

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	澤 正史	澤 正史
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 一郎
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	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	肝胆膵内科	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	上田 恭典
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	鈴木 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

(2012 年 2 月 17 日現在)

## 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 23 年度）

「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」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 日より平成 23 年 8 月 10 日まで）を完了し、最終症例登録数は 275 例となった。

平成 24 年 2 月 17 日時点（約 3 年 6 ヶ月経過）で、275 例中 21 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 (275 例：最終登録数)

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 8 月 10 日をもって症例登録期間終了とした。登録期間 3 年間で 275 例の症例登録を得た。

### (2) HBV-DNA モニタリングの安全性・有効性

平成 24 年 2 月 17 日時点で、症例登録 275 例中 21 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、3 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) 症例登録 275 例のフォローアップおよび保存検体による付随研究

全登録例のフォローアップ完了は 2014 年 2 月を予定している。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 275 例中 271 例 (98.5% ; 誤登録 1 例・不同意 3 例を除く) である。

現在、平成 24 年度新規申請課題として、『がん化学療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究 (研究代表者：溝上雅史)』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。

## G. 研究発表

英文

- (1) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated

Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. 2012 Feb 6. [Epub ahead of print]

- (2) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2012 Feb 8. [Epub ahead of print]
- (3) Ishida T, Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. Int J Hematol. 2011 Nov;94(5):443-52. Epub 2011 Oct 13.

## 2. 学会発表

- (1) Ito A, Ueda R, et al.: Establishment of an angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) model in the NOG mouse. 第73回日本血液学会学術総会, プレナリー発表, 名古屋, 2011.
- (2) Suzuki S, Ueda R, et al.: Potent Tax-specific CTL response to primary autologous ATL cells. 第73回日本血液学会学術総会, 口演発表, 名古屋, 2011.
- (3) Mori F, Ueda R, et al.: Bevacizumab-induced potent antitumor effect in a microenvironment-dependent mouse lymphoma model. 第73回日本血液学会学術総会, 口演発表, 名古屋, 2011.

## 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 23 年度）

「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」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  
（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

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。

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。

（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。

C. 研究結果（期待される結果）

登録 275 例中 21 例(7.6%)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 copies/mL）を用いて、1 カ月ごとに測定した。21 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 16 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、200 例の中間解析における、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

なし

##### 2. 学会発表

(1) 造血器悪性腫瘍治療後に発症した HBV 再活性化症例のウイルス学的検討. 飯尾悦子、田中靖人、松浦健太郎、日下部篤宣、新海 登、楠本 茂、宮木知克、菅内文中、野尻俊輔、城 卓志、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京

(2) がん化学療法後の B 型肝炎ウイル

ス (HBV) 再活性化例における HBV 増殖と遺伝子変異の検討～多施設共同前方視的臨床研究による付随研究～. 楠本 茂、田中靖人、田中榮司、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京

#### 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 23 年度）

「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」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を行い、2011 年 8 月 10 日現在で 275 例が登録され、登録 236 例中 16 例に HBV 再活性化を認めており、症例登録は終了となった。2011 年 12 月 19 日時点で、登録 275 例中 21 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。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。中間解析結果を公表計画中である。

#### D. 考察

1. 本試験は2011年8月10日現在で275例が登録され、登録236例中16例にHBV再活性化を認めており、症例登録は終了となった。2011年12月20日までに、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登録が終了した。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表 英文

- ① 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*. 2011, 22(6):1382-91.
- ② 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.
- ③ Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ishizawa K, Ogura M, Tobinai K. Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter study. *Cancer Sci*. 2011;102:414-8.
- ④ Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T. Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci*. 2011, 102(9):1680-1686.
- ⑤ Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y; the IDEC-C2B8 Study Group. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: A multicenter phase II study. *Cancer Sci*. 2011 102(9):1698-1705.
- ⑥ Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci*. 2011. 102(9):1687-1692.
- ⑦ Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, et al. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol*. 2011 29:3990-8.
- ⑧ Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 6. [Epub ahead of print]
- ⑨ Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E. Phase I Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Sci*. 2012

Feb 15. [Epub ahead of print]

(2) 学会発表

- ① Ogura M, et al. An Open-Label, Phase I Study of R-CVP in Combination with Inotuzumab Ozogamicin in Patients with Relapsed/Refractory CD22-Positive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118:3715 第53回米国血液学会、サンディエゴ
- ② *Kenshi Suzuki, Michinori Ogura et al.* A Phase I/II Study of Bortezomib in Combination with Melphalan and Prednisolone in Japanese Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118:5132 第53回米国血液学会、サンディエゴ
- ③ Takahiro Ymauchi, Ogura M, et al. Phase I Study of Clofarabine (JC0707) in Adult Japanese Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118:4295, 第53回米国血液学会、サンディエゴ

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 23 年度）

「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」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 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部部长

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。

2011 年 2 月 10 日現在、試験参加予定 68 施設中 68 施設で IRB 承認された。分担研究者が 2012 年 3 月まで在籍した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 5 例が登録された。2011 年 2 月に 200 例を対象として中間解析を行ったが、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎イベントは認めていない。症例登録状況を踏まえて症例登録期間を延長し、2011 年 8 月 10 日で登録を終了して合計 275 例が登録された。2012 年 2 月 17 日時点で、登録 275 例中 21 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ており、肝炎発症例はない。なお 2012 年 2 月現在、中間解析結果について論文を作成し投稿中である。

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、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。2011 年 2 月 10 日現在、試験参加予定 68 施設中 68 施設で IRB 承認された。分担研究者が 2012 年 3 月まで在籍した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。2011 年 2 月に 200 例を対象として中間解析を行ったが、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎イベントは認めていない。症例登録状況を踏まえて症例登録期間を延長し、2011 年 8 月 10 日で登録を終了して合計 275 例が登録された。2012 年 2 月 17 日時点で、登録 275 例中 21 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ており、肝炎発症例はない。

なお 2012 年 2 月現在、中間解析結果について論文を作成し投稿中である。

### 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。

今回中間解析を行った結果、HBV 再活性化関連肝障害・肝炎イベントはなく、再活性化イベント 16 例中 14 例は登録後 1 年以内に発生し、登録後 1 年時点での再活性化割合は 8% (95%CI: 5%-14%) であることが明らかとなった。この結果は HBV-DNA モニタリングに基づく preemptive therapy の有用性を示すと考えられる。

## 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本研究計画の立案に貢献した。2011 年 2 月 10 日現在、試験参加予定 68 施設中 68 施設で IRB 承認された。分担研究者が 2012 年 3 月まで在籍した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 5 例が登録された。症例登録期間を延長し、2011 年 8 月 10 日で登録を終了して合計 275 例が登録された。2012 年 2 月 17 日時点で、登録 275 例中 21 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ており、肝炎発症例はない。

2012 年 2 月現在、中間解析結果について論文を作成し投稿中である。今後も試験の安全性に留意しつつ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) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. Blood. in press.
- (2) Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Hatta Y, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer Sci. 103: 245-251, 2012.
- (3) Yamashita Y, Kajiura D, Tang L, Hasegawa Y, Kinoshita T, Nakamura S, Akatsuka S, Toyokuni S, Mori N. XCR1 expression and biased VH gene usage are distinct features of diffuse large B-cell lymphoma initially manifesting in the bone marrow. Am J ClinPathol. 135: 556-564, 2011.
- (4) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K,

- Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol*. 29: 3990-3998, 2011.
- (5) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci*. 102: 1698-1705, 2011.
- (6) Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, Hirooka Y, Niwa Y, Sugiura I, Kitamura K, Kosugi H, Kinoshita T, Goto H, Nakamura S. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol*. 91:383-90, 2012.
- (7) Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci*. 102: 1532-1536, 2011.
- (8) 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 Haematol*. 86: 117-123, 2011.
- (9) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol*. 22: 1601-1607, 2011.
- (10) Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica*. 96: 1636-1643, 2011.
- 和文
- (1) 島田和之、木下朝博：血管内大細胞型B細胞リンパ腫の治療、白血病リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療 第4版：413-418,2011
- (2) 満宮綾子、木下朝博：中悪性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：124-135,2011
- (3) 木下朝博：悪性リンパ腫、医師・看護師・薬剤師のための外来化学療法実践セミナーin名古屋 2011：10-18、2011
- (4) 木下朝博：抗D30抗体によるホジキンリンパ腫と未分化大細胞型リンパ腫の治療：159-163、2011
- (5) 小野田浩、木下朝博、谷田部恭：二次性形質細胞性白血病の1例 血液フロンティア 21巻 10号：5-10,2011
- (6) 木下朝博：悪性リンパ腫-最近の診断と治療の進展、総合臨床第60巻3号：459-460,2011
- (7) 渡辺隆、岡本昌隆、小椋美知則、木下朝博、永井宏和：ホジキンリンパ腫診療の現在、Trends in Hematological Malognancies 第3巻1号、8-13,2011
2. 学会発表
- 海外
- (1) Takashi Tokunaga, Akihiro Tomita, JunjiHiraga, Takumi Sugimoto, Kazuyuki Shimada, Keiki Sugimoto, Tomohiro Kinoshita, and Tomoki Naoe, CD20 Protein Immunohistochemistry-Positive / Flow Cytometry-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma—Analyses of the Molecular Mechanisms and Rituximab Effectiveness. The 53nd American

Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 10-13, 2011.

- (2) Chisako Iriyama, Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Keisuke Sugiyama, Junji Hiraga, Tomohiro Kinoshita, and Tomoki Naoe, Clinical Significance of Genetic Mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. The 53rd American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, December 10-13, 2011.
- (3) Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Mitsune Tanimoto, Toshhiro 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 Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A multicenter cooperative study in Japan. T-cell lymphoma forum, San Francisco, January 26-28, 2012

日本

- (1) 木下朝博 B細胞リンパ腫に対する治療の進歩 第28回日本医学会総会、東京、2011
- (2) 徳永隆之、富田章裕、木下朝博、直江知樹：CD20 蛋白発現異常を示す初発DLBCLにおけるリツキシマブ使用の妥当性の解析、第51回日本網内系学会総会、福岡、2011
- (3) 木下朝博:造血器腫瘍薬物療法における今年のエビデンス、第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、横浜、2011
- (4) 浅野直子、木下朝博、大島孝一、吉野正、新津望、塚本憲史、森島泰雄、中村栄男；ホジキンリンパ腫の臨床病理学的解析：中高年齢者発症の結節硬化型ホジキンリンパ腫は予後不良を示す、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011
- (5) Tomohiro Kinoshita、Isamu Sugiura、Hirofumi Taji、Masafumi Sawa、Kunio Kitamura、Hirokazu Nagai、Sinsuke Iida、Hiroshi Kosugi、Kouichi Miyamura、Hidetsugu Mihara、Hiroshi Sato、Masanobu Kasai、Yoshiko Atsuta、Ritsuko Suzuki、Kazuyuki Shimizu、Yoshihisa Morishita：Phase II trial

of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM:C-SHOT04011、第73回 日本血液学会学術集会、名古屋、2011

- (6) Kazuhito Yamamoto、Takashi Watanabe、Taro Shibata、Nobuo Maseki、Tomohiro Kinoshita、Takayo Suzuki、Makoto Yamaguchi、Kiyoshi Ando、Michinori Ogura、Masafumi Taniwaki、Naokuni Uike、Kengo Takeuchi、Shigeru Nawano、Takashi Terauchi、Kunihiro Tsukasaki、Tomomitsu Hotta、Kensei Tobinai：Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203、第73回 日本血液学会学術集会、名古屋、2011
- (7) Chisako Iriyama、Akihiro Tomita、Keisuke Sugiyama、Takashi Tokunaga、Junji Hiraga、Tomohiro Kinoshita、Tomoki Naoe：Clinical significances of genetic mutations in EZH2, CD79B, and CARD11 genes in DLBCL patients、第73回 日本血液学会学術集会、名古屋、2011
- Takashi Tokunaga、Akihiro Tomita、Kazuyuki Shimada、Junji Hiraga、Takumi Sugimoto、Takahiko Ito、Naoe Goto、Tsuyoshi Takami、Tomohiro Kinoshita、Tomoki Naoe：Analyses of molecular mechanisms and rituximab effectiveness in CD20 IHC(+)/FCM(-) B-lymphoma Cells、第73回 日本血液学会学術集会、名古屋、2011

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 23 年度）

「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」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、日本では欧米諸国と東南アジア諸国の中間の値であることから、日本での検討が重要である。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」を実施した。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 再活性化をモニターする計画で、平成 23 年 8 月までに 275 例の登録を集積した。新規症例の登録受付は終了し、再活性化のモニターのための採血と観察を続行中である。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った。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した。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。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、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を行った。

## C. 研究結果

### 1. 登録の運用

本試験は68施設で倫理審査承認された。症例登録目標は321例であったが、2011年8月までの登録例275症例で目的を達成できると判断し、新規症例の登録は終了した。

### 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・・・90件
- ・ モニタリング採血の間隔が早すぎる・・・360件  
(2-27日)
- ・ モニタリング採血の間隔が長すぎる・・・198件  
(43-254日)

- ・ 登録時期が治療開始まで間隔が空きすぎる・・・2件
- ・ 登録前治療開始・・・1件
- ・ 採血伝票の間違い・・・2件
- ・ 他検査会社へ検査依頼・・・2件
- ・ 患者番号間違い・・・12件
- ・ 伝票内容の記載間違い(採血日)・・・3件
- ・ 採血スピッツの手配・・・6件
- ・ HBV-DNA のグレースゾーンレベルへの上昇・・・22件  
(うち5件は治療前定量にてグレースゾーン)
- ・ HBV 再活性化・・・24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、適切な進捗管理が可能であった。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、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) Miyazaki K., Yamaguchi M., **Suzuki R.**, Kobayashi Y., Maeshima A.M., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J.-I., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M.,

- Kosugi H., Yujiri Y., Hyo R., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S.: CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. **Ann Oncol** 22 (7): 1601-1607, 2011
- 2) Kako S., Morita S., Sakamaki H., Ogawa H., Fukuda T., Takahashi S., Kanamori H., Onizuka M., Iwato K., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Kyo T., Sakura T., Jinnai I., Takeuchi J., Miyazaki Y., Miyawaki S., Ohnishi K., Naoe T. and Kanda Y.: A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. **Leukemia** 25 (2): 259-265, 2011
  - 3) Terakura S., Atsuta Y., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Yasuda T., Murata M., Miyamura K., **Suzuki R.**, Naoe T., Ito T. and Morishita Y. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group: A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. **Ann Oncol** 22 (8): 1865-1871, 2011
  - 4) Iida M., Fukuda T., Ikegame K., Yoshihara S., Ogawa H., Taniguchi S., Takami A., Abe Y., Hino M., Etou T., Ueda Y., Yujiri T., Matsui T., Okamura A., Tanaka J., Atsuta Y., Koderia Y. and **Suzuki R.**: Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. **Int J Hematol** 93 (4): 523-531, 2011
  - 5) Nishiwaki S., Inamoto Y., Imamura M., Tsurumi H., Hatanaka K., Kawa K., **Suzuki R.** and Miyamura K.: Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. **Blood** 117 (13): 3698-3699, 2011
  - 6) Takahashi E., Ohshima K., Kimura H., Hara K., **Suzuki R.**, Kawa K., Eimoto T. and Nakamura S. for the NK-cell Tumor Study Group: Clinicopathological analysis of the age-related differences in patients with Epstein-Barr virus (EBV)-associated extranasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma with reference to the relationship with aggressive NK cell leukaemia and chronic active EBV infection-associated lymphoproliferative disorders. **Histopathology** 59 (4): 660-671, 2011
  - 7) Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S., Maeda Y., Hashimoto C., Suh C., Izutsu K., Ishida F., Isobe Y., Sueoka E., Suzumiya J., Kodama T., Kimura H., Hyo R., Nakamura S., Oshimi K. and **Suzuki R.**: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-cell Tumor Study Group (NKTSG) study. **J Clin Oncol** 29 (33): 4410-4416, 2011
  - 8) Shigematsu A., Tanaka J., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Kawase T., Ito Y. M., Yamashita T., Fukuda T., Kumano K., Iwato K., Yoshida F., Kanamori H., Kobayashi N., Fukuhara T., Morishima Y. and Imamura M.: Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol** 94 (5): 463-471, 2011
  - 9) **Suzuki R.**, Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Hyo R., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group: Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. **Blood** 118 (23): 6018-6022, 2011
  - 10) Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T., Matsui S., Sumida T., Mimori T., Tanaka Y., Tsubota K., Yoshino T., Kawa S., **Suzuki R.**, Takegami T., Tomosugi N., Kurose N., Ishigaki Y., Azumi A., Kojima M., Nakamura S. and Inoue D.: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. **Mod Rheumatol** 2012 (in press)
  - 11) Atsuta Y., Morishima Y., **Suzuki R.**, Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kobayashi N., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Mori T., Tsuchida M., Kawase T., Kawa K., Koderia Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant** 2012 (in press)
  - 12) Kanda J., Saji H., Fukuda T., Kobayashi T., Miyamura K., Eto T., Kurokawa M., Kanamori H., Mori T., Hidaka M., Iwato K., Yoshida T., Sakamaki H., Tanaka J., Kawa K., Morishima Y., **Suzuki R.**, Atsuta Y. and Kanda Y.: Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA

- 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. **Blood** 2012 (in press)
- 13) Takeuchi K., Soda M., Togashi Y., **Suzuki R.**, Sakata S., Hatano S., Asaka R., Hamanaka W., Ninomiya H., Uehara H., Choi Y.L., Satoh Y., Okumura S., Nakagawa K., Mano H. and Ishikawa Y.: RET, ROS1, and ALK fusions in lung cancer. **Nature Med** 2012 (in press)
  - 14) Kanda J., Hishizawa M., 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.: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. **Blood** 2012 (in press)
  - 15) Kato M., Horikoshi Y., Okamoto Y., Takahashi Y., Hasegawa D., Koh K., Takita J., Inoue M., Kigasawa H., Ogawa A., Sasahara Y., Kawa K., Yabe H., Sakamaki H., **Suzuki R.** and Kato K.: Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. **Bone Marrow Transplant** 2012 (in press)
2. 学会発表
- 1) 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 in first complete remission: comparisons between related and unrelated, and myeloablative and reduced-intensity conditioning transplantation. The 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2011 (Poster) April 5, 2011 (Abstract # P915), Paris, France
  - 2) **Suzuki R.**: Fludarabine: Center experience in NHL treatment. The 2011 Asia Pacific Transplant and Hematology Forum (Oral presentation) May 21, 2011, Shanghai, China
  - 3) **Suzuki R.**, Kako S., Hyo R., Izutsu K., Ito T., Shinagawa K., Endo T., Sakamaki H. and Suzumiya J.: Hematopoietic stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Party. The 11th International Congress on Malignant Lymphoma (Oral presentation, Abstract #41) June 15, 2011, Lugano, Switzerland
  - 4) Miyazaki K., Yamaguchi M., Tamaru J., Niitsu N., Yujiri T., Sunami K., Nakamura N., Kinoshita T., Kato M., **Suzuki R.**, Nakamura S., Katayama N. and Miura I.: Cytogenetic features of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: updated results from a multicenter, retrospective study with 76 patients. The 11th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #210) June 16, 2011, Lugano, Switzerland
  - 5) Hyo R., Ishida F., Isobe Y., Izutsu K., Kimura H., Kawa K., Yamaguchi M., Suzumiya J., Nakamura S. and **Suzuki R.**: Improved prognosis of NK-cell lymphoma/leukemia, but not for T-cell lymphomas: a nationwide survey of NK- and associated T-cell neoplasms by The NK-Cell Tumor Study Group (NKTSG). The 11th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #240) June 16, 2011, Lugano, Switzerland
  - 6) Izutsu K., Kwong Y.L., Kim W. S., Kodama T., Maeda Y., Hashimoto C., Suh C., Yamaguchi M., Suzumiya J., Nakamura S., Oshimi K. and **Suzuki R.** on behalf of the NK-cell Tumor Study Group: PET after 2 cycles of SMILE in a phase 2 study for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 3rd International Workshop on Interim PET in Lymphoma. (Poster, Abstract# B107) September 26, 2011, Menton, France
  - 7) **Suzuki R.**, Kako S., Hyo R., Izutsu K., Ito T., Shinagawa K., Endo T., Sakamaki H. and Suzumiya J.: Hematopoietic stem cell transplant for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: JSHCT Lymphoma WG. 第73回日本血液学会総会 (口演). 2011年10月14日 (金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 8) Izutsu K., **Suzuki R.**, Fukuda T., Ueda Y., Taji H., Sakamaki H. and Suzumiya J.: Hematopoietic stem cell transplant for lymphoma in Japan: report from JSHCT Adult Lymphoma WG. 第73回日本血液学会総会 (口演). 2011年10月14日 (金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 9) Ishida T., Hishizawa M., Kato K., Tanosaki R., Eto T., Miyazaki Y., Hidaka M., Sakamaki H., Morishima Y., **Suzuki R.** and Utsunomiya A.: Clinical impact of reduced intensity stem-cell transplantation for ATL. 第73回日本血液学会総会 (口演). 2011年10月14日 (金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 10) Muramatsu H., Yabe H., Kobayashi R., Kikuchi A., Kudo K., Kawa K., Kato K., **Suzuki R.**, Takahashi Y., Inagaki J., Inoue M. and Kojima S.: Allogeneic

- stem cell transplantation from HLA-mismatched family donors in children with AA. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月14日(金)、名古屋国際会議場、名古屋市
- 11) Yoshida N., Kikuchi A., Kobayashi R., Yabe H., Kosaka Y., Muramatsu H., Takahashi Y., Kato K., **Suzuki R.**, Ohara A. and Kojima S.: First line treatment for aplastic anemia in children: transplantation vs. immune-suppressive therapy. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月14日(金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 12) Hosoi H., Fuji S., Nakamura F., Taniguchi S., Satoh M., Mori S., Sakamaki H., Kawa K., Kato K., **Suzuki R.**, Atsuta Y., Tamaki T. and Kanda Y.: PBSC is preferable as a source of salvage transplant for graft failure after allogeneic HSCT. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月14日(金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 13) 朝倉義崇、金成元、福田隆浩、岩井俊樹、田地浩史、張高明、森島泰雄、長村登紀子、**鈴木律朗**、坂巻壽: 日本造血細胞移植学会一元化データベースを用いたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する移植成績の検討. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月14日(金)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 14) Iida M., Atsuta Y., Hyo R., **Suzuki R.**, Kodera Y., Baldomero H. and Niederwieser D.: The position of the APBMT in the world: data from the APBMT/WBMT in 2008. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月15日(土)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 15) Hirokawa M., Sawada K., Fujishima N., Fukuda T., Akiyama H., Imamura M., Adachi S., Urabe A., Okamoto S., **Suzuki R.**, Tanimoto M., Nakao S., Sugita M., Morishima Y., Sakamaki H. and Ozawa K.: Long-term outcome of treatment for PRCA after major ABO-mismatched stem cell transplantation. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月16日(日)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 16) Kinoshita T., Sugiura I., Taji H., Sawa M., Kitamura K., Nagai H., Iida S., Kosugi H., Miyamura K., Mihara H., Sao H., Kasai M., Atsuta Y., **Suzuki R.**, Shimizu K. and Morishita Y.: Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM. 第73回日本血液学会総会(口演). 2011年10月16日(日)、名古屋国際会議場、名古屋市
  - 17) Kodera Y., Iida M., Atsuta Y., Yoshimi A., Hyo R. and **Suzuki R.** for APBMT & WBMT: The current activities of APBMT/WBMT. The 16th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2011 (Oral presentation) October 30, 2011, Sydney, Australia
  - 18) Iida M., Nisison-Smith I., Wu T., Lie A., Srivastava A., Derakhshandeh R., Atsuta Y., Chung N.G., Chan L.L., Tasneem F., Baylon H.G., Hwang W.Y.K., Liao X.W., Jootar S., Bihn T.V., **Suzuki R.** and Kodera Y.: The APBMT activity survey over the past 5 years. The 16th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2011 (Poster) October 30, 2011, Sydney, Australia
  - 19) **Suzuki R.**: Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 3rd Asian Lymphoma Forum & 11th Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party Symposium (Oral presentation) November 26, 2011, Seoul, Korea
  - 20) **Suzuki R.**, Kako S., Hyo R., Izutsu K., Ito T., Shinagawa K., Endo T., Sakamaki H. and Suzumiya J.: Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: Analysis of The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (Oral presentation, Abstract #503) December 12, 2011, San Diego, USA
  - 21) Muramatsu H., Yabe H., Kobayashi R., Kikuchi A., Kudo K., Kawa K., Kato K., **Suzuki R.**, Takahashi Y., Inagaki J., Inoue M. and Kojima S.: Allogeneic bone marrow transplantation from HLA-mismatched family donors in children with aplastic anemia. The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (Oral presentation, Abstract #831) December 12, 2011, San Diego, USA
  - 22) Kanamori H., Kako S., Kato H., Nishiwaki S., Furukawa T., Saito M., Taniguchi S., Nakamae H., Yujiri T., Naganuma-Inoue T., Morishima Y., **Suzuki R.**, Sakamaki H. and Tanaka J.: Fludarabine-based reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for patients aged 50-70 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (Poster, Abstract #1935) December 10, 2011, San Diego, USA
  - 23) Izutsu K., **Suzuki R.**, Kako S., Sakai R., Mori T., Yano S., Kato J., Fukuda T., Taniguchi S., Takanashi M., Morishima Y., Tanaka J. and Suzumiya J.: Poor performance status, chemorefractory disease at transplantation, and