

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
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	宮崎 香奈	宮崎 香奈
愛知医科大学付属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗
名古屋市長立東部医療センター 東市民病院	第二内科	脇田 充史	脇田 充史
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
福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	岸 慎治	岸 慎治
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・腫瘍内科	鈴木 孝世	内海 貴彦
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
大阪市立大学病院	肝胆臓内科	田守 昭博	田守 昭博
兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志
倉敷中央病院	血液内科	上田 恭典	前田 猛
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
NTT 西日本九州病院	血液免疫内科	下村 泰三	下村 泰三
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
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

試験参加予定 合計 68 施設

IRB 承認 合計 68 施設

(2011年2月10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（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」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 特任教授

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。236 例中 16 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は進捗しており、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 (236 例：試験開始 2 年 6 カ月時点)

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。症例集積ペースは月間 2-12 例 (別紙参照) であり、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)

(2) HBV-DNA モニタリングの安全性・有効性

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、200 例を対象とした中間解析 (データセンターにて収集した CRF 固定データに基づく) において、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎は認めないことを確認した。

### 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、2 年 6 カ月が経過し、安全かつ確実に臨床研究が実施されている。

(2) 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。

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。症例登録の継続および付随研究 (HBV-DNA モニタリング中の保存検体を用いた) 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。

### G. 研究発表

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) Chou T, Tobinai K, Uike N, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, **Ueda R**, Tsukasaki K, Hotta T; the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan. Melphalan-Prednisolone and Vincristine-Doxorubicin-Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]
- (5) Grass S, Iida S, Wikowicz A, Preuss KD, Inagaki A, Shimizu K, Ziepert M, **Ueda R**, Pfreundschuh M. Risk of Japanese carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, the first autosomal-dominantly inherited risk factor for hematological neoplasms, to develop monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Cancer Sci*. 2011 Mar;102(3):565-8.
- (6) Ishida T, **Ueda R**. Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. *Cancer Sci*. 2011 Jan;102(1):44-50.
- (7) 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-2R $\gamma$ (null) mouse lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 ;59(12):1791-800.
- (8) ○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.
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) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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

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（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 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

研究要旨：治療前 HBs 抗原陰性例のうち、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の悪性リンパ腫治療において、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法後の B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化が問題視されている。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、HBV-DNA モニタリングによる対策の確立を目的とした多施設共同前方視的臨床研究を実施した。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。

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

HBV-DNA 測定の間隔や感度の妥当性を評価する。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、

C. 研究結果（期待される結果）

登録 227 例中 16 例(7.0%)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 10 例のうち、

ウイルス変異 (PC+BCP 変異) により急激にウイルス量が増加した 2 例を経験したが、コントロール可能であった。

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。

#### 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

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) Roman S, Tanaka Y, Khan A, Kurbanov F, Kato H, **Mizokami M.**, Panduro A.: Occult hepatitis B in the genotype H-infected Nahuas and Huichol native Mexican population. *J Med Virol.* 2010;82(9):1527-36.
- (5) Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, **Mizokami M.**, Kudo M.: Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatology Res.* 2011;41(1):1-21.
- (6) Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, **Mizokami M.**, Lai CL.: Transmissibility of Hepatitis B Virus (HBV) Infection through Blood Transfusion from Blood Donors with Occult HBV Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):624-32.
- (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、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.

## 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、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  
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

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

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（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」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、2011 年 2 月現在、68 施設が施設 IRB 承認を受けて試験登録中であり、2011 年 2 月 10 日現在で 236 例が登録された。登録 236 例中 16 例に HBV 再活性化を認めており、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た。
2. 2011 年 2 月 4 日、プロトコール記載に則り 200 例の中間解析および定期モニタリングが実施された。その結果、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎イベントは認められなかった。

#### D. 考察

1. 本試験は登録開始後 30 ヶ月で、順調な登録がなされていて、2011 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。
2. 中間解析の結果でも、既往感染例に対する HBV-DNA モニタリング対策の重要性が示唆された。

#### 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、次年度中に全登録が終了する予定である。

#### 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, Ishizawa KI, 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 Ogura M, Tobinai K, Hatake K, et al. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 2010 Apr 23. [Epub ahead of print]
- ④ Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010. 101(9): 2054-8.
- ⑤ Ogura M. Targeted treatment and new agents in mantle cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2010 Jun 8. 2010 92:25-32.
- ⑥ Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010. 101(9): 2059-64.
- ⑦ Tobinai K, Ogura M, Itoh K, et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]
- ⑧ Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, et al. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2010. 101(12):2579-2585.
- ⑨ Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, et al. 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.* 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
- ⑩ Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II to IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 2010 92(5):713-24.
- ⑪ Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, et al. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol.* 2010 Dec 31. [Epub ahead of print]
- ⑫ Tobinai K, Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2011

Feb;102(2):432-8.

## 2. 学会発表

- ① Ogura M, et al. Phase I Study of a New Humanized Anti-CD20 Monoclonal Antibody (LY2469298) in Japanese Patients (pts) with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Pretreated with Rituximab-Containing Regimen. 第52回米国血液学会、オーランド
- ② Andre Goy、Michinori Ogura et al. notuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Patients with Indolent B-Cell NHL That Is Refractory to Rituximab Alone, Rituximab and Chemotherapy, or Radioimmunotherapy: Preliminary Safety and Efficacy From a Phase 2 Trial 第52回米国血液学会、オーランド
- ③ Hatake K, Ogura M, et al. Phase 1 Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Japanese Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma 第52回米国血液学会、オーランド

## 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（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」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。2011 年 2 月 10 日現在、登録症例数は 236 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 4 例が登録された。これまで 16 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)。

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、68 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。2011 年 2 月 10 日現在、試験参加予定 68 施設中 68 施設で IRB 承認され、登録症例数は 236 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 4 例が登録された。登録 236 中 16 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。症例登録状況を踏まえ、症例登録期間を 2011 年 7 月末まで延長した。

### 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 /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 68 施設中 68 施設で IRB 承認され、登録症例数は 236 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、4 例が登録された。登録 236 例中 16 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 Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi 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 Hematol.* 86: 117-123, 2011.

② Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 813-21.

③ Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 2010.

④ 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, Oshimi K. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2010; 21: 1032-40.

⑤ Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, Niitsu N, Miwa H, Asaoku H, Kosugi H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamamoto K, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 2010;101: 1480-6.

⑥ Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T,

Shimoyama M. Phase II study of ABVD therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 92: 713-724, 2010.

- ⑦ Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2010; 91: 446-55.
- ⑧ Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res.* 2010; 34: 50-4.
- ⑨ 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.* 116:5119-5125, 2010.

#### 和文

- ① 島崎 千尋、村上 博和、澤村 守夫、松田 正之、木下 朝博、畑 裕之、杉浦 勇、津下 圭太郎、名倉 英一、小杉 浩史、伊藤淳治、清水 一之: 単クローン性 $\gamma$ グロブリン血症における血清遊離軽鎖測定 of 臨床的有用性、臨床血液 51: 245-252、2010。
- ② 島田 和之、木下 朝博: 【難治性悪性リンパ腫の治療戦略】血管内リンパ腫、血液フロンティア 20 巻 2 号: 71-76、2010。
- ③ 島田 和之、木下 朝博: 【リンパ系腫瘍

研究におけるわが国からの情報発信と今後の課題】**Intravascular large B-cell lymphoma**: これまでの研究成果と今後の課題、血液・腫瘍科 61: 24-28、2010。

- ④ 木下 朝博: 濾胞性リンパ腫の治療、悪性リンパ腫: 50-63、2010。
- ⑤ 木下 朝博: Burkitt リンパ腫 (BL)、悪性リンパ腫 - 診療ハンドブック - : 128-129、134-137、2010。
- ⑥ 木下 朝博: 【ドラッグラグ解消に向けて】プロテアソーム阻害薬 (ボルテゾミブ) によるマントル細胞リンパ腫の治療、血液フロンティア別冊 - 血液疾患における分子標的治療 - : 150-156、2010。
- ⑦ 木下 朝博、満間 綾子: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、血液疾患最新の治療: 195-198、2011-2013。
- ⑧ 木下 朝博: 胃 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫に対する *Helicobacter pylori* 除菌のエビデンス、奏効例のエビデンスと抵抗例の治療は?、EBM がん科学療法・分子標的治療法: 503-506、2011-2012。
- ⑨ 木下朝博: 悪性リンパ腫 疾病と治療 II 消化器系/代謝・内分泌系/血液・造血管系/アレルギー/膠原病 : 271-275、南江堂、2010。
- ⑩ 木下 朝博: 非 Hodgkin リンパ腫、*medicina* 47 巻 13 号: 2156-2158、2010。
- ⑪ 木下 朝博: 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定制、みんなに役立つ 悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版: 450-460、2010。
- ⑫ 木下 朝博: 初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、臨床血液 51 巻 10 号、75-81、2010。
2. 学会発表  
海外
- ① Naoto Tomita, Masahiro Yokoyama, Wataru Yamamoto, Reina Watanabe, Yutaka Shimazu, Saburo Tsunoda, Yasufumi Masaki, Chizuko Hashimoto, Kayoko Murayama, Takahiro Yano, Rumiko Okamoto, Ako Kikuchi, Kazuo Tamura, Kazuya Sato, Kazutaka

- Sunami, Hirohiko Shibayama, Rishu Takimoto, Rika Oshima, Yoshihiro Hatta, Yoshiyuki Moriuchi, Tomohiro Kinoshita, Masahide Yamamoto, Ayumi Numata, Yoshiaki Ishigatsubo and Kengo Takeuchi: Central Nervous System Events In Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma In the Rituximab Era. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ② Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Taro Shibata, Nobuo Maseki, Tomohiro Kinoshita, Takayo Suzuki, Motoko Yamaguchi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Masafumi Taniwaki, Naokuni Uike, Kengo Takeuchi, Shigeru Nawano, Takashi Terauchi, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, and Kensei Tobinai: Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab(R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab(R-Bi-CHOP) In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0203 Trial, The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ③ Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Mitsune Tanimoto, Toshihiro Iwasaki, Atsushi Isoda, Akira Sakai, Hikaru Kobayashi, Kunio Kitamura, Kosei Matsue, Masafumi Taniwaki, Sadahiro Tamashima, Yoshio Saburi, Taro Masunari, Tomoki Naoe, Shigeo Nakamura and Tomohiro Kinoshita: A Retrospective Analysis on Prognostic Factors of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: a Multicenter Cooperative Study In Japan. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ④ Satoko Morishima, Kazuhito Yamamoto, Hiroshi Kimura, Seiko Iwata, Tomohiro Kinoshita, Hirokazu Nagai, Isamu Sugiura, Keitaro Tsushita, Yoshitoyo Kagami, Koichi Miyamura, Kiyotaka Kuzushima, Shigeo Nakamura and Yasuo Morishima: Increased Peripheral T Cell Responses to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ⑤ Naoko Asano, Tomohiro Kinoshita, Koichi Ohshima, Tadashi Yoshino, Nozomi Niitsu, Norifumi Tsukamoto, Kaoru Hirabayashi, Koji Izutsu, Yasuo Morishima, Tadashi Matsushita and Shigeo Nakamura: Clinicopathological Features of Nodular Sclerosis-Type Classical Hodgkin Lymphoma In the Elderly: Multicenter Study of Hodgkin Lymphoma In Japan. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ⑥ Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Chisako Iriyama, Kazuyuki Shimada, Junji Hiraga, Takumi Sugimoto, Hitoshi Kiyoi, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita and Tomoki Naoe: CD20-Negative Phenotypic Change In B-Cell Lymphoma Cells After Using Rituximab: Possibility of a Particular Clinicopathologic Phenomenon Post-Rituximab Extranodal CD20-Negative Lymphoma. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- ⑦ Fumihiko Hayakawa, Keiki Sugimoto, Shingo Kurahashi, Hironori Matsuyama, Yasuo Harada, Norikazu Hashimoto, Naoto Ohi, Takeshi Kodama, Takumi Sumida, Tomohiro Kinoshita and Tomoki Naoe: A Novel Direct STAT3 Inhibitor OPB-31121 Induces Tumor-Specific Growth Inhibition In a Wide Range of Hematopoietic Malignancies and Effectively Suppresses the Chemotherapy Resistant Quiescent Cells In Vivo. The 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.

日本

- ① Naoko Asano, Tomohiro Kinoshita, Koichi Ohshima, Tadashi Yoshino, Nozomi Niitsu, Norifumi Tsukamoto, Kaoru Hirabayashi, Koji Izutsu, Yasuo Morishima, Shigeo Nakamura: Classical Hodgkin lymphoma: the clinicopathological features of nodular sclerosis of the elderly. 第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- ② Daisuke Ennishi, Yoshinobu Maeda, Nozomi Niitsu, Ninoru Kojima, Koji Izutsu, Jun Takizawa, Shigeru Kusumoto, Masataka Okamoto, Masahiro Yokoyama, Keitaro Matsuo, Tomohiro Kinoshita, Mitsune Tanimoto: The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era. 第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- ③ Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Yoshinobu Maeda, Toshihiro Iwasaki, Atsushi Isoda, Akira Sakai, Tomoki Naoe, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita: A clinicopathological analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- ④ Takashi Tokunaga, Akihiro Tomita, Kazuyuki Shimada, Takumi Sugimoto, Junji Hiraga, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe: Discrepancy of CD20 protein expression in IHC nad FCM analyses in primary B-cell lymphoma cells、第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- ⑤ 木下朝博: 教育講演 S-4 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL) に対する標準的治療と最新の治療動向、初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- ⑥ 徳永隆之、島田和之、山本一仁、千原大、市橋卓司、大島里加、前田嘉信、杉浦勇、磯田淳、坂井晃、直江知樹、中村栄男、木下朝博: 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の多施設共同後方視的研究、第50回日本リンパ網内系学会総会、新潟、2010。
- ⑦ 富田章裕、徳永隆之、入山智沙子、島田和之、杉本匠、平賀潤二、直江知樹、木下朝博: Post-rituximab era における新たな予後不良疾患群の可能性 リツキシマブ治療後の CD20 陰転化、第50回日本リンパ網内系学会総会、新潟、2010。

#### 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）  
分担研究報告書（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」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）

分担研究者 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。平成 23 年 2 月末現在までに 238 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っており、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2011年2月までに68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、238症例まで登録が進んでいる。月間2-12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・・・68件
- ・ モニタリング採血の間隔が早すぎる・・・242件  
(2-27日)
- ・ モニタリング採血の間隔が長すぎる・・・137件  
(43-173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
- ・ 他検査会社へ検査依頼・・・1件
- ・ 患者番号間違い・・・7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・・・19件  
(うち5件は治療前定量にてグレーゾーン)
- ・ HBV 再活性化・・・18件  
(うち3件は治療前定量にて陽性)

## 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。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 28 (2): 303-309, 2010
- 2) 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* 45 (2): 363-369, 2010
  - 3) 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* 91 (2): 303-309, 2010
  - 4) 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* 21 (5): 1032-1040, 2010
  - 5) 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* 91 (3): 426-435, 2010
  - 6) Nagafuji K., Matsuo K., Teshima T., Mori S.I., Sakamaki H., Hidaka M., Ogawa H., Kodera Y., Kanda Y., Maruta A., Mori T., Yoshida F., Ichinohe T., Kasai M., Takatsuka Y., Kubo K., Sao H., Atsuta Y., Suzuki R., Yoshida T., Tsuchida M. and Harada M.: Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. *Int J Hematol* 91 (5): 855-864, 2010
  - 7) Asakura M., Ikegame K., Yoshihara S., Taniguchi S., Mori T., Etoh T., Takami A., Yoshida T., Fukuda T., Hatanaka K., Kanamori H., Yujiri T., Atsuta Y., Sakamaki H., Suzuki R. and Ogawa H.: Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *Int J Hematol* 92 (2): 351-358, 2010
  - 8) Hishizawa M., Kanda J., Utsunomiya A., Taniguchi S., Eto T., Moriuchi Y., Tanosaki R., Kawano F., Miyazaki Y., Masuda M., Nagafuji K., Hara M., Takanashi M., Kai S., Atsuta Y., Suzuki R., Kawase T., Matsuo K., Nagamura-Inoue T., Kato S., Sakamaki H., Morishima Y., Okamura J., Ichinohe T. and Uchiyama T.: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116 (8): 1369-1376, 2010
  - 9) 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* 45 (12): 1682-1691, 2010
  - 10) Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., Miyamura K., Nakano Y., Kitamura K., Kohno A., Sugiura I., Yokozawa T., Hanamura A., Yamamoto K., Iida H., Emi N., Suzuki R., Ohnishi K. and Naoe T.: Trough plasma concentration of imatinib reflects the BCR-ABL kinase inhibitory activity and the clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci* 101 (10): 2186-2192, 2010
  - 11) Nishiwaki S., Inamoto Y., Sakamaki H., Kurokawa M., Iida H., Ogawa H., Fukuda T., Ozawa Y., Kobayashi N., Kasai M., Mori T., Iwato K., Yoshida T., Onizuka M., Kawa K., Morishima Y., Suzuki R., Atsuta Y. and Miyamura K.: Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete