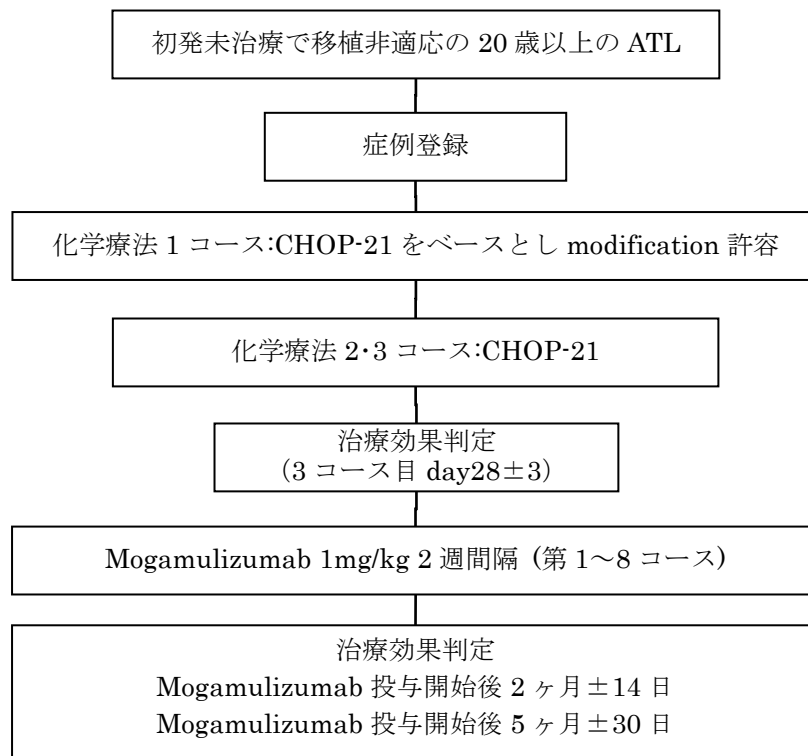
研究代表医師: 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤 光次

研究事務局:九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤 光次

### 0.2. 目的

初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫(ATL)に対して CHOP 療法後に mogamulizumab を逐次併用した際の有効性および安全性の検討

### 0.3. シェーマ



### 0.4. 選択基準

#### 0.4.1. 適格基準

- 1) 初発未治療で移植が非適応の ATL 患者。  
(HTLV-1 抗体陽性、血液細胞学的/病理組織学的、表面形質から診断)
- 2) 血清抗 HTLV-I 抗体が陽性である。
- 3) ATL の病型分類にて、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のいずれかである。
- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0~2 である。
- 6) JCOG 版 ATL に対する治療効果判定規準において、測定可能病変を有する。
- 7) 登録前 14 日以内の最新の検査で、以下の全てを満たす(登録日の前週の同一曜日は可)。  
(ただし、腫瘍性の場合は登録可とする)
  - ① 血清クレアチニン < 2.0mg/dL
  - ② AST、ALT、ALP がすべて施設基準値上限の 2.5 倍未満
  - ③ 総ビリルビン < 2.0 mg/dL
- 8) 研究参加について患者本人から文書で同意が得られている。

## 0.4.2. 除外基準

- 1) インスリンの使用によってもコントロール不良の重症な糖尿病を合併する患者。
- 2) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- 3) コントロール不良の自己免疫疾患を合併する患者。
- 4) ATL 病変以外の重度の皮膚障害を合併する患者。
- 5) 心筋梗塞, うっ血性心不全の既往, 不安定狭心症を合併する患者。
- 6) 心エコー, 核医学的検査で安静時の心駆出率(EF:Ejection Fraction)が 50%未満の患者。
- 7) 活動性の重複癌を有する患者。
- 8) コントロール不良の活動性の感染症を有する患者。
- 9) 中枢神経浸潤がみとめられる患者。
- 10) HIV 抗体陽性あるいは HBs 抗原陽性の患者。
- 11) 精神病, または精神症状を有して本研究への参加が困難と思われる患者。
- 12) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者, 及び授乳中の患者。
- 13) その他医師が不相当と判断した患者。

## 0.5. プロトコル治療

## 0.5.1. CHOP-21(化学療法 第1~3 コース)

化学療法 1 コースは CHOP-21 をベースとした化学療法の modification を許容する。

			Day	1	2	3	4	5	6	7	8	...	21
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> /day	div	↓										
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> /day	iv	↓										
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> /day (Max. 2.0mg/body)	iv	↓										
Prednisolone	100 mg/body/day	po/iv	↓	↓	↓	↓	↓	↓					

## 0.5.2. Mogamulizumab(第1-8 コース)

			Week	1	3	5	7	9	11	13	15
Mogamulizumab	1 mg/kg/day	div	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

## 0.6. 評価項目

## 0.6.1. 主要評価項目(Primary endpoint)

全生存期間(Overall Survival:OS)

## 0.6.2. 副次評価項目(Secondary endpoints)

- 1) 初回治療開始日から、1年時点における無増悪生存割合(Progression-free survival: PFS)
- 2) 初回治療開始日から、1年時点における全生存割合(Overall survival: OS)
- 3) 総合最良効果(Overall response rate: ORR)
- 4) 部位別の ORR
- 5) 完全寛解(Complete response rate: CR)
- 6) 安全性の評価:有害事象の発現

## 0.7. 研究のデザイン

多施設共同単群研究

## 0.8. 目標症例数と研究期間

目標症例数:30 例  
登録期間:IRB 承認日～2018 年 10 月 31 日  
追跡期間:2018 年 11 月 1 日～2020 年 4 月 30 日  
研究期間: IRB 承認日～2021 年 10 月 31 日

※研究実施計画書改訂(第 3.0 版)にあたり、研究期間を変更した。

目標症例数:30 例  
登録期間: IRB 承認日～2019 年 4 月 30 日  
追跡期間:2019 年 5 月 1 日～2020 年 4 月 30 日  
研究期間: IRB 承認日～2021 年 10 月 31 日  
なお、登録期間が終了した時点または不適格でない 24 例の登録が確認された時点で登録を終了する

## 【変更理由】

- ・追跡期間を 1 年に変更する理由：期待中央値は 1 年であるため、最後の症例の追跡期間を 1 年としても主目的の達成に影響がないため
- ・24 例の登録で終了すること：24 例の解析対象があれば検出力 80%が確保されるため。
- ・登録期間が終了した時点で終了すること：長期に登録を行ない公表が遅れるよりも、適切な時期にデータを公表する方が有用であると判断したため

※研究実施計画書改訂(第 4.0 版)にあたり、研究期間を変更した。

目標症例数:30 例  
登録期間: IRB 承認日～2019 年 10 月 31 日  
追跡期間:2019 年 11 月 1 日～2020 年 10 月 31 日  
解析期間：2020 年 11 月 1 日～2021 年 10 月 31 日  
研究期間: IRB 承認日～2021 年 10 月 31 日  
なお、登録期間が終了した時点または不適格でない 24 例の登録が確認された時点で登録を終了する

## 0.9. 問い合わせ先

研究事務局:九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤光次  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

登録・データセンター:一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS 九州)  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929  
E-mail: mog16@cres-kyushu.or.jp

## 0.10.臨床研究登録

UMIN : UMIN000022819  
臨床研究実施計画番号 : jRCTs071180057  
登録研究名:初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験

## 目次

1. 研究課題名 .....	1
2. 目的 .....	1
3. 背景と意義 .....	1
3.1. 背景 .....	1
3.2. 本研究の意義 .....	2
4. 選択基準 .....	2
4.1. 適格基準 .....	2
4.2. 除外基準 .....	2
5. 登録 .....	3
5.1. 登録の手順 .....	3
5.2. 登録に際しての注意事項 .....	3
6. 治療計画 .....	4
6.1. シェーマ .....	4
6.2. CHOP-21 .....	4
6.3. Mogamulizumab 投与 .....	6
6.4. 併用禁止, 併用可能薬剤及び療法 .....	7
6.5. プロトコール治療完了および中止 .....	7
6.6. 後治療 .....	8
7. 本研究で用いる規準・定義 .....	9
7.1. ATL 臨床病型の診断規準 .....	9
7.2. 研究開始前評価(Staging) .....	9
7.3. 研究開始後の評価(Restaging) .....	11
7.4. 総合最良効果判定 .....	13
8. 評価項目・検査項目・評価スケジュール .....	14
8.1. 登録前評価項目 .....	14
8.2. 治療効果判定時期と観察項目 .....	14
8.3. 実施検査 .....	14
8.4. 症例報告書 .....	16
8.5. スタディカレンダー .....	16
9. データ収集 .....	17
10. 安全性 .....	18
10.1. 予期される有害事象 .....	18
10.2. 有害事象の定義 .....	18
10.3. 主な有害事象の評価項目 .....	18
10.4. 治療との因果関係の判断基準 .....	18
10.5. 重篤度 .....	18
10.6. 重症度 .....	19
10.7. 重篤な有害事象(SAE)の報告 .....	19
10.8. 研究代表医師/研究事務局の責務 .....	20

10.9. 参加施設（当該施設を含む）の施設研究責任医師の対応 .....	21
10.10. 効果安全性評価委員会の責務 .....	21
10.11. SAE 以外の有害事象報告 .....	21
10.12. 新たな情報の提供 .....	22
10.13. 研究の早期中止 .....	22
10.14. 協和キリン株式会社への報告 .....	22
11. 予測される利益と不利益 .....	22
11.1. 本研究により期待される利益 .....	22
11.2. 本研究により予想される不利益 .....	22
11.3. 不利益に対する対処法 .....	22
12. 評価項目 .....	22
12.1. 主要評価項目(Primary endpoint) .....	22
12.2. 副次評価項目(Secondary endpoints) .....	22
12.3. 解析対象集団の定義 .....	22
12.4. 解析項目 .....	23
13. 統計的事項 .....	24
13.1. 研究デザイン .....	24
13.2. 主たる解析と判断基準 .....	24
13.3. 目標登録数・登録期間・研究期間 .....	24
13.4. 臨床的仮説と登録例数設定根拠 .....	25
13.5. 症例集積見込み .....	25
13.6. 最終解析 .....	25
14. 倫理的事項 .....	26
14.1. 患者の保護 .....	26
14.2. 研究開始の手続き .....	26
14.3. インフォームドコンセント .....	27
14.4. 個人情報保護と患者識別 .....	28
15. 利益相反 .....	29
15.1. COI の管理について .....	29
15.2. 研究に関わる者の COI について .....	29
16. データ及び試料の取り扱いと保管 .....	29
16.1. データの帰属 .....	29
16.2. データの保管および廃棄の方法 .....	30
16.3. データの二次利用について .....	30
16.4. 研究責任（分担）医師の変更 .....	30
16.5. 研究計画書（研究責任医師の変更除く）の変更 .....	30
16.6. 不適合の管理 .....	32
17. モニタリングと監査 .....	33
17.1. モニタリング .....	33
17.2. 監査 .....	33

17.3. 研究計画書からの逸脱・違反.....	33
18. 研究成果の発表方法.....	34
19 知的財産について.....	34
20. 研究組織.....	34
20.1. 研究代表医師.....	34
20.2. 研究責任医師.....	34
20.3. プロトコール検討委員会.....	34
20.4. 統計解析責任者.....	35
20.5. 効果安全性評価委員会.....	35
20.6. 研究事務局.....	35
20.7 登録・データセンター.....	35
20.8. 研究支援及び研究事務局代行.....	35
20.9. 情報等管理者.....	36
20.10. 研究実施施設.....	36
21. 参考文献.....	37
22. 付録.....	39
22.1. 参加施設登録用紙.....	39
22.2. 被験者識別番号対比表.....	40
22.3. 症例登録票.....	41
22.4. 重篤な有害事象に関する急送報告書.....	42
22.5. 重篤な有害事象に関する詳細報告書.....	43
22.6. 添付文書からの薬剤情報・副作用情報の抜粋.....	46
22.7. 体表面積算出表.....	54



## 1. 研究課題名

「初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験」

研究代表医師: 加藤 光次 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科  
研究事務局: 加藤 光次 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

## 2. 目的

初発未治療 ATL に対して CHOP 療法後に mogamulizumab を逐次併用した際の有効性および安全性の検討

## 3. 背景と意義

### 3.1. 背景

ATL の予後は、極めて不良である<sup>1</sup>。最も広く行われている CHOP 療法やそれに類似する化学療法の完全奏効率(complete response: CR)は ATL では 20%であり、長期予後も 10%以下である<sup>2</sup>。若年者 ATL の標準治療とされる強力多剤併用化学療法 modifiedLSG15 でも、完全奏効率 40%、長期予後も 25%前後と満足できる成績とは言いがたい<sup>3</sup>。若年患者では、同種造血幹細胞移植により、予後の改善が認められる<sup>4-15</sup>。一方、高齢者など移植非適応 ATL 患者において、既存の方法では極めて予後不良と言わざるを得なく、分子標的療法の開発が期待されている。

T 細胞性リンパ腫の新規治療として、Campath-1H、romidepsin(Ro)、SGN-35(A)などが開発、再発 PTCL に対し、従来の救済化学療法の成績を上回る報告も得られている。初回治療においても、B 細胞性リンパ腫における抗 CD20 抗体 rituximab(R)を併用した R-CHOP と同様、“Ro-CHOP”、“A-CHP”と呼ばれる CHOP との併用、これら薬剤の上乗せ効果を初回治療として検討するグローバル試験が現在進行中である。つまり、T 細胞性リンパ腫の治療開発においても、いわゆる“Beyond CHOP”時代を迎えている。抗 CCR4 抗体(mogamulizumab)も、CCR4 を高発現し、その発現自体が予後不良因子と考えられる難治性 PTCL/ATL の予後を改善しうる薬剤として期待されている<sup>16-19</sup>。Mogamulizumab を化学療法(mLSG15)に併用した臨床第 2 相試験において、主要評価項目の完全寛解率は、mLSG15 単独群 33%に対し、mLSG15 に mogamulizumab を併用した治療群 52%と、治療奏功の向上がみられた。しかし、副次評価項目である全生存率や無病生存率の改善は認められず、生存率向上に寄与するかどうかについては依然不明である<sup>20</sup>。今後、併用化学療法レジメンや mogamulizumab 投与のタイミングなど、mogamulizumab と化学療法併用について、最適な組み合わせについての更なる検討が必要である。

一方、悪性黒色腫に使用される抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体に代表されるような immune-checkpoint 阻害薬が臨床導入されはじめ、悪性腫瘍の治療は、微小環境も考慮した「集学的」免疫治療の導入という新しい側面を迎えており、悪性リンパ腫においてもその治療開発が急務とされている<sup>1,2</sup>。しかしながら、ホジキンリンパ腫や B 細胞性リンパ腫での抗 PD-1 抗体の極めて良好な反応性(NEJM 2014, 2014 年アメリカ血液学会)と異なり、T 細胞性リンパ腫では抗 PD-1 抗体の期待された効果は得られなかった。“Beyond CHOP”、「集学的」免疫治療の時代に、ATL の治療成績向上のため、immune-checkpoint 阻害薬の開発は急務と考えられる。Mogamulizumab を投与することで、ATL 細胞自体に対する抗腫瘍効果と共に、CCR4 を高発現している正常制御性 T 細胞を除去することで腫瘍免疫回避機構を解除、腫瘍免疫を高める可能性が指摘されている<sup>21,22</sup>。いわゆる immune-checkpoint 阻害薬として、mogamulizumab の開発が期待されている。

### 3.2. 本研究の意義

Mogamulizumab は、ATL に対する ADCC 活性を介した直接的な「抗腫瘍効果」に加え、CCR4 発現制御性 T 細胞を除去する作用があることから、抗 PD-1 抗体などとは異なった「immune-checkpoint 阻害薬」としての作用が期待される(2013年 PNAS)。Mogamulizumab を化学療法(mLSG15)に併用した臨床第 2 相試験において、寛解率が向上したにも関わらず、生存率の上昇が認められなかった点については、様々な議論がある。その一つの可能性として、mogamulizumab と化学療法の同時併用は、化学療法により、ADCC に必要なエフェクター細胞 (NK 細胞をはじめとするリンパ球) が減少し、その併用効果が得られにくい可能性が考えられる。Mogamulizumab の投与を、免疫学的に回復が得られている化学療法後の、かつ腫瘍量の少ない時期に投与することで、残存病変の増殖抑制を試みる。さらには、mogamulizumab の制御性 T 細胞除去による腫瘍免疫回避機構の解除の可能性を考慮し、腫瘍再発を抑制することを目的として、化学療法終了後から治療を開始する免疫学的地固め維持療法としての治療側面を加味する。

以上の集学的治療により、現在まで達成されていない ATL に対する生存率改善を目指した治療開発を、本研究で達成したい。

## 4. 選択基準

### 4.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 初発未治療で移植が非適応の ATL 患者。  
(HTLV-1 抗体陽性、血液細胞学的/病理組織学的、表面形質から診断)
  - 2) 血清抗 HTLV-I 抗体が陽性である。
  - 3) ATL の病型分類にて、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のいずれかである。
  - 4) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
  - 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0~2 である。
  - 6) JCOG 版 ATL に対する治療効果判定規準において、測定可能病変を有する。
  - 7) 登録前 14 日以内の最新の検査で、以下の全てを満たす(登録日の前週の同一曜日は可)。  
(ただし、腫瘍性の場合は登録可とする。)
- ① 血清クレアチニン < 2.0mg/dL
  - ② AST、ALT、ALP がすべて施設基準値上限の 2.5 倍未満
  - ③ 総ビリルビン < 2.0 mg/dL
- 8) 研究参加について患者本人から文書で同意が得られている。

### 4.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) インスリンの使用によってもコントロール不良の重症な糖尿病を合併する患者。
- 2) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- 3) コントロール不良の自己免疫疾患を合併する患者。
- 4) ATL 病変以外の重度の皮膚障害を合併する患者。
- 5) 心筋梗塞、うっ血性心不全の既往、不安定狭心症を合併する患者。
- 6) 心エコー、核医学的検査で安静時の心駆出率(EF:Ejection Fraction)が 50%未満の患者。
- 7) 活動性の重複癌を有する患者。
- 8) コントロール不良の活動性の感染症を有する患者。
- 9) 中枢神経浸潤がみとめられる患者。
- 10) HIV 抗体陽性あるいは HBs 抗原陽性の患者。
- 11) 精神病、または精神症状を有して本研究への参加が困難と思われる患者。
- 12) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者。
- 13) その他医師が不相当と判断した患者。

## 5. 登録

### 5.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上、登録・データセンターへ症例登録票を FAX(送信先 092-631-2929)する。

登録・データセンターでは適格性を確認した後、症例登録番号(その他必要な項目)を記入して担当医宛てに FAX にて返信する。

### 5.2. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 登録適格性確認票の内容確認が不十分、不明瞭な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 3) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

#### ■ 登録の連絡先と受付時間

登録・データセンター:一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS 九州)

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: mog16@crest-kyushu.or.jp

受付時間:平日 9:00~17:00(土,日,祝日及び 12/29~1/3 を除く)

※時間外の FAX 送付は翌受付日の登録受付となる。

#### ■ 選択基準、登録に関する問い合わせ先

研究事務局:九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤 光次

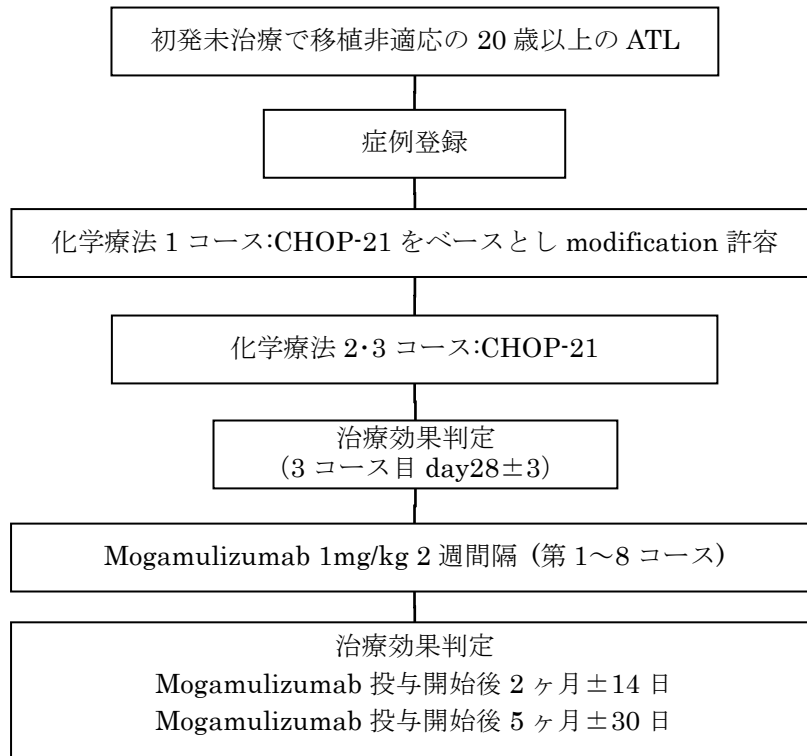
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

## 6. 治療計画

CHOP-21 を 3 コース実施後に、CHOP-21 の 3 コース目から day42 までに、mogamulizumab (1mg/kg、2 週間隔) 1 コース目の投与を開始する。Mogamulizumab は、計 8 回投与する。

### 6.1. シェーマ



### 6.2. CHOP-21

#### 6.2.1. CHOP-21(化学療法 第 1 コース)

	Day		1	2	3	4	5	6	7	8	...	21
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> /day	div	↓									
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> /day	iv	↓									
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> /day (Max. 2.0mg/body)	iv	↓									
Prednisolone	100 mg/body/day	po/iv	↓	↓	↓	↓	↓					

できる限り、CHOP による初回治療を行う。ただし、ATL 浸潤による臓器障害や高カルシウム血症に伴う腎障害などを併発している場合、1 コース目の化学療法は、CHOP-21 をベースとした化学療法の modification を許容する。例えば、ステロイドの先行投与による全身状態改善後の CHOP 療法、CHOP 時の cyclophosphamide の分割投与、mEPOCH などの治療を想定、CHOP-like 治療として許容する。21 日毎に化学療法が施行できるよう、pegfilgrastim を化学療法終了後 24 時間から day6 までの間に 1 回投与する。G-CSF は filgrastim 75 µg/body の使用を許容する。

#### 6.2.2. CHOP-21(化学療法 第 2-3 コース)

	Day		1	2	3	4	5	6	7	8	...	21
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> /day	div	↓									
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> /day	iv	↓									
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> /day (Max. 2.0mg/body)	iv	↓									
Prednisolone	100 mg/body/day	po/iv	↓	↓	↓	↓	↓					

化学療法 2 コース目以降は、CHOP-21 を基本とした治療を継続していく。21 日毎 に化学療法が施行できるよう、pegfilgrastim を化学療法終了後 24 時間から day6 までの間に 1 回投与する。G-CSF は filgrastim 75 µg/body の使用を許容する。

#### 6.2.3. CHOP-21 化学療法第 2・3 コース治療開始基準

CHOP-21 は、以下の条件をすべて満たした場合、投与を開始する。

- 1) 前コース開始日より 3 週間経過した場合。
- 2) 開始予定日前日または当日の検査で下記のすべてを満たす。
  - ・白血球数 $\geq 2000/ \text{mm}^3$ (もしくは好中球数 $\geq 1000/ \text{mm}^3$ )
  - ・血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/ \text{mm}^3$
  - ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{g/dL}$
  - ・AST・ALT $\leq$ 正常値上限の 3 倍
  - ・総ビリルビン $\leq 2.0 \text{mg/dL}$
  - ・血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{mg/dL}$

#### 6.2.4. CHOP-21 化学療法第 2・3 コース延期・再開基準

- 1) 前コース開始日より 3 週間経過する前日または当日の白血球数 $< 2000/\text{mm}^3$  の場合、G-CSF の投与を継続しながらそのコースの開始を延期し、白血球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$  となったら同日より化学療法を開始する。
- 2) 投与開始予定日より 2 週(前コース CHOP21、開始日より 5 週)を超えても、次コース化学療法開始基準を満たさない場合はプロトコール治療中止とする。ただし、CHOP 後の mogamulizumab 開始に関してはこの限りではない。

#### 6.2.5. CHOP-21 化学療法減量基準

- 1) CHOP-21 における VCR の用量レベル

VCR レベル 0 (100%)	1.4mg/m <sup>2</sup> (max. 2.0mg/body)
レベル -1 (50%)	0.7mg/m <sup>2</sup> (神経障害・イレウスによる減量)
レベル -2 (0%)	投与しない(神経障害・イレウスによる非投与)

- 2) 神経毒性による VCR の減量

以下の grade 2 の毒性のいずれかが出現した場合、VCR の投与量のレベルを 1 つ下げる(初回減量時 レベル -1:50%)。

- ・減量後に神経毒性の改善が見られても、再増量はしない。
- ・レベル -1 の投与量にても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。

神経障害－運動性	Grade2	軽度の他覚的脱力、機能障害はあるが日常生活には支障なし
神経障害－知覚性	Grade2	他覚的な知覚消失または知覚異常(疼痛を含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし
イレウス(または神経性便秘)	Grade2	間歇的で処置を要さない

以下の grade 3 以上の毒性のいずれかが出現した場合、以後 VCR はレベル -2(投与しない)とする。(他のビンカルカロイドへの変更は不可)。

神経障害－運動性	Grade3	日常生活に支障を来す他覚的脱力
	Grade4	麻痺
神経障害－知覚性	Grade3	日常生活に支障を来す知覚消失または知覚異常
	Grade4	機能を障害する恒久的な知覚消失
イレウス(または神経性便秘)	Grade3	非外科的処置を要する
	Grade4	手術を要する

## 3) 高齢者の減量基準

75歳以上の高齢者には、cyclophosphamide と doxorubicin の投与量を 80%に減量する。

- ・ Cyclophosphamide レベル(80%) 600mg/m<sup>2</sup>/day
- ・ Doxorubicin レベル(80%) 50 mg/m<sup>2</sup>/day

## 6.2.6. CHOP-21 プロトコール治療中止基準

CHOP-21 プロトコール治療完了時点での効果判定時期までに原病の進行・再発が認められ、プロトコール治療の継続に関して、患者の利益が乏しいと判断した場合(注:CHOP 1・2 コース目のATLに対する治療効果判定は難しいという判断)。3 コース目治療完了時点での効果判定で、原病の進行・再発が疑われた状況でも、mogamulizumab プロトコール治療が可能な場合、プロトコール治療として、治療継続していく。

## 6.3. Mogamulizumab 投与

## 6.3.1. Mogamulizumab(第 1-8 コース)

		Week		1	3	5	7	9	11	13	15
Mogamulizumab	1 mg/kg/day	Div	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Mogamulizumab は 1mg/kg を 2 週間隔で計 8 回投与する。

急性輸注反応及びサイトカイン放出症候群を軽減させるため、mogamulizumab 投与 30～60 分前に抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン:1 回 30～50 mg 又は d-マレイン酸クロルフェニラミン:1 回 2 mg)及び解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン:1 回 300～500mg)を内服する。尚、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤は各施設の判断で注射剤も許容する。有害事象等で 8 コース回の投与が出来なくとも、mogamulizumab の効果持続期間を考慮し脱落としない。

## 6.3.2. Mogamulizumab 第 1 コース投与開始基準

Mogamulizumab 1 コース目の投与日までに、腫瘍の CCR4 発現が陽性であることが確認されていること。

CHOP-21 の 3 コース目 day21 終了後、day28(±3) で PET 撮影。PET 撮影後速やかに mogamulizumab 1 コース目の投与を開始する。

(PET 撮影は、保険査定される場合があるので、CT 撮影でも可とする。)

## 6.3.3. Mogamulizumab 第 2-8 コース投与開始基準

投与当日の投与前\*1における血液毒性\*2が grade3 以下かつ非血液毒性が grade2 以下であること。

\*1 投与当日の投与前に臨床検査が実施できない場合は、投与前 3 日以内の臨床検査でも代用は可能(この期間内に複数回実施した場合は直近の臨床検査)とする。なお、症状及び所見は、投与当日の投与前に必ず確認する。

\*2 リンパ球減少及び CD4 陽性細胞数減少は除く。

## 6.3.4. Mogamulizumab 休薬基準・投与再開基準

Mogamulizumab 投与予定日に以下のいずれかの状況であった場合、mogamulizumab の投与を延期する。延期期間は、前回投与日より最大 4 週間とする。

- 1) Grade4 以上の血液毒性又は grade3 以上の非血液毒性が発現した場合
- 2) 研究責任医師又は研究分担医師により投与延期すべきと判断される有害事象が発現した場合
- 3) 患者が投与延期を申し出た場合
- 4) その他、研究責任医師又は研究分担医師が投与延期すべきと判断した場合

### 6.3.5. Mogamulizumab 投与中止基準

以下のいずれかの規定に該当する場合は、mogamulizumab の投与を中止する。

- 1) 投与延期基準により、前回投与日より 4 週間を超えて投与延期となった場合
- 2) Mogamulizumab 投与中に原病の進行・再発が認められ、プロトコール治療の継続に関して、患者の利益が乏しいと判断した場合
- 3) 明らかな病勢の進行が確認された場合。ただし、異常リンパ球数(実数)が研究開始後の最小値に比べ、50%以上の増加かつリンパ球数(実数)が  $4000/\text{mm}^3$  以上を示していても、異常リンパ球数(実数)が研究開始前を超えていない場合は、投与継続を可能とする。

## 6.4. 併用禁止，併用可能薬剤及び療法

### 6.4.1. 抗腫瘍効果を期待した治療

化学療法や免疫療法など病変に影響を及ぼすような治療は、これと併用しない。

### 6.4.2. 化学療法時の推奨される併用・支持療法

- 1) 悪心嘔吐の予防のため制吐剤を有効に用いる。
- 2) 治療期間中は ST 合剤の予防投与、またはペンタミジン吸入とうがい併用する。
- 3) 腫瘍量の多い症例は治療開始時にアロプリノール、ラスプリカーゼを併用する。
- 4) 細菌/真菌検出検査を定期的実施し、感染症の早期発見治療に努める。
- 5) 発熱時(febrile neutropenia)には細菌真菌学的検索用の検体を採取した後、速やかに適切且つ充分量の抗生物質、抗真菌剤を投与する。
- 6) 血小板減少に対して出血傾向などに注意して、適宜血小板輸血を実施して血小板数を  $20,000/\text{mm}^3$  以上に保つ。
- 7) 貧血に対しては、なるべく  $\text{Hb} \geq 8.0\text{g/dL}$  に保つように、適宜赤血球輸血を実施する。

### 6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

巨大腫瘍を有する症例、あるいは PR 症例への放射線療法の追加は、主治医の判断で行っても構わない。放射線照射の線量・照射野などは各施設の判断で行う。

また、ATL は中枢神経病変のリスクが高いため、中枢神経系病変予防のための寛解導入療法中の抗癌剤の髄腔内投与を主治医の判断で行う。抗癌剤の種類、投与量は各施設の判断で行う。中枢神経系病変予防を目的とした、経静脈的な抗癌剤の投与は主治医の判断で行っても構わない。

## 6.5. プロトコール治療完了および中止

### 6.5.1. プロトコール治療完了の定義

CHOP-21(第 1-3 コース)、mogamulizumab(第 1-8 コース)をプロトコール予定治療とし、mogamulizumab 投与終了をもってプロトコール治療完了と定義する。

### 6.5.2. プロトコール治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) CHOP-21 プロトコール治療完了時点での効果判定時期までに原病の進行・再発が認められ、プロトコール治療の継続に関して、患者の利益が乏しいと判断した場合。
- 2) Mogamulizumab 投与中に原病の進行・再発が認められ、プロトコール治療の継続に関して、患者の利益が乏しいと判断した場合。
- 3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。
  - ・ Grade4 の有害事象が認められ、21 日以上持続した場合。
  - ・ 有害事象により化学療法の次コース開始が 2 週間以上遅延した場合。
  - ・ 治療変更基準以外で、有害事象により担当医師が中止の必要があると判断した場合。
- 4) 有害事象を理由として、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にはこの分類を用いる。

- ・ 予定日に来院せず、以後患者との連絡がとれないような場合にも、有害事象との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 5) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 6) プロトコール治療中の死亡の場合。
  - ・ 他の理由によりプロトコール治療完了または中止と判断する以前の死亡。プロトコール治療との関連を問わず、全ての死亡が含まれる。
- 7) その他
  - ・ 登録後、治療開始前の急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった場合。
  - ・ プロトコール治療違反が判明した場合。
  - ・ 登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など。
  - ・ その他、本研究のプロトコール治療の継続が好ましくないと研究責任医師または分担医師が判断した場合。

#### 6.5.3. プロトコール治療中止日

プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。増悪・プロトコール治療中の死亡以外での理由によるプロトコール治療中止例では、可能な限りその時点で効果判定を行う。

#### 6.5.4. プロトコール治療中止手順

- 1) 研究責任医師(または分担医師)は、プロトコール治療を中止する場合、当該患者に対し速やかに、その旨を説明する。
- 2) 研究責任医師(または分担医師)は、有害事象の発現等、患者の安全性に係わる問題によりプロトコール治療を中止した場合には、患者に対し適切な処置を施す。また、必要な有害事象の転帰調査を継続して行う。
- 3) 同意の撤回によるプロトコール治療中止の場合には、可能な限り、その詳細な理由を確認する。

### 6.6. 後治療

プロトコール治療完了後の後治療は規定しない。各施設の判断に委ねる。

尚、本研究では、同種造血幹細胞移植の適応がない、もしくは、希望しない患者を対象としている。

しかし、何らかの理由で同種造血幹細胞移植を行う場合、できる限り mogamulizumab 最終投与日から 3 ヶ月以上経過した時点で施行することを推奨する。

## 7. 本研究で用いる規準・定義

### 7.1. ATL 臨床病型の診断規準

急性型、リンパ腫型の診断規準:末梢型 T 細胞リンパ系腫瘍で、抗 HTLV-1 抗体が陽性であること。必ずしも HTLV-1 がモノクローナルに組み込まれていることが証明できていなくともよいが、サザンブロット法検査をして明らかに陰性の場合には除外する病型に関しては、以下「ATL 臨床病型の診断」による。

ATL 臨床病型の診断

評価項目	くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-I 抗体*2	+	+	+	+
リンパ球( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )*3	< 4	$\geq 4$	< 4	
異常リンパ球*4	$\geq 5\%^*7$	+*8	$\leq 1\%$	+*8
Flower cell	*5	*5	No	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$		
補正 Ca 値(mg/dL)*6	< 11.0	< 11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大	No		+	
腫瘍病変	皮膚	*7		
	肺	*7		
	リンパ節	No		Yes
	肝腫大	No		
	脾腫大	No		
	中枢神経	No	No	
	骨	No	No	
	腹水	No	No	
	胸水	No	No	
	消化管	No	No	

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N:正常値上限

\*1 予後不良因子を有する慢性型:BUN>施設基準値上限, LDH>施設基準値上限, 血清アルブミン<施設基準値下限の1つでも満たす場合

\*2 PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法や Western blot 法により, 陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では, Southern blot 法により, HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

\*3 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

\*4 形態学的に明らかな ATL 細胞

\*5 ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

\*6 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清 Alb 値 $\geq 4.0(\text{g/dL})$ の場合:補正 Ca 値(mg/dL)=総 Ca 値(mg/dL)

血清 Alb 値 $< 4.0(\text{g/dL})$ の場合:補正 Ca 値(mg/dL)=総 Ca 値(mg/dL)-0.8 [Alb(g/dL)-4]

\*7 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満でくすぶり型と診断されるには, 皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

\*8 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満で慢性型または急性型と診断されるには, 組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

### 7.2. 研究開始前評価(Staging)

本研究においては、JCOG 版 ATL に対する治療効果判定規準を参考に、以下の規準よって効果判定を行う。

研究開始前において、画像評価(造影 CT)、血液学的検査(白血球数、リンパ球数[実数]、異常リンパ球数[%及び実数])、視診、皮膚病変に対するカラー写真(病変を認めた場合。生検は該当する場合のみ)、骨髄検査(骨髄穿刺又は骨髄生検)及び上部消化管に対する内視鏡(下部消化管は臨床的に病変の存在が疑われた場合のみ。生検は実施を推奨)を行う。

すべての病変は、

- ・効果判定の対象になる病変

・効果判定の対象にならない病変に分ける。

効果判定の対象になる病変のうち、腫大リンパ節(節性病変)及び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瘤(節外性病変)は、更に

- ・測定可能病変
- ・測定不能病変

に分け、これらの病変から標的病変を選択する。標的病変に選択されなかった病変は、非標的病変とする。

#### 7.2.1. 腫大リンパ節及び節外臓器の結節性腫瘤の評価

腫大リンパ節(節性病変)及び画像診断上でリンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘤(節外性病変)は、造影 CT により評価を行う。

#### 7.2.2. 画像評価

1 cm 以下のスライスの頸部、胸部、腹部及び単径部 CT(頸部については 5 mm 以下が望ましい)にて評価を行う。原則として造影 CT とする。ただし、造影剤による副作用の既往がある、腎機能障害がある等の理由により造影 CT が実施できない場合や非造影でも病変部の評価可能と判断される被験者では単純 CT でも可とする。

また、病変の種類により、他の画像撮影による評価も必要と判断された場合は、CT 以外の画像撮影を追加して実施することは可とする(例: MRI)

Restaging 時には Staging と同じ方法を用いる。

#### 7.2.3. 効果判定の対象になる病変

節性病変のうち腫大リンパ節と、節外性病変(画像評価で経過を追うことができる病変)を効果判定の対象になる病変とする。

腫大リンパ節は、Staging の CT 断面像にて最大径(以下、長径)が 1.5 cm を超える(> 1.5 cm)のリンパ節と定義する。

#### 7.2.4. 効果判定の対象にならない病変

Staging の CT 断面像にて長径が  $\leq 1.5$  cm のリンパ節を効果判定の対象にならない病変とする。ただし、研究開始後に増悪又は増大し、PD 基準を満たした場合は PD として効果判定の対象とする。

#### 7.2.5. 測定可能病変の定義(節性病変、節外性病変共通)

以下の 2 つの条件を満たす病変とする。

- ・CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能である
- ・CT 断面像にて長径が > 1.5 cm

#### 7.2.6. 測定不能病変の定義

腫大リンパ節(節性病変): CT 断面像にて長径が > 1.5 cm だが、直交する 2 方向で明確に測定できない病変

節外臓器の結節性腫瘤(節外性病変): 測定可能病変の定義をひとつでも満たさないすべての病変

#### 7.2.7. 標的病変の選択

測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、CT 断面像上長径の大きい順に最大 6 個までの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、すべてを標的病変とする。選択した標的病変について、それぞれ長径(cm)と短径(cm)を測定し、両者の積(2 方向積  $\text{cm}^2$ )を求める。すべての標的病変の 2 方向積の和( $\text{cm}^2$ )を 2 方向積和とする。

#### 7.2.8. 非標的病変の選択

測定不能病変及び標的病変に選択さ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。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し、肝の結節性腫瘍は節外性非標的病変とする。また、消化管病変は節外性非標的病変とする。

#### 7.2.9. 末梢血の評価

血液学的検査を行い、異常リンパ球が以下の条件を満たしている場合に末梢血を効果判定の対象になる病変とする。

- ・異常リンパ球数(実数)が $\geq 1000/\text{mm}^3$ かつ異常リンパ球の割合\*が $\geq 5\%$   
 ※白血球数に対する割合

#### 7.2.10. 皮膚病変の評価

視診を行い、皮膚において腫瘍病変を確認した場合、皮膚病変を効果判定の対象になる病変とし、カラー写真を撮影する。なお、視診での判断が難しい場合は、生検を行い、病理組織学的な診断を行う。

#### 7.2.11 肝腫大、脾腫の有無の評価

リンパ腫の浸潤によると判断される肝腫大、脾腫の有無を CT 上で評価する。

#### 7.2.12. 骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺又は骨髄生検により骨髄浸潤の評価を行う。

- 陽 性:明らかな異常リンパ球浸潤、構築異常等の悪性所見あり
- 不確定:異型リンパ球浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加
- 陰 性:リンパ球集簇がないか、あってもごく少数

### 7.3. 研究開始後の評価(Restaging)

#### 7.3.1. 末梢血の効果判定

##### 7.3.1.1. 各測定時点の効果判定

- CR:異常リンパ球の割合\*1が5%未満、かつリンパ球数(実数)\*2が $4000/\text{mm}^3$ 未満
- PR:異常リンパ球数(実数)が治療開始前と比べて50%以上の減少
- SD:PR未満の効果であるが、PDではない
- PD:異常リンパ球数(実数)が最小値と比べて50%以上の増加、かつリンパ球数(実数)\*2が $4000/\text{mm}^3$ 以上  
 ※1白血球数に対する割合、※2正常リンパ球と異常リンパ球の和

##### 7.3.1.2. 末梢血の最良効果判定

末梢血の最良効果は、以下のように各測定時点の効果判定の推移から判定する。

- ① PDを認める前にCR又はPRを認めた場合:CR又はPR
- ② ①以外でmogamulizumab投与後2ヶ月のrestagingまでにPDを認めた場合:PD
- ③ ①及び②に該当しない場合:SD

#### 7.3.2. 末梢血以外の病変の効果判定(Restaging ごとの効果判定)

##### 7.3.2.1. 標的病変の効果判定

標的病変の効果は、2方向積和(SPD)の縮小率と増大率は以下の式により算出し判定する。

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

$$\text{SPDの増大率} = \frac{\text{評価前のSPD} - \text{最小のSPD}}{\text{最小のSPD}} \times 100\%$$

- CR:2 方向積和の縮小率が $\geq 75\%$ 、かつ 1.5 cm を超える腫大リンパ節(節性病変)がなく、  
節外性病変がすべて消失  
CRu:2 方向積和の縮小率が $\geq 75\%$   
PR:2 方向積和の縮小率が $\geq 50\%$   
SD:PR 未満の効果であるが、PD ではない  
PD:2 方向積和の増大率が $\geq 50\%$ 又は新病変の出現

#### 7.3.2.2. 節性病変の効果判定

- 正 常:いずれもリンパ節領域にも「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、かつ治療開始後の最小値に比して明らかに増大 $\ast$ した腫大リンパ節がない。  
増 大:治療開始後の最小値に比して明らかに増大 $\ast$ した腫大リンパ節がある。  
評価不能:評価ができないリンパ節領域がある。  
 $\ast$ 「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しない。

#### 7.3.2.3. 節外性病変の効果判定

- 消 失:画像上、節外性病変がすべて消え、又は治療開始前から節外性病変が存在しない。  
非増大:ひとつ以上の節外性病変があり、かつ治療開始後の最小値に比して明らかに増大 $\ast$ した節外性病変がない。  
増 大:治療開始後の最小値に比して明らかに増大 $\ast$ した節外性病変がある。  
評価不能:評価ができない節外性病変がある。  
 $\ast$ 「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しない。

#### 7.3.2.4. 皮膚病変の効果判定

M.Duvic et al らの Physician's Global Assessment of Clinical Condition(PGA)に準じて面積及び症状を総合して判定する。皮膚病変の評価はカラー写真で行う(ルーラーを添えて撮影することが望ましい)。

表 1 皮膚病変効果判定表

効果判定	Grade	定義
CR	0	消失 $\ast 1$
	1	治療開始前と比べて 90%以上消失:病巣の痕のみが残る
	2	治療開始前と比べて 75%以上 90%未満の改善。 いくらかの病巣がある
PR	3	治療開始前と比べて 50%以上 75%未満の改善。
	4	治療開始前と比べて 25%以上 50%未満の改善。 明らかに病巣がある
SD	5	治療開始前と比べて不変(25%未満の改善 $\sim$ 25%未満の増悪)
	6	研究開始前と比べて 25%以上の増悪

$\ast 1$  皮膚病変が CR となる可能性が生じた場合には生検を行い、皮膚病変の消失を確認する(ただし、色素沈着、残存病変又は皮疹が確認できないときは不要)。

#### 7.3.2.5. 肝腫大、脾腫の効果判定

- 消 失:肝腫大、脾腫がいずれも消失(画像上縮小し、かつ触知しない)、又は治療開始前から腫大を認めない  
非増悪:肝腫大、脾腫のいずれかが残存しているが明らかな増悪がない  
増 悪:肝腫大、脾腫のいずれかが治療開始後の最小値に比して明らかに増悪  
評価不能:肝腫大、脾腫のいずれかが評価できない

#### 7.3.2.6. 骨髄浸潤の評価

Staging 時に骨髄浸潤の有無が「陽性」又は「不確定」と評価された被験者で、他の評価項目により効果が CR と判定された場合のみ行う。なお、研究開始前で「陰性」であった被

験者は、研究開始後の骨髄穿刺又は骨髄生検の実施を必須とせず、他の評価項目により効果がCRとなる可能性が生じた場合は「陰性」として扱う。骨髄判定の区分は、治療開始前の評価と同じ「陽性」、「不確定」、「陰性」を用いる。

7.3.2.7. 新病巣の出現

Staging時に存在しなかった病変が出現した場合とする。

7.3.2.8. 末梢血以外の病変の効果判定

以下に示す、表2 末梢血以外の病変の効果判定表に従い、判定を行う。

- CR、CRu、PR:各病変の効果がすべて満たされた場合
- SD :CR、CRu、PR、PD及びNEのいずれにも判定されなかった場合
- PD、NE :各病変の効果のうちいずれかひとつでも該当した場合

表2 末梢血以外の病変の効果判定表

総合効果	標的病変	非標的病変		皮膚病変	肝腫大 脾腫	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	CR	正常	消失	CR	消失	陰性	なし
CRu	CR	正常	消失	CR	消失	不確定	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陰性又は不確定	なし
PR	CR	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	PR	正常又は 非増大	消失又は 非増大	PR	消失又は 非増悪	問わない (未検可)	なし
SD	「CR」、「CRu」、「PR」、「PD」及び「NE」のいずれにも判定されない場合						
PD	PD	増大	増大	PD	増悪	陰性化後の陽性	あり
NE	—	評価不能	評価不能	—	評価不能	—	—

7.3.2.9. 末梢血以外の病変の最良効果判定

Restagingごとに判定された末梢血以外の病変の効果判定のうち、最良の効果を末梢血以外の病変の最良効果判定とする。同様に、標的病変及び皮膚病変に対しては部位別最良効果を判定する。

Restagingごとの治療効果判定は、「7.3.2.末梢血以外の病変の効果判定」に従って担当医師が行い、最良効果判定とPD確認日の判定は、最終登録症例のプロトコール治療終了後に、本研究に関与していないメンバーで構成された効果判定委員会が判定する。

7.4. 総合最良効果判定

以下の表3 総合最良効果判定表に従い、末梢血の最良効果と末梢血以外の病変の最良効果を総合して、各被験者の総合最良効果を判定する。

表3 総合最良効果判定表

		末梢血以外の病変の最良効果					
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE
末梢血 の最良 効果	CR	CR	CRu	PR	SD	PD	NE
	PR	PR	PR	PR	SD	PD	NE
	SD	SD	SD	SD	SD	PD	NE
	PD	PD	PD	PD	PD	PD	NE

## 8. 評価項目・検査項目・評価スケジュール

### 8.1. 登録前評価項目

以下の項目について確認する。

- 1) 患者に関する以下の情報  
イニシャル、症例識別コード(カルテ番号でも可)、性別、生年月日あるいは生年月
- 2) 原疾患に関する以下の情報  
診断日、診断時年齢、病型分類、抗 HTLV-1 抗体(定性)
- 3) 既往症及び合併症

以下の項目については登録前 28 日以内に評価・確認する。

- 1) 心機能検査:心電図、Ejection fraction(心エコーまたは心シンチ)
- 2) CT (全身)
- 3) 血清ウイルス検査:CMV-Ab、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、HCV-Ab、HIV-Ab
- 4) ポテリジオテスト(Mogamulizumab 第 1 コースの投与開始日までに結果を確認すること)
- 5) PET (可能な場合・また標準化された PET 機器での検査が望ましい)

以下の項目については登録前 7 日以内に評価・確認する。

- 1) 身体所見:ECOG performance status、血圧、脈拍、体温、身長、体重
- 2) 血液学的検査:白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画、目視による ATL 細胞数
- 3) 血液生化学検査等:T.Bil、LDH、AST、ALT、ALP、BUN、Cr、Ca、CRP
- 4) 胸部単純 X 線、動脈血酸素飽和度(非観血的検査で代用可)

### 8.2. 治療効果判定時期と観察項目

#### 8.2.1. 治療効果判定の時期

治療効果判定は以下に示す時期に、「7.3. 研究開始後の評価」に記述する方法で行う。

- 1) CHOP-21 第 3 コース施行後、day28±7 日
- 2) Mogamulizumab 投与開始後 2 ヶ月±14 日
- 3) Mogamulizumab 投与開始後 5 ヶ月±30 日

#### 8.2.2. 観察項目

- |                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| 1) CHOP-21 第 1~3 コース        | 薬剤投与状況・有害事象 |
| 2) CHOP-21 終了後              | 治療効果・転帰     |
| 3) Mogamulizumab 第 1~8 コース  | 薬剤投与状況・有害事象 |
| 4) Mogamulizumab 投与開始後 2 ヶ月 | 治療効果・転帰     |
| 5) Mogamulizumab 投与開始後 5 ヶ月 | 治療効果・転帰     |
| 6) プロトコール治療開始後 12 ヶ月        | 原病の状況・転帰    |
| 7) 最終症例登録の 1 年後(一斉調査)       | 原病の状況・転帰    |

### 8.3. 実施検査

#### 8.3.1. 検査項目

- ・免疫モニタリング項目  
悪性リンパ腫解析検査(MLA セット)、CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA
- ・HTLV-1 プロウイルス量(定量 PCR)
- ・サイトカイン網羅的測定
- ・Mogamulizumab 血中濃度

※研究実施計画書改訂(第 4.3 版)にあたり、モガリズマブの治療反応性に関連する可能性があるため、下記項目を追加する。

なお、検査に用いる検体はサイトカイン網羅的測定用検体の残検体を利用する。  
また、この変更に伴い、本研究の参加患者への再同意は不要とするが、院内掲示あるいはホームページ公表により、参加患者が拒否できるようにする。

- ・CCR4 遺伝子変異検査

### 8.3.2. 末梢血採取方法と採取量

検査項目	採取量	採取容器	保管条件
悪性リンパ腫解析検査	5ml	ヘパリン容器	室温保存
CD4/CD25/CCR4 CD4/CD25/FOXP3/CD45RA	7ml	ヘパリン容器	室温保存
HTLV-1 プロウイルス量	5ml	EDTA-2Na 容器	室温保存
サイトカイン網羅的測定	7ml	生化学容器	採取後、遠心分離した血清 3ml を検体提出まで-20℃以下で凍結保管
CCR4 遺伝子変異検査			
Mogamulizumab 血中濃度	2ml	ヘパリン容器	採取後、冷却遠心分離した血漿 0.5ml を検体提出まで-20℃以下で凍結保管 (冷却遠心器での分離が望ましいが、通常の遠心器を利用しても良い。)

### 8.3.3. 検査実施方法

検体回収依頼は、株式会社エスアールエル・メディサーチに連絡する。悪性リンパ腫解析検査、CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA、HTLV-1 プロウイルス量、mogamulizumab 血中濃度は、株式会社エスアールエル・メディサーチが測定を実施する。サイトカイン網羅的測定・CCR4 遺伝子変異検査用の血清検体は、株式会社エスアールエル・メディサーチで一定期間保管された後、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学に送付され、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で測定を実施する。

### 8.3.4. 検査資材の送付

施設登録時に登録・データセンターから参加施設へ症例登録用の検査資材「依頼伝票」と「検体回収依頼書」、「採取容器・検体提出容器」5 症例分を、プロトコル資材一式とともに送付する。不足した場合は、登録・データセンターに連絡すれば追加資材が送付される。

症例登録後は登録・データセンターから、登録医師へ本研究で必要な検査資材を登録医師へ一括送付する。

### 8.3.5. 検査スケジュール

検査時期	検査時期略称
症例登録後	REGIST
Mogamulizumab 1 コース目投与直前	PRE-MOG
Mogamulizumab 投与後 2 ヶ月±14 日	2M-MOG
Mogamulizumab 投与後 5 ヶ月±30 日	5M-MOG
プロトコル治療開始後 12 ヶ月±45 日	12M-AFTER

※ 検査スケジュールは主治医判断で病態の変化時点で、適宜変更追加して良い。

### 8.3.6. 検査時期毎の検査項目

検査項目	REGIST	PRE-MOG	2M-MOG	5M-MOG	12M-AFTER
悪性リンパ腫解析検査	○	○	○	○	○
CD4/CD25/CCR4 CD4/CD25/FOXP3/CD45RA	○	○	○	○	○

HTLV-1 プロウイルス量	○	○	○	○	○
サイトカイン網羅的測定 CCR4 遺伝子変異検査	○	○	○	○	○
Mogamulizumab 血中濃度			○	○	

#### 8.3.7. 検体の保管

末梢血中サイトカイン網羅的測定の為の検体保管は、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学にて行うこととする。その保管期間は本研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日、又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保管した後に、すべて破棄することとする。

#### 8.3.8. CCR 4 遺伝子変異検査

同意取得時に、「16.3 データの二次利用について」の 1) について同意を得ている症例を対象として、サイトカイン網羅的測定の残血清を利用して、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学にて、CCR 4 遺伝子変異検査を実施する。

検体の保管、廃棄については、サイトカイン網羅的測定検体と同様とする。

### 8.4. 症例報告書

報告書名称	収集項目	提出期限
診断情報・Staging	原疾患診断情報+研究開始前評価	症例登録後の 1 ヶ月以内
化学療法 1~3 コース	薬剤投与状況・Grade3 以上の有害事象・効果判定	CHOP3 コース終了後の 1 ヶ月以内
Mogamulizumab 1~4 コース	薬剤投与状況・Grade3 以上の有害事象・効果判定	Mogamulizumab 4 コース終了後の 1 ヶ月以内
Mogamulizumab 5~8 コース	薬剤投与状況・Grade3 以上の有害事象・効果判定	Mogamulizumab 8 コース終了後の 1 ヶ月以内
有害事象報告書	プロトコール治療中の全ての有害事象	プロトコール治療終了後の 2 ヶ月以内
プロトコール開始後 1 年	プロトコール治療終了後の治療状況と原病の状況	プロトコール開始後 1 年 +2 ヶ月以内
一斉調査	プロトコール治療終了後の治療状況と原病の状況	一斉調査調査票送付後 2 ヶ月以内

### 8.5. スタディカレンダー

	調査報告書	検査	薬剤投与状況	有害事象	効果判定	原病状況	転帰
症例登録時	○	○				○	
CHOP-21: 1 コース			○	○			
CHOP-21: 2 コース			○	○			
CHOP-21: 3 コース			○	○			
CHOP-21: 3 コース後	○				○		○
Mogamulizumab: 投与直前		○					
Mogamulizumab: 1 コース			○	○			
Mogamulizumab: 2 コース			○	○			
Mogamulizumab: 3 コース			○	○			
Mogamulizumab: 4 コース			○	○			
Mogamulizumab 投与後 2 ヶ月	○	○			○		○
Mogamulizumab: 5 コース			○	○			
Mogamulizumab: 6 コース			○	○			
Mogamulizumab: 7 コース			○	○			

Mogamulizumab: 8 コース			○	○			
Mogamulizumab 投与後 5 ヶ月	○	○			○		○
プロトコール治療開始後 12 ヶ月	○	○				○	○
最終症例登録の 1 年後(一斉調査)	○					○	○

## 9. データ収集

治療終了/中止後，症例報告書に記入の上，郵送もしくは，FAX にて登録・データセンターに送付する。郵送の場合は，原本を登録・データセンターまで返信用封筒を用いて，郵送し，コピーを施設にて保管する。FAX の場合は，原本を登録・データセンターまで FAX する。死亡した場合は死後 15 日以内にすべての症例報告書を提出する。

## 10. 安全性

### 10.1. 予期される有害事象

有害事象のうち、本研究での使用薬剤の添付文書(Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone, Mogamulizumab)に副作用として記載されているものを予期される有害事象とする。(付録 24.7. 添付文書からの副作用情報の抜粋を参照)なお、薬剤の詳細・最新情報は各薬剤の添付文書を参照すること。

### 10.2. 有害事象の定義

プロトコール治療(医薬品、放射線、手術)を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該プロトコールとの因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコール治療を実施した際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査の異常値を含む)、症状又は病気のことであり、当該プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。

本研究では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAEv4.0)日本語訳 JCOG/JSCO 版の grade に従う。

### 10.3. 主な有害事象の評価項目

本研究では以下の代表的な有害事象を中心にデータを収集・評価する。

- 1) 血液毒性(貧血, 好中球数減少, 血小板数減少, リンパ球減少, 白血球数得減少 等)
- 2) Infusion reaction(発熱, 悪寒, 頻脈, 血圧上昇, 悪心, 低酸素血症, 嘔吐 等)
- 3) 皮膚障害(表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 皮疹, 掻痒症 等)
- 4) 感染症(ウイルス, 細菌, 真菌, 発熱性好中球減少症 等)
- 5) 肝機能障害(血中ビリルビン増加, AST 増加, ALT 増加)
- 6) 間質性肺疾患(肺臓炎, 間質性肺炎 等)
- 7) 代謝および栄養障害(高血糖, 低アルブミン血症, 電解質異常 等)
- 8) 胃腸障害(下痢, 便秘, 口内炎 等)
- 9) 精神および神経系(頭痛, 末梢性ニューロパチー, 味覚異常, 感覚麻痺, 不眠症 等)
- 10) その他

### 10.4. 治療との因果関係の判断基準

発現した有害事象について以下に規定された規準に基づき、治療薬との関連性を評価する。  
否定できる：有害事象と治療薬投与との時間的な整合性により、関連性がありそうにない又は関連性が薄いと考えられる。又は、他の医薬品、治療的介入又は基礎疾患によって観察された事象の発現を十分説明することができる。

否定できない：治療薬投与が有害事象に起因していることの妥当な可能性がある。「妥当な可能性」とは、治療薬と有害事象の因果関係を示す根拠があることを意味する。

因果関係は事象毎にそれまで入手可能な情報に基づいて評価し決定される。因果関係は追加情報が得られ次第、再度評価し決定する。

担当医師は、治療により有害事象が引き起こされたと考えられる合理的可能性の有無について、以下の要因をもとに判断する。

- 1) 時間経過：当該治療と有害事象の発現に合理的時間関係がある。
- 2) 既知治療特性：当該治療の既知情報と一致、または、当該治療の特性から予測し得る。
- 3) 他の原因の存在：他の理由に加え、他の治療、原疾患、基礎疾患、宿主要因、環境因子などで合理的説明が出来る。
- 4) 特定の検査：特定の検査により因果関係が証明される。

### 10.5. 重篤度

重篤な有害事象 (SAE) とは、次の事象と定義される：

- 1) 死亡又は生命を脅かすもの

- 2) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 3) 子孫に先天異常／先天的欠損症を来すもの
- 4) 入院または入院期間の延長が必要となるもの。ただし、次の場合を除く：
  - ・対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって、状態の悪化を伴わない場合
  - ・対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって、研究薬の投与開始以降に悪化していない場合
  - ・上述の SAE の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない一時的な滞在の場合
  - ・全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 5) 医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

## 10.6. 重症度

有害事象と重篤な有害事象に対して、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版に従った被験者の症状に基づいて有害事象の重症度を分類する。

CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版に定義されていない有害事象の場合、以下の評価尺度を用いて重症度を評価する。

**Grade 1：軽症 (Mild)** - 一過性あるいは軽度の不快感。活動に制限は無い。内科的介入又は治療の必要が無い。

**Grade 2：中等症 (Moderate)** - 軽度あるいは中等度に活動に制限をもたらす、ある程度の介助が必要な場合もある。内科的介入又は治療は必要無い、或いは最低限のものである。

**Grade 3：重症 (Severe)** - 活動に顕著な制限をもたらす、通常、ある程度の介助を必要とする。内科的介入又は治療が必要であり、入院の可能性もある。

**Grade 4：生命を脅かす (Life threatening)** - 活動に極度の制限をもたらす、相当な介助が必要となる。十分な内科的介入又は治療が必要であり、入院やホスピスケアが実施される。

**Grade 5：死亡 (Death)** - 死をもたらす事象。

## 10.7. 重篤な有害事象(SAE)の報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)」が生じた場合、本章の規定に基づき、研究責任医師は一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS九州)へ、速やかに電子メールまたは FAX にて報告する。

報告書式が手元にない場合は、研究事務局代行：一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS九州)へ連絡すること。

### 10.7.1. 報告の対象となる有害事象

- ① プロトコル治療中もしくはプロトコル治療完了日から 30 日以内の、重篤な有害事象(SAE)とする。
- ② 感染症による疾病等のうち、非重篤であるが因果関係が否定できないものも SAE と同様の手順で報告するものとする。
  - ※ 「感染症」とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

### 10.7.2. 報告の対象となる有害事象の報告義務と手順

報告の対象となる有害事象が観察された場合には、研究担当医師は、72 時間以内に重篤な有害事象に関する急送報告書(付録 22.5.)を用いて、医療機関の長と下記の研究事務局に報告する。医療機関の長への報告は施設の手順に従うものとする。また研究担当医師は、SAE 発生を知ってから 15 日以内にさらにより詳しい情報を記述した、重篤な有害事象に関する詳細報告書(付録 22.5.)を作成し、上記と同様の手順で、医療機関の長と研究事務局へ報告する。さらに有害事象として症例報告書に必要事項を記入する。研究事務局への報告は研究事務局

代行の CReS 九州に FAX 送付(送信先 092-631-2929)にて行う。

#### 10.7.3. 医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象である場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表医師/研究事務局へ報告するまたは報告済であることを伝える。

#### 10.7.4. その他の報告先に対する報告

本研究に義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度：

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

(詳細は、<http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html>)

### 10.8. 研究代表医師/研究事務局の責務

#### 10.8.1. 登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任医師から報告を受けた研究事務局は、研究代表医師に報告し相談する。研究代表医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(登録・データセンターと参加施設へ連絡)参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。登録・データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・電子メール・手渡しのいずれか)による連絡も行う。

#### 10.8.2 認定臨床研究審査委員会への報告

##### 1) 緊急報告

施設から報告された緊急報告義務のある有害事象のうち、研究責任医師または研究代表医師/研究事務局が、「因果関係が否定できない」と判断したものについては、有害事象の発生を知った日から、表 1.「認定臨床研究審査委員会への対象となる有害事象と報告期限」に定められている報告期限内に、認定臨床研究審査委員会へ報告する。有害事象の発生の要因等が明らかではない場合であっても、期間内にそれまでに判明している範囲で第 1 報として報告を行う。この場合においては、その後速やかに詳細な要因等について続報として報告を行うこととし、当該続報については必ずしも期間内でなくても差し支えない。

表1. <<認定臨床研究審査委員会へ報告の対象となる有害事象と報告期限>>

有害事象（因果関係が否定できないもの）		予測性	認定臨床研究 審査委員会報告期限
死亡（※感染症を除く）		問わない	15日
重篤（感染症）	感染症による死亡 入院又は入院の延長 障害 死亡又は障害につながるおそれ 上記に準じて重篤な疾病 後世代における先天性の疾病	問わない	15日
その他 重篤	入院又は入院の延長 障害 死亡又は障害につながるおそれ 上記に準じて重篤な疾病 後世代における先天性の疾病	予測できない	15日
		予測できる	30日
感染症	感染症による疾病等	予測できない	15日

## 2) 定期報告

1年に1回の認定臨床研究審査委員会への定期報告の際に、既に報告及び審査されている有害事象を含め、因果関係が否定できない有害事象の発生状況について纏めて報告する。

### 10.8.3. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、報告義務がある有害事象について効果・安全性評価委員会の審査が必要と判断した場合は、研究代表医師へ相談した上で、効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に、施設から送付された「有害事象報告書」及び研究代表医師の見解書を添えて、当該有害事象への対応に関する妥当性、登録継続の可否や研究計画書変更の要否等の今後の対応についての審査を依頼する。その際、予測される有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予測された範囲内か否かについての考察を含める。また、認定臨床研究審査委員会へ報告対象となる有害事象の場合は、その旨も併せて報告する。

なお、因果関係が否定できるとし、認定臨床研究審査委員会へ報告を行わなかった有害事象の場合も、効果・安全性評価委員会の結論として「因果関係が否定できない」と判断された場合は、研究代表医師/研究事務局は、当該委員会の意見内容を検討し、認定臨床研究審査委員会への報告の要否を決定する。認定臨床研究審査委員会へ報告を行わなかった場合は、効果・安全性評価委員会へその判断理由を添えて通知する。

### 10.8.4. 有害事象取扱決定書の作成および今後の対応

研究代表医師/研究事務局は、効果安全性評価委員会の審査・勧告内容と、その内容を踏まえた研究事務局の最終評価を、有害事象取扱決定書として作成し、記録として残す。

### 10.8.5. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容と、その内容を踏まえた研究代表医師/研究事務局の最終評価を全参加施設の施設研究責任医師および参加グループの担当者に通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合の通知は、研究事務局/研究代表医師の判断に従うが、当該有害事象発生施設の研究責任医師へは研究代表医師/研究事務局の判断理由を文書（電子メール可）にて通知する。

### 10.8.6. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表医師/研究事務局は、登録・データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。また、既に報告を受けた有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに明記する。

## 10.9. 参加施設（当該施設を含む）の施設研究責任医師の対応

本研究の参加施設の研究責任医師は、研究事務局/研究代表医師の指示に従って対応する。また、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に対し報告する。

各施設の研究責任医師は、自施設で発生した有害事象について、協和キリン株式会社より依頼があった場合は、有害事象に関する質問への回答、追跡調査、安全性情報の報告書の作成に協力する

## 10.10. 効果安全性評価委員会の責務

効果安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、研究継続の可否や、研究計画書改訂の要否などを含む対応について、研究代表医師および研究事務局(または CReS 九州:研究事務局代行)に文書で勧告する。

## 10.11. SAE 以外の有害事象報告

症例報告書に必要な事項を記入する。

### 10.12. 新たな情報の提供

本研究に用いる全ての薬剤の安全性等に関する新たな情報を得た場合、研究代表医師は研究事務局を介して、必要に応じて全ての参加医療機関の研究責任医師に文書にて報告する。必要な場合には、参加医療機関の研究責任医師から研究実施医療機関の長にも文書にて報告する。

### 10.13. 研究の早期中止

重篤な有害事象(死亡を含む)が出現し、プロトコール治療の安全性に問題があると判定された場合は本研究を中止とする。

### 10.14. 協和キリン株式会社への報告

重篤な有害事象に関する急送報告書(付録 24.4.)を CReS 九州が FAX 受信してから 2 営業日以内に協和キリン株式会社に報告する。重篤な有害事象の取扱いが決定した時点で、有害事象取扱決定書と、重篤な有害事象に関する詳細報告書(付録 24.5.)を、CReS 九州から協和キリン株式会社に報告する。重篤でない有害事象は、最終統計解析時のデータ固定時に一覧として報告する。

## 11. 予測される利益と不利益

### 11.1. 本研究により期待される利益

本研究で行われるプロトコール治療は保険診療が認められている、標準治療に準じた治療であり、当該治療によって、患者に特別な利益はない。

### 11.2. 本研究により予想される不利益

本研究で行われるプロトコール治療は、保険診療が認められている標準治療に準じた治療であるが、初発未治療 ATL に対して CHOP 療法後に mogamulizumab を逐次併用する治療は、本研究が最初の試みとなるため、予期せぬ有害事象が発現する可能性がある。

### 11.3. 不利益に対する対処法

有害事象の対処については、「10. 安全性」に記述した通りである。安全性を優先し、患者の不利益が生じないように、プロトコール治療を行う。

## 12. 評価項目

### 12.1. 主要評価項目(Primary endpoint)

全生存期間(Overall Survival : OS)

### 12.2. 副次評価項目(Secondary endpoints)

- 1) 初回治療開始日から、1 年時点における無増悪生存割合(Progression-free survival: PFS)
- 2) 初回治療開始日から、1 年時点における全生存割合(Overall survival: OS)
- 3) 総合最良効果(Overall response rate: ORR)
- 4) 部位別の ORR
- 5) 完全寛解(Complete response rate: CR)
- 6) 安全性の評価:有害事象の発現

### 12.3. 解析対象集団の定義

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。最終解析におけるエンドポイントの解析と、安全性(毒性・有害事象)の解析には「最大の解析対象集団」を用いる。

#### 1)全登録例

「5.2. 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。

## 2)全治療例最大の解析対象集団(FAS; Full Analysis Set)

「全登録例のうち、研究実施計画書に規定された選択基準を満たし、プロトコール治療の一部または全部が実施された全患者を「最大の解析対象集団」とする。この「最大の解析対象集団」を、有効性及び安全性の主たる解析対象集団とする。選択基準を満たしているかどうかの検討は、登録センターが実施するものとする。すなわち、担当医・施設研究責任医師のみの判断は採用しないものとする。最終解析においては研究代表医師の承認を要する。なお、定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表時の解析においては、登録・データセンターが研究事務局の了解の上で、研究事務局判定による最大の解析対象集団を用いる場合がある。

## 3)研究実施計画書に適合した対象集団(PPS ; Per-Protocol Set)

FAS(Full Analysis Set)による解析結果の頑健性を考察することを目的に、「研究実施計画書に適合した対象集団」を定義する。本研究における PPS とは、FAS のうち CHOP 療法後に mogamulizumab 治療を一度でも行った症例とする。PPS を対象とした解析を行う際には、起算日を mogamulizumab 初回投与日とする。重大な研究実施計画書違反のある患者を除いた集団とする。研究実施計画書からの重大な違反を犯しているかどうかの検討は、研究事務局が実施し、最終解析時に研究代表医師の了承を得るものとする。

## 12.4. 解析項目.

### 12.4.1. 全生存期間(Overall Survival : OS)

初回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。生存例または追跡不能例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。FAS を対象に、MST(Median Survival Time)及び1年次生存割合とその信頼区間を推定する。Kaplan-Meier 法により MST 及び1年次生存割合を算出し、MST の信頼区間は Brookmeyer and Crowley の方法、1年次生存割合の信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。

### 12.4.2. 1年時点における無増悪生存割合

初回治療開始日を起算日として、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無増悪生存期間とする。増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。また、後治療は打ち切りとしない。FAS を対象に、MST(Median Survival Time)及び1年次無増悪生存割合とその信頼区間を推定する。Kaplan-Meier 法により MST 及び1年次無増悪生存割合を算出し、MST の信頼区間は Brookmeyer and Crowley の方法、1年次無増悪生存割合の信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。

### 12.4.3. 総合最良効果(Overall response rate: ORR)

「7.3. 研究開始後の評価(Restaging)」に従い、抗腫瘍効果を判定する。総合最良効果が CR、CRu、PR と判定された患者を奏効例とする。FAS を対象に、奏効割合とその信頼区間を推定する。信頼区間の推定は二項分布の正規近似によって行う。

### 12.4.4. 部位別の ORR

「7.3. 研究開始後の評価(Restaging)」に従い、以下の部位別項目の抗腫瘍効果を判定する。部位別最良効果が CR、CRu、PR と判定された患者を奏効例とする。FAS を対象に、奏効割合とその信頼区間を推定する。信頼区間の推定は二項分布の正規近似によって行う。

- ・末梢血の最良効果
- ・末梢血以外の病変の最良効果
- ・標的病変の最良効果
- ・皮膚病変の最良効果

### 12.4.5. 完全寛解割合(Complete response rate: CR)

「7.3. 研究開始後の評価(Restaging)」に従い、抗腫瘍効果を判定する。FAS を対象に、奏

効割合とその信頼区間を推定する。信頼区間の推定は二項分布の正規近似によって行う。

#### 12.4.6. 安全性の評価:有害事象の発現

FASを対象として、初回投与以降に発現したすべての有害事象及び副作用を評価する。副作用は、有害事象のうち研究薬との関連性が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」のいずれかに判定されたものとする。有害事象の読替え辞書はCTCAE v4.0 日本語版 JCOG/JSCO 版及び MedDRA/J(データ固定時最新バージョン)を用いる。

### 13. 統計的事項

#### 13.1. 研究デザイン

多施設共同単群研究

#### 13.2. 主たる解析と判断基準

主たる解析として、FASを対象に、Overall SurvivalのMST(Median Survival Time)とその80%信頼区間を推定し、下側80%信頼限界が閾値MSTである6ヶ月を上回っていれば、本研究の治療法は有効であると判断する。このとき、MSTは、Kaplan-Meier法を用いて算出し、その80%信頼区間の推定には、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いる。

#### 13.3. 目標登録数・登録期間・研究期間

目標症例数:30例

登録期間: IRB 承認日～2018年10月31日

追跡期間:2018年11月1日～2020年4月30日

研究期間: IRB承認日～2021年10月31日

※研究実施計画書改訂(第3.0版)にあたり、研究期間を変更した。

目標症例数:30例

登録期間: IRB 承認日～2019年4月30日

追跡期間:2019年5月1日～2020年4月30日

研究期間: IRB 承認日～2021年10月31日

なお、登録期間が終了した時点または不適格でない24例の登録が確認された時点で登録を終了する

#### 【変更理由】

- ・追跡期間を1年に変更する理由：期待中央値は1年であるため、最後の症例の追跡期間を1年としても主目的の達成に影響がないため
- ・24例の登録で終了すること：24例の解析対象があれば検出力80%が確保されるため。
- ・登録期間が終了した時点で終了すること：長期に登録を行ない公表が遅れるよりも、適切な時期にデータを公表する方が有用であると判断した。

※研究実施計画書改訂(第4.0版)にあたり、研究期間を変更した。

目標症例数:30例

登録期間: IRB 承認日～2019年10月31日

追跡期間:2019年11月1日～2020年10月31日

解析期間: 2020年11月1日～2021年10月31日

研究期間: IRB 承認日～2021年10月31日

なお、登録期間が終了した時点または不適格でない24例の登録が確認された時点で登録を終了する

#### 13.4. 臨床的仮説と登録例数設定根拠

本研究は、CCR4 陽性の ATL 患者を対象とし、CHOP-21 3 コース後、地固め療法としての mogamulizumab を 2 週間隔で 8 回静脈内投与する第Ⅱ相臨床研究であり、主な目的は CHOP 療法と mogamulizumab の逐次併用療法の生存改善効果を検討することにある。

現在まで報告されている ATL 患者の CHOP もしくは CHOP-like の化学療法の MST は約 6 か月である。再発難治性 ATL や末梢性 T 細胞リンパ腫に対する mogamulizumab 単剤での有効性は、ORR で 30%、また初回化学療法の早期に mogamulizumab 併用する治療において、50%の完全寛解が得られている。しかしながら、有意な生存期間の延長は得られていないのが現状である。

今回、mogamulizumab の直接的な抗腫瘍効果および間接的な腫瘍免疫効果の特性を生かし、化学療法後の地固め療法として、本研究を計画した。本研究プロトコルにより、MST は 12 か月に延長できると仮定した。そこで、その有効性を証明するために、片側有意水準 10%、検出力 80%、閾値 MST を 6 ヶ月、期待 MST を 12 ヶ月とし、登録期間 2 年、追跡期間を 1.5 年として、13.2 に記載した判断基準に基づいて研究治療の有効性を判断することを想定すると、24 例の有効解析症例が必要となる。不適格症例などの登録を加味して、30 例を目標症例数とした。

#### 13.5. 症例集積見込み

本研究参加予定施設の初発 ATL の患者で、本研究の登録可能症例は、各施設年間約 2～3 例である。2 年間の登録期間を考え、本研究で見込む計 30 例は妥当な症例数設計と考えられる。

2018 年 9 月 21 日時点で、症例登録が 18 例であった。プロトコル改訂（第 3.0 版）にあたり、登録期間を 6 ヶ月延長、必要症例を 24 例とすると、残り 7 か月で 6 例の登録が必要となる。会合の開催等の登録促進の取り組みを実施することで、実現可能だと考えたが、臨床研究法の施行に伴う認定臨床研究審査委員会での再審査手続きの影響等で、症例登録が予定通りに進まず、2019 年 4 月 15 日時点で登録数は 21 例であった。プロトコル改訂（第 4.0 版）にあたり、登録期間をさらに 6 ヶ月間延長すると、認定臨床研究審査委員会の再審査が終了したこともあり、残り 6 ヶ月で 3 例の登録は十分可能だと考える。

#### 13.6. 解析の時期

主要評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは原則としてその日から一年以内に「主要評価項目報告書」を作成する。

主たる解析に変更が生じた場合は、研究計画書を改訂するか、または解析計画書を作成し、変更理由とともに示す。

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行い、「総括報告書」を作成する。

「主要評価項目報告書」または、「総括報告書」を作成した場合は、認定臨床研究審査委員会に報告し、厚生労働大臣に提出する。また本研究を論文等で発表した場合は、JRCT で公開する。

#### 13.7. 症例・データの取扱い

##### 13.7.1. 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、研究代表医師、研究事務局、プロトコル委員、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録する。ただし、評価項目の評価（結論）に重大な影響を与えると判断された場合には、効果安全性評価委員会に意見を求めることもある。

##### 13.7.2. データの取扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、外れ値などの疑義が生じた場合は、研究代表医師、研究事務局、プロトコル委員、統計解析責任者が

協議の上、取り扱いを決定する。

- ・ 検査値の欠測値に対し補完を行わず、当該データを欠測として取り扱う。
  - ・ 同一期間内に複数の測定値がある場合は、規定の日に最も近い日付の測定値を用いる。同日の場合は、早い方のデータを採用する。
- 最終の測定は、研究期間終了日に最も近い測定値を用いる。

### 13.7.3. 解析計画の変更

解析に変更が生じた場合は、研究計画書を改訂するか、または解析計画書を作成し、変更理由とともに示す。

## 14. 倫理的事項

### 14.1. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者は『ヘルシンキ宣言』（日本医師会訳）、『臨床研究法』（平成29年法律16号）、『臨床研究法施行規則』（平成30年厚生労働省省令17号）及び関連通知等の最新版に従って本研究を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究計画書を遵守する。

### 14.2 研究開始の手続き

#### 14.2.1. 認定臨床研究審査委員会の承認

本研究は臨床研究法における「特定臨床研究」に該当するため、研究の実施にあたり、認定臨床研究審査委員会の承認を要する。

#### 14.2.2. 実施医療機関の承認

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の承認を得たら、当該委員会へ提出した研究計画書等とともに審査結果を研究責任医師へ報告する。研究責任医師は、医療機関の規定に従い、研究の実施について医療機関の管理者の承認を得ること。

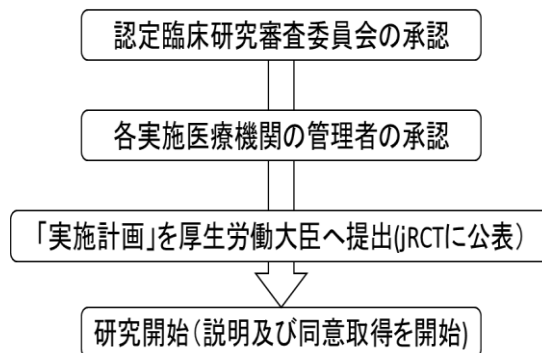
また、原則として、「研究計画書」及び「説明文書・同意書・同意撤回書については医療機関毎の内容変更は許容しない。施設において内容の変更が必要な場合は、当該施設研究責任医師は研究事務局に相談すること。

#### 14.2.3. 実施計画の提出

研究代表医師は、各医療機関の承認状況を確認し、「実施計画」を厚生労働大臣へ提出し、その旨を認定臨床研究審査委員会及び研究責任医師へ通知する。通知を受けた研究責任医師は、医療機関の規定に従い速やかに医療機関の管理者へ報告すること。

なお、この通知を受けるまでは、研究責任(分担)医師は、患者に対し説明及び同意取得を開始しないよう留意のこと。

【研究開始までの流れ】



### 14.3. インフォームドコンセント

#### 14.3.1 患者への説明

患者登録に先立って、研究責任(分担)医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

##### 説明内容

1. 特定臨床研究について
2. あなたの病気について
3. あなたの病気に対する治療法について
4. この研究の目的、背景、意義
5. この研究で使用する薬剤について
6. 研究参加予定人数
7. この研究の実施予定期間とスケジュール
8. この研究の方法
9. この研究の対象者として選ばれた理由
10. 経済的負担等について
11. この研究によって期待される利益と侵襲等の負担
12. 予測される副作用等について
13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について
14. この研究に参加しない場合の治療法について
15. この研究への参加とその撤回について
16. この研究を中止する場合について
17. この研究に関する情報の入手及び閲覧について
18. 公開データベース登録について
19. モニタリングと監査について
20. 個人情報保護について
21. 試料・情報の保管および廃棄の方法について
22. データおよび試料の二次利用について
23. この研究の資金について
24. この研究の利益相反について
25. 特許権等について
26. お守りいただきたいこと
27. この研究の実施体制
28. この研究の実施体制と連絡先（苦情・相談窓口）
29. その他特記事項

#### 14.3.2. 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、同意書または医療機関で定められた書式の本研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意書写しは患者本人に手渡し、原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

#### 14.3.3. 同意撤回

患者より同意の撤回が表明された場合には、担当医師は下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに登録・データセンターに連絡する。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別する。なお、同意撤回は、必ずしも文書で受ける必要はなく、その場合は、担当医師は同意の撤回を受けた日付やその内容等をカルテに記録すること。

登録・データセンターは②同意撤回の場合は、以降の研究計画書に従ったフォローアップの

依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する等データの利用ができないよう措置をとる。それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師、研究事務局に報告する。

- ① 患者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後の研究計画書に従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

#### 14.3.4. 問い合わせ、相談等に対する対応

患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究責任(分担)医師が対応にあたる。

### 14.4. 個人情報の保護と患者識別

#### 14.4.1 本研究を実施する上で従う法令、規範

研究を行うにあたり、原則として、以下の法令、規範の最新版に従う。下記以外の法令、規範等が適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号）
- ・ ヘルシンキ宣言（平成25年10月、フォルタレザ改訂版、日本医師会訳）
- ・ 臨床研究法（平成29年法律16号）
- ・ 臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省省令17号）

#### 14.4.2. 参加施設における匿名化

各施設において、匿名化のために、患者毎に新たな固有の識別コード（症例識別コード）を付与する。症例識別コードは、研究に関するデータの報告、試料の提出等、施設外に情報や試料を提供する際に、患者氏名や患者ID(カルテNo.)の代わりに使用する。症例識別コードと患者固有情報(氏名、患者ID等)の対応表は、各施設の研究責任医師または各施設で定められた管理担当者によって漏洩や紛失がないよう管理・保管し、当該施設の関係者以外には開示しない。

#### 14.4.3. 患者識別のために使用する個人情報

本研究においては、患者の同定や照会のために利用する項目は、イニシャル、症例識別コード、生年月日あるいは生年月、登録番号とする。また、上記以外の個人情報（氏名、連絡先等）は参加施設から登録・データセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

#### 14.4.4. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より当研究組織が保有する当該患者に関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の担当医師とし、患者の要望を確認し、必要に応じて研究代表医師/研究事務局と協議の上、適切に対応する。

#### 14.4.5. 原資料

原資料は、患者に対する医薬品等の投与及び診療により得られた臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録である。症例報告書に記載される内容は、全て診療記録等の原資料に記録されまたは確認できる必要がある。

本研究においては、診療記録、検査報告書、病理検査報告書、投与記録、CTやX線等の画像資料が原資料となる。

なお、次に示す症例報告書の項目については、診療記録等に記録されず、直接症例報告書に記録されることがありうる。このような場合、診療記録等の原資料には、症例報告書に記録されたデータに該当する記録がないため、症例報告書に記録されたデータを原資料(原データ)として扱うものとする（診療記録等に記録されている場合、診療記録等が原資料となる）。

- ・ 研究責任医師または研究分担医師のコメント

#### 14.4.6.原資料等の直接閲覧

研究代表医師、研究責任医師及び実施医療機関は、本研究に係るモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際には、原資料等(本研究により得られたデータその他の記録であって、臨床研究法第32条の規定により締結した契約の内容を含む。)の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供するものとする。

## 15. 利益相反

- 1) 施設研究責任医師等、臨床研究に関わる者の利益相反(COI)については、各参加施設の規定に従って、承認を得なければならない。研究代表医師である加藤 光次(九州大学病院 血液・腫瘍内)は本研究で使用する、doxorubicin(商品名 アドリアシン®)、mogamulizumab(商品名:ポテリジオ®)の製造販売元である協和キリン株式会社との利益相反については、厚生労働省の通知である「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」とその手順書である「臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書ver.1.0」に基づいて行った結果、加藤 光次は、開示すべき利益相反がないことが、確認されている。
- 2) 本研究は、協和キリン株式会社から資金提供を受けて、一般社団法人九州臨床研究支援センターが支援して実施される。一般社団法人九州臨床研究支援センターは、医療機関から独立した非営利の組織であり、本研究の計画書の作成から研究実施、研究結果の公表まで、関係する医師の参加を得て実施する。
- 3) 本研究に参加する医師は、研究に伴う経費や研究協力費について一般社団法人九州臨床研究支援センターから提供を受けるが、これらは国の各種規定(厚生労働科学研究費補助金の補助対象経費の内訳等)を参考にして支給額が決められており、厳重に管理されている。したがって、企業からの資金提供を受けることによって利益相反が生じないように十分な配慮がされている。

### 15.1. COIの管理について

研究代表医師/研究事務局は、COIの「利益相反管理基準」及び「利益相反管理計画」について年1回、定期報告の時期に確認し、認定臨床研究審査委員へ報告する。また、「利益相反管理計画」に変更が生じる場合は、認定臨床研究審査委員へ報告する。

本研究に関わる者のCOIの管理については、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について(平成30年3月2日医政発0302第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)」及び当局より公開されている「臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書 ver.1.0」に基づき行う。

(URL:<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>)

### 15.2. 研究に関わる者のCOIについて

本研究に係る利益相反管理の対象者(利益相反申告者)は、下記のとおりである。

- ・ 研究代表医師
- ・ 研究責任医師
- ・ 研究分担医師
- ・ 統計解析責任者

なお、本研究において、開示すべきCOIはない。

## 16. データ及び試料の取り扱いと保管

### 16.1.データの帰属

本研究に関するデータ及び試料の所有権は研究グループにあり、一般社団法人九州臨床研究支援センターが管理する。

## 16.2. データの保管および廃棄の方法

### 16.2.1. 研究参加施設

研究に用いられる情報及び全ての臨床研究に関連する記録の保管・廃棄等の管理については、原則、医療機関の規定に従うが、保管期間については、本研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までは最低保管することとする。医療機関の長または記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失または破棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

### 16.2.2. 研究代表医師/研究事務局/運営事務局/登録データセンター

全ての臨床研究に関連する記録及び情報は、本臨床研究の総括報告書の概要を jRCT に公表した日から最低10年を経過した日まで運営事務局が保管・管理する。また、本研究の解析に用いたデータも、CD に記録し、本研究が終了した日から最低10年を経過した日まで保管する。これらの保管は、運営事務局が三井倉庫九州株式会社と締結している「保存書類に関する寄託契約書」「電子記録媒体に関する寄託契約書」および「機密保持契約書」に基づいて、三井倉庫九州株式会社の倉庫に保管される。また、廃棄する場合は、機密文書処理業者に委託し、溶解処理により廃棄する。

### 16.2.3. 試料の保管と廃棄

悪性リンパ腫解析検査、CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA、HTLV-1 プロウウイルス量、モガムリズマブ血中濃度は、株式会社エスアールエル・メディサーチが測定を実施する。測定後は、測定機関の手順に則り、適切に廃棄する。

サイトカイン網羅的測定用の血清検体は、株式会社エスアールエル・メディサーチで一定期間保管された後、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学に送付され、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で測定する。

測定後は、患者の同意を得ている場合は、残った血清検体を九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で、保存する。同意を得られなかった場合は、測定機関の手順に則り、適切に廃棄する。

## 16.3 データの二次利用について

本研究で得られた研究データについては、以下の条件で、本研究の研究代表医師承認の上、新たな研究に利用することが有り得る。

- 1) 患者より本研究への参加に加えて将来の研究の利用についても同意を受けている(\*)
- 2) 適用される規制要件を遵守する新たな研究計画書を作成し、倫理審査委員会（または認定臨床研究審査委員会）及び医療機関の管理者の承認を得る。

(\*)本研究に関わりの無い第三者(本研究参加施設以外の医師や企業等)が二次利用する場合は、データの提供となるため、さらに、「匿名化した上で第三者がデータの二次利用をする可能性がある」ことを明示して同意を受けていることが必要。

## 16.4 研究責任（分担）医師の変更

研究責任医師または分担医師が変更となる場合は、速やかに研究事務局へ連絡し、必要な手続き等について指示を仰ぐこと。

## 16.5. 研究計画書（研究責任医師の変更除く）の変更

### 16.5.1. 変更時の基本方針

研究代表医師/研究事務局は、研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす研究計画書の変更を行う場合は、患者登録期間であれば、患者登録を一時停止する。また、版数は1.0版 up する。

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない研究計画書の変更の場合は、原則として患者登録の一時停止は行わない。また、版数は0.1版 up する。

説明文書については、患者の研究への参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明文書を変更する。この場合の変更は、1.0 版 up とする。

研究計画書の変更ではなく、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必要がある場合、研究計画書の補足説明としてメモランダムを作成し研究責任医師へ配布する。メモランダムは原則として研究計画書内容の変更ではないため変更には該当しない。なお、研究計画書の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、研究に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、変更を前提としたメモランダムを発行することができる。その場合は、速やかに変更の手続きを進める。

なお、変更内容が、臨床研究法施行規則で定める「軽微な変更」（以下、「軽微な変更」という。）や誤記の訂正も研究計画書の変更とする。

#### 【軽微な変更】

- ・ 本研究に従事する者の氏名の変更であって、本研究に従事する者の変更を伴わないもの
- ・ 地域の変更又は地番の変更に伴う変更

#### 16.5.2. 効果・安全性評価委員会の承認

研究計画書の変更の際には、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。ただし、変更内容が、「軽微な変更」や誤記の訂正の場合は、効果・安全性評価委員会の承認は不要とするが報告は適宜行う。メモランダムについては、配布前若しくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会へ報告する。

#### 16.5.3. 認定臨床研究審査委員会の承認

- 1) 研究計画書を変更する場合は、効果・安全性評価委員会の承認後、変更内容の発効(activation)に先だって、認定臨床研究審査委員会の承認を得なければならない。その際、変更後の研究計画書を発効する日(施行日)を指定し承認を受ける。承認後、研究代表医師は、「実施計画」の変更を伴う場合は、厚生労働大臣へ変更届を提出する。また、認定臨床研究審査委員の結果や実施計画の届出については研究責任医師へ情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は、医療機関の規定に従い医療機関の管理者へ報告すること。
- 2) 変更された研究計画書での研究開始(再開)の時期については、研究事務局より適宜通知する。
- 3) 説明文書には、研究の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、研究責任(分担)医師は、適宜、患者に対し適切な説明や対応を行う事。
- 4) 「軽微な変更」の場合は、認定臨床研究審査委員の承認は不要であり、研究事務局より変更後の研究計画書は速やかに研究責任医師へ提供される。

#### 16.5.4. 実施医療機関の承認

研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会「承認」の連絡を受けたら、医療機関の規定に従い医療機関の管理者へ報告すること。変更内容が、実施医療機関において臨床研究を適切に実施する実施体制等に影響を及ぼす内容で無い限り、医療機関の管理者の承認は求めない。なお、管理者の承認を得なければ変更された研究計画書にて実施できない場合は、研究事務局へ連絡すること。

#### 16.5.5. 症例報告書(EDC)の修正

研究開始後に、EDCに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ EDC の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究代表医師/研究事務局と登録・データセンターの合意の上で EDC の修正を行う。研究計画書本文の改訂を要さない EDC の修正は研究計画書改訂としない。EDC の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

#### 16.5.6. 定期報告

研究代表医師は、最初の実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年毎に、当該期間満了後2カ月以内に、本研究の実施状況等について認定臨床研究審査委員会へ報告する。なお、本報告の内容は、原則として定期モニタリングレポートの情報に基づいて行うものとする。

研究代表医師は、定期報告の内容及び審査結果を研究責任医師へ連絡し、研究責任医師は、医療機関の規定に従い医療機関の管理者へ報告する。

#### 16.5.7. 患者の経済的負担

本研究の治療法はいずれも現在の医療保険で成人T細胞性白血病リンパ腫に対して適応が認められており、治療にかかる一切の費用は医療保険制度に添って請求と支払がなされる。

本研究で実施する、悪性リンパ腫解析検査、CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA、HTLV-1プロウイルス量、mogamulizumab 血中濃度は、本研究の研究費より支払われる。末梢血中サイトカイン網羅的測定、CCR4 遺伝子変異検査は、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学の研究費で実施する。

#### 16.5.8. 健康被害に関する補償・賠償

本研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

### 16.6. 不適合の管理

#### 16.6.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指す。

各研究責任(分担)医師は、本研究の実施中に不適合な事案を知ったときは、速やかに、医療機関の規定に従い、医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局(登録・データセンターでも可)に連絡すること。

#### 16.6.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。本研究における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局(登録・データセンターでも可)は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

##### 1) 適格性に関する重大な不適合

###### 違反登録

- ・ 適格基準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した
- ・ 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した
- ・ 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む)

##### 2) プロトコル違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または研究結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- ・ 重大な適格基準・除外基準違反
- ・ 患者の安全性を脅かす中止基準違反
- ・ 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- ・ 故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など

##### 3) その他の重大な不適合

- ・ 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した

- ・ 研究継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに研究を継続した
- ・ 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
- ・ 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

## 17. モニタリングと監査

### 17.1. モニタリング

本研究が安全に、かつ研究計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、登録・データセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、登録・データセンターが主体となつて行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは原則行わないが、中央モニタリングの結果等から研究事務局、研究代表医師が必要と判断した場合には、施設訪問モニタリングを行うことがある（研究が安全かつ正確に遂行されることを目的とする）。

登録・データセンターは、モニタリングの内容を原則として年2回、モニタリングレポートに纏め研究代表医師、研究事務局、効果・安全性評価委員へ提出する。また、各施設の研究責任医師に配布する。モニタリングレポートは最初の患者の登録から6ヶ月後を最初の作成時期とする。各参加施設の研究責任医師が、医療機関の長に対して研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を報告する際、定期モニタリングレポートを資料として提出しても差し支えない。

また、参加施設の承認状況や患者集積状況に関しては、登録・データセンターから各施設の研究者等へ電子メールを利用して毎月報告する。

モニタリングの項目

- 1) 登録状況：参加施設別登録数/累積登録数/進捗状況
- 2) CRF 等の提出状況：施設別回収状況/未回収 CRF/不明点についての問い合わせ状況
- 3) 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者
- 4) 登録前背景因子
- 5) プロトコル治療中・治療中止・終了状況及び中止理由
- 6) 研究計画書からの逸脱・違反
- 7) 安全性：報告義務のある有害事象/一般的な有害事象
- 8) その他、研究の進捗や安全性に関する問題点

### 17.2. 監査

必要に応じて研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。監査対象施設は研究代表医師/研究事務局が決定する。施設訪問監査は、研究代表医師が指名する本研究に関わっていない研究者（監査担当者）及び、本研究に関わっていない九州臨床研究支援センター監査担当者が施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテの照合（原資料の直接閲覧）などを行う。

なお、監査結果は、監査報告書として、当該施設の施設研究責任医師、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表医師に提出する。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

### 17.3. 研究計画書からの逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書逸脱とする。

#### 17.3.1. 逸脱

違反にも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。

#### 17.3.2. 違反

原則として以下の複数項目に該当する研究計画書規定からの逸脱を「違反」とする。

- 1) 研究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内容を記載する。

### 17.3.3. 許容範囲

研究グループと研究事務局間で事前に決定する。

## 18. 研究成果の発表方法

本研究開始時に、UMIN 臨床試験登録システムに登録した。

臨床研究法の施行に伴い、本研究は 2019 年 3 月に、実施計画(研究の概要)を jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) へ登録し一般に公表した。今後は、jRCT に、進捗状況や主要評価項目に係る結果、総括報告書の概要についても、適宜登録し公表する。

UMIN 試験 ID: UMIN000022819

登録研究名:初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法 mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験

学会での口頭発表、論文により学術誌への発表を行う。研究発表論文は研究代表医師、研究責任医師、プロトコール委員および参加施設(症例登録のあった施設で、登録数の多い施設の順)の連名とする。学会発表は複数となることが推測されるので、各施設研究責任医師協議の上決定するが、原則として登録患者数の多い施設を優先する。

## 19 知的財産について

本研究により得られた結果やデータ、特許権などを含む知的財産権は、研究代表医師、研究責任医師、福岡血液骨髓移植グループの 3 者に帰属する。具体的な取扱いや配分については 3 者で協議して決定するものとする。研究代表医師、研究責任医師に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

## 20. 研究組織

### 20.1. 研究代表医師

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤 光次  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

### 20.2. 研究責任医師

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤 光次  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

### 20.3. プロトコール検討委員会

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	加藤 光次
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	吉本 五一
原三信病院 血液内科	青木 孝友
福岡赤十字病院 血液腫瘍内科	平安山 英穂
九州医療センター 血液内科	門脇 賢典
北九州市立医療センター 内科	太田 貴徳
松山赤十字病院 内科	齋藤 統之

プロトコール検討委員会の業務は下記の通り。

- ・本研究実施計画書の検討
- ・最終解析の検討
- ・研究報告者の検討

#### 20.4. 統計解析責任者

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 岸本 淳司  
 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
 TEL : 092-642-6730  
 E-mail : j\_kishi@digital.med.kyushu-u.ac.jp

#### 20.5. 効果安全性評価委員会

中村学園大学大学院 栄養科学研究科	中野 修治
岡山大学病院 血液・腫瘍内科	前田 嘉信
虎の門病院分院 血液内科	和気 敦

#### 20.6. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤光次  
 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
 TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
 E-mail: kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

#### 20.7 登録・データセンター

一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS 九州)  
 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
 TEL:092-631-2920 FAX:092-631-2929  
 E-mail: [mog16@crest-kyushu.or.jp](mailto:mog16@crest-kyushu.or.jp)

データマネジメント担当責任者：清見 文明  
 一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)  
 統計・データセンター  
 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1  
 TEL : 092-631-2920 Fax : 092-631-2929  
 E-mail : f.kiyomi@crest-kyushu.or.jp

#### 20.8. モニタリング

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)  
 モニタリング担当責任者：川尻 亮子  
 E-mail : [kawashiri@crest-kyushu.or.jp](mailto:kawashiri@crest-kyushu.or.jp)

#### 20.9. 監査担当機関

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)  
 監査担当責任者：谷口 直子  
 E-mail: taniguchi@crest-kyushu.or.jp

#### 20.10. 運営事務局（調整管理実務担当機関）

研究計画書の作成から論文発表まで、資金を管理し、研究事務局と協力し、法に基づき研究を適切に運営する。

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)  
 事務局長：豊田 建  
 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

Phone : 092-631-2920 Fax : 092-631-2929  
E-mail : ken.toyoda@cres-kyushu.or.jp

調整管理実務担当者 : 川尻 亮子  
E-mail : kawashiri@cres-kyushu.or.jp

**20.11. 情報等管理者**

一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS 九州)  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL:092-631-2920 FAX:092-631-2929  
E-mail: k.yokota@cres-kyushu.or.jp

**20.12. 研究実施施設**

別添 FBMTG MOG16 参加施設一覧参照

## 21. 参考文献

1. Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e517-526.
2. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001;113:375-382.
3. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007;25:5458-5464.
4. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:15-20.
5. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol.* 2003;120:304-309.
6. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2005;19:829-834.
7. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2005;105:4143-4145.
8. Nakase K, Hara M, Kozuka T, Tanimoto K, Nawa Y. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:41-44.
9. Kato K, Kanda Y, Eto T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:90-99.
10. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:817-823.
11. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2010;116:1369-1376.
12. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2012;120:1734-1741.
13. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood.* 2012;119:2141-2148.
14. Kato K, Choi I, Wake A, et al. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1968-1974.
15. Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:116-118.
16. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1591-1598.
17. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30:837-842.
18. Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed

- peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:1157-1163.
19. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125:1883-1889.
20. Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol.* 2015;169:672-682.
21. Matsuoka K, Kim HT, McDonough S, et al. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Invest.* 2010;120:1479-1493.
22. Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, et al. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:17945-17950.

## 22. 付録

### 22.1. 参加施設登録用紙

**FAX : 092-631-2929**

MOG16 登録・データセンター(CReS 九州) 行き

**初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と  
mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験**

## **FBMTG-MOG16**

### **参加施設登録用紙**

本研究の実施計画書が、施設の倫理審査委員会で承認されました、承認結果報告書のコピーを FAX いたします。

#### **FAX 送付文書**

「初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と  
mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験」承認文書

施設名 \_\_\_\_\_

責任者名 \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

FAX \_\_\_\_\_

症例登録通知・検体回収連絡・調査票等をお送りいたします。  
臨床現場に近い FAX をご指定ください。

送付者名 \_\_\_\_\_

## 22.2. 被験者識別番号対比表

FBMTG-MOG16：初発未治療成人 T 細胞性白血病リンパ腫に対する CHOP 療法と mogamulizumab の逐次併用に関する臨床試験

No	患者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	被験者識別番号	MOG16 症例番号	登録日	医師名
1		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
2		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
3		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
4		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
5		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
6		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
7		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
8		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
9		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	
10		男 女	年 月 日			MOG16-	20 年 月 日	

22.3. 症例登録票

FAX送付先: MOG16登録・データセンター(CReS九州)

FAX: 092-631-2929

FBMTG-MOG16 症例登録票

記入日 20\_\_年\_\_月\_\_日

施設名	医師名	症例番号 後日連絡	<b>MOG16-</b>
患者イニシャル	識別番号/カルテNo		
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日(西暦) ____年__月(____日) 日は任意	年齢	才

選択基準

- 1) 初発未治療で移植が非適応のATL患者ですか。 はい いいえ
- 2) 血清抗HTLV-I抗体が陽性の患者ですか。 はい いいえ
- 3) ATL病型分類で、急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型のいずれかの患者ですか。 はい いいえ  
急性型 リンパ腫型 予後不良因子を有する慢性型
- 4) 登録日の年齢が20歳以上の患者ですか。 はい いいえ
- 5) Performance status(PS)はECOGの規準で0~2の患者ですか。 はい いいえ  
PS 0 PS 1 PS 2
- 6) JCOG版ATLに対する治療効果判定規準において、測定可能病変を有する患者ですか。 はい いいえ
- 7) 登録前14日以内の最新の検査で、以下の全てを満たす患者ですか。 はい いいえ  
 血清クレアチニンが2.0mg/dL未満ですか。 Cr \_\_\_\_ mg/dL Cr高値は腫瘍性  
 総ビリルビンが2.0mg/dL未満ですか。 T-Bil \_\_\_\_ mg/dL  
 ASTが施設基準上限の2.5倍未満ですか。 AST \_\_\_\_ IU/L (施設基準値上限 \_\_\_\_ IU/L)  
 ALTが施設基準上限の2.5倍未満ですか。 ALT \_\_\_\_ IU/L (施設基準値上限 \_\_\_\_ IU/L)  
 ALPが施設基準上限の2.5倍未満ですか。 ALP \_\_\_\_ IU/L (施設基準値上限 \_\_\_\_ IU/L)
- 8) 本人から文書で同意が得られている患者ですか。 同意日 20\_\_年\_\_月\_\_日 はい いいえ  
データ・資料の二次利用は同意得られず。

除外基準

- 1) インスリンの使用によってもコントロール不良の重症な糖尿病を合併する患者ですか。 いいえ はい
- 2) コントロール不良の高血圧症を合併する患者ですか。 いいえ はい
- 3) コントロール不良の自己免疫疾患を合併する患者ですか。 いいえ はい
- 4) ATL病変以外の重度の皮膚障害を合併する患者ですか。 いいえ はい
- 5) 心筋梗塞, うっ血性心不全の既往, 不安定狭心症を合併する患者ですか。 いいえ はい
- 6) 心エコー, 核医学的検査で安静時の心駆出率(EF:Ejection Fraction)が50%未満の患者ですか。 いいえ はい
- 7) 活動性の重複癌を有する患者ですか。 いいえ はい
- 8) コントロール不良の活動性の感染症を有する患者ですか。 いいえ はい
- 9) 中枢神経浸潤がみとめられる患者ですか。 いいえ はい
- 10) HIV抗体陽性あるいはHBs抗原陽性の患者ですか。 いいえ はい
- 11) 精神病, または精神症状を有して本研究への参加が困難と思われる患者ですか。 いいえ はい
- 12) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者, 及び授乳中の患者ですか。 いいえ はい
- 13) その他研究医師が不相当と判断した患者ですか。 いいえ はい

化学療法 第1コース開始予定日 20\_\_年\_\_月\_\_日

担当医e-mail \_\_\_\_\_

22.4. 重篤な有害事象に関する急送報告書

重篤な有害事象に関する急送報告書 (□ 追加報告書)

医療機関の長：施設名 \_\_\_\_\_ 病院長 \_\_\_\_\_ 殿

研究責任医師：九州大学病院 血液・腫瘍内科 加藤 光次 先生

**FAX:092-631-2929**

FAX送信先：研究事務局代行CReS九州 報告日：20 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

報告者：署名 \_\_\_\_\_ (自筆)

下記の臨床研究において、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告いたします。

研究課題名	初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法とmogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験		
	試験ID：UMIN000022819		
症例番号	MOG16-	有害事象発生時期	<input type="checkbox"/> CHOP療法 ____ コース <input type="checkbox"/> Mogamulizumab投与 ____ コース

重篤な有害事象発現者の情報

体重： kg / 身長： cm	被験者の体質：過敏症素因	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 → 内容 ( _____ )
性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	女性の場合：重篤な有害事象発現前の月経日 20 ____年 ____月 ____日	

重篤な有害事象に関する情報

有害事象名(診断名) 研究薬*1に対する予測の可能性*2	発現日	重篤と判断した理由 (複数選択可)	有害事象の転帰 *3
有害事象名  <input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知	20 ____年 ____月 ____日	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 永続的又は顕著な障害・機能不全 <input type="checkbox"/> 子孫に先天異常/先天的欠損症 <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 医学的に重要又は上記に準じて重篤	転帰日: 20 ____年 ____月 ____日 <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明

\*1：研究薬とはCHOP療法時の使用薬剤 Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone、と Mogamulizumab とする

\*2：添付文書の記載に基づいて判断する。記載内容と性質や重症度が一致する場合は「既知」に該当する。記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しない場合（急性腎不全に対する「間質性腎炎」、肝炎に対する「劇症肝炎」等）は「未知」に該当する。

\*3：急送報告書提出の時期に転帰不明の場合は、「重篤な有害事象に関する詳細報告書」での報告時に有害事象の転帰を追記し、本報告書（重篤な有害事象に関する急送報告書）で追加情報として報告すること。

研究薬に関する情報

	発症時の薬剤名と用法用量	投与開始日	最終投与日	有害事象との因果関係	事象発現後の措置、変更後の用法・用量
C H O P 療 法	Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> /day div day1	20 ____年 ____月 ____日	20 ____年 ____月 ____日 ( ____ コース)	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( _____ )
	Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> /day iv day1		20 ____年 ____月 ____日 ( ____ コース)	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( _____ )
	Vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> /day iv day1		20 ____年 ____月 ____日 ( ____ コース)	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( _____ )
	Prednisolone 100mg/body/day po/iv day1-5		20 ____年 ____月 ____日 ( ____ コース)	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( _____ )
	Mogamulizumab 1mg/kg/day div week 1,3,5,7,9,11,13,15	20 ____年 ____月 ____日	20 ____年 ____月 ____日 ( ____ コース)	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( _____ )

注）本書式は研究担当医師が正本(署名したもの)を2部作成し、医療機関の長と研究事務局に報告する。医療機関の長への報告は施設の手順に従うものとする。研究事務局への報告は研究事務局代行のCReS九州にFAX送付(送信先092-631-2929)にて行う。

22.5. 重篤な有害事象に関する詳細報告書

## 重篤な有害事象に関する詳細報告書

医療機関の長：施設名 \_\_\_\_\_ 病院長 \_\_\_\_\_ 殿

研究責任医師：九州大学病院 血液・腫瘍内科 加藤 光次 先生

**FAX:092-631-2929**

FAX送信先：研究事務局代行CReS九州

報告日：20 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

報告者：署名 \_\_\_\_\_ (自筆)

下記の臨床研究において、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告いたします。

研究課題名	初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法とmogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験		
	試験ID：UMIN000022819		
症例番号	MOG16-	有害事象発生時期	<input type="checkbox"/> CHOP療法 ____ コース <input type="checkbox"/> Mogamulizumab投与 ____ コース

**重篤な有害事象に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置** (外科処置、放射線療法、輸血等)

重篤な有害事象に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置無し

	疾患名	発症時期	報告時の状態
原疾患 合併症 既往歴		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
外科処置、放射線療法、輸血等		開始時期	報告時の状態
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(20 ____ 年 ____ 月 ____ 日) <input type="checkbox"/> 不明

**重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤** (重篤な有害事象に対する治療薬を除く。)

研究薬以外は未使用

薬剤名	用法・用量	投与期間	使用理由	有害事象との因果関係	事象発現後の措置、変更後の用法・用量
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日～ 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日 <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( )
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日～ 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日 <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( )
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日～ 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日 <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( )
		20 ____ 年 ____ 月 ____ 日～ 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日 <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 減量・増量後の用法・用量 ( )



**発現までの詳細な時間経過、処置、転帰及び関連情報【必須項目】**

時間経過	発現までの時間経過、処置内容、転帰等
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	
20 年 月 日	

コメント：研究薬との因果関係の判断根拠、重篤な有害事象の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。

**死亡例の場合**

剖検の有無： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	剖検の有の場合、剖検で確定した死因：	剖検の無の場合、推定又は確定した死因：
---	--------------------	---------------------

## 22.6. 添付文書からの薬剤情報・副作用情報の抜粋

本プロトコール治療で使用する薬剤情報と副作用情報の抜粋を下記に記載する。さらに詳細な情報は、最新の添付文書とインタビューフォームを参照のこと。

薬剤添付文書等は独立行政法人医薬品医療機器総合機構の検索ページより入手できる。  
医療用医薬品 情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

### 25.6.1. Cyclophosphamide(エンドキサン)

一般名	注射用シクロホスファミド水和物
商品名（製造元/販売元）	エンドキサン <sup>®</sup> （塩野義製薬株式会社）
剤型	注射剤
含量	100mg /500mg
貯法	2～8℃（冷蔵庫）で保存
禁忌	1. ペントスタチンを投与中の患者 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 重症感染症を合併している患者

#### 【重要な基本的注意】

1. 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるなどの報告があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
2. 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
3. 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease:VOD)の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するなどの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。(VOD の適切な治療法は確立されていない)
4. 小児等に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
5. 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある。
6. 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある 3)。
7. 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書:シクロホスファミド水和物(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))」等)を熟読すること

#### 【副作用等発現状況の概要】

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例(経口投与を含む)中、主なものは、白血球減少 1903 例(37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例(20.73%)、脱毛 1221 例(24.32%)等であった。また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例(91%)、下痢、口内炎各 42 例(各 63%)、脱毛 38 例(57%)であった。

#### 【重大な副作用】

(副作用の発現頻度は再評価結果の成績による)

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

1. ショック、アナフィラキシー(頻度不明):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 骨髄抑制(頻度不明):汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
3. 出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明※):出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。本剤を造血幹

細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。〔※:造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が 35%(肉眼的血尿)であったとの報告がある 2。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4. イレウス, 胃腸出血(5%未満):イレウス, 胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5. 間質性肺炎, 肺線維症(頻度不明):間質性肺炎, 肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
6. 心筋障害, 心不全(5%未満), 心タンポナーデ, 心膜炎(頻度不明):心筋障害, 心不全, 心タンポナーデ, 心膜炎, 心嚢液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に本剤を高用量で投与する場合(造血幹細胞移植の前治療等)は、十分に注意すること。
7. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明):低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
8. 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明):中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9. 肝機能障害, 黄疸(頻度不明):肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので、肝機能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。
10. 急性腎不全(頻度不明):急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能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。
11. 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛, 脱力感, CK(CPK)上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 25.6.2. Doxorubicin (アドリアシン)

一般名	注射用ドキソルビシン塩酸塩
商品名 (製造元/販売元)	アドリアシン注射 <sup>®</sup> 等 (アスペンジャパン株式会社 等)
剤型	注射製剤
含量	10mg、50mg
貯法	室温保存
禁忌	1. 心機能異常又はその既往歴のある患者 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

##### 【重要な基本的注意】

1. 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
2. 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用についても考慮すること。
3. アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が 500mg/m<sup>2</sup> を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
4. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
5. 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
6. 2 4 時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。

7. 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
8. 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

【副作用等発現状況の概要】

〈全身投与例〉 承認時及び副作用頻度調査において、1,196 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,103 例(発現率 92.2%)で、3,516 件であった。主な副作用は脱毛 737 件(61.6%)、白血球減少 519 件(43.4%)、悪心・嘔吐 513 件(42.9%)、食欲不振 475 件(39.7%)、口内炎 266 件(22.2%)、血小板減少 187 件(15.6%)、貧血・赤血球減少 175 件(14.6%)、心電図異常 145 件(12.1%)であった。

〈膀胱腔内注入例〉 承認時及び副作用頻度調査において、919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 327 例(発現率 35.6%)で、796 件であった。主な副作用は膀胱刺激症状 312 件(33.9%)、発熱 11 件(1.2%)、食欲不振 10 件(1.1%)、白血球減少 9 件(1.0%)、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各 8 件(0.9%)であった。

【重大な副作用】

1. 心筋障害、更に心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が 500mg/m<sup>2</sup> を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
2. 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血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. ショック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. \*間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
5. 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)があらわれることがあるので、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。

### 25.6.3. Vinristine (オンコビン)

一般名	ビンクリスチン硫酸塩製剤
商品名 (製造元/販売元)	オンコビン注射用 <sup>®</sup> (日本化薬株式会社)
剤型	凍結乾燥製剤
含量	1mg
貯法	冷所保存
禁忌	1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者

【重要な基本的注意】

1. 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査(末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など)を定期的に行う。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。
2. 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用(致命的な感染症及び出血)が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、適切な治療設備(無菌室、簡易無菌室等)、G-CSF 製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。
3. 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
4. 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群(腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全)を伴うことがある。特に治療開始後 3~4 週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。
5. 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
6. 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害(精子形成不全(無精子症等)、無月経等)が認められたとの報告があるので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
7. 本剤は脳血液関門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められ

る症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。

8. ドキシソルピシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。
9. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。
10. 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ピンクリスチン硫酸塩(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))を熟読すること。

#### 【副作用等発現状況の概要】

〈概要〉 承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例(33.2%)、脱毛 41 例(21.9%)、下肢深部反射減弱・消失 20 例(10.7%)、倦怠感(3.7%)、四肢疼痛(3.2%)、筋萎縮(2.1%)、眩暈(1.1%)、排尿困難(1.1%)であった。〔承認時〕

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩)の使用成績調査における安全性解析対象例は 253 例であり、併用療法による副作用及び臨床検査値異常の発現率は、69.6%であった。主なものは白血球減少 130 例(51.4%)、血小板減少 98 例(38.7%)、好中球減少 23 例(9.1%)、貧血 22 例(8.7%)、肝機能異常 28 例(11.1%)、食欲不振 13 例(5.1%)、悪心・嘔吐 12 例(4.7%)、発疹 8 例(3.2%)であった。〔調査終了時〕

#### 【重大な副作用】

1. \*\*末梢神経障害(神経麻痺、筋麻痺、痙攣等)(25.5%) 運動性ニューロパチー(筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等)、感覚性ニューロパチー(知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等)、自律神経性ニューロパチー(起立性低血圧、尿閉等)、脳神経障害(視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等)、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
2. \*\*骨髄抑制 汎血球減少(0.7%)、白血球減少(29.8%)、血小板減少(19.8%)、貧血(5.7%)があらわれることがある。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。なお、致命的な感染症(敗血症、肺炎等)や臓器出血等に至った報告がある。
3. 錯乱、昏睡(頻度不明) 倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。
4. イレウス(頻度不明) 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
5. 消化管出血、消化管穿孔(頻度不明)消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
7. \*\*アナフィラキシー(頻度不明) アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8. 心筋虚血(頻度不明) 心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。
9. 脳梗塞(頻度不明) 脳梗塞が発現したとの報告がある。
10. 難聴(頻度不明) 一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
11. 呼吸困難及び気管支痙攣(頻度不明) 呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はピンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
12. \*\*間質性肺炎(0.5%) 間質性肺炎があらわれることがあるので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。
13. \*\*肝機能障害、黄疸(0.5%) AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### 25.6.4. Prednisolone (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)

一般名	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
商品名(製造元/販売元)	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 注射

	用 <sup>®</sup> 等 (沢井製薬株式会社 等)
剤型	凍結乾燥品
含量	125mg
貯法	室温保存
禁忌	過敏症

【重要な基本的注意】

- 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に投与を開始すること。投与に際しては、用法・用量に記載の体重換算用量を厳守すること。
- 本剤の高用量を急速静注(500mgを超える用量を10分未満で投与)することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合にはこれらの副作用の出現に十分注意の上緩徐に投与すること。異常が認められた場合には、心臓蘇生法、輸液、昇圧剤、抗不整脈剤等の適切な救急処置を行うこと。
  - 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック)及び腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合において、例えば投与量が250mgを超えるときには、少なくとも30分間以上かけて投与することが望ましい。
  - 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に30mg/kgを15分かけて点滴静注するため、心電図モニターによる十分な観察を行うとともに、これらの副作用に対する適切な処置(除細動器の使用等)についてもあらかじめ考慮しておくこと。
- 本剤の投与により、誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の点に注意すること。また、投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。
  - 感染性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与を開始することが望ましく、用法・用量どおり使用しても効果が認められないときは投与を中止すること。なお、副腎皮質ホルモン剤は感染症を悪化させることがあるので、本剤投与中及びショック離脱後も十分な量の抗菌剤の投与等の感染症に対する適切な処置を行うこと。
  - ショック状態の患者には、ショックが改善すれば、直ちに投与を中止すること。
  - 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合は、副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中並びに連用後は以下の点に注意すること。
    - 連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
    - 連用後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- 本剤投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者(アスピリン喘息の既往を有する患者等)には特に注意が必要である。
- 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
  - 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
  - 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
  - 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置

を行うこと。

【副作用】

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

【重大な副作用】（頻度不明）

1. ショック：ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
2. 心停止、循環性虚脱、不整脈：本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。
3. 感染症：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
4. 続発性副腎皮質機能不全：続発性副腎皮質機能不全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直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。
5. 骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死：骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
6. 胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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。
7. ミオパチー：連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK(CPK)の上昇等の観察を十分に行い、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。
8. 血栓症：心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
9. 頭蓋内圧亢進、痙攣：頭蓋内圧亢進、痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
10. 精神変調、うつ状態：精神変調、うつ状態があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11. 糖尿病：糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
12. 緑内障、後のう白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症：連用により眼圧上昇、緑内障、後のう白内障(症状：眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症(症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、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。
13. 気管支喘息：喘息発作の誘発又は悪化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。
14. 心破裂：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
15. 膵炎：出血性膵炎等の膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、輸液等の適切な処置を行うこと。
16. うっ血性心不全：うっ血性心不全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心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
17. 食道炎：食道炎があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
18. カポジ肉腫：カポジ肉腫があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
19. 腱断裂：アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
20. 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 25.6.5. Mogamulizumab (ポテリジオ)

一般名	モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤
商品名（製造元/販売元）	ポテリジオ点滴静注 <sup>®</sup> （協和キリン株式会社）
剤型	注射液
含量	20mg
貯法	遮光下、2～8℃に保存
禁忌	過敏症

## 【重要な基本的注意】

- (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)において、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

## 【副作用】

〈単独投与〉国内の臨床試験(第 I 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 2 試験)の安全性評価対象 80 例中、79 例(98.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10.0%以上)は、リンパ球減少 71 例(88.8%)、Infusion reaction 47 例(58.8%)、発熱 45 例(56.3%)、白血球減少 45 例(56.3%)、好中球減少 38 例(47.5%)、血小板減少 37 例(46.3%)、悪寒 26 例(32.5%)、ALT(GPT)上昇 25 例(31.3%)、AST(GOT)上昇 21 例(26.3%)、Al-P 上昇 19 例(23.8%)、発疹 19 例(23.8%)、LDH 上昇 14 例(17.5%)、頻脈 13 例(16.3%)、悪心 11 例(13.8%)、血中アルブミン減少 10 例(12.5%)、ヘモグロビン減少 10 例(12.5%)、血圧上昇 9 例(11.3%)、血中リン減少 9 例(11.3%)、低酸素血症 9 例(11.3%)、そう痒症 9 例(11.3%)、鼻咽頭炎 8 例(10.0%)、低アルブミン血症 8 例(10.0%)であった。

[CCR4 陽性 PTCL、CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時]

〈併用投与〉(VCAP/AMP/VECP 療法)国内の臨床試験(第 II 相臨床試験 1 試験)の安全性評価対象 29 例中、全例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(30.0%以上)は、好中球数減少 29 例(100%)、血小板減少 29 例(100%)、白血球減少 29 例(100%)、貧血 28 例(96.6%)、リンパ球減少 28 例(96.6%)、発熱性好中球減少症 26 例(89.7%)、発熱 24 例(82.8%)、脱毛症 23 例(79.3%)、食欲減退 21 例(72.4%)、体重減少 19 例(65.5%)、悪心 18 例(62.1%)、便秘 18 例(62.1%)、口内炎 16 例(55.2%)、嘔吐 13 例(44.8%)、倦怠感 13 例(44.8%)、頭痛 12 例(41.4%)、丘疹性皮疹 12 例(41.4%)、ALT(GPT)上昇 11 例(37.9%)、高血糖 11 例(37.9%)、味覚異常 11 例(37.9%)、下痢 10 例(34.5%)、血中アルブミン減少 10 例(34.5%)であった。

[化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時] VCAP(ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン)、AMP(ドキシソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン)及び VECP(ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン)の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法

## 【重大な副作用】

- 1) Infusion reaction(58.8%:単,44.8%:併):発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。
- 2) 重度の皮膚障害:中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明:単・併)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(1.3%:単)、発疹(6.3%:単、3.4%:併)、丘疹性皮疹(1.3%:単、20.7%:併)、紅斑性皮疹(1.3%:単、6.9%:併)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)

- を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症(13.8%:単、58.6%:併):細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として带状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 4) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明:単・併)、肝炎(1.3%:単):B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
  - 5) 腫瘍崩壊症候群(1.3%:単、20.7%:併):本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
  - 6) 重度の血液毒性:リンパ球減少(71.3%:単、96.6%:併)、白血球減少(18.8%:単、100%:併)、好中球減少(18.8%:単、100%:併)、血小板減少(7.5%:単、89.7%:併)、発熱性好中球減少症(2.5%:単、89.7%:併)及びヘモグロビン減少(1.3%:単)があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
  - 7) 肝機能障害:ALT(GPT)上昇(31.3%:単、37.9%:併)、AST(GOT)上昇(26.3%:単、27.6%:併)、Al-P 上昇(23.8%:単、17.2%:併)、LDH 上昇(17.5%:単、24.1%:併)、 $\gamma$ -GTP 上昇(6.3%:単、6.9%:併)、高ビリルビン血症(3.8%:単、13.8%:併)及び肝機能異常(2.5%:単、13.8%:併)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能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中止等の適切な処置を行うこと。
  - 8) 間質性肺疾患:肺臓炎(1.3%:単、3.4%:併)、間質性肺炎(頻度不明:単、10.3%:併)等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
  - 9) 高血糖(2.5%:単、37.9%:併):高血糖があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 注 4)( )内は単:本剤の単独投与時、併:本剤の併用投与(VCAP/AMP/VECP 療法)時の発現頻度を表す。

22.7. 体表面積算出表

体表面積算出表

(単位m<sup>2</sup>)  $A=W^{0.444} \times H^{0.663} \times 88.83$  より求む (A:体表面積cm<sup>2</sup>, W:体重kg, H:身長cm)

体重kg 身長cm	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	55	57	59	61	63	65	67	69	71	73	75	77	79	
135	1.055	1.084	1.113	1.141	1.168	1.194	1.220	1.245	1.269	1.292	1.316	1.338	1.360													
137	1.065	1.095	1.124	1.152	1.179	1.206	1.232	1.257	1.281	1.305	1.329	1.351	1.374													
139	1.075	1.106	1.135	1.163	1.191	1.217	1.243	1.269	1.294	1.318	1.341	1.364	1.387													
141	1.086	1.116	1.146	1.174	1.202	1.229	1.255	1.281	1.306	1.330	1.354	1.377	1.400													
143	1.096	1.127	1.156	1.185	1.213	1.241	1.267	1.293	1.318	1.343	1.367	1.390	1.413													
145	1.106	1.137	1.167	1.196	1.225	1.252	1.279	1.305	1.330	1.355	1.379	1.403	1.426	1.449	1.472	1.494	1.515	1.536	1.557	1.578	1.598	1.618				
147	1.116	1.147	1.178	1.207	1.236	1.263	1.290	1.317	1.342	1.368	1.392	1.416	1.440	1.463	1.485	1.507	1.529	1.550	1.571	1.592	1.612	1.632				
149	1.126	1.158	1.188	1.218	1.247	1.275	1.302	1.329	1.355	1.380	1.405	1.429	1.452	1.476	1.498	1.521	1.543	1.564	1.585	1.606	1.627	1.647				
151	1.136	1.168	1.199	1.229	1.258	1.286	1.314	1.340	1.367	1.392	1.417	1.441	1.465	1.489	1.512	1.534	1.556	1.578	1.600	1.621	1.641	1.662				
153	1.146	1.178	1.209	1.240	1.269	1.297	1.325	1.352	1.379	1.404	1.429	1.454	1.478	1.502	1.525	1.548	1.570	1.592	1.614	1.635	1.656	1.676				
155		1.188	1.220	1.250	1.280	1.309	1.337	1.364	1.390	1.416	1.442	1.467	1.491	1.515	1.538	1.561	1.584	1.606	1.628	1.649	1.670	1.691	1.711	1.731	1.751	
157		1.199	1.230	1.261	1.291	1.320	1.348	1.376	1.402	1.429	1.454	1.479	1.504	1.528	1.551	1.574	1.597	1.619	1.641	1.663	1.684	1.705	1.726	1.746	1.766	
159		1.209	1.241	1.272	1.302	1.331	1.359	1.387	1.414	1.441	1.466	1.492	1.516	1.541	1.564	1.588	1.611	1.633	1.655	1.677	1.698	1.719	1.740	1.761	1.781	
161		1.219	1.251	1.282	1.313	1.342	1.371	1.399	1.426	1.453	1.479	1.504	1.529	1.553	1.577	1.601	1.624	1.647	1.669	1.691	1.713	1.734	1.755	1.775	1.796	
163		1.229	1.261	1.293	1.323	1.353	1.382	1.410	1.438	1.464	1.491	1.516	1.542	1.566	1.590	1.614	1.637	1.660	1.683	1.705	1.727	1.748	1.769	1.790	1.810	
165			1.334	1.364	1.394	1.422	1.449	1.476	1.503	1.529	1.554	1.579	1.603	1.627	1.651	1.674	1.696	1.719	1.741	1.762	1.784	1.804	1.825	1.845	1.865	
167			1.345	1.375	1.404	1.433	1.461	1.488	1.515	1.541	1.567	1.592	1.616	1.640	1.664	1.687	1.710	1.732	1.755	1.776	1.798	1.819	1.840	1.860	1.880	
169			1.355	1.386		1.415	1.444	1.473	1.500	1.527	1.553	1.579	1.604	1.629	1.653	1.677	1.701	1.724	1.746	1.769	1.790	1.812	1.833	1.854	1.874	
171					1.427	1.456	1.484	1.512	1.539	1.565	1.591	1.617	1.642	1.666	1.690	1.714	1.737	1.760	1.782	1.804	1.826	1.848	1.869	1.890	1.912	
173					1.438	1.467	1.496	1.523	1.551	1.577	1.604	1.629	1.654	1.679	1.703	1.727	1.750	1.774	1.796	1.818	1.840	1.862	1.883	1.904	1.926	
175							1.507	1.535	1.563	1.590	1.616	1.642	1.667	1.692	1.716	1.740	1.764	1.787	1.810	1.832	1.854	1.876	1.898	1.919	1.941	
177							1.518	1.547	1.574	1.602	1.628	1.654	1.680	1.705	1.729	1.753	1.777	1.801	1.824	1.846	1.869	1.890	1.912	1.933	1.955	
179								1.558	1.586	1.614	1.640	1.667	1.692	1.717	1.742	1.767	1.791	1.814	1.837	1.860	1.882	1.905	1.926	1.947	1.969	
181											1.625	1.652	1.679	1.705	1.730	1.755	1.780	1.804	1.827	1.851	1.874	1.896	1.919	1.941	1.963	
183											1.637	1.665	1.691	1.717	1.743	1.768	1.793	1.817	1.841	1.864	1.887	1.910	1.933	1.955	1.977	
185											1.703	1.730	1.755	1.781	1.806	1.831	1.856	1.880	1.904	1.928	1.951	1.975	1.999	2.022	2.046	

(栄養学雑誌第28巻第6号より転記)

