

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	稲垣 裕一郎
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
名古屋記念病院	血液・化学療法科	片岡 孝江	片岡 孝江
三重大学医学部附属病院	血液内科	山口 素子	山口 素子
愛知医科大学付属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗
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
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
信州大学医学部	内科学第二	田中 榮司	梅村 武司
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
滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍科	鈴木 孝世	内海 孝彦
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
岡山大学病院	血液・腫瘍内科	品川 克至	遠西 大輔
島根大学医学部附属病院	腫瘍センター・血液内科	鈴宮 淳司	高橋 勉
愛媛大学医学部附属病院	第一内科	薬師神 芳洋	渡部 千恵美
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
大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	佐分利 能生
佐賀大学医学部附属病院	血液内科	木村 晋也	福島 伯泰
熊本大学医学部	血液内科	野坂 生郷	野坂 生郷
国立病院機構 熊本医療センター	内科	日高 道弘	日高 道弘
佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美
長崎大学医学部・歯学部附属病院	血液内科	塚崎 邦弘	福島 卓也
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
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
鹿児島大学病院	血液・膠原病内科	魚住 公治	鈴木 紳介

IRB承認 合計 52 施設  
(2010年2月28日現在)

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 147 例中 10 例において HBV 再活性化が確認されているが、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が開始可能であった。以上より、本臨床試験は比較的順調に進捗していると判断する。

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

#### C. 研究結果

(1) 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。

(2) HBV-DNA モニタリングの安全性・有効性

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。

#### 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。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、安全かつ確実に臨床研究が実施されている。

(2) 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、2008 年 8 月～2010 年 7 月までが当初の登録期間であるが、今後予定されている中間解析 (2010 年 5 月予定) の結果をプロトコール小委員会および効果・安全性評価委員会にて協議し、登録期間の延長について検討する予定である。

#### 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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, **Ueda R**. 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 Feb 22. [Epub ahead of print]
- (2) Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, **Ueda R**. Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as a Novel Immunotherapeutic Agent for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Clin Cancer Res. 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
- (3) 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.

- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R. Bibliographical investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Geriatr Gerontol Int*. 9(1):29-40, 2009
- (8) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y.: Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant*. 43(8):611-7, 2009

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. 学会発表

- (1) ○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
- (2) ○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
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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  $\beta$ 5 subunit in preventing the accumulation of unfolded protein, which is otherwise followed by catastrophic endoplasmic reticulum(ER) stress. (Poster Session) Abstract # 3772, 51<sup>st</sup>. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA.
- (6) 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<sup>0</sup> mice. (Oral Session) Abstract# 726, 51<sup>st</sup>. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA.

- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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<sup>0</sup>(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
- (11) 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
- (12) 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<sup>0</sup>(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

- (13) 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
- (14) 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

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

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  
（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）

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。本研究における HBV 再活性化例の臨床経過を検証した結果、HBV-DNA 測定間隔や測定感度は現状のままでも妥当であり、現状のプロトコールで継続可能であると判断された。

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

を評価する。ウイルス変異の有無を検討し、HBV-DNA 増加率との関連性も明らかにする。

A. 研究背景・目的

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。

（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。

B. 研究方法

HBV 再活性化の予測のために、現在は毎月リアルタイム PCR 法（感度 1.8 log copies/mL）にて HBV-DNA 量をモニタリングしている。これまでの HBV 再活性化例の臨床経過を詳細に検討し、HBV-DNA 測定の間隔や感度の妥当性

C. 研究結果（期待される結果）

登録 146 例中 10 例(6.8%)に HBV 再活性化を認めた。HBV-DNA は高感度リアルタイム PCR 法（感度: 1.8 log）を用いて、1 カ月ごとに測定した。10 例とも肝障害・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療法（エンテカビル）が開始できている。ウイルス学的検索を行った 4 例のうち、ウイルス変異により急激にウイルス量が

増加した1例を経験したが、コントロール可能であった。

#### E. 結論

本研究におけるHBV再活性化例の臨床経過を検証した結果、HBV-DNA測定間隔や測定感度は現状のままで妥当であり、現状のプロトコールで継続可能であると判断された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Kurbanov F, Tanaka Y, **Mizokami M**. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepato Res*. 2010 Jan;40(1):14-30.
- (2) Tatematsu K, Tanaka Y, **Mizokami M**, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol*. 2009 Oct;83(20):10538-47.
- (3) Kusumoto S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):13-23.

##### 2. その他の発表

- (1) 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.
- (2) 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研究. 第13回日本肝臓学会大会. 平成21年10月14-15日. シンポジウム3 (B型肝炎ウイルス再活性化の問題点とその対策)

#### H. 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 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

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対しては、標準的治療法として、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) が施行される。HBs 抗原陰性で、かつ、HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性患者は、こうしたリツキシマブ併用化学療法による HBV 再活性化のハイリスク群とされる。本研究は、こうしたハイリスク群患者を前方向登録し HBV-DNA モニタリングによって、早期に HBV 再活性化の徴候を把握し、抗ウイルス薬による治療介入をすることで再活性化による肝炎発症のリスクを低減させうるかを検討する多施設共同前方視的臨床研究である。

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 (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 抗原陰性の 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) 患者に対して、HBV-DNA モニタリングによる、HBV 再活性化の早期検出と肝炎ウイルスに対する早期治療介入が、B 型肝炎ウイルス再活性化と肝炎発症予防に対する有効な対策となるか否かを検討する。

B. 研究方法と倫理面への配慮

- 1) 未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。  
(C-SHOT・鈴木律朗班員に委託)
- 2) 治療前 HBV-DNA 陰性であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療開始。
- 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 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づいて、エンテカビルの使用を推奨する)。

C. 研究結果

1. 本研究班の多施設共同研究として、2008 年 8 月 9 日に登録が開始され、2010 年 2 月現在、52 施設が施設 IRB 承認を受けて試験登録中であり、2010 年 2 月 12 日現在で 146 例が登録された。

D. 考察

1. 本試験は登録開始後 18 ヶ月で、順調な登録がなされていて、2010 年 3 月現在までに、試験

を中断すべき緊急かつ重篤な有害事象の報告はなく、試験継続中であり、このペースでの順調な試験遂行が期待される。

#### E. 結論

1. HBV 再活性化のリスクが高い非ホジキンリンパ腫患者に対して、国際的な評価に十分値する本研究は、順調な症例登録状況であり、次年度も順調な試験継続・遂行が期待される。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

英文

- ① Tobinai K, Ogura M, et al. . Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. Cancer Sci. 2009 , 100:1344-50.
- ② Tobinai K, Ogura M, et al. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci. 2009, 100:1951-6.
- ③ Kato H, Ogura M, et al. Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2009, 9:443-8.

##### 2. 学会発表

- ① Ogura M, et al. Bendamustine Is Highly Effective for Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final Results of a Japanese Multicenter Phase II Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2009; 114: 3694.
- ② Ogura M, et al. Phase I and

Pharmacokinetic (PK) Study of Everolimus (RAD001) in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2009; 114: 1712.

G. 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系研究科 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。2010 年 2 月 12 日現在、登録症例数は 146 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 の承認を得て 3 例が登録された。これまで 10 例に HBV 再活性化を認めているが、いずれも肝障害・肝炎の発症前に抗ウイルス薬が開始されており肝炎発症例はない。

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、劇症肝炎に寄与する 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、52 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。2010 年 2 月 12 日現在、試験参加予定 52 施設中 52 施設で IRB 承認され、登録症例数は 146 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 の承認を得て、これまでに 3 例が登録された。登録 146 例中 10 例に HBV 再活性化を認めているが、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が開始されており、肝炎発症例はない。

## 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 /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。2010 年 2 月 12 日現在、試験参加予定 52 施設中 52 施設で IRB 承認され、登録症例数は 146 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 の承認を得て、3 例が登録された。登録 146 例中 10 例に HBV 再活性化を認めているが、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が開始されており肝炎発症はない。

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. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

- ① Yamaguchi M, Kinoshita T, et al., Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study

JCOG0211. J Clin Oncol. 27: 5594-5600, 2009.

- ② Suzuki R, Kinoshita T, et al., Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. Ann Oncol. 2009.
- ③ Sugimoto T, Kinoshita T, et al., Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. Biochem Biophys Res Commun. 390: 48-53, 2009.
- ④ Shimada K, Kinoshita T, et al., Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. Lancet Oncol. 10: 895-902, 2009.
- ⑤ Hiraga J, 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. 113: 4885-4893, 2009.
- ⑥ Hagiwara K, Kinoshita T, et al., Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. Leuk Res. 2009.
- ⑦ Asano N, Kinoshita T, et al., Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. Blood. 113: 2629-2636, 2009.
- ⑧ Inamoto Y, Kinoshita T, et al. Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Am J Hematol. 84:283-286, 2009.
- 和文
- ① 島田 和之、木下 朝博：リンパ球系 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療、Annual Review 血液 2010 巻：119-123、2010。

- ② 富田 章裕、島田 和之、平賀 潤二、杉本 匠、直江 知樹、木下 朝博：【造血器腫瘍における薬剤耐性の機序とその対策】 悪性リンパ腫における抗CD20 抗体の薬剤耐性機序、血液フロンティア (1344-6940) 20 巻 1 号：61-69、2009。
- ③ 安藤 雄一、木下 朝博、埴岡 健一、直江 知樹：「がんプロフェッショナル養成プラン」の実態調査と満足度の解析、腫瘍内科(1881-6568)4 巻 2 号：175-182、2009。
- ④ 堀田 知光、木下 朝博、岡元 るみ子：限局期症例にどう対処するのか 限局期の定義、リスク因子、放射線治療の意義、再発例への対処：カレントセラピー(0287-8445) 27 巻 8 号 728-737、2009。
- ⑤ 木下 朝博、直江 知樹：【知っておきたい分子標的治療】 悪性リンパ腫、コンセンサス癌治療(1347-4618) 8 巻 2 号：102-105、2009。
- ⑥ 木下 朝博：【がんの分子標的治療の現状】びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、MEDICO(0288-8114) 40 巻 6 号：224-227、2009。
- ⑦ 片山 良仁、松山 幸弘、酒井 義人、今釜 史郎、伊藤 全哉、若尾 典充、木下 朝博、石黒 直樹：悪性リンパ腫における脊椎病変の発生頻度と治療、整形外科(0030-5901) 60 巻 5 号：401-405、2009。
- ⑧ 木下 朝博：低悪性度リンパ腫、血液疾患診療ハンドブック 診療の手引きと臨床データ集 改訂版：363-386、2009。
- ⑨ 満間 綾子、木下 朝博：中悪性度非ホジキンリンパ腫、現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集：114-122、2009。
- ⑩ 木下 朝博：濾胞性リンパ腫の治療成績はリツキシマブ時代になって向上しているか？、EBM血液疾患の治療：283-288、2009。
- ⑪ 木下 朝博：非ホジキリンパ腫、今日の治療方針 私はこう治療している：555-557、2009。
- ⑫ 木下 朝博：非ホジキリンパ腫、新臨床腫瘍学：719-730、2009。
- ⑬ 木下 朝博：予後予測因子と予後予測モデル、悪性リンパ腫 治療マニュアル：69-72、2009。
- ⑭ 木下 朝博：抗体療法の実際 Rituximab、悪性リンパ腫 治療マニュアル：97-102、2009。
- ⑮ 木下 朝博：限局期中悪性度リンパ腫、悪性リンパ腫 治療マニュアル：157-160、2009。

## 2. 学会発表 海外

- ① Yoshinobu Maeda, Nozomi Niitsu, Minoru Kojima, Koji Izutsu, Jun Takizawa, Shigeru Kusumoto, Masataka Okamoto, Masahiro Yokoyama, Yasushi Takamatsu, Kazutaka Sunami, Akira Miyata, Kayoko Murayama, Akira Saka, Morio Matsumoto, Katsuji Shinagawa, Akinobu Takaki, Keitaro Matsuo, Tomohiro Kinoshita and Mitsune Tanimoto. The Impact of Outcome and Hepatic Toxicity in HCV-Infected Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab Plus CHOP Therapy; A Retrospective Multicenter Japanese Analysis. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- ② Takumi Sugimoto, MD, Akihiro Tomita, MD, Ph.D., Junji Hiraga, MD, Ph.D., Kazuyuki Shimada, MD, Ph.D., Hitoshi Kiyoi, MD, Ph.D., Tomohiro Kinoshita, MD, Ph.D. and Tomoki Naoe, MD, Ph.D. MS4A1 (CD20) Gene Expression Is Down-Regulated by Recruiting the Histone Deacetylase Protein Complex to the Promoter in the CD20-Negative B-Lymphoma Cells After Treatment with Rituximab. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- ③ Jun-Ichi Tamaru, MD, PhD, Fumihiro Ishida, MD, PhD, Tadashi Yoshino, MD, PhD, Yoshitoyo Kagami, MD, PhD, Yasuo Morishima, MD, PhD\*, Masao Seto, MD, PhD, Tomohiro Kinoshita, MD, PhD and Shigeo Nakamura, MD, PhD. Cytotoxic Molecule (CM)-Positive Classical Hodgkin Lymphoma: a Clinicopathologic Study in Comparison with Nodal Peripheral T-Cell Lymphoma of Not Otherwise Specified Type Possessing CM Expression. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- ④ K. Miyazaki, M. Yamaguchi, R. Suzuki, N. Niitsu, D. Ennishi, J. Tamaru, Y. Kagami, N. Kagami, N. Katayama, T. Kinoshita, S. Nakamura, CD5+DLBCL in the R-era Project;

Retrospective analysis of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma (CD5+DLBCL) treated with chemotherapy with or without rituximab. American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2009.

日本

- ① 杉浦 勇、木下 朝博、田地 浩史、澤 正史、北村 邦朗、永井 宏和、飯田 真介、小杉 浩史、宮村 耕一、朝倉 舞子、熱田 由子、鈴木 律朗、清水 一之、森下 剛久: C-VAD療法を寛解導入とする多発性骨髄腫に対する自己末梢血幹細胞移植の有効性と安全性の検討(臨床第II相試験) C-SHOT0401. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会、名古屋、2009。
- ② 久保田 亜希、富田 章裕、満間 綾子、島田 和之、林 亜希子、仲井 麻記、柿本 美彩子、新田 淳美、葛谷 孝文、木下 朝博、直江 知樹、山田 清文: R-CHOPパス入院における病棟担当薬剤師の役割. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会、名古屋、2009。
- ③ 勝見 章、清井 仁、安部 明弘、石川 裕一、木下 朝博、直江 知樹: 急性骨髄性白血病におけるRhoH遺伝子発現と予後の関連. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会、名古屋、2009。
- ④ 富田 章裕、島田 和之、平賀 潤二、杉本 匠、直江 知樹、木下 朝博: B細胞性悪性リンパ腫細胞におけるCD20 発現量の免疫染色とフローサイト解析における乖離、臨床血液(0485-1439)50巻9号 :1260、2009。
- ⑤ 島田 和之、富田 章裕、南 陽介、谷崎 亮平、安部 明弘、清井 仁、木下 朝博、直江 知樹: 慢性骨髄性白血病由来樹立細胞株におけるTEL/EVI1 融合遺伝子の機能解析、臨床血液(0485-1439)50巻9号 : 1219、2009。
- ⑥ 森島 聡子、山本 一仁、中村 栄男、永井 宏和、森谷 鈴子、宮村 耕一、伊藤 雅文、木下 朝博、杉浦 勇、三原 英嗣、津下 圭太郎、宮内 英征、鏡味 良豊、葛島 清隆 森島 泰雄: 加齢性EBV関連リンパ増殖性疾患の発症に關与する免疫学的な病態の解明、臨床血液(0485-1439) 50巻9号 : 1010、2009。
- ⑦ 木下 朝博: 悪性リンパ腫 WHO病理分類の改訂(2008年)と臨床におよぼす影響 B細胞

リンパ腫の臨床、日本癌治療学会誌(0021-4671)44巻2号 :366、2009。

- ⑧ 島田 和之、富田 章裕、杉本 匠、木下 朝博、直江 知樹: CD20 抗原の発現量と抗CD20モノクローナル抗体感受性との関連: 日本リンパ網内系学会誌(1342-9248) 49巻: 112、2009。
- ⑨ 木下 朝博: B細胞リンパ腫の臨床. 第47回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009。
- ⑩ 木下 朝博: Rituximab era におけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL) 診療の実際. 第71回日本血液学会学術集会、京都、2009。

#### G. 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。現在までに 147 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をはじめとする案件が何件かあったが、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。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

本試験は 2010 年 2 月までに 52 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、147 症例まで登録が進んでいる。月間 5-12 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。

- ・ 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・・・・・・・・・・20 件
- ・ モニタリング採血の間隔が早すぎる・・・・・・・・・・112 件  
(2-26 日)
- ・ モニタリング採血の間隔が長すぎる・・・・・・・・・・30 件  
(44-131 日)
- ・ 登録時期が治療開始まで間隔が空きすぎ

- る・・・・・・・・・・2 件
- ・ 採血伝票の間違い・・・・・・・・・・2 件
- ・ 患者番号間違い・・・・・・・・・・3 件
- ・ 採血スピッツの手配・・・・・・・・・・5 件
- ・ HBV-DNA のグレーゾーンレベルへの上昇・・・・・・・・・・12 件
- ・ HBV 再活性化・・・・・・・・・・10 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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood* 113 (8): 1631-1638, 2009
- 2) Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R., Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R.,

- Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.: Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. **Blood** 113 (9): 2096-2103, 2009
- 3) Suzuki R., Suzumiya J. and Oshimi K.: Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma. **Blood** 113 (24): 6260-6261, 2009
  - 4) Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). **Bone Marrow Transplant** 44 (1): 43-49, 2009
  - 5) Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R., Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M., Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Sci** 100 (5): 920-926, 2009
  - 6) Shimada K., and Suzuki R.: Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. **J Clin Oncol** 2010 (in press)
  - 7) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. **Hematol Oncol** (in press)
  - 8) Inamoto Y., Murata M., Katsumi A., Kuwatsuka Y., Tsujimura A., Ishikawa Y., Sugimoto K., Onizuka M., Terakura S., Nishida T., Kanie T., Taji H., Iida H., Suzuki R., Abe A., Kiyoi H., Matsushita T., Miyamura K., Kodera Y., Naoe T.: Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. **Bone Marrow Transplant** 2010 (in press)
  - 9) Suzuki R., Suzumiya J., Yamaguchi M., Nakamura S., Kameoka J., Kojima H., Abe M., Kinoshita T., Yoshino T., Iwatsuki K., Kagami Y., Tsuzuki T., Kurokawa M., Ito K., Kawa K., and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group: Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. **Ann Oncol** 2010 (in press)
  - 10) Suzuki R., Ohtake S., Takeuchi J., Nagai M., Kodera Y., Hamaguchi M., Miyawaki S., Karasuno T., Shimodaira S., Ohno R., Nakamura S. and Naoe T.: The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid leukemias other than M0. **Int J Hematol** 2010 (in press)
  - 11) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Iida M., Lu D.-P., Tong W., Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Lie A.K.W., Liang R., Chan L.L., Haipeng L., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.-M., Binh T.V., Minh N.N., Min C.-K., Hwang T.-J., and Kodera Y. on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: A report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. **Bone Marrow Transplant** 2010 (in press)
  - 12) Asano N., Suzuki R., Oshima K., Kagami Y., Ishida F., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. **Int J Hematol** 2010 (in press)
2. 学会発表
- 1) Kodera Y., Kim S., Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R. for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Preregistration and five-year follow-up system for bone marrow and peripheral blood stem cell family donors: the interim report. The 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2009 (Oral presentation) April 1, 2009, Goteborg, Sweden
  - 2) Kodera Y., Iida M., Atsuta Y., Yoshimi A.

- and Suzuki R.: Current status, history and future prospects of blood and marrow transplantation in Japan, and the progress of WBMT since the last February. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Oral presentation) August 27, 2009, Seoul, Korea
- 3) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
  - 4) Suzuki R., Terakura S., Kohno A., Sawa M., Kuwatsuka Y., Atsuta Y., Murata M., Miyamura K., Fukumoto M. and Morishita Y.: Individual dose adjustment of oral busulfan in conditioning regimen coupled with cyclophosphamide. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
  - 5) Iida M., Suzuki R., Atsuta Y., Min C.-K., Wu T. Nivison-Smith I., Khatami F., Bihn T.V., Lie A., Chan L.L., Jootar S., Hwang W., Srivastava A., Tesneem F. and Koderia Y.: Activity survey of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
  - 6) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
  - 7) Terakura S., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Murata M., Miyamura K., Atsuta Y., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y.: Optimization of fludarabine + melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using modified continual reassessment method. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2273), New Orleans, USA
  - 8) Kim S.W., Yoon S.S., Suzuki R., Yi H.G., Ago H., Imamura M., Wake A., Yoshida T., Lee J.J., Kim J.S., Maeda Y., Izutsu K., Kang H.J., Lee J.H., Kim H.C., Suzumiya J., Matsuno Y., Kim C.W., Nagafuji K., Takaue Y., Harada M. and Kim C.S.: Autologous versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for peripheral T-cell lymphomas (PTCLs): Japan and Korea cooperative study with 330 patients. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2284), New Orleans, USA
  - 9) Shigematsu A., Tanaka J., Suzuki R., Kawase T., Akiyama H., Fukuda T., Kumano K., Yoshida F., Kanamori H., Kobayashi N., Fukuhara T. and Imamura M.: Superior outcomes using medium-dose VP-16/CY/TBI to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2306), New Orleans, USA
  - 10) Hyo R., Abe Y., Nosaka K., Taniguchi K., Sakai R., Noda N., Shimono M., Sunami K., Usui N., Ohshima K. and Suzuki R.: Proposal of progressive adult onset EBV-associated lymphoproliferative disorder (PAEBV) as a rapid-onset neoplastic disease. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2920), New Orleans, USA
  - 11) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective evaluation of EBV-DNA in peripheral blood of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、

京都市 京都国際会議場

- 12) 兵 理絵、安部康信、野坂生郷、谷口享子、酒井リカ、野田鎮彦、下野玄英、角南一貴、薄井紀子、大島孝一、鈴木律朗 : Progressive adult onset EBV-LPD (PAEBV). 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 23 日(金)、京都市 京都国際会議場
- 13) 石川裕一、清井 仁、宮村耕一、中野祐往、北村邦朗、河野彰夫、杉浦 勇、横澤敏也、花村明利、山本一仁、飯田浩充、恵美宣彦、鈴木律朗、大西一功、直江知樹 : Imatinib 血中トラフ濃度は in vitro BCR/ABL キナーゼ阻害効果を反映し治療効果と相関する. 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 23 日(金)、京都市 京都国際会議場
- 14) 澤 正史、福本真理子、寺倉精太郎、鋤塚八千代、安田貴彦、稲本賢弘、宮村耕一、齊藤繁紀、島田和之、河野彰夫、村田 誠、烏野隆博、谷口修一、長藤宏司、熱田由子、鈴木律朗、森下剛久 : 用量調節経口ブスルファンとシクロホスファミドを用いた造血幹細胞移植におけるブスルファン血中濃度解析. 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 25 日(日)、京都市 京都国際会議場
- 15) Kohno A., Terakura S., Saito S., Shimada K., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Inamoto Y., Miyamura K., Sawa M., Murata M., Karasuno T., Taniguchi S., Nagafuji K., Atsuta Y., Suzuki R., Fukumoto M. and Morishita Y. Phase II study of hematopoietic stem cell transplantation with targeted busulfan + cyclophosphamide. 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 25 日(日)、京都市 京都国際会議場
- 16) 熱田由子、鈴木律朗、山下卓也、福田隆浩、宮村耕一、坂巻 壽、小寺良尚 : 成人血縁者間造血幹細胞移植における二次性固形腫瘍. 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 25 日(日)、京都市 京都国際会議場
- 17) Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., Kobayashi Y., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M., Kosugi H., Yujiri T., Nakamura N., Masaki Y., Itoh K., Nawa Y., Hyo R., Sakai A., Tsukamoto N., Yano T., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S. Retrospective analysis of CD5+ DLBCL treated with chemotherapy with or without rituximab. 第 71 回日本血液

学会総会 (口演) 2009 年 10 月 25 日(日)、京都市 京都国際会議場

- 18) Shiba N, Tamura K., Kanazawa T., Tsukada S., Nakagawa A., Tanaka F., Suzuki R., Kawa K. and Arakawa H. Pediatric nasal NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC and a review of the literature. 第 71 回日本血液学会総会 (口演) 2009 年 10 月 25 日(日)、京都市 京都国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし