

200933044A

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

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

(H20-肝炎-若手-014)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠本茂

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

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（名古屋市立大学 楠本茂）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (1)

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～プロトコール概要・・・・・・・・ (6)

同臨床研究（C-SHOT0802）の症例登録状況および参加施設・・・・・・・・・・・・・・・・ (15)

II. 分担研究報告書

HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究の統括
（名古屋市立大学 上田龍三）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (19)

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ける検体及び付帯情報の収集・ウイルス側病態促進因子の解明・肝炎ウイルス統合データベースの構築・研究総括
（国立国際医療センター 溝上雅史）・・・・・・・・・・・・・・・・ (23)

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ける症例登録
（名古屋第二赤十字病院 小椋美知則）・・・・・・・・・・・・・・・・ (25)

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ける症例登録
（名古屋大学 木下朝博）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (27)

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けるデータ集積および統計解析（名古屋大学 鈴木律朗）・・・・・・・・・・・・・・・・ (32)

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ける症例登録
（滋賀県立成人病センター 鈴木孝世）・・・・・・・・・・・・・・・・ (37)

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ける症例登録
（国立がんセンター中央病院 渡辺隆）・・・・・・・・・・・・・・・・ (40)

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ける検体及び付帯情報の収集・肝炎ウイルス遺伝子解析（名古屋市立大学 田中靖人）・・・・・・・・ (41)

III. 研究成果の刊行一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (43)

IV. 研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (53)

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事）
総括研究報告書（平成 21 年度）

「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

研究代表者 楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

研究要旨

平成 21 年度（3 年計画の 2 年目）の研究成果としては、『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～』の実施計画書に基づき、症例登録（平成 20 年 8 月 11 日より開始）を行った。

平成 22 年 2 月 28 日時点（約 1 年 6 ヶ月経過）で、参加予定 53 施設中 52 施設で IRB 承認を得て、合計 147 例の症例登録を得ている。また、これまでに 10 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 HBV-DNA の上昇を検出し、抗ウイルス薬による preemptive therapy が開始されている。その他、HBV-DNA 定量検査の確実な測定を含めて、比較的順調に臨床試験は進捗している。

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
溝上雅史	国立国際医療センター国府台病院 肝炎免疫センター長
小椋美知則	名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内 科部長
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
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
鈴木孝世	滋賀県立成人病センター副院長 兼血液・腫瘍科部長
渡辺隆	国立がんセンター中央病院 特殊病 棟部医長
田中靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科病 態医科学 教授

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 型肝炎慢性肝炎の治療ガイドラインに基づき、エンテカビ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

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 1-Kaplan-Meier (1-KM)法による 2 年後の点推定値を 5%とした場合、区間推定幅が点推定値の ±2.5%とすると、

292 例が必要となる。

不適格例などを 10%見込むとすると、321 例が必要となる。

$$N = \frac{[Z_{\alpha}^2 \times p \times (1-p)]}{Pw^2}$$

p: Event 発生率

Z α : 1.96

Pw: 95%信頼区間の幅

<倫理面への配慮>

(1) 多施設共同前方視的臨床研究 (HBV-DNA モニタリング) および保存血漿 (一部血清) による後方視的研究とともに、各施設における倫理審査委員会にて承認を受けるものとする。

(2) あらかじめ文書による同意を得た症例において保存血漿 (一部血清) を得ることとし、HBV-DNA 定量検査は、連結可能匿名化された検体として外注検査会社にて施行され、保存検体については名古屋市立大学で一括保管、解析を行う。

(3) また、新たな研究利用を行う際には、その都度研究計画書を作成し、審査承認を得てから行うこととする。

C. 研究結果

(1) 多施設共同前方視的臨床研究の実施計画書作成および試験開始

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。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 (別紙添付：同審査結果通知書)。平成 20 年 8 月 9 日に同臨床試験スタートアップミーティングを開催し、平成 20 年 8 月 11 日より症例登録を開始した。また、本臨床研究は UMIN000001299 として登録、公開しており、C-SHOT データセンターホームページにおいても試験概要を公開している (<http://www.c-shot.or.jp/study/0802/outline/>)。

(2) 症例登録状況 (147 例：試験開始 1 年 6 カ月

時点)

平成 20 年 8 月 11 日より症例登録を開始し、平成 22 年 2 月 28 日時点 (1 年 6 カ月経過) で、147 例の症例登録を得ている。(目標症例数は 321 例、IRB 承認施設は 52 施設)

症例集積ペースは月間 2-12 例 (別紙参照) で、試験開始 1 年 6 カ月時点での症例集積ペースとして、概ね順調であると考えている。

(3) HBV 再活性化例の臨床経過および関連する因子の検討

平成 22 年 2 月 28 日時点で、症例登録 147 例中 10 例 (6.8%) で HBV 再活性化を認め、全例で肝炎・肝障害を認めない時点で抗ウイルス薬の投与を開始している。また、HBV 再活性化 4 例の保存検体を用い、治療前 HBc 抗体、HBs 抗体および再活性化時の HBV-DNA、genotype および gene mutation を評価し、平成 21 年度班会議 (平成 21 年 6 月 13 日) および JDDW2009 シンポジウム (平成 21 年 10 月 14 日) にて発表した (田中班員報告書参照)。

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、血液内科医および肝臓内科医が合同で行うべき、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、1 年 6 か月が経過した。

(2) 平成 20 年 8 月 11 日の症例登録開始より平成 22 年 2 月 28 日まで約 1 年 6 カ月間の症例登録数は 147 例 (月間 2-12 例) と目標をやや下回るペースであるが、概ね順調に症例登録が進んでいると考えられる。

また、登録 147 例中 10 例の再活性化例が確認されているが、いずれも肝障害・肝炎の発症を認めない時点で HBV-DNA の上昇を検出し、抗ウイルス薬開始が可能であった。

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。

(3) 平成 22 年度においては、症例登録ペースをさらに向上させ、目標症例数の達成を目指す。また、多施設共同前方視的研究に登録され、文書による同意を得た症例において保存検体を得て、超高感度 real-time PCR 法や HBV 関連マーカーおよび B 型肝炎の遺伝子解析をおこない、再活性化のリスクファクターを検討し、ハイリスク群の同定を試みる予定である。

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。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

英文

- (1) ○**Kusumoto S**, Tanaka Y. Reply to the letter by Bedognetti et al. "Relevance of HBV/HBcAb screening in lymphoma patients treated in the Rituximab era" Int J Hematol. 2010 Feb 27. [Epub ahead of print]
- (2) ○**Kusumoto S**, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol. 2009; 90(1):13-23.
- (3) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori

F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, **Kusumoto S**, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo. *J Immunol.* 2009; 183(7):4782-91.

- (4) Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H, **Kusumoto S**, Inagaki A, Mori F, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, Ueda R. The Asn505 mutation of the c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-Mpl protein due to strong amino acid polarity. *Blood.* 2009; 114(15):3325-8.
- (5) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, **Kusumoto S**, Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, 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. *Int J Cancer.* 2009; 125(1):212-21.

和文

- (1) **楠本茂**、上田龍三 リツキシマブ治療におけるB型肝炎ウイルスの再活性化 血液・腫瘍科科学評論社 第60巻1号 2010年1月
- (2) **楠本茂**、田中靖人 肝炎ウイルスキャリアへの対策 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第3版 飛内賢正、堀田知光、木下朝博編集 南江堂 2009年12月
- (3) **楠本茂**、田中靖人 悪性リンパ腫：HBs抗原陰性、HBs抗体陽性のB細胞性リンパ腫患者の治療で注意する点は？ EBM 血液疾患の治療 2010-2011 金倉謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編集 中外医学社 2009年10月

2. 学会発表

- (1) **楠本茂**、田中靖人、溝上雅史 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～(C-SHOT 0802) JDDW 2009 シンポジウム

B型肝炎ウイルス再活性化の問題点とその対策：肝S3-8 2009年10月14日 京都

- (2) **楠本茂**、上田龍三 リツキシマブ治療とB型肝炎再活性化：その後の展開 日本リンパ網内系学会モーニングセミナー5 2009年7月11日 淡路
- (3) ○吉田達哉、**楠本茂**、稲垣淳、浅尾優、小椋啓加、森芙美子、伊藤旭、李政樹、石田高司、小松弘和、菅内文中、田中靖人、飯田真介、上田龍三 治療前HBs抗原陰性例においてB型肝炎ウイルス再活性化を認めた多発性骨髄腫の2例。日本骨髄腫研究会 第34回学術総会(新潟) 2009年11月21日
- (4) **楠本茂**、石田高司、尾関一輝、小池史泰、越知則予、坂野章吾、上田龍三 敗血症、肺炎、蜂窩織炎を呈し、治療抵抗性の多剤耐性マルトフィリア感染症に対し顆粒球輸血が有効であった再生不良性貧血の一例 第57回日本輸血・細胞治療学会総会, 2009.
- (5) 小池史泰、坂野章吾、石田高司、越知則予、村瀬幸雄、尾関一輝、溝上雅史、**楠本茂**、小松弘和、上田龍三、神谷忠、柚木久雄 20 プールNAT導入後、初めて輸血後HCV感染を確認された再生不良性貧血の一例(口演) 第57回日本輸血・細胞治療学会総会, 2009.
- (6) Ri M, Iida S, Nakashima T, Miyazaki H, Mori F, Ito A, Inagaki A, **Kusumoto S**, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R. Establishment and characterization of bortezomib-resistant myeloma cell lines: A possible role of mutated proteasome β 5 subunit in preventing the accumulation of unfolded protein, which is otherwise followed by catastrophic endoplasmic reticulum(ER) stress. (Poster Session) Abstract # 3772, 51st. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA.
- (7) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, **Kusumoto S**, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by

autologous human immune cells in NOD/Shi-Scid, IL-2R β ^{null} mice. (Oral Session) Abstract# 726, 51st. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA.

- (8) 李政樹、飯田真介、中嶋孝行、宮崎秀幸、森芙美子、伊藤旭、稲垣淳、**楠本茂**、石田高司、小松弘和、塩津行正、上田龍三. Bortezomib耐性骨髄腫株の樹立と薬剤耐性機序の検討 (口演) 第71回日本血液学会総会、2009年 京都
- (9) 李政樹、飯田真介、中嶋孝行、宮崎秀幸、森芙美子、伊藤旭、**楠本茂**、石田高司、小松弘和、上田龍三. Bortezomib耐性骨髄腫株の樹立と薬剤耐性機序の検討 (口演) 68回 日本癌学会学術総会 2009年 横浜
- (10) 稲垣淳、**楠本茂**、稲垣宏、浅尾優、小椋啓加、吉田達哉、森芙美子、伊藤旭、李政樹、石田高司、小松弘和、飯田真介、上田 龍三. EBER陽性のALK陰性 Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) の2例 (口演) 第71回日本血液学会総会、2009年 京都
- (11) 伊藤旭、石田 高司、宇都宮與、佐藤文彦、矢野寛樹、稲垣淳、李政樹、鈴木進、滝野寿、森芙美子、**楠本茂**、小松弘和、飯田真介、稲垣宏、上田 龍三. ヒト免疫担当細胞移入 NOD/Shi-scid, IL-2R β null (NOG) マウスを用いた抗体療法評価システムの確立 (PL1, プレナリーオーラルセッション 口演) 第71回日本血液学会総会、2009年 京都
- (12) 森芙美子、石田高司、伊藤旭、佐藤文彦、稲垣淳、李政樹、**楠本茂**、小松弘和、飯田真介、稲垣宏、上田 龍三. B-LBLモデルマウスの樹立及び病態解析 (口演) 第71回日本血液学会総会、2009年 京都
- (13) 伊藤 旭、石田 高司、宇都宮 與、佐藤 文彦、森 芙美子、矢野寛樹、李政樹、鈴木進、**楠本茂**、小松弘和、飯田真介、稲垣宏、上田 龍三. ヒト免疫担当細胞移入 NOD/Shi-scid, IL-2R β null (NOG) マウスを用いた抗体療法評価システムの確立 (口演) 68回 日本癌学会学術総会 2009年 横浜
- (14) 鈴木進、石田高司、伊藤 旭、森 芙美子、稲垣淳、李政樹、**楠本茂**、小松弘和、飯田真介、宇

都宮與、上田 龍三 Tax特異的細胞傷害性T細胞(CTL)体外増幅培養法の開発とその臨床応用 (口演) 68回 日本癌学会学術総会 2009年 横浜

- (15) 森芙美子、**楠本茂**、稲垣淳、石田高司、伊藤旭、李政樹、小松弘和、飯田真介、稲垣宏、上田龍三. c-MYC、bcl-2 遺伝子異常を伴い、バーキットリンパ腫様の臨床像を呈した precursor B-cell lymphoblastic lymphoma の一例 第49回日本リンパ網内系学会総会 2009年 兵庫

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

臨床研究課題名

厚生労働科学研究費による肝炎等克服緊急対策研究事業

(H20 - 肝炎 - 若手 - 014)

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～

プロトコール概要

2008 年 5 月 12 日

研究代表者

楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

研究事務局

楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

TEL:052-851-5511

FAX:052-852-0849

E-mail: kusshan@rb3.so-net.ne.jp

0. 臨床試験の概要

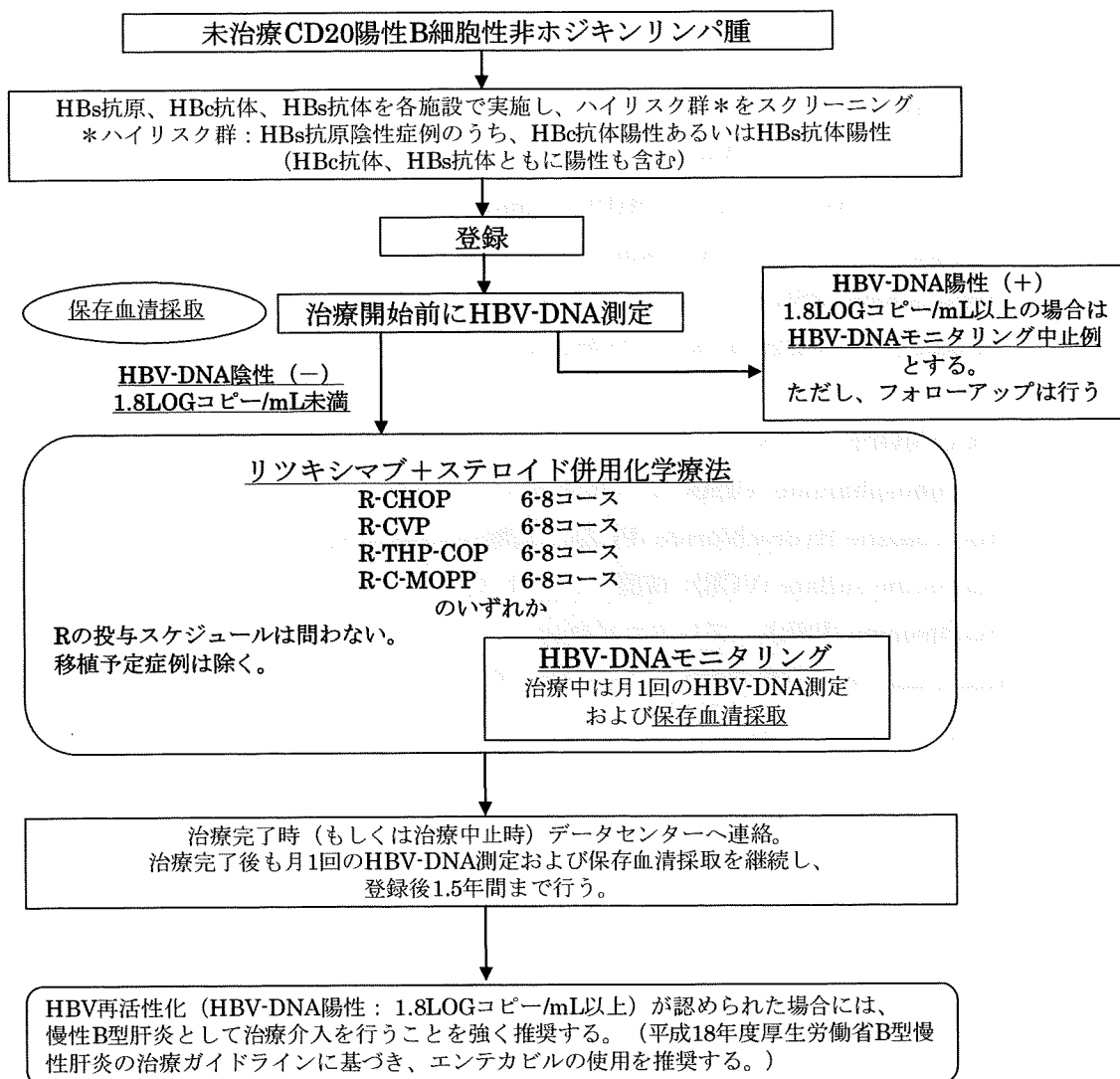
0.1. 目的

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 (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) を対象として、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ことを目的とする。

0.2. 試験デザイン

観察研究 多施設共同臨床研究

0.3. 試験のフローチャート



0.4. 悪性リンパ腫治療薬（市販製剤）

○R-CHOP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

Doxorubicin Hydrochloride (DXR/ADM): 塩酸ドキソルビシン/アドリアマイシン

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-CVP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-THP-COP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

Pirarubicin Hydrochloride (THP): 塩酸ピラルビシン

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-C-MOPP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

Procarbazine Hydrochloride (PCZ): 塩酸プロカルバジン

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

0.5. 試験の対象

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）

適格規準

- ① 生検にて病理組織学的に B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断
- ② 免疫組織化学検査もしくはフローサイトメトリー検査にてリンパ腫細胞の CD20 抗原陽性が確認
- ③ HBs 抗原陰性（-）症例のうち、HBc 抗体陽性（+）もしくは HBs 抗体陽性（+）（HBc 抗体および HBs 抗体両方陽性を含む）
- ④ これまでに全身化学療法歴がない（手術および局所放射線照射の既往は問わない）
- ⑤ リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法を予定している（R-CHOP 6-8 コース、R-CVP 6-8 コース、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか）
（ただし、リツキシマブの投与スケジュールは問わない。）
- ⑥ 年齢 20 歳以上 79 歳以下
- ⑦ PS（ECOG）が 0-2 の症例
- ⑧ 十分な肝・腎・心・肺機能を有する
（心エコーによる左室駆出率計測は登録日前の 12 週以内の最新の値で、それ以外は登録日を含まないで登録日前 14 日以内の最新の値で、以下の全てを満たす。）
 - 1) AST、ALT とともに施設基準値の上限の 5 倍以下
 - 2) 総ビリルビン（T-Bil） $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 3) 血清 Cre $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - 4) PaO₂ $\geq 65\text{mmHg}$ （room air）
 - 5) 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない
 - 6) 心エコーによる左室駆出率 $\geq 50\%$
- ⑨ 本人により本臨床試験について文書による同意が得られている

除外規準

- ① HBV ワクチン接種歴が明らかであり、HBs 抗体のみ陽性（+）

- ② HCV 抗体陽性 (+)
- ③ HIV 抗体陽性 (+)
- ④ 過去に肝硬変であることが肝生検または臨床的に診断されている
- ⑤ 重篤な感染症を合併している (敗血症性ショックなど感染症により著しく全身状態が悪いと判断される場合)
- ⑥ 透析中あるいは透析導入を検討している
- ⑦ 治療を必要とする冠動脈疾患、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- ⑧ 緑内障の既往がある
- ⑨ インスリン治療を有する糖尿病を合併 (経口血糖薬内服中の症例は登録可とする。)
- ⑩ 活動性の重複がんを合併している (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)
- ⑪ 妊娠中・授乳中の女性
- ⑫ 登録時、造血幹細胞移植療法 (自家、同種) を予定している
- ⑬ メジャーランキライザー・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の精神疾患または精神症状合併例で、本試験への参加が困難と判断される
- ⑭ 登録後 1.5 年間に、転居あるいは研究参加施設以外でのフォローアップを希望あるいは予定している (HBV-DNA モニタリングが継続困難と判断される場合)
- ⑮ その他、担当医により本臨床試験への参加が不適切と判断される

0.6. 試験方法 (HBV-DNA モニタリング)

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 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づき、エンテカビルの使用を推奨する。)

HBV-DNA 定量 (PCR 法) [研究費負担 (注 1)]

現時点で慢性 B 型肝炎に保険承認されている HBV-DNA 定量検査のうち、最も感度の良い検査法を用いて HBV-DNA モニタリングを行う。該当するのは SRL 社の測定方法であり、詳細は下記に記す。

- ・ 測定外注検査会社：SRL 社
- ・ 測定方法：TaqMan PCR 法 (real-time PCR 法) にて測定する。測定原理としては、1) 検体中の HBV-DNA の抽出、2) ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による増幅、及び TaqMan プローブとのハイブリダイゼーションによる同時反応、4) 発色による増幅 DNA の定量を行う。
- ・ 基準値：1.8 LOG コピー/mL 未満
- ・ 必要検体量：9mL
- ・ 採取および保存：専用容器 (P3 スピッツ) に採取し、各施設にて遠心分離し、(キャップを開けずに) そのまま凍結保存 (注 2)
- ・ 検体送付：登録番号を付記した専用依頼書とともに凍結保存された検体を SRL 社担当者へ渡す。
- ・ HBV-DNA の結果は外注検査会社 (SRL 社) より各施設および C-SHOT データセンターへ報告される。
- ・ 検体送付から結果到着までの必要日数は 3-5 日間であり、原則として結果報告書は SRL 社担当者により各施設に届けられる。(希望の場合には FAX も可能)

注 1：各施設からの検体搬送、SRL 社における HBV-DNA 定量検査および各施設への結果報告を SRL 社に委託し、研究費負担することとする。

注 2: 当臨床試験参加施設における条件として、上記検体処理が可能であること。
る。凍結保存温度としては-20℃以下とする。

0.7. 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

0.8. 目標症例数

目標症例数：321 例

0.9. 試験実施期間

総試験実施期間：2008 年 8 月～2013 年 1 月 (4.5 年間)
登録期間：2008 年 8 月～2010 年 7 月 (2 年間)
追跡期間：第 1 症例登録日の 1.5 年後～2013 年 1 月

0.10. 付随研究

付随研究専用の説明同意文書を用いる。

HBV-DNA モニタリング中の保存血清（一部血漿）を用いて、下記の検査を行う（登録後 1.5 年間）。

HBV 再活性化が確認された場合には、HBV-DNA 定量検査（研究費負担）測定中の保存血清（一部血漿）を用いて、下記の検査を行う（登録後 2.5 年間）。

- 治療経過中の HBV-DNA 定量（超高感度 real-time detection PCR）
- 治療経過中の HBV 関連マーカー（HBs 抗原定量、HB コア関連抗原定量、HBc 抗体、HBs 抗体）
- HBV 再活性化あるいは輸血後肝炎かを遺伝子配列解析（再活性化症例のみ）
- 劇症肝炎に寄与する B 型肝炎ウイルスの遺伝子変異（再活性化症例のみ）

当付随研究に関する検査は B 型肝炎ウイルスの遺伝子を扱うものであり、ヒト遺伝子を調べることは一切ない。

当付随研究に関する各施設からの検体搬送、検体保存および検体測定に関する費用はすべて研究費負担とし、患者負担は一切生じない。

0.11. 研究組織

本研究は厚生労働科学研究費補助金による肝炎等克服緊急対策研究事業（H20-肝炎-若手-014）の一環として行われる。

研究代表者

楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

研究事務局

楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

TEL:052-851-5511

FAX:052-852-0849

E-mail: kusshan@rb3.so-net.ne.jp

実施計画書作成者

楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

プロトコール検討小委員会

委員長：

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

溝上雅史

名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学 教授

委員：

小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科部長

木下朝博

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

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

鈴木孝世	滋賀県成人病センター副院長・血液内科部長
渡辺隆	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部医長
田中榮司	信州大学大学院医学研究科 消化器内科 教授
田中靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学 准教授
楠本茂	名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 助教

効果安全性評価委員

脇田隆宇	国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長
高本滋	愛知医科大学 医学部 輸血部 教授
松尾恵太郎	愛知県がんセンター研究所疫学予防部 主任研究員

統計解析責任者

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 C-SHOT データセンター (血液疾患臨床研究サポートセンター)
------	---

データセンター

C-SHOT データセンター (NPO 法人 血液疾患臨床研究サポートセンター)

代表者：浜島信之

担当者：倉田美穂、熱田由子、鈴木律朗

〒461-0047 名古屋市東区大幸南 1 丁目 1-20 名古屋大学大幸医療センター

TEL: 052-719-1983

FAX: 052-719-1984

E-mail: support@c-shot.or.jp

ホームページ：http://www.c-shot.or.jp/

外部委託検査業者

株式会社エスアールエル (SRL 社)

代表者：田澤 裕光

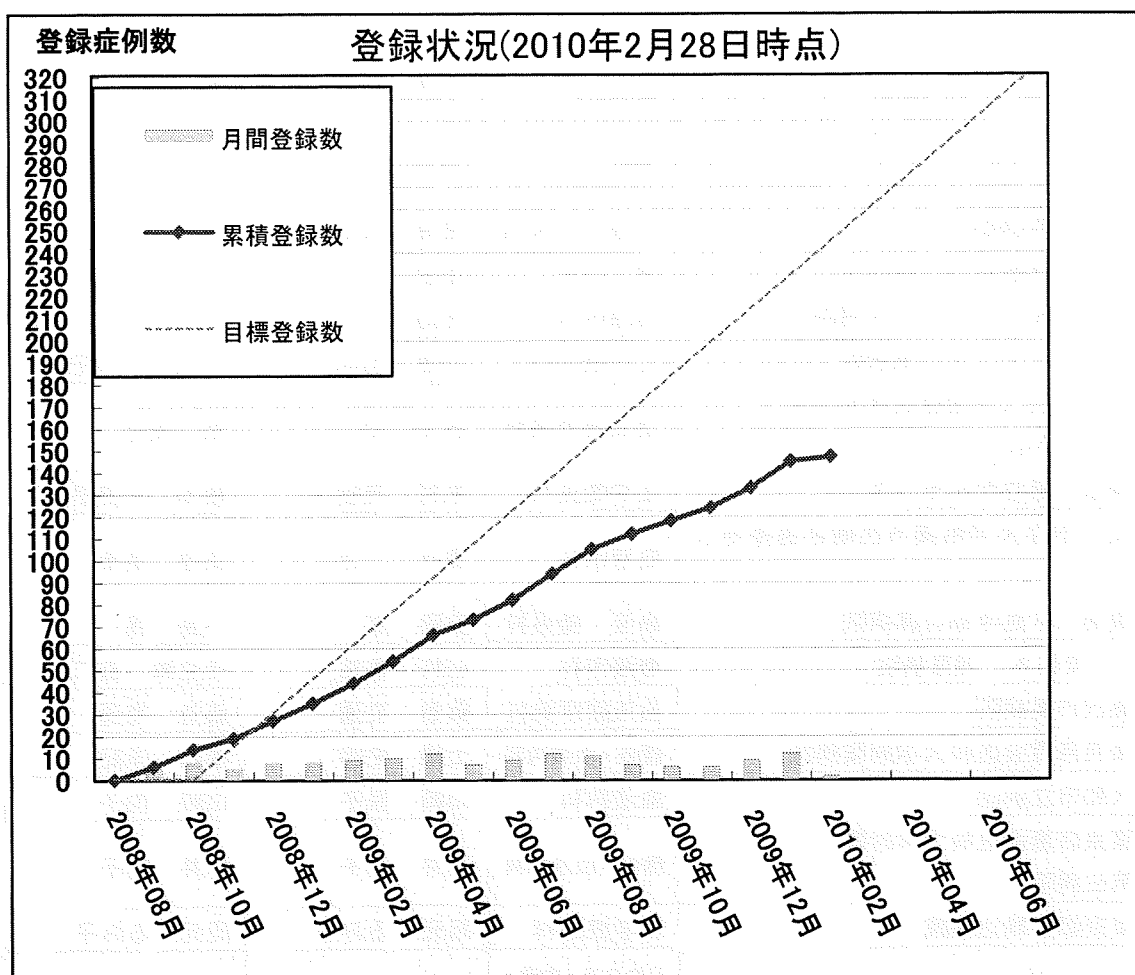
〒190-8567 東京都立川市曙町 2 丁目 41-19

TEL: 042-526-7111

ホームページ：http://www.srl-group.co.jp/

『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～』（C-SHOT0802）

UMIN 試験 ID: 000001299



試験参加施設

医療機関名	科名	研究責任者	コーディネーター
北海道大学病院	血液内科	今村 雅寛	重松 明男
独立行政法人 国立病院機構 北海道がんセンター	血液内科	黒澤 光俊	鈴木 左知子
手稲溪仁会病院	消化器病センター	安藤 精章	姜 貞憲
特定医療法人北楡会 札幌北楡病院	内科	中田 匡信	中田 匡信
東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	大西 康
秋田大学医学部附属病院	第3内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘
国立がんセンター中央病院	血液内科	渡辺 隆	丸山 大
国立がんセンター東病院	化学療法科	伊藤 国明	久保田 靖子
埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター	造血器腫瘍科	新津 望	郡 美佳
神奈川県立がんセンター	化学療法科	本村 茂樹	橋本 千寿子
横浜市立大学附属市民総合医療センター	血液内科	酒井 リカ	桑原 英幸
東海大学医学部付属病院	血液・腫瘍科	安藤 潔	小島 稔
NTT 東日本 関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	伊豆津 宏二
藤沢市民病院	血液膠原病科	藤巻 克通	藤巻 克通
東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	土橋 史明	横山 洋紀
大和市立病院	血液内科	山崎 悦子	山崎 悦子
東京慈恵会医科大学附属 第三病院	腫瘍・血液内科	薄井 紀子	薄井 紀子
東京都立駒込病院	化学療法科	岡元 るみ子	岡元 るみ子
横浜市立大学附属病院	リウマチ・血液・ 感染症内科	藤田 浩之	富田 直人
名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科	小椋 美知則	内田 俊樹
愛知県がんセンター中央病院	血液・細胞療法科	山本 一仁	山本 一仁
豊橋市民病院	血液・腫瘍内科	杉浦 勇	杉浦 勇
大垣市民病院	血液内科	小杉 浩史	小杉 浩史
名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	楠本 茂	稲垣 淳
名古屋第一赤十字病院	血液内科	宮村 耕一	塚本 祥吉
独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	木原 里香
名古屋大学大学院医学系研究科	血液・腫瘍内科学	木下 朝博	島田 和之
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