

浜松医科大学医学部附属病院	血液内科	大西 一功	重野 一幸	3
愛知県厚生農業協同組合連合会 安城更生病院	血液内科	伊藤 達也	加藤 智則	3
愛知県厚生農業協同組合連合会 江南厚生病院	血液・腫瘍内科	森下 剛久	綿本 浩一	2
名古屋記念病院	血液・化学療法科	片岡 孝江	片岡 孝江	2
三重大学医学部附属病院	血液内科	山口 素子	山口 素子	2
愛知医科大学付属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗	2
名古屋市立東部医療センター 東市民病院	第二内科	脇田 充史	伊藤 公人	1-2
藤田保健衛生大学病院	血液内科・化学療法科	恵美 宣彦	岡本 昌隆	0-5
信州大学医学部	内科学第二	田中 榮司	梅村 武司	2-3
金沢医科大学病院	血液・リウマチ膠原病科	正木 康史	正木 康史	1
滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍科	鈴木 孝世	内海 孝彦	3
京都府立医科大学附属病院	血液・腫瘍内科	谷脇 雅史	南 祐仁	3
岡山大学病院	血液・腫瘍内科	品川 克至	遠西 大輔	2
愛媛大学医学部附属病院	第一内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	3
国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	崔 日承	5-8
九州大学病院	血液・腫瘍内科	長藤 宏司	長藤 宏司	1
福岡大学筑紫病院	内科第二	鈴木 淳司	鈴木 淳司	1
大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	佐分利 能生	1-2
佐賀大学医学部附属病院	血液内科	末岡 栄三朗	福島 伯泰	10
熊本大学医学部	血液内科	野坂 生郷	野坂 生郷	5
国立病院機構 熊本医療センター	内科	日高 道弘	日高 道弘	3
佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美	10
長崎大学医学部・歯学部附属病院	血液内科	朝長 万左男	塚崎 邦弘	5
独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター	内科	吉田 真一郎	吉田 真一郎	5
財団法人慈愛会 今村病院分院	血液内科	宇都宮 與	宇都宮 與	5
鹿児島大学病院	血液・膠原病内科	魚住 公治	鈴木 紳介	2-3

試験参加予定 合計 53 施設  
年間症例集積見込み合計は 206 例

最新の参加施設一覧は <http://www.c-shot.or.jp/> を参照

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化  
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究  
(研究統括)

研究分担者 上田 龍三 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 教授

研究要旨

『リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～』の実施計画書の作成、スタートアップミーティングの開催および症例登録開始を行った。

平成 21 年 3 月 10 日時点（約 7 ヶ月経過）で、参加予定 53 施設中 46 施設で IRB 承認を得て、合計 49 例の症例登録を得ており、比較的順調に臨床試験は進捗している。

A. 研究目的

HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的研究では、HBs 抗原陰性ハイリスク群悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法治療中の HBV 再活性化の頻度を明らかにすることおよび HBV-DNA を早期に検出し抗ウイルス薬を投与する対策法（“preemptive therapy”）を確立するためのデータを集積する。

保存検体を用いた付随研究では、1) 超高感度 real-time detection PCR 法により微量の HBV-DNA 検出を試み、早期診断の臨床的有用性を検証する。2) HBV 再活性化した症例に関しては、HBV-DNA の遺伝子配列を決定することで、輸血後肝炎との鑑別のみならず、再活性化ハイリスク群および劇症化に寄与する遺伝子型や遺伝子変異の同定を試みる。

B. 研究方法

＜対象＞

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ＋ステロイド併用全身化学療法（R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか）を施行する

HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群（HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性、両者とも陽性を含む）

＜方法＞

1) 適格規準を満たす、未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例を C-SHOT データセンターへ登録する。

2) 治療前 HBV-DNA 定量検査を行い、HBV-DNA が陰性（-）であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療を開始する。

3) 月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年間までプロスペクティブにモニタリングする（HBV-DNA モニタリング）。

ただし、HBV-DNA 定量検査は本試験対象では保険適応外であるため、研究費負担にて行う。外注検査会社（SRL 社に委託）に連結可能匿名化された検体として送付し、測定する。

4) HBV 再活性化（HBV-DNA 陽性化）が認められた場合には、慢性 B 型肝炎として治療介入を行うことを強く推奨する。（平成 18 年度厚生労働省 B 型肝炎の治療ガイドラインに基づき、エンテカピルの使用を推奨する。）

＜評価項目＞

○プライマリーエンドポイント：HBV 再活性化割合

○セカンダリーエンドポイント：

- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連劇症肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎による死亡割合
- ・サルベージ治療後の HBV 再活性化割合
- ・無 HBV 再活性化生存期間
- ・全生存期間
- ・重篤な有害事象発生割合
- ・Preemptive therapy の有効性

<目標症例数>

321 例

### C. 研究結果

#### 1. HBV-DNA モニタリングに関する前方視的臨床研究の実施計画書作成

平成 20 年 6 月 9 日、名古屋市立大学病院医薬品等臨床試験審査委員会にて『リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～』につき、承認を得た。班員である複数の血液内科および肝臓内科専門医が共同で実施計画書を作成し、最新の基礎および臨床研究のエビデンスを取り入れた研究デザインとした。

#### 2. 多施設共同臨床研究スタートアップミーティングの開催

平成 20 年度厚生労働省が助成金 19・8「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（木下班）との合同班会議という設定（名古屋大学）にて、平成 20 年 8 月 9 日にスタートアップミーティングを開催し、全国 53 施設より参加。

#### 3. 症例登録状況および進捗状況

平成 21 年 3 月 10 日時点（約 7 ヶ月経過）で、参加予定 53 施設中 46 施設で IRB 承認を得て、合計 49 例の症例登録を得ている。

また、これまでに 3 例の HBV 再活性化例を認めているが、いずれも肝障害・肝炎の発症を認めていない時点で抗ウイルス薬による preemptive

therapy が開始されている。

### D. 考察

(1) 本研究が対象とする、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法による治療を行う B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうち 20-25%が HBs 抗原陰性ハイリスク群に相当し、それらハイリスク群の HBV 再活性化のデータは限られており、その対策方法は確立されておらず、血液内科および肝臓内科が合同で行うべき、緊急かつ重要な課題である。実施計画書の作成において、日本を代表するメンバーが本研究班員として構成されており、世界で初めての HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究が開始された。

(2) 本研究により HBV-DNA モニタリングによる標準的対策法が確立できれば、肝炎・肝障害による入院、劇症肝炎による死亡、リンパ腫治療中止による再発・再燃を最小化することができるとともにウイルス耐性化や医療経済への負担を軽減できる。

さらに、HBV 再活性化の問題は、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法だけでなく、他の固形腫瘍に対する化学療法や長期の免疫抑制を要する自己免疫疾患および臓器移植の領域においても問題となっており、本研究における対策は“モデルケース”となることが期待できる。

### E. 結論

『リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～』は、比較的順調に進捗している。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- (1) Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, **Ueda R**. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci*. 2008 Dec 4. [Epub ahead of print]
- (2) Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S,

- Komatsu H, Iida S, Inagaki H, **Ueda R**. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother*. 2008 Dec 2. [Epub ahead of print]
- (3) Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, **Ueda R**. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci* 99: 2309-2314, 2008.
- (4) Yano H, Ishida T, Imada K, Sakai T, Ishii T, Inagaki A, Iida S, Uchiyama T, **Ueda R**. Augmentation of antitumor activity of defucosylated chimeric anti-CCR4 monoclonal antibody in SCID mouse model of adult T-cell leukaemia/lymphoma using G-CSF. *Br J Haematol* 140: 586-589, 2008
- (5) Zhao C, Inoue J, Imoto I, Otsuki T, Iida S, **Ueda R**, Inazawa J. Pou2AF1, an amplification target at 11q23, promotes growth of multiple myeloma cells by directly regulating expression of a B-cell maturation factor, TNFRSF17. *Oncogene* 27: 63-75, 2008
- (6) Li C., Hibino M., Komatsu H., Sakuma H., Sakakura T., **Ueda R**, Eimoto T., Inagaki H.: primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: tumor relapse 7 years after local therapy. *Pathol Int*. 58(3): 191-5. 2008
- (7) Ohmura Y., Yoshikawa K., Saga S., **Ueda R**., Kazaoka Y., Yamada S.: Combinations of tumor-specific CD8+ CTLs and anti-CD25 mAb provide improved immunotherapy. *Oncol Rep*. 19(5): 1265-70. 2008
- (8) Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kgami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, **Ueda R**. Shiku H, Nakamura S.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 93(8): 1195-202, 2008
- (9) Kondo E., Tanaka T., Miyake T., Ichikawa T., Hirai M., Adachi M., Yoshikawa K., Ichimura K., Ohara N., Moriwaki A., Date I., **Ueda R**., Yoshino T.: Potent synergy of dual antitumor peptodes for growth suppression of human glioblastoma cell lines. *Mol Cancer Ther*. 7(6): 1461-71, 2008
- (10) Kikuchi M, Inagaki T, hanaki H, Harada S, **Ueda R**.: Effects of olopatadine in limited scleroderma with peripheral eosinophils. *Geriatr Gerontol Int*. 8(3): 204-8, 2008
- (11) Tsuruo T, Hirohashi, S, Nakamura Y, **Ueda R**, Takahashi T: japanese journal of Cancer Research becomes "Cancer Science". *Cancer Sci*: 2008
2. 学会発表
- (1) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Mori F, Ito A, Ri M, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A, **Ueda R**. Clinical significance of serum TARC/CCL17 in ATLL patients: High TARC/CCL17 level is a significant unfavorable prognostic factor. (Poster Session) Abstract# 2861, Fiftieth Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 6-9, 2008, San Francisco, CA, USA
- (2) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Mori F, Ito A, Ri M, Dig J, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, **Ueda R**. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC. (Simultaneous Oral Session) Abstract# 218, Fiftieth Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 6-9, 2008, San Francisco,

CA, USA

- (3) Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Mori F, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, **Ueda R**. Bortezomib-induced apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma cells partially depends on up-regulation of Noxa, functional repression of Mcl-1, and down-regulation of c-Flip and XIAP. (Poster Session) Abstract# 1635, Fiftieth Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 6-9, 2008, San Francisco, CA, USA
- (4) Yamamoto K, Tobinai K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, **Ueda R**. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients (Pts) with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL): Updated Results. (Poster Session) Abstract# 1007, Fiftieth Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 6-9, 2008, San Francisco, CA, USA
- (5) Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, **Ueda R**. Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL) Abstract #255, 10th International Conference on Malignant Lymphoma 4-7 June, 2008: Lugano, Switzerland.
- (6) Ishida T, Ishii T, Utsunomiya A, Inagakil A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Nakamura K, Iwase M, Akinaga S, Shitara K, **Ueda R**. Defucosylated humanized anti-CCR4 mab KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for peripheral T-cell lymphoma (Publication only). Abstract #513, 10th International Conference on Malignant Lymphoma 4-7 June, 2008: Lugano,

Switzerland

- (7) 上田龍三 合同シンポジウム『がん研究からトランスレーショナルリサーチ』 がんに対する抗体療法の現況と展望 (口演) 67回 日本癌学会学術総会 2008年 名古屋
- (8) 宇都宮與, 飛内賢正, 山本一仁, 塚崎邦弘, 鶴池直邦, 魚住公治, 朝長万左男, 松島綱治, 設楽研也, 秋永士朗, 上田龍三 ヒト化抗 CCR4 抗体 KW-0761 の再発 ATL および PTCL 患者での第 1 相試験(Phase I Study of KW-0761, a Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed ATL and PTCL)(英語口演)67回日本癌学会学術総会 2008年 名古屋
- (9) 石田高司, 上田龍三 シンポジウム『ウイルス発がん』 CCR4 を分子標的とした ATL に対する新規治療の開発 (口演) 67回 日本癌学会学術総会 2008年 名古屋
- (10) 李政樹, 飯田真介, 石田高司, 伊藤旭, 矢野寛樹, 楠本茂, 小松弘和, 宇都宮與, 上田龍三 Bortezomib の ATLL/CTCL に対するアポトーシスは Noxa の発現上昇および MCL-1 の機能抑制に依存する(口演) 67回 日本癌学会学術総会 2008年 名古屋
- (11) Jianmin Ding, Hirokazu Komatsu, Hiroki Yano, Shigeru Kusumoto, Atsushi Inagaki, Masaki Ri, Asahi Ito, Atsushi Wakita, Takashi Ishida, Shinsuke Iida, Masakazu Nitta, Ryuzo Ueda. The Asn505 mutation of c-MPL, which cause FET, induces autonomous homodimerization due to strong amino acid polarity. 67回 日本癌学会学術総会 2008年 名古屋
- (12) 石田高司, 上田龍三 シンポジウム『本邦における translational study の動向 ~次世代の分子標的薬の開発に向けて~』 悪性リンパ腫に対する抗 CCR4 抗体の開発 第 70 回日本血液学会総会、2008年 京都
- (13) 小松弘和, 楠本茂, 森芙美子, 伊藤旭, 李政樹, 稲垣淳, 石田高司, 飯田真介, 上田龍三 B 細胞性リンパ腫における CHASER 療法の安全性と末梢血幹細胞採取の有効性について 第 70 回日本血液学会総会、2008年 京都
- (14) 李政樹, 飯田真介, 石田高司, 伊藤旭, 矢野寛樹, 稲垣淳, 丁建民, 森芙美子, 楠本茂, 小松

弘和, 宇都宮 與, 上田龍三 Bortezomib の T 細胞リンパ腫に対するアポトーシスは Noxa によるミトコンドリア傷害に依存する 第 70 回日本血液学会総会、2008 年 京都

- (15) 稲垣淳, 飯田真介, 森美美子, 伊藤旭, 田島恵美, 三田貴臣, 矢野寛樹, 李政樹, 粥川哲, 丁建民, 楠本茂, 石田高司, 花村一朗, 速水芳仁, 小松弘和, 稲垣宏, 上田龍三 14q32 転座関連遺伝子 mRNA 発現に基づく病型分類は骨髄腫患者の生命予後予測に有用である (口演) 第 70 回日本血液学会総会、2008 年 京都
- (16) 石田高司, 坂野章吾, 森美美子, 伊藤旭, 李政樹, 稲垣淳, 楠本茂, 小松弘和, 神谷忠, 柚木久雄, 田中靖人, 溝上雅史, 飯田真介, 上田龍三 20 プール NAT 導入後、初めて確認された輸血による HCV 感染の一例 (口演) 第 70 回日本血液学会総会、2008 年 京都
- (17) 石田 高司、宇都宮 與、上田 龍三 CCR4 を分子標的とする抗体療法の開発-ベンチからベッドサイドへ- (口演) 第 1 回 HTLV-1 研究会 2008 年 東京
- (18) 稲垣 淳、石田 高司、石井 俊彦、森 美美子、伊藤 旭、矢野 寛樹、李 政樹、丁 建民、楠本茂、小松 弘和、飯田 真介、米倉 健太郎、竹内 昇吾、高塚 祥芝、宇都宮 與 上田 龍三 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)における血清 TARC 高値は独立した生命予後不良因子である。 第 1 回 HTLV-1 研究会 2008 年 東京
- (19) 石田高司、上田龍三 The therapeutic defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody from bench to bedside-(ASCO-JSMO ジョイントシンポジウム "Translation of specific research findings to the scientific clinical trials") 第 6 回 日本臨床腫瘍学会総会 2008 年 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化  
への対策に関する研究」班

研究課題 悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎再活性化に関連するウイルス遺伝子研究

研究分担者 溝上 雅史 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター長

研究要旨：治療前 HBs 抗原陰性で悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用療法による B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化が問題視されている。これまでは肝機能 (ALT) での経過観察が主体であったため、HBV 再活性化による重症化・死亡例が多数報告されてきた。一般に、肝炎発症例の多くが化学療法終了後に肝炎を発症し、しかも肝炎の出現より前に必ず HBV-DNA の増加が先行している点から、治療前～治療中～治療後の HBV-DNA モニタリングは重要である。また、HBV 再活性化例になぜ重症化例が多いかは不明であり、本研究班において 1) HBV-DNA モニタリングの有用性、2) HBV 再活性化の頻度、3) 肝炎重症度とウイルス変異との関連を HBV 遺伝子レベルで明らかにしたい。加えて、HBV-DNA によるモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入による予後の向上を目指す。

共同研究者氏名

田中靖人、楠本茂、上田龍三

名古屋市立大学大学院医学研究科

A. 研究背景・目的

非ホジキンリンパ腫症例に対して、化学療法にリツキシマブを追加した治療法が実施された症例のうち、HBV の再活性化 (HBV DNA 陽転化) が認められた症例は保存血漿 (血清) を用いてウイルスの各種遺伝子定量・解析・変異の有無等を検討し、HBV 再活性化との関係を明らかにする。

B. 研究方法

同意が得られた症例に対してリツキシマブを含む化学療法を施行し、施行前

(1 ポイント)、施行中 (2 ポイント；可能な限り)、施行後 (治療終了時 1 ポイント＋終了後 12 ポイント) の各ポイントで血漿 7mL を採取し、匿名化後保存しておき、HBV 再活性化が認められた症例を主体に、以下の項目を検討する。比較対照として、HBV 再活性がみられていない症例に関しても可能な限り、高感度 HBV DNA 定量を行う。HBV 遺伝子配列を決定する。

- 高感度 real-time detection PCR を用いて HBV-DNA 定量を経時的に行う (治療前～治療終了後)
- 再活性化あるいは輸血後肝炎かをシーケンス解析
- 肝炎発症 (特に、重症化) に寄与す



## る遺伝子変異の同定

### (倫理面への配慮)

患者血清については書面上で同意書を取得している。

### C. 研究結果 (期待される結果)

- 1) 高感度 real-time detection PCR により、治療前の Occult HBV 感染の存在やより早期に HBV 再活性化の同定が可能となり、早期抗ウイルス療法の介入により予後の改善が期待できる。
- 2) 治療前後の HBV 遺伝子配列を比較することにより、HBV 再活性化の様式が明確となる。再活性化あるいは輸血後肝炎の診断が可能となる。
- 3) 肝炎発症 (特に、重症化) に寄与する遺伝子変異の同定することにより、予後予測が可能となる。

### D. 結論

今回の研究課題であるリツキシマブプラステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策として、HBV-DNA モニタリングのみならず、HBV 遺伝子解析を行うことにより、HBV 再活性化に伴う劇症化及び死亡率の高さの要因が明らかになるかもしれない。

### E. 健康危険情報

特になし。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka

Y, Mizokami M, Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers. *Hepatol Res.* 2008; in press. 19054150.

Kurbanov F, Tanaka Y, Kramvis A, Simmonds P, Mizokami M. When should "I" consider a new hepatitis B virus genotype? *J Virol.* 2008; 82(16):8241-2.

Khan A, Tanaka Y, Saito H, Ebinuma H, Sekiguchi H, Iwama H, Wakabayashi G, Kamiya T, Kurbanov F, Elkady A, Mizokami M. Transmission of Hepatitis B virus (HBV) Genotypes among Japanese Immigrants and Natives in Bolivia. *Virus Res.* 2008; 132(1-2):174-80.

Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, Oynsuren T, Mizokami M. Virological and clinical implication of core promoter C1752/V1753 and T1764/G1766 mutations in hepatitis B virus genotype D infection in Mongolia. *J Gasrotol Hepatol.* 2008; 23(3):474-81.

Khan A, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sugiyama M, Dustov A, Mizokami M. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C

and delta hepatitis viruses in Tajikistan. J Med Virol. 2008; 80(2):268-76.

## 2. その他の発表

Sugauchi F, Tanaka Y, Sakamoto T, Kusakabe A, Matsuura K, Nojiri S, Joh T, **Mizokami M**. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 31 - November 4, 2008. San Francisco.

Viral genotyping/sequencingの臨床.

B型・C型肝炎ウイルス

genotyping/sequencingの臨床的意義. 田中靖人, **溝上雅史**.

第12回日本肝臓学会大会. 平成20年10月1-2日. 2008.

姜貞憲, 矢根 圭, 松居剛志, 田中靖人, **溝上雅史**. ワークショップ2: B型肝炎ウイルスの治療. HBV再活性化症例における血中HBV markerの経時的検討. 第44回日本肝臓学会総会. 平成20年6月5-6日. 愛媛.

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事）  
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化  
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究  
(症例登録)

研究分担者 小椋 美知則 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科部長

研究要旨

HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群の未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブとステロイドを併用した全身化学療法後の、B 型肝炎ウイルス再活性化についての HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究

A. 研究目的

HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群の未治療 CD20 陽性 B 細胞非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブとステロイドを併用した全身化学療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策法を検討する。

B. 研究方法

- ・適格条件をすべて満たし、文書による同意を得た症例をデータセンターへ登録。
- ・治療前 HBV-DNA 陰性であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療開始。
- ・月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年までプロスペクティブにモニタリングする。
- ・HBV 再活性化（HBV-DNA 陽性化）が認められた場合には、慢性 B 型肝炎として治療介入を行う

<倫理面への配慮>

施設 IRB で審査・承認後、患者に詳細な説明・同意を実施。

C. 研究結果

症例登録中である。

D. 考察

症例登録は順調であり、今後症例登録を継続する。

E. 結論

症例登録を継続し、研究を継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Oki Y, **Ogura M**, et al. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2008 Jan;99 (1):179-84.
- (2) **Ogura M**. Recent therapeutic progress in diffuse large non-Hodgkin lymphoma: focusing on diffuse large B-cell lymphoma and follicular Lymphoma. *Rinsho Ketsueki.* 2008 Oct;49 (10): 1434-50
- (3) Tobinai K, Watanabe T, **Ogura M**, et al; Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory Indolent lymphoma.

Cancer Sci. 2009 Jan;100(1):158-64.

2. 学会発表

小椋美知則ら；再発・難治性indolent  
B-NHLに対する経口フルダラビンと  
リツキシマブ併用の多施設共同臨床第 II 相  
試験。日本血液学会総会 2008 年 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化  
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究  
(症例登録)

研究分担者 木下朝博 名古屋大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

**研究要旨：** リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療における HBV 再活性化肝炎に対する標準的対策法を確立するために、HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群（HBc /HBs 抗体陽性）の未治療 B 細胞リンパ腫患者を対象として、HBV-DNA モニタリングに基づく preemptive therapy の有用性を検証する多施設共同前方視的研究を立案して開始した。また、HBV 再活性化や劇症肝炎に関与するリスク因子を同定することを目的とする付随研究を立案して開始した。

本分担研究者はプロトコール検討委員として研究計画立案に貢献した。2009 年 2 月 13 日現在、試験参加予定 53 施設中 43 施設で IRB 承認され、登録症例数は 39 例である。名古屋大学医学部附属病院では 2008 年 10 月 20 日に IRB の承認を得た。

#### A. 研究目的

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ＋ステロイド併用全身化学療法を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群（HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性、両者とも陽性を含む）を対象として、HBV 再活性化の頻度を明らかにするとともに、HBV-DNA を早期に検出し抗ウイルス薬を投与する対策法（“preemptive therapy”）を確立するためのデータを集積し、HBV 再活性化肝炎に対する標準的対策法を確立することを目的とする。

また HBV 再活性化や劇症肝炎に関与するウイルス側のリスク因子を同定するために、保存検体を用いた付随研究を行う。付随研究によって、超高感度 real-time detection

PCR 法により微量の HBV-DNA 検出を試み、早期診断の臨床的有用性を検証する。また HBV 再活性化した症例に関しては、HBV-DNA の遺伝子配列を決定することで、輸血後肝炎との鑑別のみならず、再活性化ハイリスク群および劇症化に寄与する遺伝子型や遺伝子変異を同定する。

#### B. 研究方法

##### 【対象】

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ＋ステロイド併用全身化学療法（R-CHOP、R-COP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか）を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化のハイリスク群（HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性）患者を対象とする。

## 【方法】

- 1) 適格条件をすべて満たし、文書による同意を得た症例をデータセンターへ登録する。
- 2) 治療前 HBV-DNA 陰性であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療を開始する。
- 3) 月1回の頻度でHBV-DNA 定量検査を行い、登録後1.5年までプロスペクティブにモニタリングする。ただし、HBV-DNA 定量検査は本研究対象では保険適応外であるため、研究費負担にて行う。外注検査会社(検体搬送、検査測定、結果送付を一括してSRL社に委託)に連結可能匿名化された検体として送付し、測定する。
- 4) HBV 再活性化 (HBV-DNA 陽性化) が認められた場合には、慢性B型肝炎として治療介入を行う(平成18年度厚生労働省B型肝炎慢性肝炎の治療ガイドラインに基づいて、エンテカピルの使用を推奨する)。
- 5) 本試験の primary endpoint はHBV 再活性化割合とする。発症割合の点推定幅をより正確に示すことができる症例数を算出する。HBV 再活性化割合の仮の点推定値を5%とした場合、区間推定幅が点推定値の $\pm 2.5\%$ とすると、292例が必要となる。脱落例などを10%見込むとすると、321例が必要となる。以上より目標症例数321例、登録期間2年間、HBV-DNA モニタリング期間として登録後1.5年間、追跡期間は1年間(登録後1.5年目から2.5年目まで)とする。総試験実施期間は2008年8月~2013年1月の4.5年間、登録期間は2008年8月~2010年7月の2年間、追跡期間は2013年1月までを予定している。
- 6) 保存検体による付随研究: 本臨床試験に登録され、文書による同意を得た症例において保存血漿を得る。HBV-DNA モニタリングと同様に連結可能匿名化された検体として外注検査会社に各施設より送付されたのち、名古屋市立大学で一括保管し、以下の解析を行う。
  - a) 超高感度 real-time PCR 法を用い、治療

経過中のHBV-DNA 定量を行う。

- b) HBV 再活性化の有無で2群に分けて、HBV 関連マーカーや治療法による違いなど再活性化のリスクファクターを検討し、ハイリスク群の細分類を行う。
- c) 再活性化あるいは新規感染(輸血後肝炎など)を鑑別する目的で、HBVの分子進化学的解析を行う。
- d) HBVのコアプロモーターや precore 領域など劇症肝炎に寄与する遺伝子変異解析を行い、劇症化に寄与するHBV遺伝子型や遺伝子変異を同定する。

## C. 研究結果

本分担研究者はプロトコール検討委員として本研究計画の立案に貢献した。我が国における主要なリンパ腫研究施設の参画を募り、53施設の参加を得た。平成20年8月にスタートアップミーティングを行い、各施設のIRB承認手続きを進めた。名古屋大学附属病院では2008年10月20日にIRBの承認を得た。2009年2月13日現在、試験参加予定53施設中43施設でIRB承認され、39例が症例登録された。

## D. 考察

本研究が対象とする、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法による治療を行うB細胞性非ホジキンリンパ腫は悪性リンパ腫全体の約70%を占め、そのうちの20-25%がHBs抗原陰性ハイリスク群に相当し、従来のHBs抗原陽性例の10倍以上の症例数が存在することになる。現在、それらハイリスク群のHBV再活性化への対策法が確立されていないことから、血液内科および肝臓内科専門医による共同研究の必要性が求められてきた。

本研究で対象とするHBs抗原陰性例における化学療法後のHBV再活性化のデータは限られており、その対策方法は確立されていない。肝炎に先行するHBV-DNAを検出することの重要性は認識されつつあるが、HBV-DNA モニタ

リングの頻度および期間についてのデータは不十分である。

本研究は世界で初めてのHBV-DNAモニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究となる。HBs抗原陰性ハイリスク群の悪性リンパ腫に対するHBV再活性化の対策方法は確立されておらず、本研究を通してHBV-DNAモニタリングによる標準的対策法が確立できれば、世界に発信できる極めて重要な臨床研究となりうる。

本研究においては、本邦を代表する複数の血液内科医および肝臓内科医が共同でプロトコール検討委員会を立ち上げ、研究計画を立案し、最新の基礎および臨床研究のエビデンスを取り入れた研究デザインとした。

本研究によってHBV-DNAモニタリングによるHBV再活性化対策が確立できれば、肝炎・肝障害による入院、劇症肝炎による死亡、リンパ腫治療中止による再発・再燃を最小化することができる。また、従来のHBs抗原陽性ハイリスク群(約1.5%)の10倍以上存在するHBs抗原陰性ハイリスク群(20-25%)を対象とすることから、抗ウイルス薬予防投与による対策と比較して、ウイルス耐性化や医療経済への負担を軽減できる。

さらにHBV再活性化の問題は、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法だけでなく、長期の免疫抑制を要する自己免疫疾患例や臓器移植の領域においても問題となっており、本研究における対策は“モデルケース”となることが期待できる。

#### E. 結論

リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療におけるHBV再活性化肝炎に対する標準的対策法を確立するために、HBs抗原陰性HBV再活性化ハイリスク群(HBc/IBs抗体陽性)の未治療B細胞リンパ腫患者を対象として、HBV-DNAモニタリングに基づくpreemptive therapyの有用性を検証する多施設共同前方視的研究を立案して開始した。

また、HBV再活性化や劇症肝炎に關与するリスク因子を同定することを目的とする付随研究を立案して開始した。

本分担研究者はプロトコール検討委員として研究計画立案に貢献した。2009年2月13日現在、試験参加予定53施設中43施設でIRB承認され、登録症例数は39例である。名古屋大学医学部附属病院では2008年10月20日にIRBの承認を得た。

今後も試験の安全性に留意しつつ積極的に症例集積を進め本試験の完遂に貢献していく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

- ①□ Junji Hiraga., Kinoshita, T., et al., Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. Blood, in press.
- ②□ Asano, N., Kinoshita, T., et al., Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. Blood, in press.
- ③□ Xu, J., Kinoshita, T., et al., Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2008; 140:394-401.

- ④□ Shimoyama, Y., Kinoshita, T., et al., Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci.* 2008; 99:1085-91.
- ⑤□ Shimada, K., Kinoshita, T., et al., Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol.* 2008; 26:3189-95.
- ⑥□ Shimada, K., Kinoshita, T., et al., Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol.* 2008; 88:149-53.
- ⑦□ Shimada, K., Kinoshita, T., et al., Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2008; 48:25-8.

和文

- ① 木下朝博, 直江知樹 癌薬物療法学—基礎・臨床のアップデート— XI. 各臓器がんに対する薬物療法 リンパ増殖性疾患 非ホジキンリンパ腫 日本臨床 67 巻増刊号1: 771-777, 2009
- ② 島田和之, 木下朝博 Intravascular large B-cell lymphoma治療におけるリツキシマブの役割. 血液・腫瘍科 57; 5; 556-561; 2008
- ③ 富田章裕, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹 【造血管腫瘍とエビジェネティクス】抗体療法の薬剤耐性に関わるエ

ビジェネティック機構. 血液フロンティア 18; 11; 1741-1748; 2008

- ④ 木下朝博 【造血管腫瘍とエビジェネティクス】エビジェネティクス 造血管腫瘍の病態、診断から治療へ. 血液フロンティア 18; 11; 1689-1691; 2008
- ⑤ 木下朝博 限局期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療 現在の標準治療と今後の課題. 血液・腫瘍科 57; 4; ; 441-447; 2008
- ⑥ 木下朝博, 序—エビジェネティクス—造血管腫瘍の病態、診断から治療へ 血液フロンティア 18; 17-19; 2008
- ⑦ 富田章裕, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹 抗体療法の薬剤耐性に関わるエビジェネティック機構. 血液フロンティア 18; 69-76; 2008
- ⑧ 富田章裕, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹 リツキシマブ使用後のCD20 陰性転化. 血液・腫瘍科 56; 4; 466-471; 2008
- ⑨ 富田章裕, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹 【悪性リンパ腫診療update in 2008 最新のエビデンスに基づく診断と治療】B細胞リンパ腫におけるrituximab耐性化の機序とその克服 内科 102; 2; 345-350; 2008

2. 学会発表

海外

- ① T. Watanab, T. Kinoshita, K. Itoh, K. Yoshimura, H. Kaba, M. Ogura, Y. Kagamai, M. Yamaguchi, M. Kurosawa, K. Tsukasaki, M. Kasai, K. Tobinai, K. Mukai, S. Nakamura, K. Ohshima, T. Hotta, M. Shimoyama, A New prognostic model for peripheral T/NK-CELL lymphomas (PTCLS) from prospective multicenter clinical trials. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2008



- ② M. Ponzoni, A. J. Ferreri, E. Campo, G. P. Dojnini, F. Facchetti, T. Kinoshita, L. Mazzucchelli, T. Yoshino, T. Murase, M. Seto, K. Shimada, S. A. Pileri, C. Doglioni, E. Zucca, F. Cavalli, S. Nakamura, Intravascular large B-CELL lymphoma (IVLBCL): International consensus on diagnostic and therapeutic issues. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2008
- ③ K. Matsue, K. Shimada, K. Yamamoto, T. Murase, N. Ichikawa, M. Okamoto, N. Niitsu, H. Kosugi, N. Tsakamoto, H. Miwa, H. Asaoku, A. Kikuchi, M. Matsumoto, Y. Saburi, Y. Masaki, M. Kashimura, T. Yoshida, M. Yamaguchi, S. Nakamura, T. Naoe, T. Kinoshita. A retrospective analysis of rituximab-containing chemotherapies for intravascular B-CELL lymphoma. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2008
- ④ K. Itoh, T. Lgarashi, M. Ogura, Y. Morishima, T. Hotta, T. Kinoshita, Y. Ohashi, T. Watanabe, K. Tobinai. Randomised phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab(R) plus CHOP (R-CHOP) in untreated indolent B-NHL: 7-year follow-up results. American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2008
- ⑤ S. Sugimoto, A. Tomita, K. Shimata, J. Hiraga, H. Kiyoi, T. Kinoshita, T. Naoe. Relationship Between Post-Translational Modification of CD20 Protein and the Responsiveness to Rituximab Treatment. American Society of Hematology, San Francisco, 2008
- 日本
- ① 木下朝博, 島田和之: 血管内大細胞型 B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ治療 (Treatment of intravascular large B-cell lymphoma in rituximab era)。第 67 回日本癌学会総会, 名古屋 2008
- ② 富田章裕, 杉本匠, 島田和之, 平賀潤二, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹: リツキシマブ治療抵抗症例における CD20 蛋白発現様式の意義 (Significance of CD20 protein expression pattern in rituximab-resistant B-cell lymphoma cells)。第 67 回日本癌学会総会, 名古屋 2008
- ③ 富田章裕, 杉本匠, 島田和之, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹: リツキシマブ治療抵抗症例における CD20 抗原発現と耐性機序の解析。第 70 回日本血液学会総会, 京都 2008
- ④ 張高明, 伊藤國明, 渡辺隆, 吉村健一, 木下朝博, 小椋美知則, 平野正美, 麻奥英毅, 黒澤光俊, 岡元るみ子, 大間知謙, 森内幸美, 笠井正晴, 大西一功, 高山信之, 森島泰雄, 飛内賢正, 加幡晴美, 山本精一郎, 福田治彦, 菊池昌弘, 吉野正, 松野吉宏, 堀田知光, 下山正徳: JCOG臨床試験登録症例の病理中央診断に基づく Hodgkin Lymphoma の予後解析 (JCOG0108A)。第 70 回日本血液学会総会, 京都 2008
- ⑤ 森島泰雄, 小椋美知則, 渡辺隆, 伊藤國明, 五十嵐忠彦, 堀田知光, 木下朝博, 大橋靖雄, 飛内賢正: 未

- 治療進行期低悪性度B-NHLに対するR-CHOP療法のランダム化第II相試験 7年追跡結果。第70回日本血液学会総会，京都 2008
- ⑥ 塚崎邦弘， 渡辺隆， 吉村健一， **木下朝博**， 鏡味良豊， 伊藤国明， 小椋美知則， 加幡晴美， 山口素子， 黒澤光俊， 笠井正晴， 飛内賢正， 鈴木孝世， 薄井紀子， 正木康史， 末岡榮三郎， 張高明， 永井宏和， 安藤潔， 大西一功， 畑裕之， 吉田功， 松田信， 前田嘉治， 向井清， 中村栄男， 大島孝一， 堀田知光， 下山正徳：多施設共同臨床試験併合解析による末梢T/NK細胞リンパ腫の新たな予後予測モデル(JCOG0108A)。第70回日本血液学会総会， 京都 2008
- ⑦ 島田和之， 末永孝生， 山本一仁， 村瀬卓平， 市川直明， 岡本昌隆， 新津望， 小杉浩史， 塚本憲史， 三輪啓志， 麻奥英毅， 菊地我子， 松本守生， 田村和夫， 佐分利能生， 正木康史， 柏村眞， 吉田喬， 山口素子， 中村栄男， 直江知樹， **木下朝博**：血管内大細胞型B細胞リンパ腫に対するrituximab併用化学療法の有用性に関する検討。第70回日本血液学会総， 京都 2008
- ⑩ 島田和之， 小杉浩史， 島田聡子， 成松宏人， 小山賀継， 鈴木伸明， 弓削征章， 岩田洋介， 中村栄男， 直江知樹， **木下朝博**：FDG-PETによる血管内大細胞型B細胞性リンパ腫における臓器浸潤の評価。第48回日本リンパ網内系学会総会， 札幌 2008
- ⑪ 杉本匠， 富田章裕， 平賀潤二， 島田和之， **木下朝博**， 直江知樹：リツキシマブ治療抵抗症例におけるCD20抗原発現の解析。第48回日本リンパ網内系学会総会。札幌 2008
- ⑫ **木下朝博**， 島田和之：新しいWHO悪性リンパ腫分類と今後の展開 WHO悪性リンパ腫分類第4版のB細胞リンパ腫。第48回日本リンパ網内系学会総会， 札幌 2008
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

「リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化  
への対策に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究  
(データ集積と統計解析)

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 准教授

研究要旨

リツキシマブとステロイドを抗がん剤に併用した化学療法は、現在では B 細胞リンパ腫の標準的な治療となっているが、一部で B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が起きることが明らかとなった。一般人口に占める HBV の保有率は国によって異なり、日本のデータは日本でしか検討できない。HBV 再活性化の実態を探る目的で本研究班では、「HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究」を実施中である。化学療法開始後 1.5 年間にわたり 4 週毎に HBV-DNA を検索して HBV 再活性化をモニタしている。2009 年 2 月 19 日現在までに 41 例の登録があった。試験の進捗を管理する上で、採血スケジュールの確認 9 件をはじめとする案件があったが、臨床試験は問題なく進行している。

A. 研究目的

悪性腫瘍に対する化学療法では、患者の免疫能を種々の程度に抑制することが避けられない。従来の抗がん剤による治療の場合には、この免疫能の抑制は末梢血中の白血球の減少度合いにほぼ比例しており、白血球数もしくは好中球数に留意していればよかった。また、それに起因する感染症も、細菌感染症が主体であった。

近年の分子標的療法の進歩に伴って、悪性腫瘍に対する化学療法剤も変化を遂げ、B 細胞リンパ腫の治療は CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが標準的に使用されるようになってきた。リツキシマブは B 細胞を選択的に抑制するため、従来の抗腫瘍薬剤とは異なり、白血球や好中球の減少はないが免疫抑制効果を及ぼすことが知られている。

このような状況下で、B 細胞リンパ腫の治療で最近問題になってきたのが、リツキシマブ＋ステロイド併用治療中の B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化である。HBc 抗体もしくは HBs 抗体が陽性の患者の中には、HBs 抗原が陰性であっても微量のウイルスが肝細胞内に潜んでおり、リツキシマブ＋ステロイド併用治療により B 型肝炎が顕性化し肝障害

を呈する例があることが明らかになってきた。この肝障害はしばしば重症化し、治癒率が向上した B 細胞リンパ腫の治療にあたっては大きな課題となっている。B 型肝炎ウイルスの浸淫率は国によって異なり、欧米では低いが東南アジア各国では高い。我が国ではこのほぼ中間に位置し、HBs 抗原陽性の患者は少ないが HBs 抗体陽性の患者は相対的に多い。このような患者における肝炎ウイルスの再活性化状況がリツキシマブ＋ステロイド併用治療によりどうなるかは、我が国固有の課題である。本研究の目的は、こういった HBs 抗原陰性抗体陽性ハイリスク群の B 細胞リンパ腫に対し、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法治療中の HBV 再活性化の程度を明らかにすることである。また、HBV-DNA を早期に検出し抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立するためのデータを集積することである。

研究分担者の研究課題は、これを達成するための「HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究」において、データ集積体制を確立し、これを実施・運用し、最終的な統計解析を行うことである。

## B. 研究方法

臨床試験の登録受付・データ収集・進行管理は、NPO 法人血液疾患臨床研究サポートセンター (C-SHOT) がデータセンターとして行うこととした。適格症例があった場合、登録票をデータセンターが受け付け、登録確認通知を返信するとともに、症例登録番号を付与する。登録施設は、この症例登録番号を検査伝票に記入して検査会社に提出するシステムにすることで、未登録例の検体が提出されるのを防ぐことにした。同時にデータセンターからは各施設に必要な調査票(CRF)が送付される。施設は 4 週毎に HBV-DNA 検索検体を提出するが、その結果は施設とともにデータセンターにも送致される。結果が 6 週経ってもデータセンターに届かない場合は、検体の提出がなされなかったと見なして施設に警告を発する、というシステムで定期的な検体提出とモニタリングを可能とすることにした。

このようなモニタリングを一人の患者につき 1.5 年続けることとした。また、データセンターでは治療中の CRF の提出管理も行い、CRF が届かない場合は適切なタイミングで施設に督促することとした。

## C. 研究結果

### 1. 登録の運用

2009 年 2 月 19 日時点で、参加表明した 53 施設中 43 施設で倫理審査承認された。症例登録は目標 321 例のところ、41 症例まで登録が進んでいる。月間 5-8 例の登録があり、目標をやや下回るペースではあるが、おおむね順調に症例登録が進んでいると考えられる。

### 2. 登録進捗管理

試験の登録進捗管理に関して、試験継続の可否に影響するような重大な問題は起きていない。データセンターとしては、以下の点に関し、施設との連絡調整を行った。(2009 年 2 月 19 日時点)

- ・ モニタリング採血結果の未着による施設へのスケジュール確認・・・9 件
- ・ モニタリング採血の間隔が早すぎる(本来、4 週であるべきところが 3 週になっている)・・・1 件
- ・ 登録時期が治療開始まで間隔が空きすぎ

- ・ ・・・1 件
- ・ 採血伝票の間違い・・・1 件
- ・ 患者番号間違い・・・1 件
- ・ 採血スピッツの手配・・・2 件
- ・ HBV-DNA のグレーゾーンレベルへの上昇・・・5 件
- ・ HBV 再活性化・・・2 件

## D. 考察

B 細胞リンパ腫の治療中に HBV の再活性化がどの程度起きるか、という本臨床研究の目的は、非常に興味深いテーマである。しかしながら、それが正確にどれくらいであるかを探索するには、①前向き試験での検討であること、②正しい採血スケジュールで検討されていること、の 2 点が重要であり、結果の質に重大な影響がある。

本臨床研究での分担研究者・データセンターの役割は、その制度設計と維持管理であり、現在のところ適切な進捗管理ができていると考える。結果に記した点は、このような進捗管理制度なしには調整し得なかった点であり、質の高い臨床研究にはデータセンターが不可欠であることを物語っている。

## E. 結論

「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究 ～HBV-DNA モニタリング～」の臨床研究は、これまでのところ順調かつ問題なく推移している。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Inamoto Y., **Suzuki R.**, Kuwatsuka Y., Yasuda T., Takahashi T., Tsujimura A., Sugimoto K., Oba T., Terakura S., Atsuta Y., Murata M., Ito M., Kodera Y. and Miyamura K.: Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (1): 43-49, 2008
- (2) Nomura Y., Karube K., **Suzuki R.**, Ying G., Takeshita M., Hirose S., Nakamura S., Yoshino T., Kikuchi M. and Ohshima K.: