

北陸造血器腫瘍研究会多施設共同研究プロトコール

血管内大 B 細胞リンパ腫を含む全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ 腫の早期診断・治療に関する前方視研究

研究事務局 金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

- 2006. 1. 1 金沢医科大学第 1 版作成
- 2006. 4. 20. 金沢医科大学病院 IRB 承認
- 2007. 2. 26. 北陸血管内大 B 細胞リンパ腫治療研究会（コアメンバー会議）
- 2007. 3. 06. 北陸造血器腫瘍研究会
- 2007. 3. 06. 金沢医科大学第 1 版を一部改訂し多施設共同研究プロトコール第 1 版作成
- 2007. 3. 07. 多施設共同研究プロトコール第 1 版を金沢大学病院の規定に合わせ一部改訂し、
金沢大学病院第 1 版作成
- 2007. 3. 07. 金沢大学病院 IRB へ申請
- 2007. 3. 19. 事前ヒアリング
- 2007. 4. 3. 金沢大学病院第 2 版作成
- 2007. 4. 11. 金沢大学病院 IRB 承認

0 研究の概要

0.1 対象症例

0.1.1 以下の全てを満たす。

0.1.1.1 成人のリンパ腫初発例。

0.1.1.2 血管内大 B 細胞リンパ腫の病理学的な確定診断例、または全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫の臨床的診断例。

0.1.1.3 文書による同意が得られている。

0.2 以下はいずれも除外する。

0.2.1 先行化学療法を受けている。

0.2.2 HBV または HIV、HTLV1 が陽性（HCV 陽性は除外しない）。

0.2.3 重症感染症や膠原病、血管炎の可能性が高い。

0.3 登録手順

0.3.1 本治療プロトコール開始前に文書で同意取得後登録

0.4 治療方法

0.4.1 1 コース目は 2/3 CHOP-R（2/3 に減じた CHOP 療法ののち、7 日目以降にリツキシマブを投与）。2 コース目以後は通常の R-CHOP 療法。CHOP 療法を合計 6 コース実施後、可能ならリツキシマブを前処置に含めた自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法を行う。大量化学療法を行えない症例は、メソトレキセート大量を含む化学療法の追加を考慮する。

0.5 評価項目

0.5.1 主要評価項目：全生存期間（OS）、治療成功期間（TTF）

0.5.2 副次評価項目：完全奏効割合、有害事象発生割合、臨床的診断時点における治療開始例における病理学的確定診断との一致率、骨髄・ランダム皮膚生検における診断率

0.6 追跡調査

0.6.1 計画された治療終了から 6 ヶ月に 1 回 10 年後まで、生存・再発・再発例は後治療を中心に追跡調査を行う。

0.6.2 死亡例は死亡時点で死亡症例報告書、剖検報告書などの写しを保管。

0.7 研究期間・目標症例数

0.7.1 5 年間の登録期間を予定する。1 施設年間 1 例以上の登録を見込んでいる。

1 目的

血管内大 B 細胞リンパ腫を含む全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫の標準療法確立を目指し、改良 R-CHOP 療法を中心とした化学療法の有用性（全生存期間、無再発生存期間、完全奏功割合、有害事象発生割合）を前方視的に調査・解析する。また、診断・治療開始が遅れると急速に致死的な経過をたどりやすい本疾患の特徴を考慮し、臨床的診断基準を新たに作成し、早期診断法の有用性も検討する。

2 背景

血管内大 B 細胞リンパ腫は、1959 年の Pflieger・Tappeiner (Der Hautarzt 10; 363-369: 1959) 以来 300 例以上の報告があり、全身の微小血管の腫瘍性閉塞による様々な徴候が記載されている。WHO 分類上びまん性大 B 細胞リンパ腫の亜型に位置づけられている。International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) の解析では、皮膚病変を有する例が 39%と、他のリンパ腫に比べ明らかに多かった (Ferreri AJ, et al. Br J Haematol. 2004;127:173-183.)。2000 年村瀬ら (Br. J Haematology 111; 826-834: 2000) は、血球貪食症候群を伴うアジア型変異を報告した。さらに国内 96 例を解析し、欧米に比べて骨髄 (75%)、脾臓 (67%)、肝 (55%)、血小板減少 (76%)、低アルブミン血症 (84%) が多く、皮膚病変が少ない (15%) ことを明らかにした (Blood. 2007; 109: 478-485)。これまで血管内大 B 細胞リンパ腫に関する前向き研究はなかったが、最近、厚生労働省班研究 (中村班) で「血管内大 B 細胞リンパ腫に対する前方視的調査臨床研究」が開始された。ただし、この研究は治療法を明確に規定していないため、施設や主治医の判断で治療が行われることになっている。したがって、本疾患の標準治療確立には、新たに臨床試験を実施し、検討する必要があると考えられる。

なお、血管内大 B 細胞リンパ腫と狭義に定義した場合、病理学的には血管内腔における腫瘍性 B 細胞の閉塞像を示す症例のみ診断されることになる。実際に金沢医科大学血液・リウマチ膠原病科で経験した骨髄内にびまん性増殖を示す症例の一部は金沢医科大学病院病理部では血管内大 B 細胞リンパ腫として診断されていない。しかし、これは疾患の定義、概念をどう捉えるかという問題で、他に明らかな腫瘍性病変が無く骨髄内にびまん性増殖を示すものも、血管内大 B 細胞リンパ腫から進展した病変と考えられる。このような症例を全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫として、血管内大 B 細胞リンパ腫の進展した病態ととらえることは妥当と思われる。

今回、病理学的確診例のほかに、臨床的診断例（病理学的確診が間に合わないもの）も、文書による説明と同意を含め一定の要件を満たせば、臨床試験の適格症例に含めることとした。これは、診断や治療開始が遅れると、急速に致死的経過をたどりやすい本疾患の特徴を考慮したものである。ただし、臨床的診断例へのリンパ腫治療

に対する慎重論も根強い。そこで、金沢医科大学病院血液・リウマチ膠原病科での経験に基づく厳格な早期診断基準（臨床的診断基準）を設定し、さらに診断性を高めるため、ランダム皮膚生検の実施を必須とした。

前述の通り、血管内大 B 細胞リンパ腫に対する標準治療は確立していない。臨床病理学的な検討の結果、血管内大 B 細胞リンパ腫はびまん性大 B 細胞リンパ腫の亜型として位置づけられている。血管内に播種した病態であり、多くの場合、多臓器不全が証明されることから An Arbor 分類では臨床病期 IV 期であり、B 症状としての発熱を持つケースも多い。国際予後指標 (IPI) は高スコアとなることが圧倒的に多い。したがって、びまん性大 B 細胞リンパ腫の標準治療である CHOP 療法は試みられるべき治療と思われる。Ferreri AJ や村瀬ら (Ann Oncol, 2004; 15:1215-1221; Blood. 2007; 109: 478-485) は、anthracycline を含む化学療法の有用性を報告している。

血管内大 B 細胞リンパ腫の予後改善を目指し、造血幹細胞移植併用大量化学療法が多く施設で行われている。ただし、リンパ腫における造血幹細胞移植併用大量化学療法の治療戦略上の位置づけは明確ではない。血球貪食症候群を合併した症例は特に予後不良例が多く、造血幹細胞移植併用大量化学療法の有用性を強く示唆する報告も存在する。しかし、同様に未確立であり、プロトコール研究として行う必要があると思われる。

CD20 陽性びまん性大 B 細胞リンパ腫に関しては、フランスの GELA (Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte) の高齢者 (60-80 歳) 進行期びまん性大 B 細胞リンパ腫に対する CHOP vs R-CHOP の比較試験の結果、2 年および 5 年の EFS および OS で、R-CHOP の優位性が示された。その後、若年者 (18-60 歳) の低リスク群においても、リツキシマブ追加化学療法の優位性が示されている。一方、若年者の高リスク群 (AA-IPI HI/H) においては、リツキシマブを加える事の有用性をプロスペクティブに検討した無作為化比較試験は行われていない。

血管内大 B 細胞リンパ腫の多くは高リスク群のびまん性大 B 細胞リンパ腫であり、同様に CD20 陽性血管内大 B 細胞リンパ腫におけるリツキシマブ併用の優位性に関してのデータは現時点で存在しない。村瀬ら (Blood. 2007; 109: 478-485) の解析対症も多くはリツキシマブ登場以前の症例であったため、難治性リンパ腫研究班 (中村班) においてリツキシマブ保険承認後の治療成績の後方視的解析が開始されたところである。

金沢医科大学病院血液・リウマチ膠原病科の臨床経験上、従来 CHOP または CHOP 様レジメンのみ受けた症例の予後は著しく不良であった。一方、リツキシマブ併用 CHOP 施行例は、まだ観察期間が短いとはいえ、約半数が生存中である。したがって、リツキシマブ併用 CHOP 療法を早期かつ十分に実施すれば、治癒が期待できるかもしれない。ただし、最近、一時寛解例のなかから再発例も出てきている。第一寛解期に、さらに治療強度を高める必要性も示唆される。特に中枢神経再発も目立ち、長期的な

予後改善にはこの問題を乗り越える必要がある。腫瘍量の多い段階でのリツキシマブの使用は infusion reaction を誘発しやすい。そこで、従来の R-CHOP 療法とは順序を変え、CHOP を先行させ腫瘍量を減らした後にリツキシマブを投与する方が安全と考えた。特に、血球貪食症候群を合併したいわゆるアジア型変異や骨髄浸潤の程度が強い症例では、最初に通常の CHOP を行うと、一時的に重篤な骨髄抑制から感染症死をまねく危険性がある(金沢医科大学病院の症例で 1 例、感染症死が認められている)。このような例は特に初回治療の CHOP の量を減らす必要がある。

以上から、初回治療では減量 CHOP より開始しリツキシマブを後から追加投与する R-CHOP 療法の変法にて治療開始とするプロトコールを作成した。

3 試験の目的および評価項目

3.1 試験の目的

今後の血管内大 B 細胞リンパ腫の標準的治療法の確立を目指して、従来行われている R-CHOP 療法を若干工夫した治療法の治療効果(全生存期間、無再発生存期間、完全奏功割合)と安全性(有害事象発生割合)を明らかにすること目的とする。また、診断・治療開始が遅れると急速に致死的な経過をたどりやすい本疾患の特徴を考慮し、臨床的診断基準を新たに作成し、早期診断法の有用性も検討する。さらに、治療強度を高めるため、performance status (PS) が良好な症例は自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を積極的に行う。高齢者や PS 不良例に対してもメソトレキセート大量を含めた化学療法の追加により中枢神経再発予防につとめ、予後の改善を目指す。

3.2 評価項目

3.2.1 主要評価項目

全生存期間 (OS)、治療成功期間 (TTF)

[設定根拠] 血管内大 B 細胞リンパ腫に対する早期診断→早期治療による、リツキシマブ+CHOP 療法の有効性の検証が最大のポイントであり、OS、TTF を主要評価項目とした。

3.2.2 副次評価項目

完全奏効割合 (CR rate)、有害事象発生割合、臨床的診断時点における治療開始例における病理学的確定診断との一致率、骨髄生検/ランダム皮膚生検における診断率

[設定根拠] 生存期間の延長と、完全寛解率が一致するかどうか、特に高齢者に多い本疾患について検証する。また、臨床的診断状態での治療開始による有害事象の増加や、CHOP (あるいは減量 CHOEP) にて腫瘍量を減らしてからのリツキシマブ投与とする標準的な R-CHOP 療法と異なる投与順

位における有害事象の増大の有無は重要であり、有害事象の有無／発生頻度について評価する。臨床的診断時点における治療開始例における病理学的確定診断の一致率は、本試験が臨床的診断にて治療開始可とした臨床的診断基準の妥当性を問うものであり、評価する必要がある。また、骨髄生検のみならず最近少数例で報告されたランダム皮膚生検における血管内大 B 細胞リンパ腫確定診断の有用性を評価する。

4 対象症例の適格条件、及び除外条件

4.1 適格条件

4.1.1 以下を全て満たすもの

4.1.1.1 成人（20 歳以上）初発例。

4.1.1.2 下記のいずれかを満たす。

4.1.1.2.1 病理学的に血管内大 B 細胞リンパ腫もしくは血管内大 B 細胞リンパ腫類似の全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫と確診。

4.1.1.2.2 下記の血管内大 B 細胞リンパ腫臨床的診断基準を全て満たし、病状が高度進行性で病理学的確診を待てない。

4.1.1.2.2.1 年齢 40 歳以上で、明らかな腫瘍性病変を認めない。

4.1.1.2.2.2 原因不明の発熱（38℃以上）。

4.1.1.2.2.3 血清 LDH 500 U/l 以上または血清 sIL2R 5,000 U/ml 以上。

4.1.1.2.2.4 連日悪化する全身状態、または連日（検査の度に）上昇する LDH。

4.1.1.2.2.5 末梢血または骨髄塗抹標本におけるリンパ系腫瘍細胞の確認。

4.1.1.2.2.6 骨髄生検／ランダム皮膚生検が治療前に行われる。

4.1.1.3 書面により本人もしくは代諾者の同意が得られた症例。意識障害者や全身状態不良者などの場合は、代諾者から書面による同意を取得する。

血管内大 B 細胞リンパ腫臨床的診断基準における留意事項

EB ウイルスなどによるウイルス関連血球貪食症候群などを除外するために、臨床的診断で治療開始するのは 40 歳以上のみとし、40 歳未満の症例は病理学的確定診断がついたもののみとする。

症例によっては朝→夕（半日）の単位でも全身状態の悪化や LDH 上昇が観察される。

原因不明の 38℃以上の発熱：いわゆる不明熱の診断基準までを完全に満たす必要はない。

血清 LDH は腫瘍性の LDH 単独上昇である事（肝疾患や筋疾患を除外する事）が重要。

AST/ALT など肝逸脱酵素の上昇を伴わない事：AST/ALT のいずれよりも 5 倍以上

CPK など筋原性酵素の上昇を伴わない事：CPK の 5 倍以上

末梢血／骨髄中のリンパ系異常（腫瘍）細胞は、モノクロナリティが確認されればなお望ましいが、形態学のみでも可。ただし形態学のみで診断する場合は複数の血液専門医もしくは血液専門医と病理医が確認し合意する事。形態学的には血管内大 B 細胞リンパ腫腫瘍細胞は、中～大型のリンパ系細胞で細胞質は好塩基性で空胞を有する事も多い。

ごく少数の疑わしい細胞を認めてモノクロナリティが証明されない場合、もう一度上記の LDH/sIL2R のいずれかが基準値以上となっているかどうか確認する。特に LDH が上昇していない症例では、むしろ否定的と考え、早期治療は見合わせる。

モノクロナリティ確認のために、末梢血および骨髄穿刺液の両方でフローサイトメトリーによる表面マーカー解析特に表面免疫グロブリン（IgG, IgA, IgM, IgD, κ , λ ）の提出を推奨する。細胞数が少ない場合も κ , λ の偏りだけでも重要な情報を得うる。また、血清蛋白の免疫固定法で微量の腫瘍性 M 蛋白を検出できる事もあり、検索が望ましい。

ランダム皮膚生検

末永（亀田総合病院）により平成 18 年度厚労省がん助成金「分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究」班第二回中村班班会議で報告された（2006. 11/23）。

最近の 3 例は、血管内大 B 細胞リンパ腫を疑ってランダム皮膚生検を行い、生前診断が確定できたというもの。血管内大 B 細胞リンパ腫は全身の血管内の病変であり、皮疹の無い部位からの皮膚生検でも診断できるとされた。具体的には、前腕、大腿、腹壁など 3 箇所程度の皮膚生検を行う。皮下脂肪織の血管内に病変が見つかる事が多いため、パンチ生検でなく、楔状に切る古典的な切開生検を推奨された。

血管内大 B 細胞リンパ腫を疑うための参考事項

全身症状を把握し、特徴的所見がないか考える。逆にこれらの症状が一

つもなければ血管内大 B 細胞リンパ腫は否定的)：中村班プロトコールより抜粋／一部改訂

- 血球減少 (貧血・白血球減少・血小板減少)、白血球分画異常。(アジア型変異)
- 原因不明の意識障害、痴呆、脳虚血様症状。(古典型、アジア型変異)
- 肺に陰影がないのに呼吸困難がある and/or 低酸素血症。(古典型、アジア型変異)
- 原因不明の肝脾腫。肝酵素・胆道系酵素検査値の上昇。(アジア型変異)
- 腹部 CT で副腎の腫大。(古典型、アジア型変異)
- 痛み、かゆみのない皮疹。(古典型)
- PSA・PAP などの前立腺腫瘍マーカー高値。女性でも上昇することがある。(古典型、アジア型変異)

4.2 除外条件

- 4.2.1 膠原病／血管炎が疑わしい症例。
- 4.2.2 明らかな重症感染症が証明されている症例。
- 4.2.3 以前に悪性リンパ腫に対して化学療法歴がある症例。
- 4.2.4 HIV 陽性、HTLV1 陽性、HBV-Ag 陽性症例 (HCV 抗体単独陽性者は除外しない)。
- 4.2.5 担当医が本研究への登録に不適格と判断した症例。

上記除外条件における留意事項

膠原病／血管炎が疑わしい症例：膠原病に特徴的な身体所見 (蝶形紅斑、Raynaud、関節腫脹や変形、皮膚硬化、Gottron 徴候、Heliotrope 疹など) を有する症例、RF 著明高値、抗核抗体高値陽性、C-ANCA/P-ANCA 陽性例ではむしろ膠原病／血管炎を疑い、組織学的確診がつかない限り (疑診では) 治療開始しない。膠原病／免疫専門医と事前に相談する事。

明らかな重症感染症が証明されている症例：各種培養、エンドトキシン／ β Dglucan など陰性を確認する事。

以前に悪性リンパ腫に対して化学療法歴がある症例：前治療として CHOP／CHOP-like regimen が行われている症例では、別のサルベージ療法を考慮する。

血管内大 B 細胞リンパ腫の肝病変により T-bil>2.0mg/dl 以上の場合は、治療開始により改善が期待できるため、あえて除外しない。

5 説明と同意の取得

5.1 同意文書（同意説明文書及び同意文書）

5.1.1 同意の取得にあたっては、本試験計画書に付属の同意説明文書及び同意書を用いる。

5.2 同意の取得

5.2.1 各施設の主治医は患者本人（中枢神経病変などで本人の意思決定不能な場合にはその代諾者）に対し、同意文書及び必要に応じその他の資料に基づき十分説明を行なう。その後に参加の同意を本人（中枢神経病変などで本人の意思決定不能な場合にはその代諾者）から文書で得る。同意文書には、主治医または説明を行なった医師、及び患者本人（未成年の場合は患者本人と代諾者の双方）が署名し、その日付をそれぞれが記入し、施設研究責任医師は診療録等とともに保管管理する。主治医は、得られた同意文書の写し及び説明文書を患者本人に手渡す。

6 登録

6.1 主治医は同意書を取得した後に研究事務局へ登録する。

6.2 中村班の血管内大 B 細胞リンパ腫調査研究にも出来るだけ参加(中村班のプロトコール参照)

6.3 研究事務局

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科） 正木康史

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 or 3538

7 治療方法

- 7.1 血管内大 B 細胞リンパ腫を臨床的診断の段階（病理診断がまだ未確定）でも、必要に応じて出来るだけ早期に（臓器障害が重篤となり手遅れにならないうちに）治療開始する。ただし全身状態が比較的安定していて病理結果が待てそうな場合や、ステロイド剤投与で時間稼ぎが可能な場合は病理診断を待ってから行う方が望ましい事は言うまでもない。
- 7.2 初回治療全例 2/3 減量 CHOP を先行し、day7 以後（CD20 陽性確認後）にリツキシマブを投与する。初回治療時には、特に血球貪食症候群や骨髄浸潤による骨髄抑制が存在する症例においては、治療開始後に更に重篤な骨髄抑制を併発する事が多いので、感染症の予防/治療、G-CSF の投与は早期より十分に行う。
- 7.3 通常は、上記の 1 コース目の治療で全身状態の著明な改善が認められる。2 コース目以後は通常の R-CHOP を施行する。R-CHOP は合計 6 コース（1 コース目のリツキシマブ先行投与を含めて）とする。
- 7.4 長期的予後を改善する目的で、強化療法を行う。
 - 7.4.1 比較的若年例（70 歳未満：施設判断によっては更に高齢でも可）や治療により PS の改善された症例については自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行い治療強度を高める。リツキシマブは計 8 回までの投与が保険で認められているため、6 コースの R-CHOP 後に、リツキシマブ 2 回を組み込んだ (in vivo purging) 化学療法（CHASER など）にて末梢血幹細胞採取を行い、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED など）を行い治療終了とする。
 - 7.4.2 高齢者（70 歳以上）や PS 不良例に対してもメソトレキセート大量療法を含めた化学療法を追加する事により中枢神経などの再発を防ぐ事で、予後の改善を目指す。メソトレキセート大量 + R-CHOP 療法、MEDOCH-R 療法など 2 コースを追加し治療終了とする。
- 7.5 CD20 低発現例・無発現例や上記治療で十分な治療効果の得られなかった難治例（後述の 2 コース目開始基準に達しない症例）では、本治療プロトコールより離脱し、別のサルベージ治療を考慮する。この場合の治療は本プロトコールでは規定しない。

初回化学療法

2/3 減量 CHOP→R 療法

	day	1	2	3	4	5	6	7
RIT	375mg/sqm							↓
CPM	750mg/sqm	↓						
ADM	50mg/sqm	↓						
VCR	1.4mg/sqm (max 2mg)	↓						
PDN	100mg/body	↓	↓	↓	↓	↓		

day21 までを 1 コースとする

- 上記 R-CHOP を 2/3 に減量して投与する。RIT、PDN は減量しない。day21 までを 1 コースとする。
- なお、血球貪食症候群か骨髄浸潤による骨髄抑制が治療前より存在する症例や PS の著明不良例、超高齢者では更に減量も、施設判断で可能とする。
- また、初期治療開始後でも病理診断の結果別の良性疾患が判明した場合や、その他主治医/施設判断で当プロトコール治療を継続する事が妥当でないと判断された場合は、プロトコール終了とする。
- 以下の 2 コース目開始基準を全て満たしてから、2 コース目を開始する。
 - 2 コース目開始基準
 - ◇ 解熱傾向（完全に平熱化が望ましいが、少なくとも治療前の平均より改善する事）
 - ◇ PS の改善
 - ◇ LDH の正常化（施設正常範囲内に入るか、治療開始前 LDH > 500U/l の高値例では治療開始前最大値の 2/3 以下への減少を認める事）
 - ◇ 好中球数の回復 (Neut > 1,000/μl)
- 1 コース目開始後 day28 以後でも上記を満たさない場合、プロトコール off とし、個々の症例に応じた治療を行う。
- sIL2R は最後まで正常範囲に入らない症例も多い事や、保険適応上月に 1 回しか検査できない事が多い事から 2 コース目開始基準には入れない。
- 画像診断はこの疾患の多様性を考慮し、2 コース目開始基準には入れない。

2～6 コース目の化学療法

R-CHOP 療法

		day	1	2	3	4	5	6
RIT	375mg/sqm		↓					
CPM	750mg/sqm		↓					
ADM	50mg/sqm		↓					
VCR	1.4mg/sqm(max 2mg)		↓					
PDN	100mg/body		↓	↓	↓	↓	↓	

- day21 までを 1 コースとする。
初回の CHOP 先行→R 療法も含めて合計 6 コースの R-CHOP 療法。
なお、リツキシマブを day1 に投与し、残りの CHOP を day3 に投与する方法でも可とする。
- いずれの方法を用いたかは、診療録およびケースカードに記載する。

強化療法

- 比較的若年例 (70 歳未満：施設判断によっては更に高齢でも可) または治療により PS の改善された症例

自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療：リツキシマブ 2 回を組み込んだ (in vivo purging) 化学療法 (CHASER など) にて末梢血幹細胞採取を行い、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED など) を行い治療終了とする。

末梢血幹細胞採取の前処置レジメンおよび大量化学療法のレジメンは、各施設で通常行っているもので可。

参考：

CHASER 療法

		day	1	2	3	4	5	...	15
RIT	375mg/sqm		↓						↓
CPM	1200mg/sqm				↓				
Ara-c	2g/sqm					↓	↓		
VP16	100mg/sqm				↓	↓	↓		
Dexa	40mg/body		↓		↓	↓	↓		↓
G-CSF	保険適応量	day7～	PBSCH まで						
		day15 以後に	PBSCH						

● 高齢者 (70 歳以上) または PS 不良

メソトレキセート大量を含めた化学療法を追加する事により中枢神経などの再発を防ぎ、予後の改善を目指す。メソトレキセート大量 + R-CHOP 療法、MEDOCH-R 療法など 2 コースを追加し治療終了とする。

参考：

high dose MTX + R-CHOP 療法

	day	1	2	3	4	5	6
MTX	2g/sqm	↓					
	Leukovorin 24mg/body×4/day		↓	↓	↓		
RIT	375mg/sqm	↓					
CPM	750mg/sqm			↓			
ADM	50mg/sqm			↓			
VCR	1.4mg/sqm(max 2mg)			↓			
PDN	100mg/body	↓	↓	↓	↓	↓	

通常の R-CHOP より骨髄抑制が早く／強く起こるので、G-CSF を早期より投与する。

メソトレキセート投与当日～数日間は、ソリタ T3+メイロンなどの補液 (1500～2000ml 程度) を行い、尿アルカリ化を行う。day3～4 にメソトレキセート血中濃度を測定し基準値以上であれば、ロイコボリンを追加投与する。

8 検査・観察項目

8.1 一次登録前検査観察項目

- 8.1.1 患者背景：年齢、性別、International Prognostic Index (IPI) 【Performance status (ECOG)、Clinical stage (An-Arbor)、LDH、年齢、節外病変数】、病変存在部位、悪性疾患の既往、抗がん剤投与歴、その他特記すべき既往歴/家族歴
- 8.1.2 末梢血液検査：WBC、WBC 分画、Hb、Platelet、Reticulocyte
- 8.1.3 生化学、血清検査など：LDH、総蛋白、ALB、CRP、sIL-2R、フェリチン、免疫グロブリン値 (IgG、IgA、IgM)、HCV 抗体、HBs 抗原、HTLV1 抗体、HIV 抗体 (保険適応なし、施行しなくても可)、リンパ腫生検検体 (特に骨髄は必須) の FACS (表面免疫グロブリン IgG、IgA、IgM、IgD、 κ 、 λ は重要)・染色体分析、血清蛋白免疫固定法
- 8.1.4 画像診断：全身 CT、FDG-PET-CT、腹部エコー検査、SPECT、MRI など可能な限りの検索

8.2 一次登録後病理診断チームへの病理診断依頼

- 8.2.1 本研究における病理診断の重要性を考えると、診断困難例では他施設の専門医

へのコンサルトも重要となる。

- 8.2.2 中村班の血管内大 B 細胞リンパ腫調査研究では、病理診断チームによるセントラル・レビューが行われることが望ましいとされており、本研究の該当症例の大部分が中村班の調査研究と対象が重複する事から、中村班の病理診断チームのセントラル・レビューに準ずる。
- 8.2.3 症例が蓄積された段階で、病理セントラル・レビューを依頼する。

8.3 治療終了報告

- 8.4 計画されたすべての治療が終了した時点で、「血管内大 B 細胞リンパ腫治療終了報告書」に記入し、登録事務センターに FAX または郵送する。

8.5 治療効果判定

- 8.5.1 一連の治療が終了したら、治療効果判定を行う。

8.5.2 治療終了時効果判定基準

8.5.2.1 完全寛解 (CR) : 以下を全て満たすもの

8.5.2.1.1 平熱化

8.5.2.1.2 PSの改善

8.5.2.1.3 LDHの正常化 (施設正常範囲内に入る事)

8.5.2.1.4 正常造血の回復 : 好中球数 $> 2,000/\mu l$ 、血小板数 $> 100,000/\mu l$ 、Hbは男性 $> 12g/dl$ 、女性 $> 11g/dl$ の全て。

8.5.2.1.5 骨髄中腫瘍細胞の消失:全治療終了後に骨髄穿刺および生検を必ず施行。

8.5.2.1.6 塗抹標本上の腫瘍細胞の消失、フローサイトメトリーによる異常クローンの消失、

8.5.2.1.7 病理組織における腫瘍の消失 の全てを確認する。

8.5.2.1.8 腫瘍による皮疹の消失

8.5.2.1.9 肝脾腫の消失

8.5.2.1.10 腫瘍による神経症状の改善 : 意識状態・麻痺等は完全に回復する事が望ましいが、神経障害の部位/程度によっては治療開始時に既に不可逆的に障害されている事も多いため、この点を考慮する。ただし、少なくとも進行性の神経障害を認めない事。

8.5.2.1.11 低酸素血症の改善 : 酸素吸入を必要としない事

8.5.2.1.12 Ga-scanまたはFDG-PETにおける異常集積の消失

8.5.2.1.13 治療開始前に存在した異常集積が全て消失する事。治療開始前に施行したのと同じ画像検査を行う。

8.5.2.2 不確かな完全寛解 (CRu)

8.5.2.2.1 上記の全ては満たさないが、臨床的に改善が得られCRに近いものをCRuとする。その場合は、どの項目が満たさなかったか、診療録およびケースカードに記載する。

8.5.2.3 部分寛解 (PR) : 今回の治療研究でPR判定はしない。

8.5.2.4 進行 (PD) : 治療にも関わらず、腫瘍性の全身状態 (PS) の悪化、LDHの増加を認めるものをPDとする。

8.5.2.5 評価不能 (NE) : 本症では治療開始時既に多臓器不全に陥っている症例も多いため、腫瘍自体による全身状態の悪化なのか、治療に関連した毒性なのか判断が困難な場合も予測され、その場合はNEとする。ただし、診療録およびケースカードに、治療開始前／治療開始後の最増悪時の全身状態、症状、身体所見異常、検査値異常を記載する。

8.6 追跡調査

8.6.1 登録後 6 ヶ月の時点で、「血管内大 B 細胞リンパ腫登録 6 ヶ月後追跡調査用紙」が事務局より送付されるので、なるべくすみやかに記入の上登録事務センターに FAX または郵送する。その後は年一回、研究期間終了まで事務局より「血管内大 B 細胞リンパ腫年次追跡調査用紙」が送付され、これにて追跡調査を行う。

8.7 予定症例数と研究期間

8.7.1 平成 19 年 4 月 16 日から平成 24 年 3 月 31 日まで 5 年間の登録期間を予定する。年間 1 例以上の登録があると見込み、計 10 症例以上の可能な限り多くの網羅的な症例集積を目標とする。

9 研究組織・事務局

9.1 参加施設

9.1.1 北陸 IVL 治療研究会／北陸造血器腫瘍研究会で、参加希望施設にて行う。インターネットでプロトコルを公開し、参加希望施設があれば北陸以外の施設でも参加可能とする。ただし症例登録には、各施設の倫理委員会またはそれに準じる組織によって、本プロトコルが審査・承認を受けている必要がある。

9.2 研究代表者

金沢医科大学 血液免疫制御学 (血液・リウマチ膠原病科)
梅原久範

9.3 参加施設研究事務局および登録事務センター

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 / 3538

9.4 プロトコール作成責任者/事務局責任者

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

正木康史

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 / 3538

e-mail yasum@kanazawa-med.ac.jp

9.5 参加施設および参加予定施設

金沢医科大学病院血液・リウマチ膠原病科、金沢大学医学部附属病院血液内科、石川県立中央病院血液免疫内科、金沢医療センター血液内科、黒部市民病院、国立病院機構あわら病院内科、福井県立病院内科、福井大学医学部附属病院血液内科。

9.6 研究成果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

学会・論文発表の著者・発表者は、症例登録数、プロトコール作成、研究事務局、共同研究者など本研究への参加と貢献度を勘案して研究班班長、研究代表者、および研究事務局が協議して決定する。

10 参考文献

- 1) Pflieger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefleßler L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatos
- 2) Mori S, Itoyama S, Mohri N, et al. Cellular characteristics of neoplastic angiotheliosis: an immunohistological marker study of 6 cases. *Virchows Arch* 1985; 407: 167.
- 3) Gatter KC, Warnke RA. Intravascular large B cell lymphoma. In Jaffe E S, Harris N L, Stein H, Vardiman J W. editors. World Health Organization: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p.177.
- 4) Murase T, Nakamura S, Tashiro K, et al. Malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma, a distinct pathologic variant of intravascular lymphomatosis: a report of five cases and review of the literature. *Brit J Haematol* 1997; 99: 656.
- 5) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular lymphoma: clinical, pathologic, and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Brit J Haematol* 2000; 111: 826.
- 6) Wick MR, Millis SE, Scheithauer BW, et al : Reassessment of malignant "angioendothelimitosis": evidence in favor of its reclassification as "intravascular lymphomatosis". *Am J Surg Pathol* 1986; 10 : 112.
- 7) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2573.
- 8) Suzumiya J, Ohshima K, Kanda M, et al. Intravascular large cell lymphoma associated with hypoalbuminemia. *Leukemia Lymphoma* 1998; 32: 179.
- 9) Calamia KT, Miller A, Shuster EA, et al. Intravascular lymphomatosis: a report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 249.
- 10) Kobayashi T, Munakata S, Sugiura H, et al. Angiotropic lymphoma: proliferation of B cells in the capillaries of cutaneous angiomas. *Brit J Dermatol* 2000; 143: 162.
- 11) Watabe R, Shibata K, Hirase N, et al. Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Hematol* 2000; 79: 581.
- 12) Tokura T, Murase T, Toriyama T, et al. Asian variant of CD5+ intravascular large B cell lymphoma with splenic infarction. *Intern Med* 2003; 42: 105.
- 13) Yoshikawa S, Kobayashi H, Kanda S, et al. An Asian variant of intravascular large B cell lymphoma diagnosed through splenectomy. *Intern Med* 2002; 1215.
- 14) Kraus MD, Jones D, Bartlett NL. Intravascular lymphoma associated with endocrine

dysfunctiuion: a report of four cases and a review of the literature. Am J Med 1999; 107: 169.

15) Colomo L, Lture. Am J Med 1999; 107: 169. al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003; 101: 78.

16) Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region of intravascular large B cell lymphoma. Virchows Arch 2001; 439: 540.

17) Yegappan S, Coupland R, Arber DA, et al. Angiotropic lymphoma: an immunophenotypically and clinically heterogeneous lymphoma. Mod Pathol 2001; 14: 1147.

18) Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. Blood 2002; 99: 815.

19) 梶本和義, 伊藤以知郎, 横井太紀雄, ほか. 細胞障害性 T 細胞性の血管親和性リンパ腫の 3 症例の検討 [会]. 日本リンパ網内系学会会誌 2003; 43: 57.

20) Ferry JA, Harris NL, Picker LJ, et al. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis) : a B-cell neoplasm expressing surface homing receptors. Mod Pathol 1988; 1: 444.

21) Jalkanen S, Aho R, Kallajoki M, et al. Lymphocyte homing receptors and adhesion molecules in intravascular malignant lymphomatosis. Int J Cancer 1989; 44: 777.

22) Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, et al. Intravascular large cell lymphoma: clinicopathological, immuno-histochemical and molecular genetic studies. Leukemia Lymphoma 1999; 34: 569.

23) Murase T, Tashiro K, Suzuki T, et al. Detection of antibodies to *Fasciola* and *Anisakis* in Japanese patients with intravascular lymphomatosis. Blood 1998; 92: 2182.

24) Shimazaki C, Inaba T, Shimura K, et al. B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: a clinical, immunological and cytogenetic study. Brit J Haematol 1999; 104: 672.

25) 村瀬 卓平, 富田 有三, 中村 栄男. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫(血管内大 B 細胞リンパ腫: 血管内大 B 細胞リンパ腫)の知見補遺—Asian variant of 血管内大 B 細胞リンパ腫を中心とする文献的考察. 臨床血液 2002; 43: 5.

26) Yamaguchi M, Kimura M, Watanabe Y, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 89.

27) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235.

28) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse

- large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-391
- 29) Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. ; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):173-83.
- 30) Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1215-21.
- 31) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B cell lymphoma (BCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*, 15 January 2007, Vol. 109, No. 2, pp. 478-485.
- 32) Bouzani M, Karmitra T, Rontogianni D, et al. Disseminated intravascular B-cell lymphoma: Clinicopathological features and outcome of three cases treated with anthracyclin-based immunochemotherapy. *The Oncologist*. 2006;11:923-928.
- 33) Davis TS. Intravascular lymphoma presenting with cauda equine syndrome: treated with CHOP and rituxan. *Leuk Lymphoma* 2003;44:887-888.
- 34) Weichert G, Martinka M, Rivers JK. Intravascular lymphoma presenting as teleangectasias: response to rituximab and combination chemotherapy. *J Cutan Med Surg* 2003; 7:460-463
- 35) Takacs I, Eros N, BeneI, et al. Successful treatment of relapse of an intravascular B-cell lymphoma with rituximab-CHOP polychemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83: 608-610
- 36) Bazhenova L, Higginbottom P, Mason J. Intravascular lymphoma: a role for single-agent rituximab. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 337-341.
- 37) 辻村 朱音、宮村 耕一、鋤塚 八千代ら. 再発時 cladribine と rituximab を含む救援療法が奏功したアジア変異型の血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫. *臨床血液* 47(10):1387-1392, 2006

説明文書

臨床試験

血管内大 B 細胞リンパ腫を含む全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫の早期診断・治療に関する前方視研究

臨床試験の内容を説明します。この説明文書は私（たち）の説明をおぎない、あなたの理解を深めるものです。よくお読みになり、試験に参加いただけるかどうかご検討ください。

なお、この試験に参加するかどうかはあなたの自由です。試験に参加したあとでも、自由に試験をやめることができます。試験への参加を辞退しても、あなたのこれからの治療に差し支えることはありません。

この試験へ参加するかどうか決めるため、試験内容をできるだけ理解いただきたく存じます。わかりにくい言葉や疑問、質問がありましたら、どんなことでも遠慮なくおたずねください。

臨床試験とは？

病院で患者様が今受けている治療は、現時点で最も良いと科学的に評価されている治療法が中心になっています。

それでは、どうしたら最も優れた治療法がわかるのでしょうか？ 新しい治療法（手術法、新薬など）が、これまでの治療より優れているかどうかはどうしたらわかるのでしょうか？

そのことを確かめるために行なうのが「臨床試験」です。

「臨床試験」とは、試験計画にしたがって患者さんが治療を受け、医師はその治療法が患者さんにどのような効果をもたらすかを検討します。また、臨床試験では患者さんの身に及ぶ危険性も考えられるため、どのような試験についても患者さんを危険性から守るための様々な工夫がされています。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、国が定めた基準に従って行われます。また、当院の臨床研究審査委員会で審査を受け、既に承認されています。

あなたの病気について

あなたの病気は、これまでの検査の結果、「悪性リンパ腫」と呼ばれる病気と考えられます。悪性リンパ腫とは白血球の一つであるリンパ球が腫瘍化（”がん”になる）する病気です。悪性リンパ腫は抗がん剤を主体とした治療によって治癒が望める病気ですが、残念ながら治療が無効な場合や、再発してしまう場合等も少なからずあり、まだまだ治療法の改善や発病の原因究明などが必要な状況にあります。

また一言で悪性リンパ腫と言っても、色々な種類があり、大きく分けて T 細

胞性と B 細胞性があります。それぞれの分類に基づき適切な治療法を選択することが、よりよい治療成績につながります。あなたの病気は更に詳しく分類すると「非ホジキンリンパ腫」で細胞の由来は「B 細胞性」であり、病理診断的（組織を顕微鏡にて観察してつける診断）には「びまん性大 B 細胞性リンパ腫」と呼ばれるタイプです。この「びまん性大 B 細胞性リンパ腫」は、日本で最も多いタイプの悪性リンパ腫ですが、更にいくつかの種類に細かく分類され、あなたの場合「血管内大 B 細胞リンパ腫」またはそれに近いものの可能性であることが分かりました。この型のリンパ腫では、1) かたまり（腫瘍）を作らず、血管内で増える腫瘍性のリンパ腫細胞を証明しないと診断できないため、なかなか病気が見つかりにくく、他のリンパ腫に比べ確定診断を得るために多くの検査が必要となります。しかし、確定診断がつけば他の型でも行われている治療（抗癌剤やステロイド剤による化学療法など）に対する治療効果は同様に良好であることなどが分かってきています。

今回の臨床試験について

リンパ腫は過去 30 年でも最も治療法が進歩し、治療成績が向上した腫瘍のひとつです。しかし、上で述べましたように、あなたの種類の悪性リンパ腫では確定診断を得ることが困難な疾患であり、世界的に見ても、まとまった医学情報が他の型のリンパ腫に比べ少なく、病気の特徴についてまだよく分かっていない部分があります。また診断確定が難しいため治療開始が遅れ、その結果、十分な治療効果が得られずに、不幸な結果となってしまう事も多くありました。

そこで、確定診断がついた場合は勿論ですが、様々な状況証拠（原因不明の発熱が続く、いくつかの血液検査で悪性リンパ腫が強く疑われる、血液中や骨髄中に悪性リンパ腫細胞が少数認められる、など）から診断が疑わしい場合で、

病気の進行が早く確定診断が待てない場合は、あなたの同意を得て早めに治療を開始した方が、結果的に多くの患者さんを救命することができると考え、この治療研究を計画しました。

試験の方法について

1) 試験登録期間

平成 19 年 4 月 16 日から平成 24 年 3 月 31 日までの 5 年間で予定しています。

2) 試験スケジュール

血管内大 B 細胞リンパ腫を臨床的診断の段階(病理診断がまだ未確定)でも、必要に応じ出来るだけ早期に(臓器障害が重篤となり手遅れにならないうちに)治療を開始します。全身状態が比較的安定していて病理結果が待てそうな場合や、ステロイド剤投与で時間稼ぎが可能な場合などでは、病理診断を待ってから行う場合もあります。臨床的診断のみで治療を実施する場合でも、確定診断を目指すため、皮膚生検や骨髄生検を受ける必要があります。初回治療は、B 細胞リンパ腫の標準的抗がん剤治療法である CHOP 療法を 2/3 量に減らして行います。初回治療を減量するのは、抗がん剤治療の副作用である腫瘍崩壊症候群の発症を防ぎたいという意図があります。7 日目以後 (B 細胞の証明である CD20 陽性確認後)、B 細胞リンパ腫に対する標準的抗がん剤治療法である リツキシマブを投与します。このような抗がん剤治療の効果・副作用等に関しては、臨床試験とは別に説明します。初回治療時には、特に血球貪食症候群や骨髄浸潤による骨髄抑制が存在する場合、治療開始後に更に重篤な骨髄抑制を併発する事が多いので、感染症の予防・治療、顆粒球コロニー刺激因子の投与

は早期より十分に行います。2回目以後は通常量の CHOP+リツキシマブ療法を施行します。CHOP+リツキシマブ療法は合計6回の実施を予定しています。その後、長期生存を目指し、強化療法を行います。比較的若年（70歳未満が目安）の場合や、治療により全身状態が改善した場合は、自己末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法の実施を検討します。リツキシマブは計8回までの投与が保険で認められているため、6回の CHOP+リツキシマブ療法後に、リツキシマブ2回を組み込んだ多剤併用化学療法にて末梢血幹細胞採取を行います。その後自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を行い治療終了とします。高齢者（70歳以上が目安です）や全身状態不良の場合は、メソトレキセート大量療法を含めた化学療法を追加する事により中枢神経などの再発を防ぐ事で、予後の改善を目指します。CD20 が低発現の場合や無発現の場合、また上記治療で十分な治療効果の得られない場合、本治療プロトコールより離脱し、別の治療法が考慮されます。

3) 検査スケジュール

臨床研究に参加している間は、定期的に担当医師による診察と検査を受けていただき、あなたの体の状態を詳しく調べます。検査の種類としては検温、血液検査などを行いますが、一般的に行われている検査項目です。検査や問診は治療の効果を確認するとともに、副作用を早期に発見して対処するために必要なものです。

予想される効果(効き目)と副作用について

血管内大B細胞リンパ腫を含む全身播種性びまん性大B細胞リンパ腫をより早期に診断し治療を開始するため、治療成績の向上が期待されます。

本試験の治療法を行った場合は、腫瘍量の多い時期に腫瘍が一度にたくさん壊れて起こる腫瘍崩壊症候群や、強い骨髄抑制が軽減できる可能性があります。一方で、投与順序や投与量を変更する事で、一般的な R-CHOP 療法の治療効果に比べ治療強度が低下する可能性もあります。

また、病的確定診断が待てない場合に治療を開始した場合（臨床的診断の段階で治療を開始した場合）は、治療開始を早める事で手遅れにならずに十分な治療効果を得られる可能性があります。一方で、後になって別の病気（他の腫瘍、膠原病や血管炎など）が判明し、本来の適応ではない病気に対して悪性リンパ腫の治療が行われ可能性があります。このような別の病気を出来る限り除外してこの治療を行うように心がけますが、完全に除外できる訳ではありません。別の病気が判明した場合は、直ちに今回の治療はとりやめ本来の診断に基づく治療に切り替えます。

また初期の治療がよく効いた場合は、さらに良い治療効果を得るために、年齢や体調に応じた強化化学療法（自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法、もしくはメソトレキセート大量療法を含む強化療法）を行う予定ですが、その時点での状態をみてまたご相談します。

ここに記載した以外にも、副作用は報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも主治医にお尋ね下さい。

この試験に参加されている期間中、新たにあなたの試験継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。さらに試験を始めた後に、この試験に関して重要な情報が得られた場合は、試験を続けることに関してもう一度同意をいただくことにしています。

健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの研究・試験結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。ただし、今回の治療法は血管内大細胞型 B リンパ腫を中心とす

る全身性播種性大細胞型 B リンパ腫に対する標準的な治療法ではありません。この治療法にはある程度の危険性がありますが、今の治療法では望めない効果も期待できると考えています。副作用の予防と発見には細心の注意を払う努力をいたしますが、副作用の出現を 100% 予防することは不可能です。副作用に対する治療を早期に開始できるよう、少しでも異常な症状が現れたときはすぐにお知らせ下さい。

今回の試験的治療において副作用が発生した場合には、それに対する適切な治療を行います。投与量が添付文書に記載されている範囲内であれば、既知の副作用に対する治療費用はご本人の負担となります。

今回の試験的治療において副作用が発生した場合には、それに対する適切な治療を行います。今回の試験薬剤は抗がん剤であるため、医薬品副作用被害救済制度の補償対象外です。したがって、投与量が添付文書に記載されている範囲内であれば、既知の副作用に対する治療費用はご本人の負担となります。

★医薬品副作用被害救済制度については、下記 URL にアクセスしてください★

<http://www.pmda.go.jp/help/>

また、対象除外医薬品一覧については、

<http://www.pmda.go.jp/help/taisyou.html> をご参照ください。

試験参加に伴う費用負担について

この試験で用いられる治療薬や行われる検査は全て通常の診療の範囲内で行うことができる治療法です。治療にかかる費用は、あなたが加入する健康保険が適応されることとなりますので、通常の診療と同様にその一部は自己負担となります。したがって、この試験に参加することにより通常の診療費用と比べて負担が増えることはありません。

あなたのプライバシー保護について

この臨床研究に参加された場合には、臨床経過についての一部のデータは研

究事務局に報告されます。ただし、あなたの名前、住所、電話番号、生年月日等の個人情報登録されません。また、この試験で得られた結果は学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このような場合、あなたの個人情報などのプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

また、この試験が適正に行われているかどうかを確認するために、臨床研究審査委員会、厚生労働省関連機関などの関係者が、あなたの診療に関する記録（他科分や試験参加以前の期間も含まれます）を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの名前などのプライバシーにかかわる情報は守られます。

なお、最後のページにあります同意文書に署名（または記名・捺印）されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、よく考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、試験に参加することに同意された後、もしくは試験が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

ただし、試験が開始された後に同意を取り下げた場合には、あなたの健康管理のため、追加検査していただく場合があります。また、それまでに得られた結果については、改めて承諾を得た上で使用させていただきます。

他の治療法について

本試験で行われる治療法は、びまん性大細胞 B リンパ腫に対して標準的治療として行われている R-CHOP 療法という治療法をあなたの病気に合わせて若

干変更（薬剤投与順序を初めは通常の治療に変えて変更し、また投与量も初回は適宜減量）して行うものです。したがって、あなたがこの治療法に同意されなかった場合、一般的な R-CHOP 療法を受けることができます。

試験中止となる場合の条件又は理由

- ① あなたが試験の中止を希望した場合あるいは同意の撤回をした場合
- ② 担当医師が試験の継続が不相当であると判断した場合
- ③ この臨床試験が開始された後に症状の悪化もしくは副作用が発生した場合

あなたに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

- ① 試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。
- ② 他の薬との組み合わせで薬の作用が強まったり弱まったりすることがありますので、普段服用している薬や、他の病院から出された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。

<臨床試験に関する窓口>

この臨床試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、更に詳細な情報を知りたいなどがありましたら、遠慮せずいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

金沢大学医学部附属病院 血液内科

試験責任医師：高見 昭良 職名：准教授

あなたの担当医師： _____

電話：076-265-3400

相談窓口：試験実施診療科の連絡先 電話：076-265-3400

以上、この臨床試験の内容について十分ご理解いただいたうえで、参加していただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。署名していただきました同意文書は、あなたと病院がそれぞれ保管することになります。

この説明文書と同意文書(患者さん控え)を大切に保管しておいてください。

同意文書

金沢大学医学部付属病院

診療科：血液内科

責任医師名：高見 昭良 殿

私は、「血管内大 B 細胞リンパ腫を含む全身播種性びまん性大 B 細胞リンパ腫の早期診断・治療に関する前方視研究」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- 目的と方法
- 他の治療方法
- 試験に参加することによって得られると予想される利益と不利益
- いつでも自分の意思により中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験担当医師からなんら不利益を受けないこと
- 個人のプライバシーが守られること
- 健康被害時の補償に関すること
- 今回の試験についての相談・問い合わせ窓口
- 試験において守らなければならないこと

同意日：平成____年____月____日

ご本人 氏名_____

現住所_____

代諾者 氏名_____続柄_____

現住所_____

説明日：平成____年____月____日 所属 血液内科

試験責任（分担）医師名_____

