

201020032A

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 22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 真介

平成 23 (2011) 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 (公立大学法人名古屋市立大学)	
(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	8
(資料) 同臨床試験(JCOG0904)の研究参加施設	1 6
(資料) 同臨床試験 (JCOG0904) の進捗状況	1 8
II. 分担研究報告	
1. 臨床試験の実施	2 1
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	2 2
大間知謙 (東海大学医学部)	
3. 臨床試験の実施	2 5
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	3 2
畑裕之 (熊本大学医学部附属病院)	
5. 臨床試験の実施	3 4
村上博和 (群馬大学医学部)	
6. 臨床試験の実施	3 6
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	4 1
IV. 研究成果の刊行物・別刷	5 3

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）
分担研究報告書（平成 22 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 22 年度(3 年計画の 2 年目)は、平成 22 年 2 月 3 日より患者登録を開始した「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)」について施設 IRB 承認が得られた施設より患者登録を開始した。参加予定の 45 施設中 44 施設において IRB 承認を得たが、平成 22 年 9 月 30 日時点での登録患者数が 7 例にとどまっていたため、全施設において再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫患者さんでありながら本試験の対象外と判断された理由に関するアンケート調査を実施した。その結果、年齢上限値や登録前血球数などの規準が厳しすぎるため不適格と判断された患者が多いことが判明した。そこで、班会議での検討を経て試験対象患者の選択規準に関して実施計画書の改正を行った。改正実施計画書は平成 22 年 12 月 8 日に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認され、その後 3 月 31 日までに参加 34 施設で IRB 承認を受けており、登録患者数は 15 例となっている。また本臨床試験でも探索的に検討している染色体転座病型を反映する *CCND1*、*FGFR3*、*c-MAF* 遺伝子発現検査の意義について、研究代表者施設でも検討を行った。さらに本邦でも未治療骨髄腫患者に対して bortezomib が使用可能となることを見据えて、本研究班を中心に JCOG リンパ腫グループとしての melphalan + prednisolone + bortezomib (MPB) 療法の至適レジメンの確立を目指したプロトコールコンセプトの作成作業を行った。

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 22 年度は、参加予定 45 施

設全施設での Institutional Review Board (IRB) 承認を受けて試験登録を推進することとした。

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)

【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 (ver2.0では、79歳以下に改正) 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 PS 3 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; Dex 20mg/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%以上優る場合に限り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 プロトコール審査委員会での審査承認を受けた後に、各施設の 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) 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:

① 施設IRBの承認状況:平成22年11月末までに参加予定45施設中44施設において施設IRB承認が得られた。

② 第1回プロトコル改訂の実施:平成22年7月にdexamethasone(4mg)錠であるレナデックス錠、およびlenalidomide(5mg)の発売を受けて、同年8月23日にプロトコル改訂を申請し、JCOG効果・安全性評価委員会で承認され9月7日にver 1.1.として発効した。その結果、従来のデキサメタゾン(0.5mg)錠に比べて内服の負担が少ないレナデックス錠の使用を可能とした。さらに、本試験に参加されない場合の治療の選択肢としてlenalidomide+dexamethasone療法を追記した。

③ 施設アンケート調査の実施と第1回プロトコル改正:平成22年9月30日時点での登録が7例にとどまっていたため、予定期間内に患者登録を完遂できないことが予想された。そこでIRB既承認の44施設を対象に試験登録に関するアンケート調査を行い、全施設から回答を得た。その結果、サリドマイドもボルテゾミブも投与歴のない再発・再燃・治療抵抗性の骨髄腫患者さんは、44施設中28施設で39名おみえになり、本試験に適格と判断された患者さんが15施設で21名、うち19名に本試験参加の説明が行われ、8名が同意され7名が登録されていた。注射剤と内服薬のランダム化試験であり、病院から遠方にお住まいの方は受診回数の少なく済む内服薬を希望される傾向が判明し、この同意取得率42.1%を大幅に改善することは困難と考えた。また本試験参加に不適格と判断された理由について調査を行い、10月2日のJCOGリンパ腫グループ班会議で本試験の適格規準および除外規準の見直しを行った。その結果、対象年齢、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、深部静脈血栓症・肺塞栓症の既往、緑内障の既往の6項目について規準緩和のコンセンサスを得た。グループ内でのコンセンサスに基づいて、10月27日に試験対象患者の選択規準に関する実施計画書の改訂申請を行った。その結果、平成22年12月8日にJCOG効果・安全性評価委員会にて改正の承認がなされ、同年12月21日にver1.0での

患者登録を中止し、同月22日に改正プロトコル(ver2.0)が発効した。

④ 改正プロトコル(ver2.0)の施設IRB承認状況と患者登録状況:平成22年12月28日に熊本大学の施設IRBで改正プロトコルが承認されたのを皮切りに、平成23年3月31日までに全国34施設において施設IRB承認が得られている。これまでの登録数は、A(BD療法)群7例、B(TD療法)群8例の計15例が登録されており、全例でプロトコル治療が実施されている。

(2) 染色体転座病型の臨床的意義:名古屋市立大学病院において治療を受けた症候性骨髄腫患者120名の純化形質細胞について、14q32(免疫グロブリン重鎖遺伝子座:IgH)により転写活性化される主要な原癌遺伝子である*CCND1*、*FGFR3*、*c-MAF*遺伝子のmRNAを、我々が開発したglobal real-time quantification/reverse transcription-polymerase chain reaction(global RQ/RT-PCT)法を用いて定量解析し、患者の生存期間に及ぼす影響について検討した。そのうち35名は、自家造血幹細胞移植併用の大量melphalan療法を、そして53名はthalidomide、lenalidomide、bortezomibなどの新規薬剤治療を受けていた。*CCND1*、*FGFR3*、*c-MAF*mRNA発現は、各々44例(37%)、26例(22%)、15例(13%)で陽性であり、41例(34%)の患者では何れの転座関連遺伝子発現も陰性(triple-negative)であった。6名の患者では*FGFR3*と*c-MAF*の両者が陽性であった。*CCND1*の発現例と*FGFR3*または*c-MAF*発現例とはお互いに重複しておらず、発症機序が異なっていることが示された。*FGFR3*陽性患者は、新規薬剤を使用していない患者においては生命予後不良であったが、新規薬剤の使用によって明らかに改善していた。*c-MAF*陽性患者は、新規薬剤の使用の有無に関わらず予後不良であった。生存期間に関する多変量解析により、*c-MAF*陽性、λ型軽鎖陽性、Gバンド法での染色体異常有り、新規薬剤の非投与が予後不良因子として抽出された。自家造血幹細胞移植併用の大量melphalan療法は、*CCND1*陽性患者の無増悪生存期間を延長する効果はあったが、*FGFR3*または*c-MAF*陽性患者の無増悪生存期間延長効果は認められなかった。新規薬剤の投与が*FGFR3*陽性患者の生存期間延長に寄与していた。以上のように、これまで予後不良病型とされていた*FGFR3*を発現するt(4;14)転座

陽性患者の予後は、新規薬剤投与により改善されることが示された。

- (3) melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 療法の至適化を目指したJCOG臨床試験コンセプトの作成：未治療で難治性の骨髄腫患者に対する初期治療における本邦と欧米のエビデンスを整理した上での臨床的疑問点と、JCOGとして今後取り組むべき課題について、研究分担者施設の若手研究者を中心とした小委員会を発足させて検討した。平成22年4月2日に名古屋で、そして8月6日に東京で小委員会を開催し、その議事録をJCOGリンパ腫グループ参加施設へも送付した上で、10月2日の班会議の際に検討した。その結果、高齢骨髄腫患者に対してはMP+bortezomib (MPB) 療法を至適化するための第II相試験を計画実施した上で、標準治療決定のためのMP+thalidomide (MPT) 療法との第III相試験を計画するという方針が決定された。現在、欧米で移植非適応の未治療症候性骨髄腫患者に対する標準治療として、MPT療法とMPB療法がある。本来、両者のランダム化比較試験を行い、最適な標準治療法を決定すべきである。しかし、両者共にthalidomideやbortezomibの至適投与方法については確立されておらず、世界中で異なったレジメンが実施されている。特にMPB療法については、週2回のbortezomib投与の毒性と継続性が問題視されており、オリジナルの週2回投与方法で開発 (VISTA試験) されたMPB療法に有効性が劣らず、毒性と継続性でより優れたMPB療法レジメンの開発が期待されている。そこで、JCOGとしては、1コース目のみ週2回のbortezomibを投与し初期の有効性を低下させず、2~9コース目はbortezomibを週1回で投与し、総治療期間46週間で治療を完了するレジメン (modified PETHEMA-MPB療法) と、1~9コース目全てにおいてbortezomibを週1回の投与とし毒性を低下させ、総治療期間も36週間に短縮したレジメン (JCOG-MPB療法) のランダム化第II相試験を計画した。プライマリーエンドポイントは、生存期間の代替エンドポイントである完全奏効割合とした。現在、JCOGデータセンターとも連携してプロトコルコンセプトの作成を進めている。

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、thalidomideおよびlenalidomideとdexamethasoneの併用療法が施行可能である。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。故に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相試験を経て再発・難治例に対するセカンドライン治療として薬剤の使用順序を考慮した総合的な標準治療の確立に結びつく事が期待できる。さらに本邦においては予後不良とされているFGFR3またはc-MAF陽性骨髄腫が34.2%を占めており、欧米の報告に比べて多いことが明らかになった。このうちFGFR3陽性例については新規薬剤の生存延長効果が示されたが、どの新規薬剤により生存期間が延長したのかはJCOG0904試験の探索的研究により詳細に検討してゆく必要がある。しかし、少数例の結果ではあるがc-MAF陽性例については、既存の新規薬剤では生存期間の延長が期待できない可能性もあり、さらなる新しい薬剤や新規薬剤どうしの併用療法などの有効性についても検討してゆく必要があると考えられる。いずれにせよ、JCOG0904試験は、予後不良病型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重要な意味を持つと考えられる。

E. 結論

平成22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)」の患者登録を開始した。しかし、登録は必ずしも順調ではなく、登録推進のために研究班あるいはJCOGとして取り組み、プロトコル改正を行った。改正プロトコル (ver2.0) の参加予定の全45施設でのIRB承認を早急に達成し、予定登録患者数の80例を完遂すべく各施設への周知徹底を行ってゆく必要がある。また、移植非適応の未治療症候性骨髄腫患者に対するMPB療法の至適化を図るレジメンの確立を行い、予後不良病型に対するbortezomibとmelphalan (アルキル化剤) との併用療法の各骨髄腫病型に対する有効性についても探索的に検討してゆく必要がある。

F. 健康危険情報

本臨床試験に登録されてプロトコール治療を実施された下記の有害事象2件については健康危険情報に該当すると判断し、国立がん研究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 JCOG 運営事務局を介して厚生労働省健康危機管理調整官宛で通報を行った。いずれの事象も同様の患者の健康への影響の可能性は低く、本臨床試験の継続およびプロトコールの継続には問題ないと判断された。

詳細に関する連絡先：国立がん研究センターがん対策情報センター 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 指定研究 20 指-6 研究代表者 福田治彦 電話：(03) 3542-2511(内線 2404)

1. JCOG0904 登録番号 0005 の患者において bortezomib + dexamethasone 併用(BD)療法中に合併した予期出来ない grade 3 の食道炎(JCOG DSMC-ADR-1027)
評価：グレードB
通報日：平成 22 年 9 月 30 日
2. JCOG0904 登録番号 0009 の患者において thalidomide + dexamethasone 併用(TD)療法中に合併した予期出来る grade 4 の高アミラーゼ血症と予期出来る grade 2 の膵炎(JCOG DSMC-ADR-1040)
評価：グレードB
通報日：平成 22 年 12 月 1 日

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol* 91: 844-849, 2010.
- (2) Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, Ueda R. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Clin Cancer Res* 16:1520-1531, 2010.
- (3) Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake

H, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T. Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 92: 118-126. Erratum 92: 127-128, 2010.

- (4) Ri M, Iida S, Nakashima T, Miyazaki H, Mori F, Ito A, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R. Bortezomib-resistant myeloma cell lines: A role for mutated PSMB5 in preventing the accumulation of unfolded proteins and fatal ER stress. *Leukemia* 24: 1506-1512, 2010.
 - (5) Sato F, Ito A, Ishida T, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Okada N, Ueda R. A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-scid, IL2Rgnull mouse lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother* 59:1791-1800, 2010.
 - (6) Grass S, Iida S, Wikowicz A, Preuss KD, Inagaki A, Shimizu K, Ziepert M, Ueda R, Pfreundschuh M. Risk of Japanese carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, the first autosomal-dominantly inherited risk factor for hematological neoplasms, to develop MGUS and multiple myeloma. *Cancer Sci*102:565-568, 2011.
 - (7) Chou T, Tobinai K, Uike N, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, Hotta T. Melphalan-prednisolone and vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferone maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0112. *Jpn J Clin Oncol*. 41 : 348-352, 2011
- #### 和文
- (8) 佐藤威文、小林国彦、堀泰祐、飯田真介、佐藤温、石黒洋、Edward Chow 下妻晃二郎 骨転移がん患者に対する EORTC QOL 調査モジュール:EORTC BM22 日本語版の開発. 癌と化学療法 37:1507-1512, 2010.
 - (9) 飯田真介 Q&A 化学療法による末梢神経障害の評価について教えてください. *Myeloma & Lymphoma* 1: 21, 2010.
 - (10) 矢野寛樹、飯田真介 ボルテゾミブ療法 多発性骨髄腫-飛躍的な進歩を続ける病態解析と最新治療. *Current Therapy* 28: 60-64, 2010.

- (11) 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: 142-149, 2010.
- (12) 花村一朗、飯田真介 多発性骨髄腫-多発性骨髄腫における新規薬剤導入による治療成績の向上と分子病態解明の進歩. 癌と化学療法 37: 816-821, 2010.
- (13) 飯田真介 再発・難治性骨髄腫に対する治療戦略と新規薬剤のさらなる開発 (第72回日本血液学会教育講演 基本シリーズS-8) 臨床血液 51: 1511-1522, 2010.
- (14) 稲垣淳、飯田真介 免疫調節薬(IMiDs)の作用機序と臨床効果. Pharma Medica 28: 45-53, 2010.
- (15) 稲垣淳、飯田真介 多発性骨髄腫の検査法-フリーライトチェーン. Trends in Hematological Malignancies 2(3): 36-38, 2010.
- (16) 飯田真介 序～骨髄腫の病態と患者背景に即した治療選択～. 血液フロンティア 21: 17-20, 2010.
- (21) 飯田真介 I. 巻頭トピックス 9. Thalidomide / lenalidomideの臨床導入 血液疾患 最新の治療2011-2013 (直江知樹、小澤敬也、中尾眞二 編) 南江堂 pp51-55, 2010.
- (22) 飯田真介 III. 多発性骨髄腫 序～多発性骨髄腫の新規治療薬開発 世界と日本の動向～血液フロンティア別冊: 血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて (黒川峰夫、堀田知光、飯田真介、大屋敷一馬 編) 医薬ジャーナル社 pp190-194, 2010.
- (23) 李政樹、飯田真介 分子標的治療開発・臨床評価 Bortezomib / Carfilzomib / Eprexolomab / Epigallocatechin / Tamibarotene / Tretinoin がんの分子標的と治療薬事典 (西尾和人、西條長宏 編) 羊土社 pp260-261 / 265-266 / 277-278 / 320-321 / 327, 2010.
- (24) 矢野寛樹、飯田真介 VI. 造血器がん C. 骨髄腫 2. 造血幹細胞移植非対象例または移植拒否例 EBM がん化学療法・分子標的治療法 (西條長宏 監修) 中外医学社 pp532-536, 2010.

著書

- (17) 飯田真介/稲垣淳、飯田真介 8. 重鎖病(H鎖病), 9. 形質細胞腫瘍, 9e. 単クローン性免疫グロブリン沈着病, 9b. 形質細胞骨髄腫; 多発性骨髄腫 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、他 編) 医薬ジャーナル社 pp293, 305, 331, 310-322, 2010.
- (18) 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) 金原出版 pp192-196, 2010.
- (19) 飯田真介 4. その他の疾患におけるレナリドミド IMiDs (免疫調節薬) の基礎と臨床 (小澤敬也、堀田知光 編) 医薬ジャーナル社 pp113-122, 2010.
- (20) 矢野寛樹、飯田真介 2) 小分子物質 ⑥ボルテゾミブ インフォームドコンセントのための図説シリーズ 抗悪性腫瘍薬 分子標的治療薬 (西條長宏 編) 医薬ジャーナル社 pp92-97, 2010.
2. 学会発表
- (25) Grass S, Iida S, Wikowics A, Inagaki A, Preuss D, Ziepert M, Ueda R, Pfreundschuh M. Association of hyperphosphorylated paratarg-7, the first autosomal-dominantly inherited risk factor for hematological neoplasms, with MGUS and multiple myeloma in different ethnic groups. Abstract #8111, June 5, 2010 ASCO annual Meeting, Chicago, Illinois, USA. (General Poster Session)
- (26) Shimozuma K, Satoh T, Kobayashi K, Horii T, Iida S, Sato A. Development of the Japanese version of the HRQOL instrument for patients with bone metastases: EORTC QLQ-BM22. Abstract# 1140, October 29, 2010 17th. Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, London, England. (Poster Session)
- (27) Ito A, Sato F, Ishida T, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-Scid, IL-2g null mouse lymphoma model. Abstract# 423, 52nd. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 4-7, 2010, Orlando, FL, USA.

(Simultaneous Oral Session)

- (28) 飯田真介 多発性骨髄腫：病態に基づいた新しい治療戦略. 第69回日本癌学会総会 2010年9月22日 大阪 (腫瘍別シンポジウム：造血器腫瘍)
- (29) 飯田真介 再発・難治性骨髄腫に対する治療戦略と新規薬剤のさらなる開発. 第72回日本血液学会 2010年9月25日 横浜 (教育講演)

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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 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関与する分子基盤の解明と新規分子標的療法の確立に関する研究」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 2.0

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)

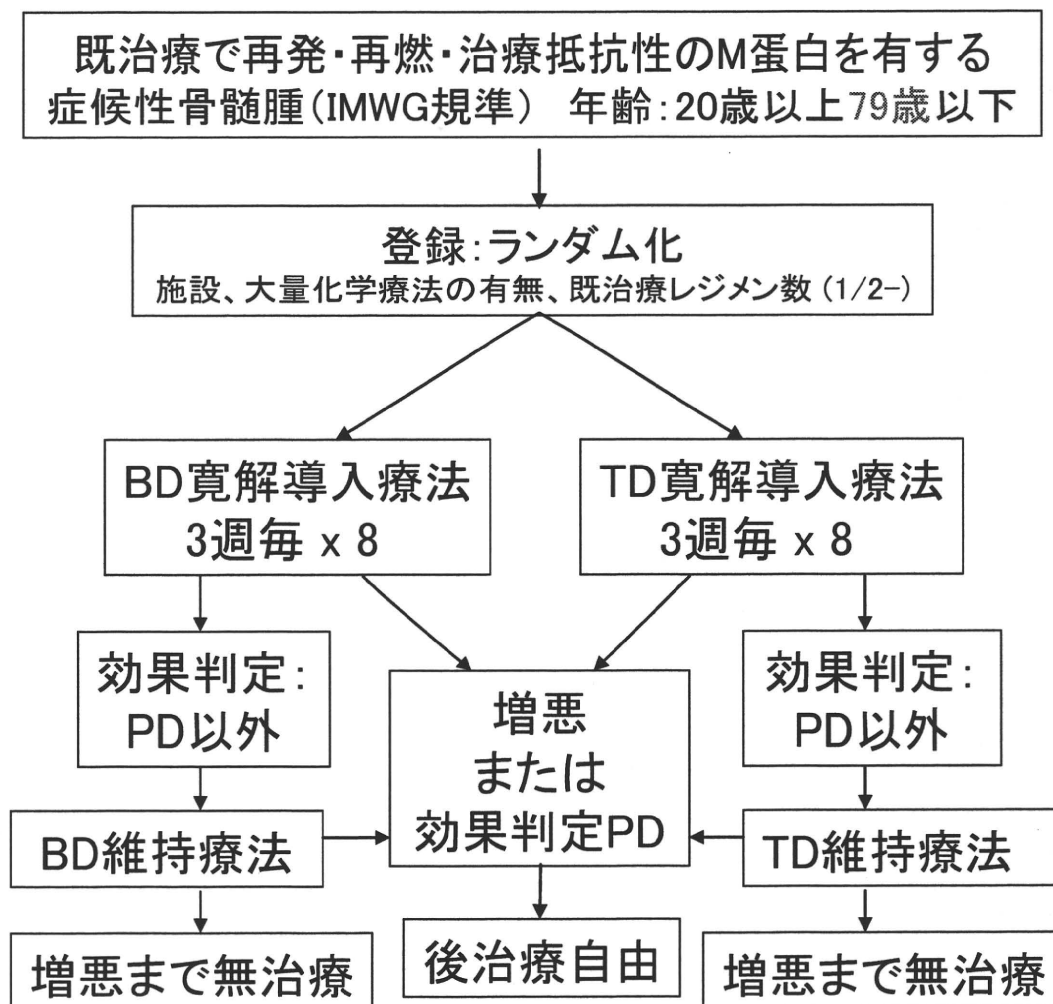
2010年1月18日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2010年9月6日 ver1.1改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月7日発効

2010年12月8日 ver2.0改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月22日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



IMWG, International Myeloma Working Group;

BD, bortezomib+dexamethasone; TD, thalidomide+dexamethasone;

PD, progressive disease

0.2. 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

0.3. 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、79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4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。

0.4. 治療

0.4.1. 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 mg/m^2 急速静脈内投与: Day 1, 4, 8, 11
- 2) DEX 20 mg/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 mg/m^2 急速静脈内投与: Day 1, 8, 15, 22
- 2) DEX 20 mg/日 内服または30分点滴: Day 1, 2, 3, 4の4日間

0.4.2. 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

0.5. 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、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 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メ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。

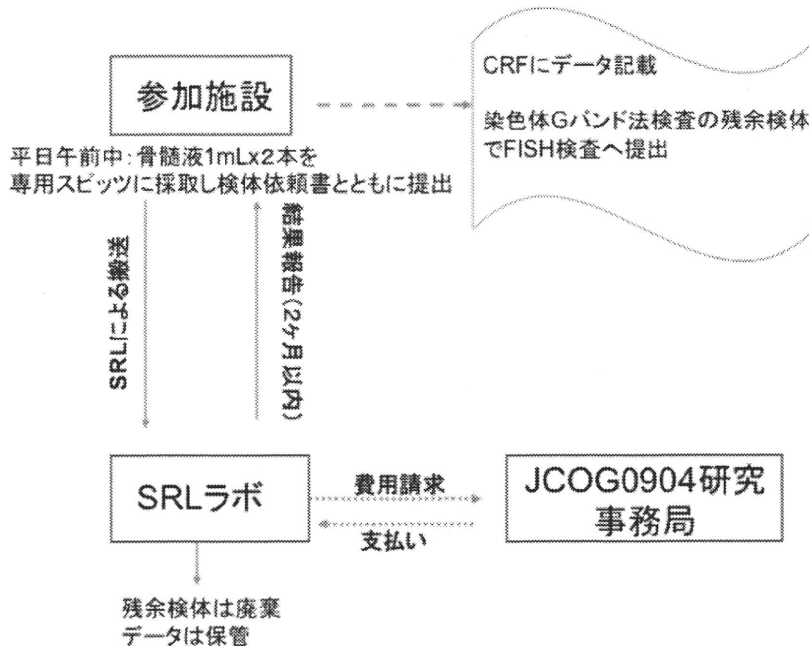


可能な施設では、登録前検査で提出した骨髄染色体 G バンド法の残余カルノア検体を用いた FISH 検査(CCND1 発現陽性の場合には CCND1-IgH [t(11;14)], FGFR3 発現陽性の場合には FGFR3-IgH [t(4;14)], c-MAF 発現陽性の場合には c-MAF-IgH [t(14;16)], FGFR3 と c-MAF ともに陽性の場合には [t(4;14)] : いずれも保険診療の範囲内)に提出し高発現を有する遺伝子座の染色体転座の有無を確認する。通常染色体カルノア検体は、提出後 3 か月間は保管されている。



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

● を記した施設は、ver2.0 改正プロトコルの施設 IRB 承認済み(2011 年 3 月 31 日時点)

○を記した施設は、参加予定施設

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	登録患者数
●	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	0
●	札幌北楡病院	血液内科	中田 匡信	中田 匡信	0
●	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一	0
●	秋田大学医学部	第 3 内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	0
●	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	0
●	群馬大学医学部附属病院	第 3 内科	塚本 憲史	横濱 章彦	0
	埼玉県立がんセンター	血液科	小林 康文	久保田 靖子	
●	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	0
●	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	0
●	国立がん研究センター中央病院	内科	飛内 賢正	小林 幸夫	3
●	杏林大学医学部	第 2 内科	高山 信之	高山 信之	0
●	東京医科大学病院	第 1 内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦	0
	がん・感染症センター都立駒込病院	化学療法科	前田 義治	岡元 るみ子	
●	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	0
●	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	0
●	癌研究会有明病院	血液腫瘍科	畠 清彦	横山 雅大	0
○	NTT 東日本関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	半下石 明	0
●	東海大学医学部	血液腫瘍科	安藤 潔	植田 いずみ	0
○	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	張 高明	張 高明	0
●	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	0
○	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治	0
○	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	大西 一功	0
○	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	1
●	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	1
●	名古屋大学医学部	血液内科	木下 朝博	徳永 隆之	1
●	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	飯田 真介	楠本 茂	7
●	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	0
○	愛知医科大学附属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗	0
●	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈	0
●	滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍科	鈴木 孝世	内海 貴彦	0
●	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	黒田 純也	0
●	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志	0
●	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	0
●	愛媛大学医学部附属病院	第 1 内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	0
○	国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	末廣 陽子	0
○	福岡大学医学部	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫	高松 泰	0

●	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	0
●	産業医科大学	化学療法科	塚田 順一	森本 浩章	0
●	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	福島 伯泰	0
●	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	0
○	佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美	0
●	長崎大学病院	原研内科	塚崎 邦弘	福島 卓也	0
●	熊本大学医学部	血液内科	畑 裕之	野坂 生郷	1
○	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	長倉 祥一	0
○	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一	0
○	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	0
●	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與	1