

201030042B

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 楠本茂

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

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・・・・・・・・（8）

同臨床研究（C-SHOT0802）の症例登録状況および参加施設・・・・・・・・（17）

II. 研究成果の刊行一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（20）

III. 研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（41）

I. 総合研究報告

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）
総合研究報告書（平成 20-22 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 20 年度～平成 22 年度（3 年間）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～』の実施計画書を作成、全国 53 施設（平成 22 年 6 月～68 施設）が試験参加施設となり、症例登録（平成 20 年 8 月 11 日より開始）を実施した。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/化学療法部部长
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（研究分担 H20.4-H21.3）
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 α : 1.96

Pw: 95%信頼区間の幅

以上より、目標症例数 321 例、登録期間 2 年間で平成 20 年 8 月に症例登録を開始した。その後の症例登録ペースを考慮し、平成 22 年 6 月にプロトコール改訂を行い、登録期間を 1 年延長し、計 3 年間 (平成 20 年 8 月～平成 23 年 7 月) とした。また、各症例における HBV-DNA モニタリング期間は登録後 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) とし、登録後 2.5 年間のフォローアップを行う。総試験実施期間は平成 20 年 8 月～平成 25 年 1 月の 4.5 年間 (プロトコール改訂後は 5.5 年間となり、平成 26 年 1 月まで) とした。

(5) 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検体 (血清 5ml および残余血漿) 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、劇症化に寄与する HBV 遺伝子型や遺伝子変異を同定する。

<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) および保存検体 (血清および血漿) 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

て保存検体を得ることとし、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) HBV-DNA モニタリングに関する前方視的臨床研究の実施計画書作成

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

(2) 多施設共同臨床研究スタートアップミーティングの開催および班会議開催

平成 20 年度厚生労働省がん助成金 19-8「分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究」班（木下班）との合同班会議という設定（名古屋大学）にて、平成 20 年 8 月 9 日にスタートアップミーティングを開催し、全国 53 施設より参加。以降、年 1 回木下班との合同にて班会議を開催した（平成 21 年 6 月 13 日、平成 22 年 7 月 3 日）。

また、本臨床研究は UMIN000001299 として登録しており、C-SHOT データセンターホームページにて試験概要を公開している (<http://www.c-shot.or.jp/study/0802/outline/>)。

(3) 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）

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）

月 2-12 例のペースで症例登録を得た（進捗状況グラフは別紙参照）。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。

(4) データ収集および HBV-DNA モニタリング精度の管理状況（C-SHOT データセンター）

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・・・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)

(5) 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。

概要を以下にまとめる。現在のところ、10 例に関してウイルス学的な解析が終了している。

1. 臨床的特徴：9 例は男性、全例 60 歳以上の DLBCL。治療法は R-CHOP, R-THP-COP が主体。9 例は治療前 HBc 抗体陽性、1 例は HBs 抗体単独陽性からの再活性化であった。治療前の HBV-DNA:7 例は検出せず、3 例は増幅シグナル

陽性であり、8 例は治療中あるいは治療直後に再活性化を認めた。

2. 再活性化時の HBV 変異 ; 10 例中 9 例でシークエンスが可能であった。8 例が genotype C, 1 例が Bj であった。PC 変異は 4 例に認め、その中で 2 例は PC+BCP 変異を認めた。興味深いことに PC+BCP 変異を有する 2 例は急激にウイルスが増殖しており、9-19 日で約 1 log 上昇していた。また症例 1 : HBs 抗体 129.3mIU/ml と高値であったが、治療中に抗体価が低下し、HBV 再活性化。Genotype C, CP/PC 野生株でウイルス複製も緩徐であった (6 週間で+0.9 log)。全例 HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

	On enrollment			At reactivation		
	anti-HBc/anti-HBs	HBV-DNA		HBV-DNA	genotype	PC / BCP
1)	97.7% / 129.3mIU/ml	ND		2.2→3.1 (6 weeks)	C	- / -
2)	15.1 s/co / 0mIU/ml	ND		Signal→2.8 (4 weeks)	C	+ / -
3)	14.5 s/co / 12mIU/ml	Signal		Signal→2.7 (4 weeks)	C	- / -
4)	13.1 s/co / 28.6mIU/ml	Signal		Signal→2.3→3.1 (4 weeks) (9days)	C	+ / +
5)	4.96s/co / < 9.9mIU/ml	ND		ND→2.8 (5 weeks)	C	+ / -
6)	+ / -	ND		Signal→1.9 (4 weeks)	C	- / -
7)	0.46 s/co / 49.1mIU/ml	ND		ND→2.2 (4 weeks)	C	- / -
8)	95.2% / 27.5mIU/ml	Signal		ND→2.2→2.9 (19 days)	C	+ / +
9)	+ / 2.0mIU/ml	ND		Signal→2.1 (4 weeks)	ND	ND
10)	+ / -	ND		ND→2.1 (4 weeks)	Bj	- / -

(6) 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。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。

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いる。また、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。3 年間で得てきた本研究結果は、厚生労働省ガイドラインの妥当性を支持するものであり、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。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-2R γ (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.
- (8) ○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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci.* 2008 Dec 4. [Epub ahead of print]
- (13) Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(8):1195-206.
- (14) Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, Ueda R. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci* 99: 2309-2314, 2008.
- 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。リツキサン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、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）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.
- (8) ○楠本茂、田中靖人 肝炎ウイルスキャリアへの対策 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第3版 飛内賢正、堀田知光、木下朝博編集 南江堂 2009年12月
- (9) ○楠本茂、田中靖人 悪性リンパ腫：HBs抗原陰性、HBs抗体陽性のB細胞性リンパ腫患者の

治療で注意する点は？ EBM 血液疾患の治療
2010-2011 金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神
田善伸編集 中外医学社 2009年10月

- (10) ○楠本茂、田中靖人 悪性リンパ腫治療中のB
型肝炎ウイルス再活性化とその対策 よくわ
かる悪性リンパ腫のすべて (飛内賢正編集) 永
井書店 2008年9月

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) ○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
型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設
共同臨床研究～HBV-DNAモニタリング～
(C-SHOT 0802) JDDW 2009 シンポジウム B型
型肝炎ウイルス再活性化の問題点とその対策: 肝
S3-8 2009年10月14日 京都
- (6) ○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
- (7) ○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

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

0. 臨床試験の概要

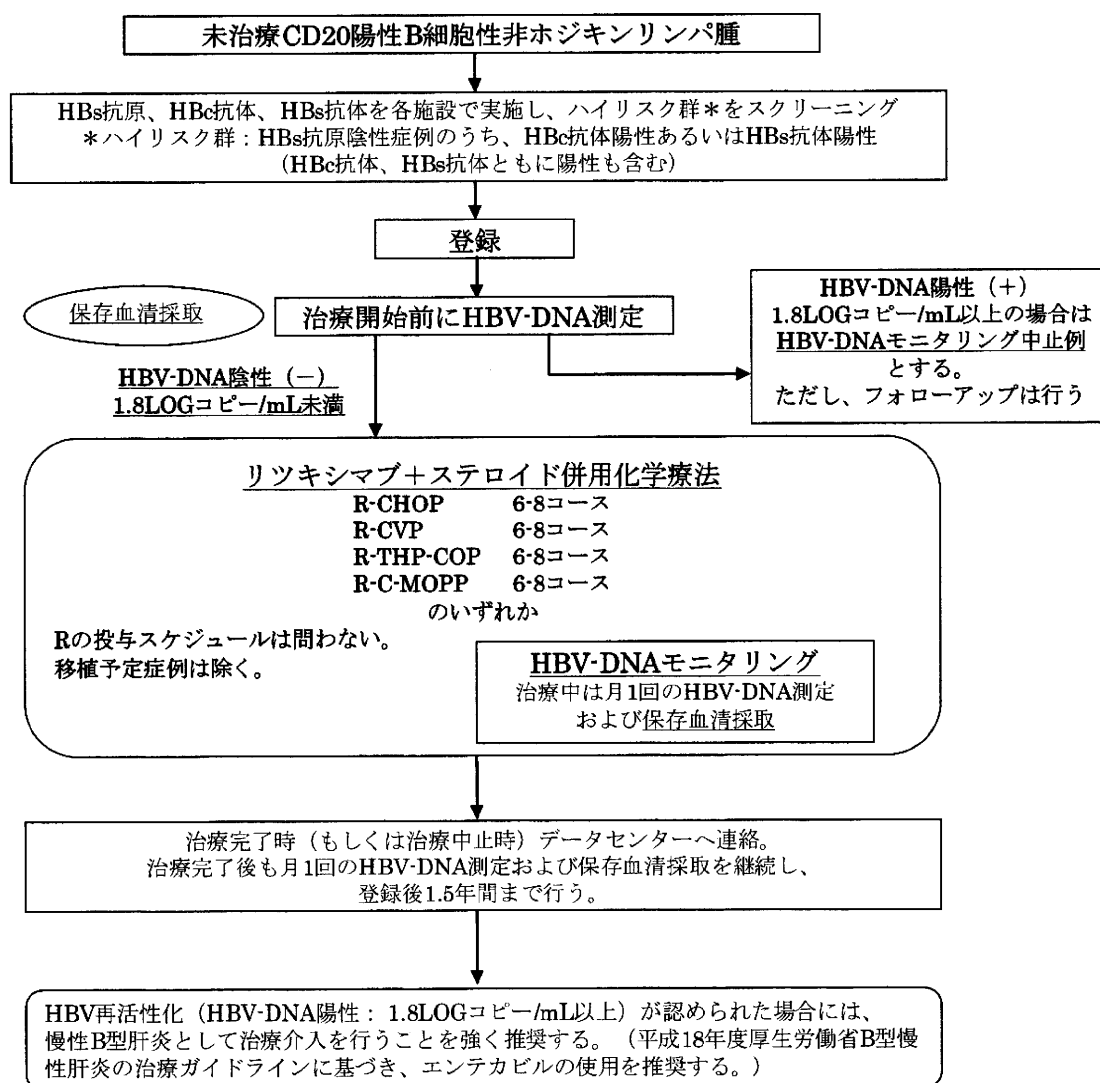
0.1. 目的

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ+ステロイド併用全身化学療法（R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか）を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群（HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性、両者とも陽性を含む）を対象として、HBV 再活性化の頻度を明らかにすることおよび HBV-DNA を早期に検出し抗ウイルス薬を投与する対策法（“preemptive therapy”）を確立するためのデータを集積することを目的とする。

0.2. 試験デザイン

観察研究 多施設共同臨床研究

0.3. 試験のフローチャート



0.4. 悪性リンパ腫治療薬（市販製剤）

○R-CHOP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

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

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-CVP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-THP-COP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

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

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

○R-C-MOPP レジメン

Cyclophosphamide (CPA): シクロフォスファミド

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

Vincristine sulfate (VCR): 硫酸ビンクリスチン

Prednisolone (PSL): プレドニゾロン

Rituximab (抗 CD20 抗体): リツキシマブ

0.5. 試験の対象

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

適格規準

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

除外規準

- ① HBV ワクチン接種歴が明らかであり、HBs 抗体のみ陽性（+）

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

0.6. 試験方法 (HBV-DNA モニタリング)

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

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

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

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

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

HBV-DNA 定量 (PCR 法) [研究費負担 (注 1)]

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

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

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

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

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）
------	--

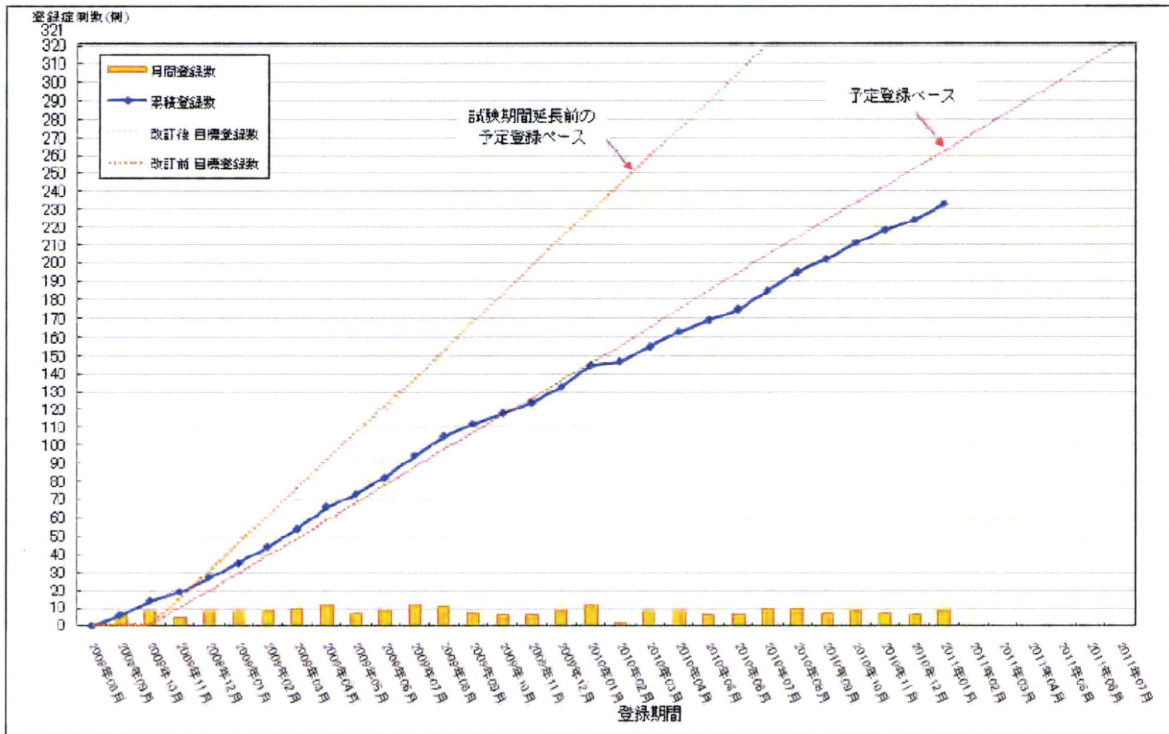
データセンター

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：小川真史
〒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/

登録状況:2011年2月2日時点



↑
1 症例目 登録日:2008年9月1日
 (0802-001)

 ↑
100 症例目 登録日:2009年8月13日
 (0802-100)

 ↑
200 症例目 登録日:2010年9月27日
 (0802-200)

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)