

200925063A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と
生物学的治療予測因子の探索
(H21 - がん臨床 - 一般 - 011)

平成 21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 真介

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索 (H21- がん臨床 - 一般- 011)	1
飯田真介 (名古屋市立大学大学院医学研究科)	
(資料) 再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するbortezomib+ dexamethasone併用 (BD)療法とthalidomide+dexamethasone併用(TD)療法のランダム化第II相試験 (JCOG0904)の概要	6
(資料) 同臨床試験(JCOG0904)の研究参加施設	13
II. 分担研究報告	
1. 臨床試験の実施	15
渡辺隆 (国立がん研究センター中央病院)	
2. 臨床試験の実施	16
大間知謙 (東海大学医学部)	
3. 臨床試験の実施	19
木下朝博 (名古屋大学大学院医学研究科)	
4. 臨床試験の実施、多発性骨髄腫におけるボルテゾミブ感受性予測の研究	24
畑裕之 (熊本大学医学部附属病院)	
5. 臨床試験の実施、生物学的治療予測因子の探索	26
村上博和 (群馬大学医学部)	
6. 臨床試験の実施	28
黒田純也 (京都府立医科大学)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書（平成 21 年度）

「再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索」班

研究代表者 飯田 真介 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 准教授

研究要旨

平成 21 年度（3 年計画の 1 年目）は、「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0904: PC605)」の実実施計画書、説明・同意文書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会の承認を得た。CRF 記入テストを実施し CRF を完成させ、参加予定施設の医師と CRC を集めてスタートアップミーティングを開催し、平成 22 年 2 月 3 日より患者登録を開始した。平成 22 年 3 月 31 日時点で参加予定 45 施設中 18 施設で IRB 承認を得ているが、実際の登録患者は無かった。さらに本臨床試験で実施する予定の染色体転座病型を反映する遺伝子発現検査の意義を研究代表者施設で検討し、CCND1、FGFR3、c-MAF の 3 遺伝子について治療予測因子となりえるかどうか検討することとなった。

研究分担者

渡辺隆 国立がんセンター中央病院
血液内科 特殊病棟部医長
大間知謙 東海大学医学部
血液腫瘍科 講師
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
畑裕之 熊本大学医学部附属病院
血液内科 講師
村上博和 群馬大学医学部保健学科
検査技術科学 教授
黒田純也 京都府立医科大学
血液・腫瘍内科 学内講師

A. 研究目的

再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するサルベージ療法として、bortezomib + dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide + dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group(JCOG)リンパ腫グループで実施し、1 年無増悪生存割合をプライマリーエンドポイントとして比較

し、より有効性の高い治療法を選択する。さらにセカンダリーエンドポイントとして、腫瘍病型を特徴付けている染色体転座病型が BD 療法および TD 療法において治療予測因子となりうるかどうかを検討し、将来の層別化治療の可能性を探索する。平成 21 年度前半で臨床試験実施計画書を作成し JCOG プロトコール審査委員会での審査・承認を経て、年度後半には各施設の IRB で承認を受け試験登録を開始する予定とした。

B. 研究方法

【研究課題名】再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0904: PC605)

【研究形式】多施設共同ランダム化第 II 相試験
(選択デザイン)

プライマリーエンドポイント:1 年無増悪生存割合

セカンダリーエンドポイント:有害事象発生割合、奏効割合、全生存期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型毎の奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1 年無増悪生存割合

【対象】症候性骨髄腫患者で、既治療レジメンで治療抵抗性、もしくは1レジメン以上の既治療後に再発・再燃した25歳以上75歳以下の患者、測定可能病変(M蛋白)を有する、前治療の最終化学療法剤投与日から3週以上の休薬期間がある、女性の場合は「妊娠する可能性のない女性」、男性の場合は避妊厳守に同意が得られている、PS:0-2(溶骨病変のみによるPS3は適格)、bortezomibおよびthalidomideの投与歴がない、本試験参加について本人からの文書による同意が得られている、の全てを満たす患者。

【症例登録とランダム化割り付け】データセンターでの中央登録形式をとる。

電話またはFAXにて患者登録を行い、適格性の確認後、治療群の割り付けを受ける。割り付け調整因子として、施設、大量melphalan療法の有無、既治療レジメン数1または2以上を用いる。

【治療前の染色体転座病型評価】研究費を用いたエスアールエル社への委託検査として、治療開始前の患者骨髄単核球から抗CD138抗体ビーズで形質細胞を純化しCCND1, FGFR3, c-MAF mRNA 発現定量検査を実施し分子病型を決定する。

【治療内容】

A群(BD療法);導入療法:bortezomib 1.3mg/m² Day 1, 4, 8, 11; Dex 20mg/day Day 1, 2, 4, 5, (8, 9, 11, 12: 1&2コース目のみ)、3週サイクルで計8コース;維持療法:bortezomib 1.3mg/m² Day 1, 8, 15, 22; Dex 20mg/day Day 1, 2, 3, 4, 5週サイクルで増悪となるまで継続する。

B群(TD療法);導入療法:thalidomide 100mg/dayで4週間投与後200mg/dayに増量; Dex20mg/day Day 1, 2, 3, 4, (9, 10, 11, 12: 1&2コース目のみ)3週サイクルで計8コース;維持療法:thalidomide 200mg/day 連日内服; Dex 20mg/day 1, 2, 3, 4, 5週サイクルで増悪となるまで継続する。

【選択規準】両群の毒性に差がなければ、1年無増悪生存割合で優れている治療群を選択する。毒性に明らかな差が認められた場合には毒性の強い治療群が1年無増悪生存割合で10%以上優る場合に限ってその治療群を選択する。

【予定症例数】本試験では、「いずれか一方の1年無増悪生存割合を45%と仮定した場合に、一方

の治療群が他方の治療群を1年無増悪生存割合で10%以上優っている試験治療群を80%の正しさで選択する」という統計学的根拠を用いると片群36名の登録が必要となる。10%の不適格患者を見込み片群40名、両群で80名と設定した。

【実施施設】研究代表者(研究事務局)および分担者施設を含むJCOGリンパ腫グループ参加45施設で実施する。

【登録・追跡期間】参加施設アンケート結果から、年間予想登録患者数を30名と見込み登録期間を2年半に設定し、登録後の追跡期間を3年、総研究期間を5年半とした。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号・平成20年7月改正)に従って本試験を実施する。実施計画書、説明・同意文書は、JCOGプロトコル審査委員会での審査承認を受けた後に、各施設のInstitutional Review Board(IRB)での審査を受け承認された施設から患者登録を開始する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設IRB承認が得られた説明・同意文書を患者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明する。説明の翌日以降に患者本人の署名による同意を確認してから試験参加登録を行う。また試験実施中は、定期モニタリングを実施し毒性を評価するとともに、重篤な有害事象が発生した場合には緊急報告を行い、JCOG効果安全性評価委員会で検討するとともに参加施設への周知を徹底する。

C. 研究結果

(1) 臨床試験実施計画書の作成とJCOGプロトコル委員会審査:日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の運営委員会にて2006年12月9日付けで承認されたPC605「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するbortezomib + dexamethasone併用(BD)療法とthalidomide + dexamethasone併用(TD)療法のランダム化第II相試験」の実実施計画書(フルプロトコル)、説明・同意文書、Case Report Form(CRF)を作成し、平成21年5月28日にJCOGプロトコル審査委員会の一次審査に提出した。同年7月19日に審査結果を受領後、審査委員から指摘を受けた項目についてJCOGリンパ腫グループプロトコル検討委員会での検討を重ね、同年8月13日のJCOG運営事務局との打ち合わせを行った。また研究分担者施設でのCRF記入テストを経てCRFの修正を行い、平成21年11月9日に

JCOGプロトコル審査委員会の二次審査へ改訂版実施計画書、説明・同意文書、CRFを提出した。また平成21年8月27日に国立がんセンター中央病院において、参加予定の45施設から医師79名と施設CRC16名に参加いただいて本試験(JCOG0904)のスタートアップ・ミーティングを開催した。そこで、試験の目的から、実施の際の詳細な注意点、CRFの記載方法などについて周知をはかった。そして平成21年12月30日に二次審査結果を受領した。軽微な修正のみ必要であったため、修正版を作成し平成22年1月8日に再度最終審査に提出した。その結果、平成22年1月18日付けで本研究の実実施計画書のJCOGプロトコル審査委員会での承認が得られた。

(2) 施設IRB審査と試験登録開始：すぐに、参加予定45施設のコーディネイターに対して実施計画書や説明・同意文書等の発送を行い施設IRB審査への申請を依頼した。最初にIRB承認が得られた施設データを下に、平成22年2月3日にUMIN登録を行い試験ID: UMIN000003135を得て臨床試験を開始した。平成22年3月31日時点で全国18施設においてIRB承認を得て試験登録が可能となった。

(3) 染色体転座病型の臨床的意義：本研究では、染色体転座病型が分子標的療法であるBD療法やTD療法の治療予測因子になりえるかどうかの探索も行う。既に0904試験で検討を予定している染色体転座関連遺伝子であるCCND1、FGFR3、c-MAF発現の日常臨床の範囲で治療された患者における臨床的意義に加えて、骨髄腫細胞の生存・増殖に重要な役割を担っていることが判明したIRF4、c-MYC発現の意義についても予備的解析を行い、バイオマーカーとして臨床試験に導入すべきか否かの検討を行った。当院で症候性骨髄腫と診断された104例のうちCCND1、FGFR3、c-MAF発現陽性例は各々32例(31%)、24例(23%)、11例(11%)でありc-MAF陽性の11例中5例はFGFR3も陽性であった。CCND1、FGFR3、c-MAF発現陽性患者の生存期間を陰性患者と比較すると3.3年 vs 5.4年(P=0.421)、2.2年 vs 5.9年(P=0.038)、2.2年 vs 5.1年(P=0.101)とFGFR3陽性例は予後不良であった。またCCND1、FGFR3、c-MAF発現陽性患者と全て陰性の患者の生存期間中央値は、3.8年、2.2年、2.2年、11.9年であり染色体転座陰性患者の予後が良好であることが示唆された。またCCND1陽性患者とFGFR3陽性患者群はオーバーラップせず、それぞれの病態形成過程が異なることが示唆された。しかし、IRF4およびc-MYCの高発現例はどの病型においても認められ、これらの発現は

病型とは無関係に増殖能あるいは病態の進展に関連しているものと考えられた。またIRF4とc-MYCの発現レベルは正の相関($\rho=0.627$, $P<0.0001$)をしていることが示され、これまでの報告のように形質細胞では相互に転写活性化している可能性が示された。しかし、IRF4およびc-MYCを発現中央値で2群に分けて生命予後を解析しても有意な差は認められなかった。ただし、IRF4高発現例は、有意にPS 1以上が多く(P=0.0007)、血清アルブミン値が3.5g/dL未満の例が多い(P=0.041)ことが示された。また再発・再燃・治療抵抗性時にBD療法を施行された27例の解析では、FGFR3またはc-MAF陽性例であっても陰性例と生存期間に有意差を認めず、少数例の結果ではあるがこれらの予後不良因子を克服できる可能性が示された。

D. 考察

再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対しては、本邦ではbortezomibおよびthalidomideとdexamethasoneの併用療法が施行可能である。また平成21年度にはlenalidomideの承認申請がなされており、近々使用可能となる可能性が高い。しかし、セカンドライン治療として、これらの新規薬剤をどのような順序で使用することが患者の長期の無増悪生存期間の延長、すなわち長期のQOLの維持に寄与できるのかは重要な臨床的疑問である。また近年明らかにされた染色体転座に基づく骨髄腫細胞の分子病型と新規薬剤の効果に関しての結論は得られていない。すなわち本臨床試験(JCOG0904試験)は、これらの疑問に対する見解を得るための重要な探索的な試験であり、次期第III相試験を経てセカンドラインとしての標準的治療の確立に結びつく可能性が期待できる。さらに本邦患者においては一般に予後不良とされている14q32転座型骨髄腫がほぼ60%を占めており、中でもFGFR3またはC-Maf発現陽性の予後不良例が約30%を占めていた。これらの予後不良例に対する将来の層別化治療が有用であるかどうかに関しても本試験は重要な意味を持つと考えられる。

E. 結論

平成21年度は、「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するbortezomib + dexamethasone併用(BD)療法とthalidomide + dexamethasone併用(TD)療法のランダム化第II相試験

(JCOG0904)」の実施計画書を完成し、JCOGプロトコル審査委員会の承認を得てJCOGリンパ腫グループ参加各施設でのIRB申請を開始し、患者登録を開始した。平成22年度早期に全45施設でのIRB承認を得て、2～2.5年で全80例の患者登録を完了し、BD療法とTD療法のうちセカンドラインとして推奨すべきアームを選択すること、そして染色体転座病型が新規薬剤の治療予測因子となるかどうかを探索的に検討する。

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) Suzuki T, Imai K, Imai E, Iida S, Ueda R, Tsumoto H, Nakagawa H, Miyata N. Design, synthesis, enzyme inhibition, and tumor cell growth inhibition of 2-anilinobezamide derivatives as SIRT1 inhibitors. *Bioorganic & Med Chem* 17: 5900-5905, 2009.
- (2) 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 γ null mice in vivo. *J Immunol*, 183:4782-4791, 2009.
- (3) Kodama T, Abe M, Iida S, Ozaki S, Sakai A, Sawamura M, Shimazaki C, Miyata A, Wakayama T, Murakami H. A pharmacokinetic study evaluating the relationship between treatment efficacy and incidence of adverse events with thalidomide plasma concentration in patients with refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 9: 154-159, 2009.
- (4) Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 89: 332-341, 2009.
- (5) Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H, Kusumoto S, Inagaki A, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, Ueda R. The Asn505 mutation of c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-MPL protein due to strong amino acid polarity. *Blood* 114:3325-3328, 2009.
- (6) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, 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 sensitivity to rituximab-induced ADCC. *Int J Cancer* 125:212-221, 2009.
- (7) 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 exerted potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL2R γ null mouse model. *Cancer Immunol & Immunother* 58: 1195-1206, 2009.
- (8) Ri M, Iida S, Ishida T, Ito M, 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 up-regulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci* 100: 341-348, 2009.

和文

- (1) 飯田真介 医学と医療の最前線「多発性骨髄腫に対する分子標的療法」日本内科学会雑誌 99(1): 142-149, 2010.
- (2) 稲垣淳、飯田真介 4. 多発性骨髄腫の新規治療薬 日本検査血液学会雑誌 10(3): 440-448, 2009.

著書

- (1) 飯田真介 第4部 多発性骨髄腫(飯田真介編) 5. 2. 国際骨髄腫作業部会統一効果判定規準 (International Myeloma Working Group uniform response criteria; IMWG) の効果判定規準 造血器腫瘍取り扱い規約 2010年3月第一版 (日本血液学会、日本リンパ網内系学会/編) pp192-196, 2010.
- (2) 飯田真介 8. 重鎖病(H鎖病) pp293, 9. 形質細胞腫瘍 pp305, 9e. 単クローン性免疫グロブリン沈着病 pp331, 9b. 形質細胞骨髄腫; 多発性骨髄腫 稲垣淳、飯田真介 pp310-322, WHO血液腫瘍分類〜WHO分類2008をうまく活用するために〜リンパ系腫瘍(中村栄男、飯田真介、大島孝一、木下朝博、吉野正 編), 2010.
- (3) 飯田真介 II. Principles of Oncology 16. 抗がん薬 8) その他の抗がん薬 新臨床腫瘍学 改訂第2版(日本臨床腫瘍学会編) pp333-337, 2009.
- (4) 飯田真介 IV. 多発性骨髄腫と関連疾患 8. 染色体異常による層別化治療は可能か? EBM血液疾患の治療(金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸 編) pp423-427, 2009.
- (5) 矢野寛樹、飯田真介 II. 各論 13造血器B多発性骨髄腫multiple myeloma 入門腫瘍内科学(日本臨床腫瘍学会 編) 篠原出版 pp229-232, 2009.
- (6) 矢野寛樹、飯田真介 VII. 多発性骨髄腫現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集(直江知樹 編) 医薬ジャーナル社 pp153-165, 2009.
- (7) 矢野寛樹、飯田真介 5章. 造血器腫瘍の治療 多発性骨髄腫の適切な初期治療は?(新規治療薬の位置づけを含めて) 臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス(神田善伸 編) 文光堂 pp303-308, 2009.
- (8) 飯田真介、上田龍三 6-d 多発性骨髄腫/形質細胞性白血病/マクログロブリン血症造血器腫瘍アトラス改訂第4版 形態、免疫、染色体と遺伝子(阿部達生編) pp314-325, 2009.
- (9) 飯田真介、矢野寛樹 多発性骨髄腫に対するレナリドマイド Annual Review 2009血

液(高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二 編) 中外医学社 pp166-173, 2009.

- (10) 上田龍三、飯田真介 第7章 血液・造血器疾患 骨髄腫と類縁疾患 新臨床内科学 第9版 医学書院 pp.922-930, 2009.

2. 学会発表

- (1) 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 γ^{null} mice. (Oral Session) Abstract# 726, 51st. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, New Orleans, LA, USA.
- (2) Ri M, Iida S, Nakashima T, Miyazaki H, Mori F, Ito A, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R. Establishment and characterization of bortezomib-resistant myeloma cell lines: A possible role of mutated proteasome $\beta 5$ subunit in preventing the accumulation of unfolded protein, which is otherwise followed by catastrophic endoplasmic reticulum(ER) stress. (Poster Session) Abstract # 3772, 51st. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, New Orleans, LA, USA.
- (3) Iida S, Nagai H, Okamoto S, Chou T, Takatoku M, Hotta T. A phase I/II clinical study to investigate efficacy, safety and pharmacokinetics of lenalidomide with/without dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. (Publication only) 14th Congress of the European Hematology Association, June 4-7, 2009, Berlin, Germany.
- (4) 稲垣淳、飯田真介 多発性骨髄腫の新規治療薬 日本検査血液学会第10回学術総会シンポジウム「造血器腫瘍薬の作用と治療効果」(甲府) 2009年7月4日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 H21-がん臨床一般-011
「再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索」班
厚生労働省 がん研究助成金指定研究 1 (20 指-1)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班
厚生労働省 がん研究助成金計画研究 17-16
「多発性骨髄腫の発症と進展に關与する分子基盤の解明と新規分子標的療法の確立に關する研究」班

JCOG0904

再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験 実施計画書 ver 1.0

Randomized phase II study of bortezomib plus dexamethasone (BD) versus thalidomide plus
dexamethasone (TD) for relapsed or refractory multiple myeloma
r II BD vs TD for MM

グループ代表者:

塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設

研究代表者/研究事務局:

飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL: 052-853-8216

FAX: 052-852-0849

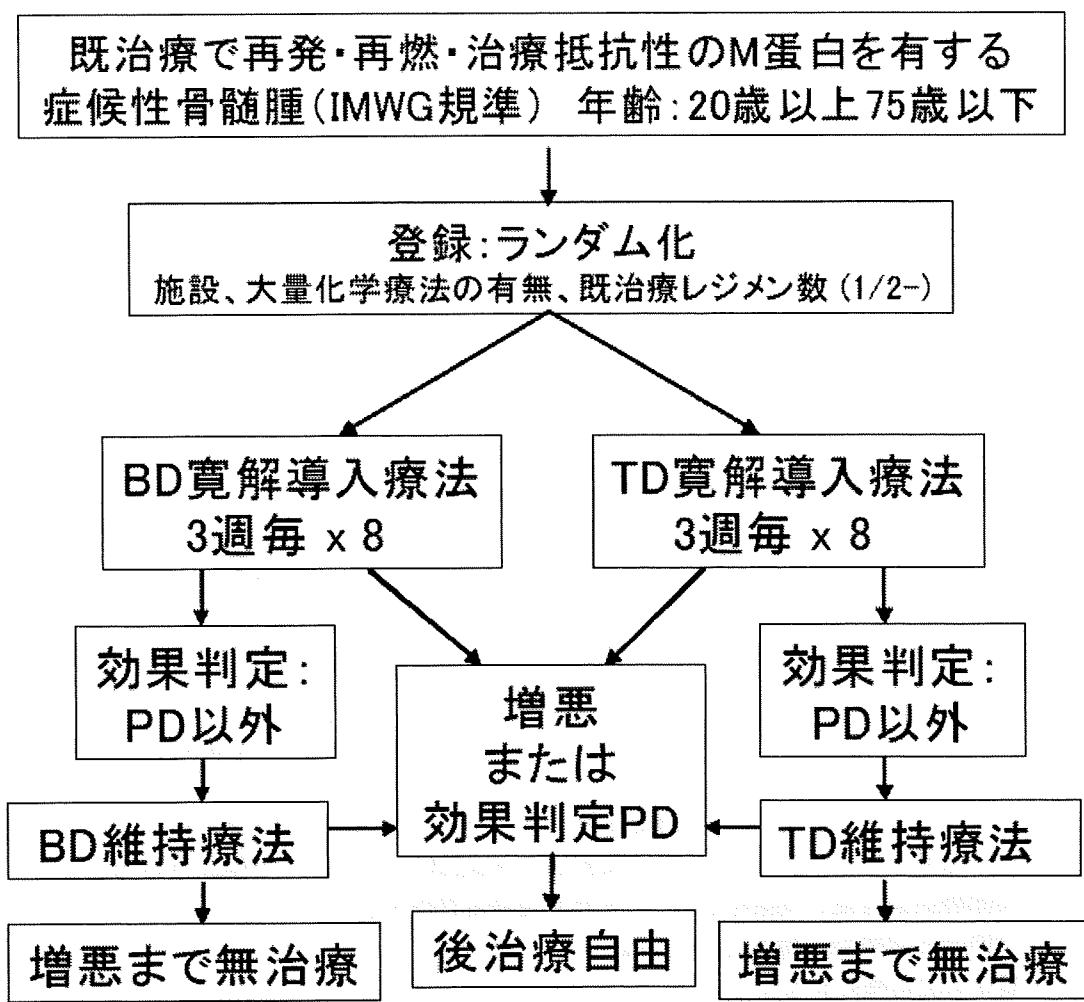
E-mail: iida@med.nagoya-cu.ac.jp

2006 年 12 月 9 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認 (PC605)

2010 年 1 月 18 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

概要

シエーマ



IMWG, International Myeloma Working Group;
BD, bortezomib+dexamethasone; TD, thalidomide+dexamethasone;
PD, progressive disease

目的

1 レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するセカンドライン治療として、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法(BD 療法)と、サリドマイドとデキサメタゾン併用療法(TD 療法)を行った場合の1年無増悪生存割合(1-year progression free survival: 1年 PFS)を比較し、より有効である可能性の高い治療法を選択する。

Primary endpoint: 1年無増悪生存割合(1年 PFS)

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、奏効割合(best response)、無増悪生存期間、全生存期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型毎の奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1年無増悪生存割合

対象

- 1) 初回治療開始前に IMWG の診断規準を満たす症候性の多発性骨髄腫患者であった。
- 2) 多発性骨髄腫に対して 1 レジメン*以上の治療歴があり、直近の治療終了後に、①治療抵抗性、

②再発、③再燃、のいずれかと判断されている(3.3.参照)。

※1レジメンとは、MP療法、VAD療法、HDD療法などの標準的な化学療法、または自家末梢血造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に至る一連の治療と定義し、HDD療法以外のステロイド剤単独投与(PSL単独療法など)やIFN- α 単剤治療は1レジメンとしない。

- 3) 20歳以上、75歳以下である。
- 4) 女性の場合は、①子宮を摘出した女性、②両側卵巣を摘出した女性、③50歳以上で閉経後2年以上経ている女性(2年以上月経がない)、のいずれかに該当する。
- 5) 男性の場合は、本試験の治療開始から、サリドマイドまたはボルテゾミブの最終投与日から8週間が過ぎるまでの期間、避妊を厳守することに関して患者本人から同意が得られている。
- 6) ECOG PSで、0~2である。ただし溶骨病変に伴う症状のみによるPS3は適格とする。
- 7) 測定可能M蛋白病変を有する(3.4.参照)。

※ 測定可能M蛋白病変とは以下のいずれかを指す。

- ① IgG型の場合の血清M蛋白濃度 $\geq 1,000$ mg/dL
 - ② IgA型またはIgD型の場合の血清免疫グロブリン濃度 ≥ 500 mg/dL
 - ③ 免疫グロブリンの型によらず、尿中M蛋白量 ≥ 200 mg/24時間
- 8) サリドマイド(THAL)とボルテゾミブ(BOR)のいずれの投与歴もない。
 - 9) 化学療法、放射線療法、手術のうちもっとも遅い前治療の最終治療日より21日を超えている。
 - 10) 以下のいずれにも該当しない。
 - ① 末梢血中の形質細胞が20%以上かつ、絶対数が $2,000/\text{mm}^3$ を超えている(形質細胞性白血病)
 - ② 心アミロイドーシス(心臓超音波検査より診断されたもの)を合併している
 - ③ 腸管アミロイドーシス(組織生検または内視鏡的に診断されたもの)を合併している
 - 11) 深部静脈血栓症と肺塞栓症の、いずれの合併も既往もない。
 - 12) 同種造血幹細胞移植を受けていない。
 - 13) 適切な臓器機能を有する。
 - 14) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

治療

◇ A群:BD療法

寛解導入療法(3週1コースとして計8コース):

- 1) BOR $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 急速静脈内投与: Day 1, 4, 8, 11
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または30分点滴: Day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12の8日間投与(第1、2コース)、Day 1, 2, 4, 5の4日間投与(第3~8コース)

維持療法(5週1コースとして増悪もしくはPDとなるまで継続):

- 1) BOR $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 急速静脈内投与: Day 1, 8, 15, 22
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または30分点滴: Day 1, 2, 3, 4の4日間

◇ B群:TD療法

寛解導入療法(3週1コースとして計8コース):

- 1) THAL $100 \text{ mg}/\text{日}$ (連日眠前内服)で開始し2コース目のday 8より $200 \text{ mg}/\text{日}$ 連日眠前に増量して継続投与
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または30分点滴: Day 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11の8日間投与(第1、2コース)、Day 1, 2, 3, 4の4日間投与(第3~8コース)

維持療法(5週1コースとしてPDとなるまで継続):

- 1) THAL 投与量を $100\text{--}200 \text{ mg}/\text{日}$ 連日で継続

2) DEX 20 mg/日 内服または 30 分点滴: Day 1, 2, 3, 4 の 4 日間投与

予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数:各群 40 名で計 80 名。

登録期間:2 年 6 か月。追跡期間:登録終了後 3 年。総研究期間:5 年 6 か月
ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

研究グループとグループ代表者

JCOG リンパ腫グループ

グループ代表者:塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL:095-819-7111

FAX:095-819-7113

E-mail:tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

グループ事務局:渡辺 隆

国立がんセンター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線 7119)

FAX:03-3542-3815

E-mail:takawata@ncc.go.jp

研究代表者

飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

TEL:052-853-8216

FAX:052-852-0849

E-mail:iida@med.nagoya-cu.ac.jp

研究事務局

飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

TEL:052-853-8216

FAX:052-852-0849

E-mail:iida@med.nagoya-cu.ac.jp

データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がんセンター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

E-mail:jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がんセンター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線 2404)

FAX:03-3542-7006

E-mail:cogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門 柴田 大朗

DM 部門 甲木 博美/渡部 裕子

JCOG 運営事務局

研究支援部門 齋藤 勇

プロトコール作成

プロトコール作成

名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科 飯田 真介

東海大学医学部 血液・リウマチ内科 大間知 謙

国立がんセンター中央病院 内科 渡辺 隆

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 上田 龍三 (顧問)

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当) 柴田 大朗

DM 部門(CRF 作成) 加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門 齋藤 勇

研究支援部門(IC 文書担当) 金戸 啓介

本研究で実施される研究検査について

◇ 多発性骨髄腫遺伝子解析検査

本研究においては、登録前評価項目として骨髄検体を用いた多発性骨髄腫遺伝子解析検査を実施する。本検査は保険未収載であるため、株式会社エス・アール・エル(以下 SRL)と研究事務局との間で検体検査委託契約を年度毎に交わし委託検査として SRL にて実施するものとする。

参加施設からの検体の搬送費用を含む研究検査の実施費用は、SRL より研究事務局に一括して月毎に請求を行い、公的研究費(厚生労働科学研究費補助金 [がん臨床研究事業 課題番号 H21 - がん臨床 - 一般 - 011] 再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索:研究代表者飯田真介の委託費)において支払う。

JCOG リンパ腫グループ参加施設には予め SRL より必要数の検査依頼書(多発性骨髄腫遺伝子解析検査依頼書)および検体容器を配布しておく。

患者登録施設は、検査依頼書に必要事項(施設名、患者名、施設の患者カルテ番号)を記入し検体を株式会社 SRL へ提出する。

検査結果は、株式会社 SRL より検体提出後 2 か月以内に各施設へ報告される。検査結果をみて担当医は CRF に検査結果を記載する。

個人情報の漏れが生じないように検査結果の研究事務局やデータセンターへの送付は行わないものとする。なお SRL では再検の必要が無くなった時点で残余検体は廃棄するものとする。

「多発性骨髄腫遺伝子解析」検査(染色体転座関連遺伝子発現定量検査)の実際と提出手順

登録前検査の骨髄穿刺検査において骨髄スミアとクロット標本作成、染色体 G バンド解析(保険診療)の提出に加えて、骨髄液 2-3 mL を常温で解凍したヘパリン加 RPMI1640 培養液 2 本に 1-1.5 mL ずつ分注する(2-3 mL 吸引できない場合は吸引できた量で可)。



骨髄腫遺伝子検査依頼書に必要事項(施設、患者名、患者 ID など)を記入し SRL 検査として提出する。できるだけ平日の正午までに提出することが望ましい。



翌朝までには SRL 検査ラボに検体が到着、抗 CD138 抗体ビーズを用いて形質細胞の純化を行い total RNA を抽出・保存する。



検体数が揃い次第、定量 RT-PCR 法を用いて CCND1, FGFR3, c-MAF 遺伝子 mRNA 発現定量を行い、それぞれの発現量の β -ACTIN 発現量との比 $\times 100$ を求める。1.0 以上を陽性と判断する。



検体提出日より遅くとも 2 か月以内に各施設へ検査結果を報告する。結果報告書を紛失した場合には、SRL にて検査データの問い合わせも可能である。CRF への記載は 3 遺伝子について「陽性・陰性」を記載する。

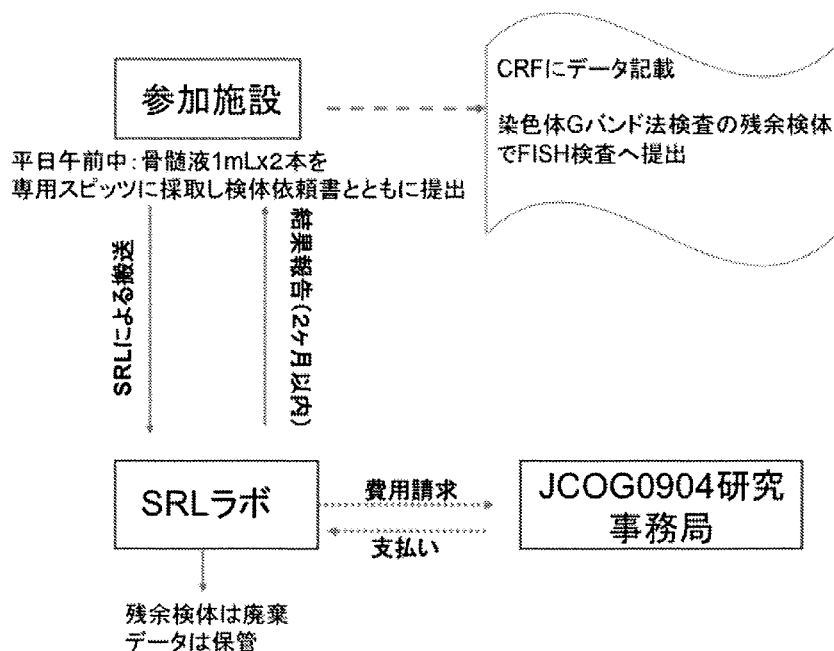


可能な施設では、登録前検査で提出した骨髄染色体 G バンド法の残余カルノア検体を用いた FISH 検査(CCND1 発現陽性の場合 CCND1-IgH [t(11;14)], FGFR3 発現陽性の場合 FGFR3-IgH [t(4;14)], c-MAF 発現陽性の場合 c-MAF-IgH [t(14;16)], FGFR3 と c-MAF とともに陽性の場合 [t(4;14)] : いずれも保険診療の範囲内)に提出し高発現を有する遺伝子座の染色体転座の有無を確認する。通常染色体カルノア検体は、提出後 3 か月間は保管されている。



CRF に骨髄腫遺伝子検査の結果と FISH 検査を実施した施設ではその結果[t(11;14)陽性・陰性、11q13 polysomy 陽性・陰性、t(4;14)陽性・陰性、t(14;16)陽性・陰性]を記入する。

骨髄腫遺伝子検査の検体提出・報告手順スキーム



研究参加施設(JCOG リンパ腫グループのうち本研究に全 45 施設が参加予定)

参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で確認可能(2010年3月31日時点)

IRB 承認	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター
	国立病院機構北海道がんセンター	血液内科	黒澤 光俊	三上 祥博
	札幌北榆病院	血液内科	笠井 正晴	中田 匡信
	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一
	秋田大学医学部	第3内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘
	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵
	群馬大学医学部附属病院	第3内科	塚本 憲史	横濱 章彦
	国立がん研究センター東病院	化学療法科	伊藤 國明	伊藤 國明
	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹
	国立がんセンター中央病院	内科	飛内 賢正	小林 幸夫
	杏林大学医学部	第2内科	高山 信之	高山 信之
	東京医科大学病院	第1内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦
	東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	矢萩 裕一	齋藤 健
	東京慈恵会医科大学第三病院	腫瘍・血液内科	薄井 紀子	土橋 史明
	癌研究会 有明病院	血液腫瘍科	畠 清彦	横山 雅大
●	NTT 東日本関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	半下石 明
	東海大学医学部	血液腫瘍科	安藤 潔	大間知 謙
●	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	張 高明	張 高明
●	金沢医科大学	血液リウマチ・膠原病科/ 血液免疫制御学	正木 康史	正木 康史
	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治
	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	大西 一功
	愛知県がんセンター中央病院	血液細胞療法部	森島 泰雄	山本 一仁
●	国立病院機構名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	永井 宏和
●	名古屋大学医学部	血液内科	木下 朝博	徳永 隆之
●	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	上田 龍三	楠本 茂
●	名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科	小椋 美知則	内田 俊樹
	愛知医科大学附属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗
●	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈
●	滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍科	鈴木 孝世	内海 貴彦
●	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	黒田 純也
	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志
	国立病院機構四国がんセンター	血液腫瘍科	吉田 功	吉田 功
●	愛媛大学医学部附属病院	第1内科	安川 正貴	薬師神 芳洋
●	国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	油布 祐二
●	福岡大学医学部	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫	高松 泰
●	国立病院機構九州医療センター	血液内科	岡村 精一	谷本 一樹

	産業医科大学	化学療法科	塚田 順一	森本 浩章
●	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	福島 伯泰
	国立病院機構長崎医療センター	血液内科	吉田 真一郎	吉田 真一郎
	佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美
●	長崎大学病院	原研内科	塚崎 邦弘	福島 卓也
●	熊本大学医学部	血液内科	畑 裕之	野坂 生郷
	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	長倉 祥一
	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一
	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	血液・膠原病内科	魚住 公治	魚住 公治
●	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書（平成 21 年度）

「再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索」班

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 渡辺 隆 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 11B 病棟医長

研究要旨

ボルテゾミブとサリドマイドの、それぞれデキサメタゾンとの併用療法のランダム化比較試験を計画したが、施設 IRB の承認を受けるも、今年度はまだ 1 例も当施設からは症例登録が行われなかった。

A. 研究目的

再発・再燃・難治性多発性骨髄腫患者を対象にボルテゾミブとサリドマイドの、いずれを先にデキサメタゾンと併用したほうが疾患の再燃なく長期生存が得られるか？

B. 研究方法

上記疾患を対象に両者のランダム化第II相試験を多施設共同試験として施行。髄外病変の画像評価に備えて準備を行った。両群とも末梢神経障害が治療継続の可否を握る重要な有害事象と考えられ、その回避に向けて前臨床検討を準備した。

C. 研究結果

試験登録可能性のある2例を経験したが、1例はプロトコールで定められた前治療との間隔があげられない治療抵抗例で、他の1例は前治療のCOP-MP療法完了から8ヶ月後の再発であったが、前治療の再開を希望されたため、未だ1例も登録できず。

D. 考察

まだ1例も登録していないため、特記すべきことなし。

E. 結論

上記に同じ。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 渡辺隆:分子標的薬到来の時代に患者さんたちはわれわれ臨床医に何を求めるか？ 神経鞘腫細胞株を用いたプロテアソーム阻害剤投与後の末梢神経障害解析モデルと末梢血単核球遺伝子発現プロファイルを用いたHDAC阻害剤奏効群の予測の試み. 第2回グローバルCOE国内シンポジウム. 2009/6/26. 名古屋大学大学院医学系研究科 研究棟1号館地下1階会議室.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書（平成 21 年度）

「再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索」班

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 大間知 謙 東海大学医学部血液腫瘍科 講師

研究要旨

1 レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するセカンドライン治療として、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法と、サリドマイドとデキサメタゾン併用療法をランダム化第 II 相試験により検証する試験を開始した。

本研究は 2010 年 2 月より症例登録が開始された。当方は、本試験のプロトコールを 2010 年 2 月に施設 IRB 申請を行い、3 月 31 日に試験登録を承認された。今後、研究参加施設として、積極的に症例登録を行っていく予定である。

A. 研究目的

多発性骨髄腫は、発症年齢中央値が男性 65 歳、女性 67 歳と高齢者に多い疾患である。高齢者人口の増加とともに罹患率の増加が観察されている。標準治療は、MP 療法または VAD 療法などの寛解導入療法の後に、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を行うことであるが、これらでも治癒することはない、難治性の造血器悪性腫瘍である。これまでは再発・再燃例に対する標準治療は存在せず、初回寛解導入療法に用いられた治療や、大量デキサメタゾン療法などが行われてきた。近年、骨髄腫に対するサリドマイドの有用性が知られるようになり、海外では再発・難治性骨髄腫に対する治療オプションのひとつとして広く用いられるようになってきた。本邦では過去の胎芽病患者の発生により承認が取り消された薬剤ではあったが、厳密な管理の下で再発・難治性骨髄腫患者への使用が 2008 年 10 月に再び承認された。それ以外の骨髄腫に対する新規薬剤として、2006 年にボルテゾミブが承認された。この薬剤は、米国で行われた再発・難治例の骨髄腫を対象としたデキサメタゾンとのランダム化比較試験で、有意な生存の改善が認められた薬剤である。このよ

うに、有望な新規薬剤が複数使用可能な現状でも、再発・難治性骨髄腫に対するセカンドラインの治療レジメンは明確ではない。そこで、無増悪生存割合をエンドポイントとして、ボルテゾミブとサリドマイドのいずれかがセカンドラインの治療として有用であるかを検討するため、本試験が計画された。

B. 研究方法

本研究は、1レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するセカンドライン治療として、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法(BD 療法)と、サリドマイドとデキサメタゾン併用療法(TD 療法)をランダム化第II相試験により検証するものである。

Primary endpoint: 1年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型毎の奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1年無増悪生存割合

予定登録患者数：各群40名で計80名。

登録期間：2年6か月、追跡期間：登録終了後3年。