

201030042A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠本茂

平成 23 (2011) 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）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (18)

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  
（独立行政法人国立国際医療研究センター 溝上雅史）・・・・・・・・・・ (21)

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）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (24)

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）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (33)

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）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (39)

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  
（国立がん研究センター中央病院 渡辺隆）・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (42)

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）・・・・・・・・・・ (43)

III. 研究成果の刊行一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (47)

IV. 研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (58)

# 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業）  
総括研究報告書（平成 22 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」

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 22 年度（3 年計画の 3 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）を継続した。

平成 23 年 2 月 10 日時点（約 2 年 6 ヶ月経過）で、参加予定 68 施設中 68 施設で IRB 承認を得て、合計 236 例の症例登録を得ている。また、これまでに 16 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。以上より、本臨床試験は比較的順調に進捗しており、これまでの結果では、HBV 再活性化ハイリスク群であるリツキシマブ＋ステロイド併用例に対し、本試験の HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy で対策を講じることが可能であった。

研究分担者

上田龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科 特任教授
溝上雅史	独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長
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・腫瘍内科/化学療法部部長
渡辺隆	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 血液腫瘍科病棟医長
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

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 $\alpha$ : 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 (症例登録 236 例; 平成 23 年 2 月 10 日時点)

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、平成 20 年 8 月 11 日より症例登録を開始した。症例登録の進捗状況改善のため平成 22 年 6 月にプロトコル改訂をし、登録期間の 1 年間の延長および参加施設の追加 (53 施設より 68 施設とした) を行った。

平成 23 年 2 月 10 日時点 (2 年 6 カ月経過) で、236 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 68 施設)

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) 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 23 年 2 月 10 日時点で、症例登録 236 例中 16 例で 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 16 例中 10 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 22 年度班会議（平成 22 年 7 月 3 日）および JDDW2010 パネルディスカッション（平成 22 年 10 月 15 日）にて発表した（田中職員報告書参照）。

### (3) 中間解析結果（登録症例 200 例を対象）

平成 22 年 2 月 4 日、C-SHOT データセンターにて中間解析および定期モニタリングミーティングを開催した。プロトコール規定に則り、登録症例 200 例を対象とした中間解析では、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎は認めなかった。

## 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。これまでの報告（Yeo et al, JCO2009, Kusumoto et al, IJH 2009）によると、がん化学療法後の HBV 再活性化関連肝障害・肝炎が出現してからの抗ウイルス薬の投与開始ではウイルス増殖のコントロールが十分でなく、致死的な経過をたどるケースが報告されてきた。したがって、現時点での対策として、1) 抗ウイルス薬の予防投与、あるいは 2) HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の 2 つが選択肢として考えられる。

2009 年 1 月、厚生労働省ガイドラインが発表され（坪内ら、肝臓 2009）、がん化学療法および免疫抑制療法後の B 型肝炎対策として HBs 抗原陰性ハイリスク群に対して“HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy”が推奨されているが、前方視的多施設共同臨床試験による質の高いエビデンスはなかった。これまでの本研究結果は、厚生労働省ガイドラインの妥当性を支持する結果であり、HBV-DNA モニタリングの重要性を検証可能な臨床データを集積しつつある。

本研究成果として、HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の標準化はより安全な抗がん剤治療につながると考えられる。さらに、抗ウイルス薬の予防投与による対策と比較して、医療経済への負担を大幅に軽減できる（概算すると、約 10 分の 1 の費用負担で済む）。

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。

(2) 平成 20 年 8 月 11 日の症例登録開始より平成 23 年 2 月 10 日まで約 2 年 6 ヶ月間の症例登録数は 236 例である。症例登録の進捗状況改善のため平成 22 年 6 月にプロトコール改訂として、登録期間の 1 年間の延長および参加施設の追加（53 施設より 68 施設とした）をおこなった。症例集積ペースは月間 2-12 例（別紙参照）であり、予定登録期間は平成 23 年 7 月末日と設定しており、現在のペースで 270 ~ 280 例が見込まれる。目標症例数 321 例を達成するためには、更なる症例集積ペースの改善を要する。

登録 236 例中 16 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。現在、再活性化イベント 16 例の詳細な臨床経過および付随研究結果をまとめ、論文投稿準備中である。

(3) 今後の課題として以下の 3 点が挙げられる。

1) 症例登録完了、登録症例のフォローアップ（HBV-DNA モニタリング 1.5 年間、追跡期間 1 年間、あわせて 1 症例あたり 2.5 年間）

2) HBV 再活性化に関連するリスク因子の解明（ウイルス因子および宿主因子） その結果としてハイリスク群の絞り込みとより効率的な対策方法の確立を目指す

3) 前方視的に収集している保存検体を用いた付随研究

HBV-DNA モニタリングにおける全てのポイント（月 1 回、登録後 1.5 年間）において保存検体（血清、一部血漿）を得ている。同意取得は 236 例中 232 例（98.3%；誤登録 1 例・不同意 3 例を除く、

2011年2月10日時点)である。

現在、平成23年度新規申請課題として、『リツキシマブ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標準的対策法の確立及びリスク因子の解明に関する研究』を申請中である。上記症例登録の継続および付随研究(上記保存検体を用いた)による再活性化リスク因子の同定を行う予定である。HBV再活性化のリスク因子が解明され、ハイリスク群の絞り込みが可能となった場合には、より効率的なHBV再活性化対策の確立が期待できる。

#### 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。これまでの結果では、HBV再活性化ハイリスク群であるリツキシマブ+ステロイド併用例に対し、本試験のHBV-DNAモニタリングによるpreemptive therapyで対策を講じることが可能であった。

#### 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, Ueda R, Mizokami M.: Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011 ;46(1):9-16. Epub 2010 Oct 6.
- (2) ○Sugauchi F, Tanaka Y, **Kusumoto S**, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M.: Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011;83(3):412-8.
- (3) ○**Kusumoto S**, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Clinical significance of hepatitis B virus (HBV)-DNA monitoring to detect HBV reactivation after systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):e100.
- (4) Nagai H, Ogura M, **Kusumoto S**, Tkahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T.: Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol.* 2011;86(2):117-23.
- (5) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, **Kusumoto S**, Okamoto M, Yokoyama M, Takamatsu Y, Sunami K, Miyata A, Murayama K, Sakai A, Matsumoto M, Shinagawa K, Takaki A, Matsuo K, Kinoshita T, Tanimoto M.: Hepatic toxicity and prognosis in HCV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010;116(24):5119-25.
- (6) Sato F, Ito A, Ishida T, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, **Kusumoto S**, Komatsu H, Iida S, Okada N, Inagaki H, Ueda R.: A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rγ(null) mouse lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 ;59(12):1791-800.
- (7) ○Yoshida T, **Kusumoto S**, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol.* 2010 ;91(5):844-9.

和文

- (1) ○**楠本茂**、田中靖人： Rituximab治療時のB型肝炎ウイルスの再活性化 血液診療エキスパート(中外医学社)2010年6月
- (2) ○**楠本茂**、田中靖人： HBs抗体陽性のB細胞性悪性リンパ腫。リツキシマブの投与はどのように？造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！(中外医学社；2版)2010年10月
- (3) ○**楠本茂**、田中靖人、溝上雅史： モニタリングによるB型肝炎再活性化の予防 日本消化



器病学会雑誌 2010;107:1441-9.

- (4) ○楠本茂、田中靖人： 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）2010；60:36-40.
- (5) 稲垣淳、楠本茂： がん患者におけるウイルス感染症 腫瘍内科（科学評論社）2010;5:329-37.
- (6) ○楠本茂、田中靖人： 癌化学療法中のB型肝炎ウイルスキャリアにおけるウイルス再活性化 検査と技術（医学書院）2010;38:1147-52.
- (7) ○楠本茂、田中靖人： がん化学療法とB型肝炎ウイルス再活性化：血液腫瘍領域における問題点と今後の課題 血液・腫瘍科（科学評論社）2010；61：557-563.

## 2. 学会発表

- (1) ○**Kusumoto S**, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Reactivation of hepatitis B virus in lymphoma treatment 第 69 回日本癌学会学術総会 International Sessions (IS1-5) 2010年9月 大阪
- (2) ○楠本茂： 悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルスの再活性化への対策 第 94 回近畿血液学地方会 ランチョンセミナー 2010年11月 滋賀
- (3) ○楠本茂： 悪性リンパ腫治療中のB型肝炎再活性化のリスクとその対策～血液内科の立場から～ JDDW2010 ランチョンセミナー8 2010年10月 横浜
- (4) ○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 2010 パネルディスカッション 14（消化器病学会・肝臓学会合同） B型肝炎に対する新たな治療戦略 2010年10月 横浜
- (5) Ogura H, Ishida T, **Kusumoto S**, Asao Y, Yoshida T, Mori F, Ito A, Inagaki A, Ri M, Komatsu H, Iida S, Ueda R.: Intracranial hypertension caused by ATRA: A case report and review of the literature. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (6) Yoshida T, **Kusumoto S**, Inagaki A, Ogura H,

Asao Y, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R.: Successful treatment of disseminated Zygomycosis with high-dose liposomal AMPH-B and surgery. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.

- (7) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, **Kusumoto S**, Okamoto M, Yokoyama M, Matsuo K, Kinoshita T, Tanimoto M.: The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (8) Ito A, Ishida T, Sato F, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, **Kusumoto S**, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R.: A CDC-enhancing anti-CD20 mAb mediating potent antitumor activity in the humanized NOG mouse model. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (9) Ri M, Tashiro E, Iida S, Masaki A, Mori F, Ito A, Inagaki A, **Kusumoto S**, Ishida T, Komatsu H, Imoto M, Ueda R.: Anti-tumor effect of toyocamycin on MM cells via inhibition of constitutive activation of XBP-1. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
該当事項なし
2. 実用新案登録  
該当事項なし
3. その他  
該当事項なし

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 (Ver. 1.0)

2010 年 6 月 10 日 (Ver. 2.0)

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](mailto:kusshan@rb3.so-net.ne.jp)

## 0. 臨床試験の概要

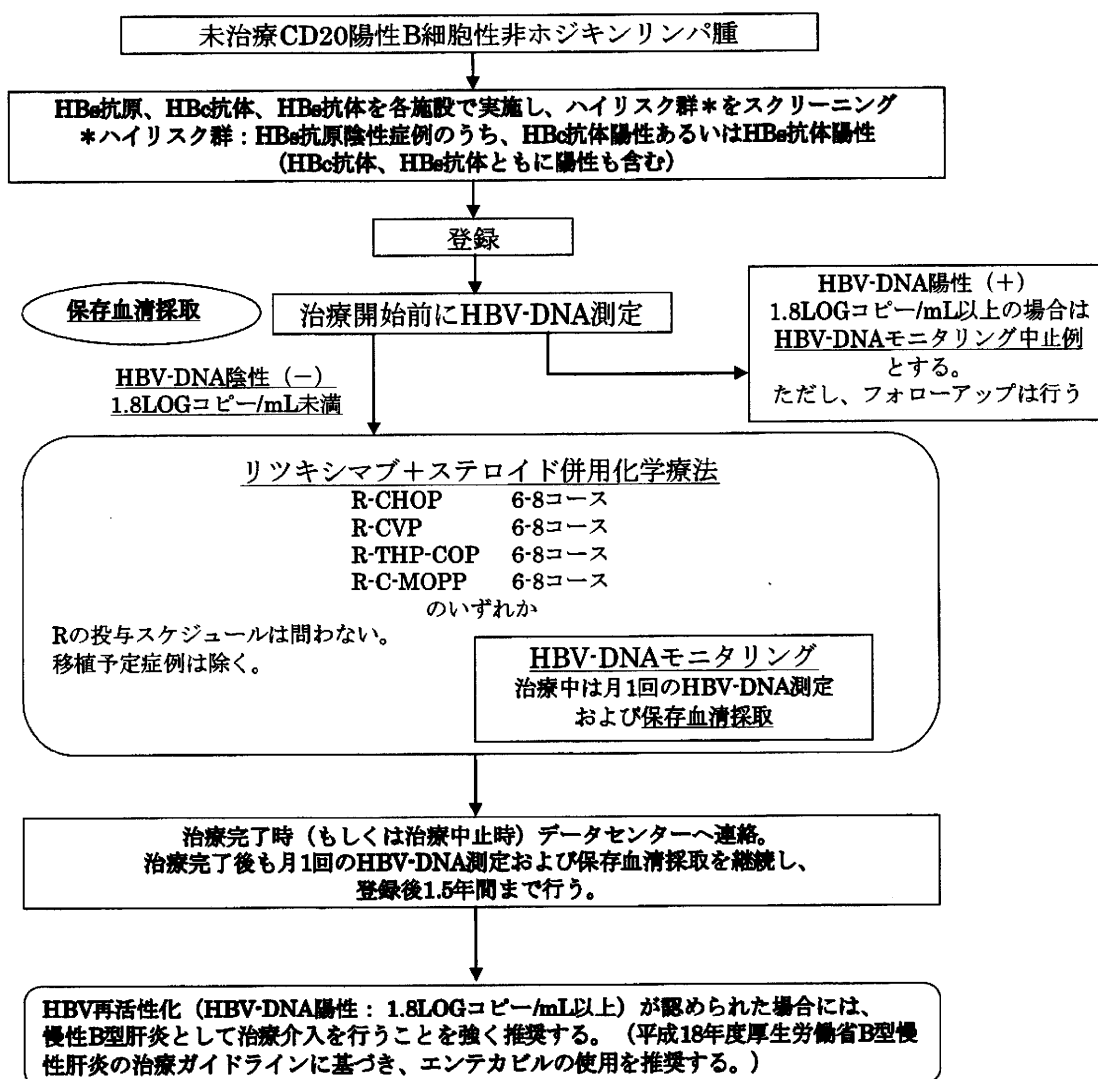
### 0.1. 目的

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) PaO<sub>2</sub>  $\geq 65\text{mmHg}$ （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～2014年1月（5.5年間）  
登録期間：2008年8月～2011年7月（3年間）  
追跡期間：第1症例登録日の1.5年後～2014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](mailto: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 特任教授

溝上雅史

独立行政法人国立国際医療研究センター

肝炎・免疫研究センター長

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・腫瘍内科/化学療法部部長
渡辺隆	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 血液腫瘍科病棟医長
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 病態医科学 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 講師

#### **効果安全性評価委員**

脇田隆字	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：恵美宣彦

担当者：倉田美穂、兵理絵、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）

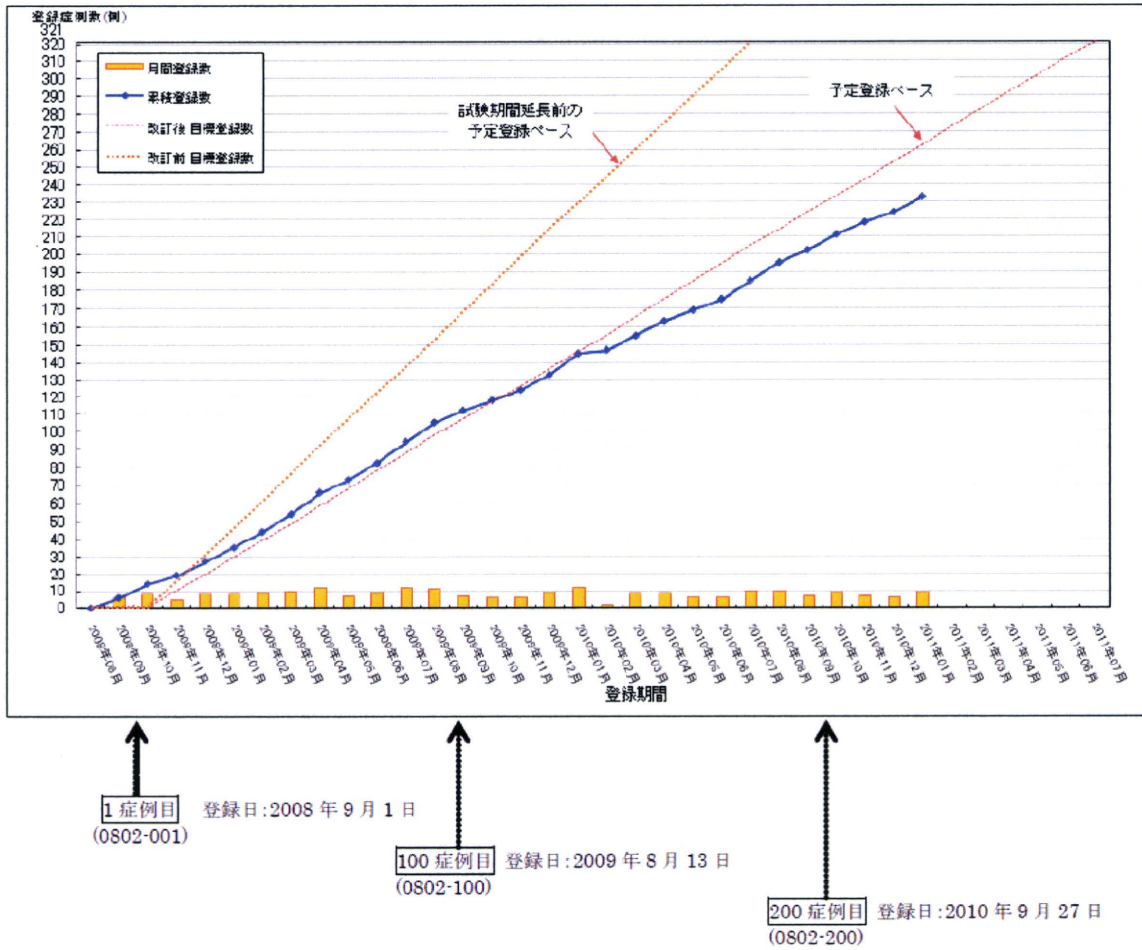
代表者：小川眞史

〒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/

## 症例登録進捗状況（2011年2月2日時点）



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)

## 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
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
群馬大学医学部附属病院	血液内科	塚本 憲史	三井 健揮
千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹
国立病院機構 千葉東病院	消化器科	小島 広成	小島 広成
国立がん研究センター中央病院	血液内科	渡辺 隆	丸山 大
国立がん研究センター東病院	化学療法科	伊藤 國明	伊藤 國明
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
北里大学病院	血液内科	東原 正明	渡邊 真彰
神奈川県立がんセンター	化学療法科	本村 茂樹	高崎 啓孝
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	藤澤 信
東海大学医学部附属病院	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	半下石 明
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
虎の門病院	血液内科	谷口 修一	伊豆津 宏二
大和市立病院	血液内科	橋本 千寿子	橋本 千寿子
国立病院機構 災害医療センター	血液内科	関口 直宏	関口 直宏
順天堂大学医学部附属順天堂医院	血液内科	小松 則夫	磯部 泰司
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
埼玉県立がんセンター	血液内科	小林 泰文	久保田 靖子
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	小山 大輔
豊田厚生病院	血液内科	鏡味 良豊	澤本 晶代
愛知厚生連 海南病院	血液内科	矢野 寛樹	矢野 寛樹
山田赤十字病院	内科	臼井 英治	臼井 英治
国立病院機構 名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	永井 宏和
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