

総研究期間：5年6か月

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。
- 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) 20歳以上、75歳。
- 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。ただし溶骨病変に伴う症状のみによるPS 3は適格。
- 7) 測定可能M 蛋白病変を有する。
- 8) サリドマイドとボルテゾミブ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/mm<sup>3</sup>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) ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> 急速静脈内投与：Day 1, 4, 8, 11
- 2) デキサメサゾン 20mg/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) ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> 急速静脈内投与：Day 1, 8, 15, 22
- 2) デキサメサゾン 20mg/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) サリドマイド 100 mg/日（連日眠前内服）で開始し2コース目のday 8より200mg/日連日眠前に増量して継続投与
- 2) デキサメサゾン 20mg/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) サリドマイド 投与量を100-200mg/日連日で継続
- 2) デキサメサゾン 20mg/日内服または30分点滴：Day 1, 2, 3, 4の4日間投与  
(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）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：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本研究を実施する。

東海大学医学部では、2010年3月31日にIRBの承認を得た。IRBで承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて患者を登録し、試験を実施する。

C. 研究結果

本試験は、2010年1月18日にJCOG運営委員会によりプロトコールが承認され、同年2月より登録が開始された。現在も試験継続中である。当施設は、試験参加施設として施設IRB申請を行い、2010年3月31日付で試験参加が承認された。今後、積極的に適格患者を登録していく予定である。

#### D. 考察

再発・再燃・治療抵抗性の症候性骨髄腫に対する標準治療として、これまでの治療法に代わって新規薬剤であるサリドマイド、ボルテゾミブを用いた治療法が台頭してきた。しかし、新規薬剤どうしを比較した臨床試験は皆無である。そのような背景において、本試験の目的は新規薬剤と相加的・相乗的効果を有することが示されているデキサメサゾン併用したBD療法とTD療法のうちで、患者の生活の質が少しでも長く良好に保たれることの指標として1年無増悪生存割合をエンドポイントとし、セカンドライン治療として少しでも良好な次期試験治療を選択することにある。本試験はBD療法とTD療法のどちらを先行して用いるのが良いかという疑問に対する答を得るにすぎないとの考えもあるが、実際にはBOR と THAL 投与患者において治療継続を困難とする最も頻度の高い有害事象は末梢神経障害であることが知られており毒性の重複の面から先行薬が無効であった場合にすぐに他方の薬剤に切り替えるという治療方針は容易ではないことがよく経験されるため、少しでも有効な先行レジメンを選択する意義は非常に大きい。

#### E. 結論

本試験にて、再発。難治性多発性骨髄腫患者に対する、セカンドライン治療としてどの新規薬剤とデキサメサゾンとの併用療法が、最も無増悪生存期間あるいは全生存期間において優れているかを決定することが可能となる

また、本試験で選択した治療レジメンと、将来の標準治療となることが予想されるレナリドマイドを用いた治療とを比較するランダム化第III相試験を行い、標準治療の確立を目指す。

欧米においてレナリドマイドが未治療若年例に対するファーストライン治療に位置づけられた場合には、再発・再燃例に対する標準治療の候補はレナリドマイドと交叉耐性を有さないと考えられるBD療法あるいはTD療法となる可能性が高く、本試験で両者の比較を行う意義が高まることが予想される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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 木下 朝博 名古屋大学 血液・腫瘍内科学 准教授

研究要旨

多発性骨髄腫に対する有効な治療法を確立するために、多施設共同臨床試験 JCOG0904 を計画・開始した。本試験は BD 療法と TD 療法を比較するランダム化第 II 相試験で、Primary endpoint は 1 年 PFS、Secondary endpoints は有害事象発生割合、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 年無増悪生存割合である。本研究分担者は JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会コアメンバーとして本試験計画の立案に貢献した。本試験は 2010 年 1 月 18 日 JCOG プロトコール審査委員会において承認され、2010 年 2 月 3 日から症例登録が開始された。名古屋大学医学部附属病院では 2010 年 3 月 16 日に臨床受託研究審査委員会で承認された。今後症例登録を進めて本試験の完遂に努力する。

無増悪生存割合。

A. 研究目的

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(BOR)とデキサメタゾン(DEX)併用療法(BD 療法)と、サリドマイド(THAL)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。本試験の目的は、化学療法施行後の再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫に対するセカンドライン治療としての次期試験の試験治療群を選択することである。

Primary endpoint は 1 年無増悪生存割合(1 年 PFS)、Secondary endpoints は有害事象発生割合、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

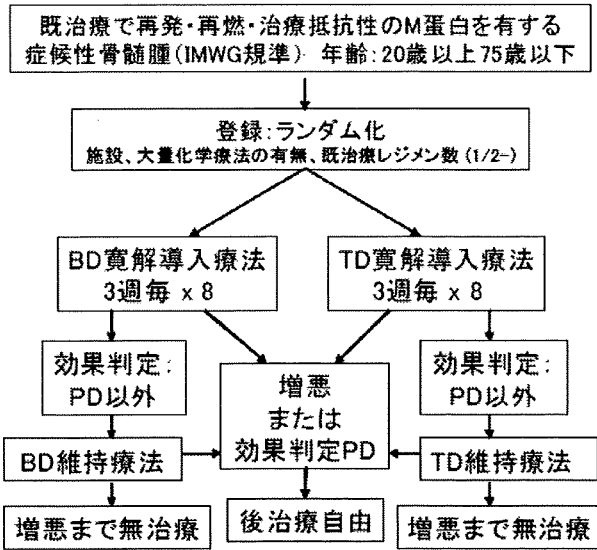
B. 研究方法

本研究は Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ;JCOG) リンパ腫グループの多施設共同前方向臨床試験である。

適格除外条件を満たす患者を対象として説明同意を行い、文書同意が得られた場合に JCOG データセンターに登録を行い、治療法について A 群:BD 療法または、B 群:TD 療法に無作為割り付けを受けて治療を行う。

本試験は単純な選択デザイン(selection design)のランダム化第 II 相試験として開始し、毒性に両群で明らかな差がなければ少しでも endpoint で優れた試験治療群を選択する。

シエーマ



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

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。  
※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- $\alpha$  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 PS 3 は適格とする。

7) 測定可能 M 蛋白病変を有する。

※ 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  $\geq 500$  mg/dL

③ 免疫グロブリンの型によらず、尿中 M 蛋白量  $\geq 200$  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  $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$  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  $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$  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 mg/日 (連日眠前内服) で開始し 2 コース目の day 8 より 200 mg/日連日眠前に増量して継続投与
- 2) DEX 20 mg/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 100-200 mg/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。当院で 3-4 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

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に従って本試験を実施する。登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、文書で同意を得る。JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ (<http://www.JCOG.jp/>) 参照。

## C. 研究結果

本分担任研究者は JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会コアメンバーとして本試験計画の立案に貢献した。本試験は 2006 年 12 月 9 日に JCOG PC605 として運営委員会でプロトコールコンセプトの承認を得た。本試験に

用いる薬剤のうち、BOR(ベルケイド注)が 2006 年 10 月に、THAL(サレドカプセル)が 2008 年 10 月に「再発または難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果で本邦における承認を取得した。2009 年 5 月 28 日にフルプロトコール、説明同意文書、CRF を JCOG プロトコール審査委員会に提出、審査を経て 2010 年 1 月 18 日 JCOG プロトコール審査委員会において承認された。本試験の症例登録は 2010 年 2 月 3 日から開始された。名古屋大学医学部附属病院においては臨床受託研究審査委員会において 2010 年 3 月 16 日に承認された。

## D. 考察

再発・再燃・治療抵抗性の症候性骨髄腫に対する標準治療として、これまでの HDD 療法に代わって新規薬剤である THAL、BOR、LEN の単剤あるいはこれらと DEX との併用療法が台頭してきた。しかし新規薬剤どうしを比較した臨床試験は少ない。本試験の目的は新規薬剤と相加的・相乗的効果を有することが示されている DEX を併用した BD 療法と TD 療法のうちで、患者の生活の質が少しでも長く良好に保たれることを指標として、1 年無増悪生存割合を endpoint とし、セカンドライン治療として少しでも良好な次期試験治療を選択することにある。本試験は BD 療法と TD 療法のどちらを先行して用いるのが良いかという疑問に対する答を得るにすぎないとの考えもありうるが、実際には BOR と THAL 投与患者において治療継続を困難とする最も頻度の高い有害事象は末梢神経障害であり、両薬剤の毒性が重複するため先行薬が無効であった場合にすぐに他方の薬剤に切り替えるという治療方針は容易ではない場合も多く、少しでも有効な先行レジメンを選択する意義は非常に大きい。

本試験終了後、再発・再燃・治療抵抗例に対して、本試験で選択した治療レジメンと新たに導入が予想される Ld 療法を比較するランダム化第 III 相試験を行い標準治療の確立を目指す。すなわち、次の第 III 相試験と併せて、セカンドライン治療としてどの新規薬剤と DEX との併用療法が最も無増悪生存期間あるいは全生存期間において優れているのかを決定すること

になる。ただし欧米において Ld 療法が未治療若年例に対するファーストライン治療に位置づけられた場合には、再発・再燃例に対する標準治療の候補は LEN と交叉耐性を有さないと考えられる BD 療法あるいは TD 療法となる可能性が高く、本試験で両者の比較を行う意義が高まることが予想される。

また本試験で検討する染色体転座関連遺伝子発現病型が治療予測因子となり得るかどうかについての探索的検討は、将来病型毎に層別化された治療戦略を検討する上で重要な情報をもたらすことが期待される。

## E. 結論

多発性骨髄腫に対する有効な治療法を確立するために、再発・再燃・治療抵抗性の症候性骨髄腫を対象とする多施設共同臨床試験、JCOG0904 を計画・開始した。本試験は BD 療法と TD 療法を比較するランダム化第 II 相試験で、Primary endpoint は 1 年 PFS である。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会コアメンバーとして本試験計画の立案に貢献した。本試験は 2010 年 1 月 18 日 JCOG プロトコール審査委員会において承認され、2010 年 2 月 3 日から症例登録が開始された。名古屋大学医学部附属病院においては臨床受託研究審査委員会において 2010 年 3 月 16 日に承認された。今後症例登録を進めて本試験の完遂に努力する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

- (1) Yamaguchi M, Kinoshita T, et al., Phase I/II study of concurrent chemo radiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 27: 5594-5600, 2009.
- (2) Suzuki R, Kinoshita T, et al., Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol.* 2009.

- (3) Sugimoto T, Kinoshita T, et al., Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 390: 48-53, 2009.
- (4) Shimada K, Kinoshita T, et al., Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 10: 895-902, 2009.
- (5) Hiraga J, Kinoshita T, et al., Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood.* 113: 4885-4893, 2009.
- (6) Hagiwara K, Kinoshita T, et al., Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res.* 2009.
- (7) Asano N, Kinoshita T, et al., Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 113: 2629-2636, 2009.
- (8) Inamoto Y, Kinoshita T, et al., Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 84:283-286, 2009.
- (9) Itoh K, Kinoshita T, et al., Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]
- (10) Watanabe T, Kinoshita T, et al., Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict

outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients as well as histologic subtype. Leuk Lymphoma. 2010 [Epub ahead of print]

和文

- (1) 島田 和之、木下 朝博：リンパ球系 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療、Annual Review 血液 2010 巻：119-123、2010。
  - (2) 富田 章裕、島田 和之、平賀 潤二、杉本 匠、直江 知樹、木下 朝博：【造血器腫瘍における薬剤耐性の機序とその対策】悪性リンパ腫における抗 CD20 抗体の薬剤耐性機序、血液フロンティア (1344-6940) 20 巻 1 号：61-69、2009。
  - (3) 安藤 雄一、木下 朝博、埴岡 健一、直江 知樹：「がんプロフェッショナル養成プラン」の実態調査と満足度の解析、腫瘍内科(1881-6568)4 巻 2 号：175-182、2009。
  - (4) 堀田 知光、木下 朝博、岡元 るみ子：限局期症例にどう対処するのか 限局期の定義、リスク因子、放射線治療の意義、再発例への対処：カレントセラピー (0287-8445) 27 巻 8 号 728-737、2009。
  - (5) 木下 朝博、直江 知樹：【知っておきたい分子標的治療】悪性リンパ腫、コンセンサス 癌 治療 (1347-4618) 8 巻 2 号：102-105、2009。
  - (6) 木下 朝博：【がんの分子標的治療の現状】びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、MEDICO(0288-8114) 40 巻 6 号：224-227、2009。
  - (7) 片山 良仁、松山 幸弘、酒井 義人、今釜 史郎、伊藤 全哉、若尾 典充、木下 朝博、石黒 直樹：悪性リンパ腫における脊椎病変の発生頻度と治療、整形外科 (0030-5901) 60 巻 5 号：401-405、2009。
  - (8) 木下 朝博：低悪性度リンパ腫、血液疾患診療ハンドブック -診療の手引きと臨床データ集 改訂版-：363-386、2009。
  - (9) 満間 綾子、木下 朝博：中悪性度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：114-122、2009。
  - (10) 木下 朝博：濾胞性リンパ腫の治療成績はリツキシマブ時代になって向上しているか？、EBM 血液疾患の治療：283-288、2009。
  - (11) 木下 朝博：非ホジキンリンパ腫、今日の治療方針 私はこう治療している：555-557、2009。
  - (12) 木下 朝博：非ホジキンリンパ腫、新臨床腫瘍学：719-730、2009。
  - (13) 木下 朝博：予後予測因子と予後予測モデル、悪性リンパ腫 治療マニュアル：69-72、2009。
  - (14) 木下 朝博：抗体療法の実際 Rituximab、悪性リンパ腫 治療マニュアル：103-107、2009。
  - (15) 木下朝博：限局期中悪性度リンパ腫、悪性リンパ腫 治療マニュアル：157-160、2009。
- 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）  
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  
(多発性骨髄腫におけるボルテゾミブ感受性予測の研究)

研究分担者 畑 裕之 所属 熊本大学医学部附属病院血液内科 職名 講師

研究要旨

プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ (BOR) は骨髄腫治療の Key Drug であるが、奏効しない症例も多く存在する。BOR 感受性を予測することは、不要な有害事象を回避でき、また BOR 耐性克服にもつながる。我々は、異なる BOR 感受性を示す 2 症例より得た純化骨髄腫細胞を用いマイクロアレイを行い、BOR 耐性例に CD125 が高発現することを見出した。

A. 研究目的

Bortezomib に対する骨髄腫細胞の感受性を予測することを目的とする。

B. 研究方法

BOR 高感受性および抵抗性を示す症例より CD138 磁気ビーズを用いて骨髄腫細胞を純化し、RNA を調製、cDNA を作成し、Applied Microarray 社の CodeLink Bioarray により DNA アレイを行った。BOR 抵抗性を示す症例に 100 倍以上発現する遺伝子のなかから、CD125 を候補とした。CD125 発現は Real time PCR で検討し、陽性コントロールとして KMS12BM を用い、これを 100 とした。CD125 発現量と CD38 マルチ解析、BOR 感受性との関連を検討した。小胞体ストレス負荷は XBP-1 のスプライシングを RT-PCR を用いて解析した。

C. 研究結果

BOR 抵抗性症例では BOR 感受性症例に比べ 100 倍以上発現していた遺伝子のうち膜表面抗原は CD125 のみであった。CD125 発現を 54 例で検討したところ、発現量はさまざまであったが、16 例で BOR を使用し、PR 以上の奏効例は 8 例であった。

そのうち 6 例は CD125 低発現であった。PR 以上の症例の CD125 発現量は平均 17.96 であり、PR 未満の症例の平均は 129.99 と高く、カットオフを 10 に設定すると CD125 高値は BOR 抵抗性と相関した ( $p=0.015$ ,  $\chi^2$  test)。CD38 マルチ解析を行った 25 例では、CD20 陽性が 5 例あり、CD125 発現は平均 218.4 と高く、一方 CD20 陰性例の CD125 発現量は平均 32.85 と低値であり ( $p=0.037$ , Welch's t-test) CD125 と CD20 の発現は正の相関を示した (Spearman の順位相関係数  $p=0.0075$ )。一方、CD125 陽性 CD20 陰性例も 6 例認められた。

D. 考察

骨髄腫は多様な病状を呈し、BOR に対する反応性も症例ごとに様々である。今回の検討で、CD125 陽性骨髄腫は、BOR 耐性傾向があると示唆された。CD125 発現量は症例ごとに多様であった。CD125 は IL5 受容体であるが、IL5 受容体は B 細胞分化に必須であり、おもに成熟 B 細胞に発現する。CD125 と CD20 の相関関係から、CD125 発現骨髄腫は CD20 陽性骨髄腫を含む概念であり、この形質を有する骨髄腫は、それ以外のものと起源が異なる可能性がある。この点を明らかにすれば、骨髄腫の発がん機構のみならず BOR 感受性も化学療



法前に予測することが可能となり、化学療法成績向上に役立つものと思われる。

## E. 結論

骨髄腫細胞の CD125 発現を検討することは、BOR 感受性予測に有用と考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

- (1) Hata H, Nishi K, Oshihara W, Arai J, Sshimizu K, Kawakita T, Nakamura M, Mitsuya H. Adsorption of Bence-Jones protein to polymethylmethacrylate membrane in primary amyloidosis. *Amyloid* 16: 108-110, 2009.
- (2) Uchiba M, Imamura T, Hata H, Tatetsu H, Yonemura Y, Ueda M, Wada Y, Mitsuya H, Ando Y. Excessive fibrinolysis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid* 16: 89-93, 2009.
- (3) Ueno S, Tatetsu H, Hata H, Iino T, Niuro H, Akashi K, Tenen DG, Mitsuya H, Okuno Y. PU.1 induces apoptosis in myeloma cells through direct transactivation of TRAIL. *Oncogene*. 28:4116-25, 2009

#### 和文

- (1) 畑裕之 多発性骨髄腫のセカンドライン化学療法 臨床腫瘍プラクティス 272-278、5、2009

### 2. 学会発表

- (1) 中村美紀、和田奈緒子、楠本周朗、藤末昂一朗、宮川寿一、畑裕之、満屋裕明。原発性心アミロイドーシスに対するボルテゾミブの効果。第71回日本血液学会総会、京都。2009

年9月。

- (2) 畑裕之、河野和、木村円、満屋裕明。リツキシマブ、サリドマイド併用が奏功した原発性マクログロブリン血漿随伴POEMS症候群。第71回日本血液学会総会、京都。2009年9月。
- (3) 菊川佳敬、満屋裕明、畑裕之。柑橘由来フラボノイド、ヘスペレチンによる骨髄腫細胞のアポトーシス誘導。第71回日本血液学会総会、京都。2009年9月。
- (4) 上野志貴子、立津央、飯野忠史、新納宏昭、赤司浩一、畑裕之、満屋裕明、奥野豊。PU.1発現による骨髄腫細胞株のアポトーシスにはTRAILが、増殖抑制にはp21が関与する。第71回日本血液学会総会、京都。2009年9月。
- (5) 島崎千尋、麻奥英毅、安倍正博、松田正之、鈴木憲史、畑裕之、山田正仁。原発性ALアミロイドーシスに対する中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植。第71回日本血液学会総会、京都。2009年9月。
- (6) 和田奈緒子、中村美紀、畑裕之、満屋裕明。毎週～隔週に減量したbortezomibが著効した難治性、高齢の多発性骨髄腫。第71回日本血液学会総会、京都。2009年9月。
- (7) Kikukawa Y, Mitsuya H, Hata H. Treatment of MGUS by Hesperetin, potentially Delaying/Blocking the Conversion of MGUS to Symptomatic Myeloma. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, New Orleans, Dec. 2009
- (8) Kawano Y, Ueno S, Okuno Y, Kikukawa Y, Mitsuya H, Hata H. Upregulation of TRAIL in Myeloma Cells Correlates with Skeletal-Related Events. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, New Orleans, Dec. 2009

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）  
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、生物学的治療予測因子の探索

研究分担者 村上 博和 群馬大学医学部保健学科 教授

研究要旨

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: PC605)」の実施計画書、説明・同意文書を施設 IRB に申請した。また自施設における多発性骨髄腫(MM)患者の IL-17F 遺伝子多型を解析し、その genotype 頻度を健常人と比較した。MM 患者では CC genotype が健常人に比し有意に多く、その発症との関連が示唆された。今後、IL-17 を用いた新たな治療法の開発が期待される。

A. 研究目的

1. 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 JCOG リンパ腫グループで実施し、1 年無増悪生存割合において、より有効性の高い治療法を選択する。

2. 様々なサイトカイン遺伝子の多型が免疫応答、炎症、癌化に影響するとされている。多発性骨髄腫(MM)患者における IL-17F の遺伝子多型を解析し、その病態や予後との関連を検討する。

B. 研究方法

1. 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)の実施計画書と説明・同意文書を施設 IRB に申請し承認を得て患者登録とプロトコールを実施する。

2. 多発性骨髄腫患者 81 名と健常者 100 名を対象とした。末梢血 2ml より QIAampR DNA Blood Kit を用いて DNA を抽出し、PCR-RFLP 法により IL-17F(7488)多型を決定し、その頻度を健常者と比較した。また、臨床像との関連も検討した。

C. 研究結果

1. JCOG プロトコール審査委員会にて 2010 年 1 月 18 日付けで承認された JCOG0904 試験「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」の実施計画書と説明・同意文書を 2010 年 3 月の施設 IRB 審査に提出した。

2. IL-17F genotype の頻度は、TT(76%)、TC(18%)、CC(6%)で、健常者に比し CC genotype が有意に多かった。性別、病型、病期との関連はなかった。

D. 考察

1. 再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫患者に対する分子標的薬剤を用いた至適投与法や投与順序は確立されておらず、本試験は BD 療法と TD 療法のどちらを先に使用するのがよいのかを検討する重

要な臨床試験である。施設IRBでの承認後、積極的な患者登録を行う。

2. CC genotypeでは、161番目のヒスチジンがアルギニンに変異し (H161R)、野生型IL-17Fのアンタゴニストとして働くため、IL-17の活性が低くなる。IL-17F活性低下はT細胞機能の低下をもたらすため、MMの発症率が高くなる可能性が示唆された。

#### E. 結論

「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)」の実施計画書を施設IRBに申請した。IL-17F多型はMMの発症、進展に関与することが示唆され、IL-17を用いた新たな治療法の開発が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

- (1) Kodama T, Abe M, Iida S, Ozaki S, Sakai A, Sawamura M, Shimazaki C, Miyata A, Wakayama T, Murakami H. A

pharmaco-kinetic study evaluating the relationship between treatment efficacy and incidence of adverse events with thalidomide plasma concentrations in patients with refractory multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma 9(2):154-9, 2009.

- (2) Murakami H., Shimizu K, Sawamura M, Suzuki K, Sugiura I, Kosugi H, Shimazaki C, Taniwaki M, Abe M, Takagi T. Phase II and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/ refractory multiple myeloma. Int J Hematol. 89(5):636-41, 2009.

##### 2. 学会発表

- (1) Saitoh T, Kasamatsu T, Yokohama A, Handa H, Tsukamoto N, Karasawa M, Ogawara H, Nojima Y, Murakami H. The influence of polymorphism of IL-17F genes on the susceptibility and clinical outcome of multiple myeloma. 51th Annual Meeting of American Society of Hematology. Blood 114(22), abstract 1784, 2009.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（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

研究課題：臨床試験の実施、生物学的治療予測因子の探索

研究分担者 黒田 純也 京都府立医科大学血液・腫瘍内科 学内講師

**研究要旨：**日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)において、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 は 1 年無増悪生存割合(1 年 PFS)、Secondary endpoints は有害事象発生割合、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 年無増悪生存割合である。予定登録患者数：各群 40 名(当機関 3-5 例程度)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 か月である。

A. 研究目的

再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫の標準治療として、ボルテゾミブにデキサメタゾンを併用した治療法(BD 療法)とサリドマイドにデキサメタゾンを併用した治療法(TD 療法)を直接比較し、最適治療法について検討する。また、治療開始前の染色体・遺伝子検査により治療効果予測のためのバイオマーカーを検討する。

B. 研究方法

本研究は日本臨床腫瘍グループ(JCOG)において JCOG0904 試験として JCOG リンパ腫グループへの登録施設において多施設共同研究で行う。具体的には年齢 20-75 歳の既治療で再発・再燃・治療抵抗性の症候性骨髄腫症例を JCOG0904 試験に登録し、BD 療法、TD 療法のいずれかの治療群にランダム化する。Primary endpoint は 1 年無増悪生存割合(1 年 PFS)、Secondary

endpoints は有害事象発生割合、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 年無増悪生存割合である。

(倫理面への配慮)

本臨床試験はヘルシンキ宣言など国際的倫理原則に従って遂行する。本学では医学倫理審査委員会において平成 22 年 3 月 9 日に承認された。

C. 研究結果

JCOG0904 は平成 22 年 1 月 12 日に JCOG プロトコール承認委員会において実施が承認された。これを受け、JCOG リンパ腫グループ登録施設は各施設における倫理審査委員会に申請を開始したところである。当施設では京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて平成 22 年 3 月 9 日に承

認められ、今後、可及的早期に試験実施開始予定である。

#### D. 考察

本臨床試験の実施により再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する最適標準治療の確立が期待される。

#### E. 結論

JCOG0904として、本試験は間もなく開始予定に至った。今後、臨床試験には適格症例を連続的に登録する予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Kobayashi T, Kuroda J, et al. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, in press
- (2) Mizutani S, Kuroda J, et al. Emergence of chronic myelogenous leukemia during treatment for essential thrombocythemia. *Int J Hematol*, in press
- (3) Matsumoto Y, Kuroda J, et al. Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol*. 281-290, 133, 2010.
- (4) Takeuchi M, Kuroda J, et al. Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl<sup>+</sup> leukemic cells acquiring stem-like characteristics in hypoxic environment. *Cell Death Differ*; in press
- (5) Yamamoto M, Kuroda J, et al. Allogenic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan16 conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. *Leukemia Res*, in press
- (6) Yokota A, Kuroda J, et al. Osteoclasts are involved in the maintenance of dormant leukemic cells. *Leukemia Res*, in press
- (7) Kuroda J, Taniwaki M. Life and death of leukemic cells under Bcr-Abl signaling control. *Current Cancer Therapy Reviews*, 303-9, 5, 2009
- (8) Taniguchi K, Kuroda J, et al. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol*, 99-102, 90, 2009
- (9) Ashihara E, Kuroda J, et al.  $\beta$ -catenin siRNA successfully suppressed progression of multiple myeloma in a mouse model. *Clin*

*Cancer Res*, 2731-8, 15, 2009

- (10) Matsumoto Y, Kuroda J, et al. Early Ultrasonographic Diagnosis and Clinical Follow-up of Hepatic Venous Occlusive Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Intern Med*, 831-5, 48, 2009.
- (11) Matsumoto Y, Kuroda J, et al. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol*, 352-8, 89, 2009
- (12) Kuroda J, Taniwaki M. Involvement of BH3-only proteins in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 89-101, 71, 2009
- (13) 黒田純也. 2010年堀之内朗賞受賞研究. 基礎部門. ガレクチンファミリー制御による腫瘍環境由来シグナルを標的とした多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療法の開発. 骨髄腫 Annual Report 2009. 26-30, 2009.
- (14) 谷脇雅史, 黒田純也ら. 多発性骨髄腫の遺伝子異常と臨床的意義. 最新医学, 64(12), 2483-2490, 2009.
- (15) 木村晋也, 黒田純也. Imatinib mesylate による CML の治療. 造血器腫瘍アトラス. 形態、免疫、染色体と遺伝子 (改訂第4版) (阿部達生 編)、日本医事新報社、東京、476-480, 2009
- (16) 黒田純也, 谷脇雅史ら. 再生不良貧血 [Aplastic Anemia] 血液・造血器疾患. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009、アークメディア、東京、298-301, 2009
- (17) 黒田純也, 谷脇雅史ら. 腎性貧血 [Renal Anemia] 血液・造血器疾患. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009、アークメディア、東京、302-304, 2009
- (18) 黒田純也, 谷脇雅史ら. 播種性血管内凝固症候群 DIC [Disseminated Intravascular Coagulation] 血液・造血器疾患. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009、アークメディア、東京、305-307, 2009
- (19) 黒田純也, 谷脇雅史ら. 血友病 [Hemophilia] 血液・造血器疾患. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009、アークメディア、東京、308-311, 2009
- (20) 黒田純也, 谷脇雅史ら. 静脈血栓・塞栓症 [Venous Thrombosis・Embolism] 血液・造血器疾患. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009、アークメディア、東京、312-314, 2009

##### 2. 学会発表

- (1) 武内美紀, 黒田純也ら. 低酸素環境に適応した慢性骨髄性白血病細胞 (CML) に対する glyoxalase-1 (Glo-1) 阻害剤の有効性. 第

- 13 回日本がん分子標的治療学会学術集会、平成 21 年 6 月 25, 26 日 (徳島) (2009)
- (2) 古林 勉、黒田純也ら. ヒト安定化 Galectin-9 の JNK ならびに p38 MAPK 経路活性化を介した抗骨髄腫効果ヒト安定化 Galectin-9 の JNK ならびに p38 MAPK 経路活性化を介した抗骨髄腫効果. 第 13 回日本がん分子標的治療学会学術集会、平成 21 年 6 月 25, 26 日 (徳島) (2009)
- (3) Kobayashi T, Kuroda J, et al. Anti-Myeloma Activity of Modified Galectin-9 through JNK and p38 MAPK Pathways. The American Society of Hematology 51st Annual Meeting and Exposition (New Orleans, USA) 平成 21 年 12 月 7 日 (2009)
- (4) 名越久朗、黒田純也ら. 多発性骨髄腫細胞株の DCC 遺伝子異常. 第 34 回日本骨髄腫研究会総会. 平成 21 年 11 月 21 日. (2009) (新潟)
- (5) 古林 勉、黒田純也ら. ヒト安定化 Galectin-9 の JNK ならびに p38 MAPK 経路活性化を介した抗骨髄腫効果. 第 34 回日本骨髄腫研究会総会. 平成 21 年 11 月 21 日. (2009) (新潟)
- (6) 黒田純也、谷脇雅史ら. 難治・再発多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ/デキサメサゾン併用療法 -88 症例における多施設共同後方視的研究- 第 34 回日本骨髄腫研究会総会. 平成 21 年 11 月 21 日. (2009) (新潟)
- (7) Nagoshi H, Kuroda J, et al. Alteration of DCC gene in multiple myeloma cell lines. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (8) Kobayashi S, Kuroda J, et al. Novel fusion of the immunoglobulin heavy chain with BACH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (9) Matsumoto Y, Kuroda J, et al. Immunohistochemistry of master regulators of helper T-cell differentiation in PTCL-NOS. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (10) Ohshiro M, Kuroda J, et al. Bortezomib/dexamethazone therapy for refractory and relapsed multiple myeloma in KPUM. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (11) Kobayashi T, Kuroda J, et al. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (12) Kuroda J, Taniwaki M, et al. The anti-CML potency of Galectin-9 with p53-independent Noxa induction for overcoming TKI resistance. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (13) 中山理祐子、黒田純也ら. IgG4 関連ミクリツ病に合併した眼付属器 MALT リンパ腫. 第 91 回近畿血液学地方会. 平成 21 年 6 月 20 日 (2009) (奈良)
- (14) Jin L, Kuroda J, et al. The Tricyclic Coumarin GUT-70 Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest Preferentially in Mantle Cell Lymphomas with Mutant p53. The American Society of Hematology 51st Annual Meeting and Exposition (New Orleans, USA) 平成 21 年 12 月 6 日 (2009)
- (15) Takeuchi M, Kuroda J, et al. Hypoxia-Adapted CML cells are more primitive population and are Eradication by Glyoxalase-1 Inhibitors. The American Society of Hematology 51st Annual Meeting and Exposition (New Orleans, USA) 平成 21 年 12 月 6 日 (2009)
- (16) 山本未央、黒田純也ら. Flu/Bu16 による非血縁者間同種骨髄移植後、ダサチニブ維持療法を行い経過良好な高齢者 Ph 陽性急性白血病の 2 例. 第 32 回日本造血細胞移植学会. 平成 22 年 2 月 19-20 日 (2010) (静岡)
- (17) Mizutani S, Kuroda J, et al. Coincidence of chronic myelogenous leukemia after 9-year treatment for essential thrombocythemia. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (18) Nakayama R, Kuroda J, et al. Persistent late graft failure and donor hematopoiesis after allogeneic SCT in severe aplastic anemia. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (19) 堤康彦、黒田純也ら. 病理組織診断の Grade 2 と Grade3a で付加的染色体異常に差が認められた濾胞性リンパ腫. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (20) 志村和穂、黒田純也ら. R-CHOP 療法により CD20 の陰性化が認められた B 細胞リンパ腫. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (21) 志村勇司、黒田純也ら. 再発・難治性 CNS リンパ腫、二次性 CNS リンパ腫に対し auto-PBSCT を施行した 4 症例. 第 71 回日本血液学会学術集会. 平成 21 年 10 月 23-25 日 (2009) (京都)
- (22) Yamamoto M, Kuroda J, et al.

Chemotherapy with TKIs and BMT with Fludarabine/Busulfan4 for elderly Ph+ acute leukemias. 第71回日本血液学会学術集会. 平成21年10月23-25日(2009) (京都)

- (23) Uchiyama H, Kuroda J, et al. Multiple myeloma presenting with high serum KL-6 level. 第71回日本血液学会学術集会. 平成21年10月23-25日(2009) (京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

### III. 研究成果の刊行一覧



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
飯田真介	第4部 多発性骨髄腫 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	日本血液学会/日本リンパ網内系学会	造血器腫瘍取り扱い規約 2010年3月第一版	金原出版	東京	2010	192-196
稲垣淳、飯田真介	リンパ系腫瘍 9. 形質細胞腫瘍 9b. 形質細胞骨髄腫; 多発性骨髄腫	直江知樹、朝長万左男、中村栄男、飯田真介、大島孝一、木下朝博、吉野正	WHO血液腫瘍分類ーWHO分類2008をうまく活用するためにー	医薬ジャーナル社	東京・大阪	2010	310-322
飯田真介	II. Principles of Oncology 16. 抗がん薬 8) その他の抗がん薬	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	333-337
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?	金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸	EBM血液疾患の治療	中外医学社	東京	2009	423-427
矢野寛樹、飯田真介	II. 各論 13. 造血器B 多発性骨髄腫 multiple myeloma	日本臨床腫瘍学会	入門腫瘍内科学	篠原出版	東京	2009	229-232
矢野寛樹、飯田真介	VII. 多発性骨髄腫	直江知樹	現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集	医薬ジャーナル社	東京・大阪	2009	153-165
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)	神田善伸	臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス	文光堂	東京	2009	303-308

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	阿部達生	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	日本医事新報社	東京	2009	314-325
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	高久史麿	新臨床内科学第9版	医学書院	東京	2009	922-930
島田 和之、 木下 朝博	リンパ球系 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一 金倉 譲、小島 執一	Annual Review 血液 2010	中外医学社	東京	2010	119-123
木下 朝博	低悪性度リンパ腫	吉田彌太郎	血液疾患診療ハンドブック-診療の手引きと臨床データ集 改訂版	南江堂	東京	2009	363-386
満間 綾子、 木下 朝博	中悪性度非ホジキンリンパ腫	直江知樹	現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集	医薬ジャーナル社	大阪	2009	114-122
木下 朝博	濾胞性リンパ腫の治療成績はリツキシマブ時代になって向上しているか?	金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸	EBM 血液疾患の治療	中外医学社	東京	2009	283-288
木下 朝博	非ホジキリンパ腫	山口 徹、北原 光夫、福井 次矢	今日の治療方針 私はこう治療している	医学書院	東京	2009	555-557
木下 朝博	非ホジキリンパ腫	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学	南江堂	東京	2009	719-730
木下 朝博	予後予測因子と予後予測モデル	木下 朝博、飛内 賢正、堀田 知光	悪性リンパ腫治療マニュアル	南江堂	東京	2009	69-72
木下 朝博	抗体療法の実際 Rituximab	木下 朝博、飛内 賢正、堀田 知光	悪性リンパ腫治療マニュアル	南江堂	東京	2009	103-107

木下 朝博	限局期中悪性度リンパ腫	木下 朝博、 飛内 賢正、 堀田 知光	悪性リンパ腫 治療マニュアル	南江堂	東京	2009	157-160
畑裕之	MGUS	中村栄男ら	WHO血液腫瘍 分類	医薬ジャー ナル社	大阪	2010	306-322
畑裕之	α鎖病	中村栄男ら	WHO血液腫瘍 分類	医薬ジャー ナル社	大阪	2010	294-297
畑裕之	多発性骨髄腫 臨床病期の判定 と予後	日本血液学 会・日本リン パ網内系学 会	造血器腫瘍取 扱規約	金原出版	東京	2010	179-183
木村晋也、黒 田純也	Imatinib mesyla teによるCMLの治 療	阿部達生	造血器腫瘍ア トラス.形態、 免疫、染色体 と遺伝子 (改 訂第4版)	日本医事新 報社	東京	2009	476-480
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	再生不良貧血 [A plastic Anemia] 血液・造血器疾 患.	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	298-301
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	腎性貧血 [Renal Anemia] 血液・ 造血器疾患.	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	302-304
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	播種性血管内凝 固症候群 DIC [D isseminated Int ravascular Coag ulation] 血液・ 造血器疾患.	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	305-307
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	血友病 [Hemophi lia] 血液・造血 器疾患	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	308-311
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	静脈血栓・塞栓症 [Venous Thromb osis・Embolism] 血液・造血器疾 患.	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	312-314
黒田純也、谷 脇雅史、吉川 敏一、森本泰 子、徳山尚吾	紫斑病 [Purpur a] 血液・造血器 疾患.	齋藤 康	わかりやすい 疾患と処方薬 の解説2009	アークメデ ィア	東京	2009	315-317

黒田純也、谷脇雅史、吉川敏一、森本泰子、徳山尚吾	汎血球減少症 [Pancytopenia] 血液・造血器疾患.	齋藤 康	わかりやすい疾患と処方薬の解説2009	アークメディア	東京	2009	318-319
--------------------------	---------------------------------	------	---------------------	---------	----	------	---------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki T, Imai K, Imai E, <u>Iida S</u> , Ueda R, Tsutomoto H, Nakagawa H, Miyata N.	Design, synthesis, enzyme inhibition, and tumor cell growth inhibition of 2-anilino benzamide derivatives as SIRT1 inhibitors.	Bioorganic & Med Chem	17	5900-5905	2009
Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, <u>Iida S</u> , Inagaki H, Ueda R.	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by syngeneic human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ null mice in vivo.	J Immunol,	183	4782-4791	2009
○Kodama T, Abe M, <u>Iida S</u> , Ozaki S, Sakai A, Sawamura M, Shimazaki C, Miyata A, Wakayama T, <u>Murakami H</u> .	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
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, <u>Iida S</u> , 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 Hemato	89	332-341	2009
Ding J, Komatsu H, <u>Iida S</u> , 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