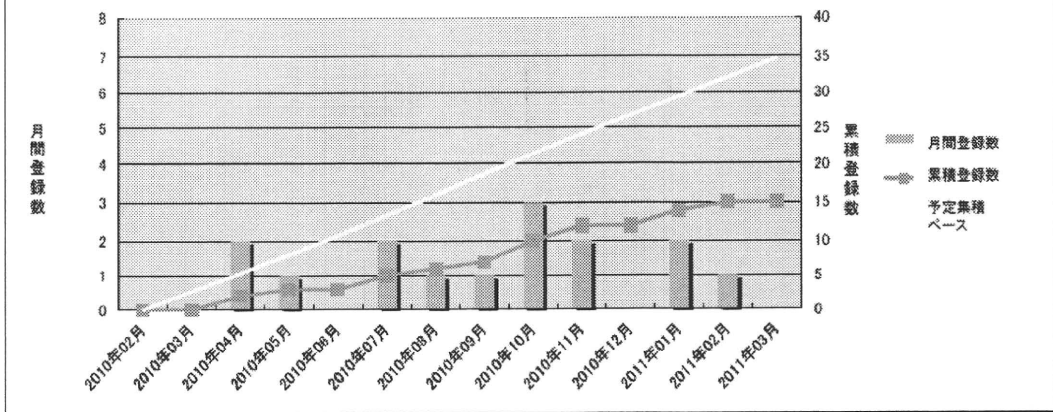


JCOG0904



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 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

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 渡辺 隆 国立がん研究センター中央病院 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
当施設から 3 例症例登録が行われた。1 例で有害事象の通常報告を行った。

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。髄外病変の探索的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

3 例を登録した。うち 1 例はサリドマイドによる重症イレウスを併発し、有害事象の通常報告を行った。

D. 考察

- 1) 登録進捗状況が芳しくない。
- 2) 有害事象報告例において、デキサメタゾンの影響でウイルスや真菌感染の併発も相次いでおり、患者によっては今後その至適用量は検討を要することになるかも知れない。

E. 結論

未だ研究進行中につきなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Nakano A, Abe M, Oda A, Amou H, Hiasa M, Nakamura S, Miki H, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Watanabe T, Ozaki S, Matsumoto T. Delayed treatment with vitamin C and N-acetyl-cysteine protects Schwann cells without compromising the anti-myeloma activity of bortezomib. *Int J Hematol*, in press.
- (2) Watanabe T, Nagase K, Chosa M, Tobinai K. Schwann cell autophagy induced by SAHA, 17-AAG, or clonazepam can reduce bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Br J Cancer* 103: 1580-1587, 2010.
- (3) Tamura D, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Kudo K, Aomatsu K, Fujita Y, Watanabe T, Saijo N, Kotani Y, Nishimura Y, Nishio K. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition. *Cancer Sci* 101: 1403-1408, 2010.

2. 学会発表

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 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

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。その後 2010 年 12 月 22 日にプロトコル改正が行われ、再度 IRB 申請を行っている。今後、研究参加施設として、積極的にインフォームドコンセントと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・再年齢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、大量デキサメサ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サ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。
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、79歳以下。

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。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/mm³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 1.3mg/m² 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 1.3mg/m² 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 100mg/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試験開始時のプロトコールは2010年3月31日に、改正プロトコールは、2011年1月20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28日付で試験参加が承認された。試験の登録が順調でなかったことより試験開始より1年を待たずして適格規準を拡大した改正プロトコールが作成され、2010年12月8日にJCOG運営委員会に承認された。当施設でも再度IRB申請を行い、2011年1月20日に承認が得られている。当施設でも適格条件を満たした患者に対してインフォームドコンセントを行っているが、残念ながら同意取得はいまだ得られていない。今後も、積極的に適格患者へのインフォームドコンセントを行い、試験へ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、新規薬剤を直接比較した臨床試験はいまだ存在しない。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と併用した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。ボルテゾミブ、サリドマイドのいずれでも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。この2剤の毒性の重複から、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のかを決定することが可能となる

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Moriuchi M, Ohmachi K, Kojima M, et al. Three cases of bortezomib-resistant multiple myeloma with extramedullary masses. Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. 35; 17-20, 2010
- (2) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 29; 2010
- (3) Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Ohmachi K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 27; 2010
- (4) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Ann Oncol, in press

和文

- (5) 大間知謙. 初発進行期・低リスク群のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対する治療. 臨床血液 51; 1402-1408, 2010

著書

- (6) 大間知謙. プロテアソーム阻害剤・ボルテゾミブによる骨髄腫の治療. 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むけて 医薬ジャーナル社 2010

2. 学会発表

- (7) 第72回日本血液学会学術集会 教育講演 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)に対する標準的治療と最新の治療動向 2) 初発進行期、低リスク群 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向 大間知謙

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 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

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。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループのプロトコ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 IRB で承認された。しかし症例登録の進捗が予定を下回っていたため、症例登録を促進する目的でプロトコル改正を行った。改正は 2010 年 12 月 8 日に JCOG 効果・安全性委員会で承認され、名古屋大学でも 2011 年 2 月 14 日に施設 IRB の承認を得た。2011 年 3 月 1 日現在での症例登録数は 15 例であり、名古屋大学からも 1 例が登録された。

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

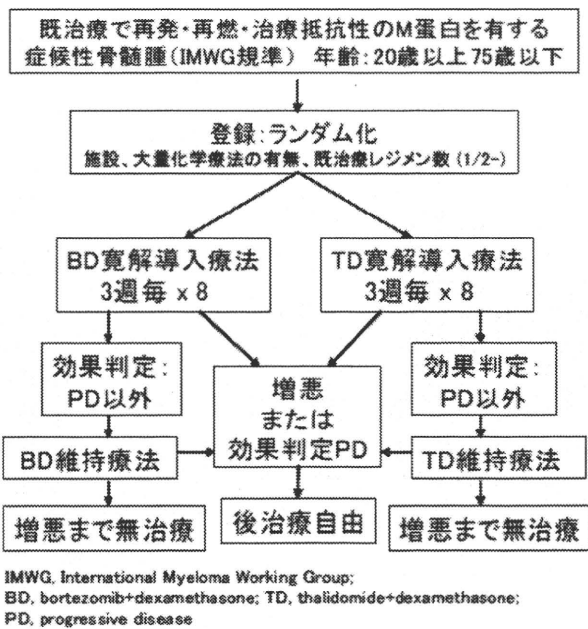
の奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1 年無増悪生存割合。

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



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- 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 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 ≥ 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 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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

本分担研究者は JCOG リンパ腫グループのプロトコ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ルコンセプトの承認を得た。2009 年 5 月 28 日にフルプロトコル、説明同意文書、

CRF を JCOG プロトコ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。

しかし試験開始後の患者登録は予定を下回っており、2010 年 9 月 30 日時点でわずか 7 例にとどまった。このため 2010 年 9 月に既に IRB 承認を得ている 44 施設を対象に試験登録に関する問題点についてアンケート調査を行った。その結果を踏まえ、患者登録を促進するために以下のプロトコル改正を行った。主な改正点は以下の通りである。

1) 本試験の対象年齢上限を 75 歳以下から 79 歳以下に拡大。

2) 適格条件のうち、「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」を「深部静脈血栓症と肺塞栓症のいずれの合併もない」に修正。

3) 臓器機能の適格規準の内、一部を下記の通り修正。

好中球数： $\geq 1,500/\text{mm}^3 \rightarrow \geq 1,200/\text{mm}^3$

血小板数： $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3 \rightarrow \geq 6.0 \times 10^4/\text{mm}^3$

ヘモグロビン： $\geq 8.0 \text{ g/dL} \rightarrow \geq 7.0 \text{ g/dL}$

4) 適格条件のうち、「緑内障を有するか、その既往がある」を「コントロール困難な緑内障を有する」に修正。

以上について 2010 年 12 月 8 日に JCOG 効果・安全性委員会の承認を得た。名古屋大学では 2011 年 2 月 14 日に改正について施設 IRB の承認を得た。2011 年 3 月 1 日現在での症例登録数は 15 例であり、名古屋大学からも 1 例が登録された。

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 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IRBにおいて2010年3月16日に承認された。症例登録が予定を下回っていたため、プロトコール改正を行い、2010年12月8日にJCOG効果・安全性委員会承認され、名古屋大学でも2011年2月14日に施設IRBの承認を得た。2011年3月1日現在での症例登録数は15例であり、名古屋大学からも1例が登録された。今後も症例登録などを通じ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) 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 Hematol.* 86: 117-123, 2011.
- (2) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 813-21.
- (3) Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 2010.

- (4) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, Abe M, Kinoshita T, Yoshino T, Iwatsuki K, Kagami Y, Tsuzuki T, Kurokawa M, Ito K, Kawa K, Oshimi K. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2010; 21: 1032-40.
- (5) Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, Niitsu N, Miwa H, Asaoku H, Kosugi H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamamoto K, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 2010;101: 1480-6.
- (6) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M. Phase II study of ABVD therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 92: 713-724, 2010.
- (7) Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2010; 91: 446-55.
- (8) Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res.* 2010; 34: 50-4.
- (9) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, Kusumoto S, Okamoto M, Yokoyama M, Takamatsu Y, Sunami K, Miyata A, Murayama K, Sakai A, Matsumoto M, Shinagawa K, Takaki A, Matsuo K, Kinoshita T, Tanimoto M. Hepatic toxicity and prognosis in HCV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 116:5119-5125, 2010.
- 和文
- (10) 島崎千尋、村上博和、澤村守夫、松田正之、木下朝博、畑 裕之、杉浦 勇、津下圭太郎、名倉英一、小杉浩史、伊藤淳治、清水一之：単クローン性 γ グロブリン血症における血清遊離軽鎖測定 of 臨床的有用性、臨床血液 51 : 245 - 252、2010。
- (11) 島田和之、木下朝博：【難治性悪性リンパ腫の治療戦略】血管内リンパ腫、血液フロンティア 20 巻 2 号：71 - 76、2010。
- (12) 木下朝博：非 Hodgkin リンパ腫、*medicina* 47 巻 13 号：2156 - 2158、2010。
- (13) 木下朝博：初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、臨床血液 51 巻 10 号、75 - 81、2010。
- (14) 島田和之、木下朝博：【リンパ系腫瘍研究におけるわが国からの情報発信と今後の課題】Intravascular large B-cell lymphoma: これまでの研究成果と今後の課題、血液・腫瘍科 61 : 24 - 28、2010。
- 著書
- (15) 木下朝博：末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型、みんなに役立つ 悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版：450 - 460、2010。
- (16) 木下朝博：濾胞性リンパ腫の治療、悪性リンパ腫：50 - 63、2010。
- (17) 木下朝博：Burkitt リンパ腫 (BL)、悪性リンパ腫 - 診療ハンドブック - : 128 - 129、134 - 137、2010。

- (18) 木下朝博：【ドラッグラグ解消に向けて】プロテアソーム阻害薬（ボルテゾミブ）によるマンツル細胞リンパ腫の治療、血液フロンティア別冊 - 血液疾患における分子標的治療 - : 150-156、2010。
- (19) 木下朝博、満間 綾子：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、血液疾患最新の治療：195-198、2011-2013。
- (20) 木下朝博：胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫に対する Helicobacter pylori 除菌のエビデンス。奏効例のエビデンスと抵抗例の治療は？、EBM がん科学療法・分子標的治療法：503-506、2011-2012。
- (21) 木下朝博：悪性リンパ腫 疾病と治療 II 消化器系／代謝・内分泌系／血液・造血器系／アレルギー／膠原病 : 271-275、南江堂、2010。

2. 学会発表

- (22) Naoto Tomita, Masahiro Yokoyama, Wataru Yamamoto, Reina Watanabe, Yutaka Shimazu, Saburo Tsunoda, Yasufumi Masaki, Chizuko Hashimoto, Kayoko Murayama, Takahiro Yano, Rumiko Okamoto, Ako Kikuchi, Kazuo Tamura, Kazuya Sato, Kazutaka Sunami, Hirohiko Shibayama, Rishu Takimoto, Rika Oshima, Yoshihiro Hatta, Yoshiyuki Moriuchi, Tomohiro Kinoshita, Masahide Yamamoto, Ayumi Numata, Yoshiaki Ishigatsubo and Kengo Takeuchi: Central Nervous System Events In Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma In the Rituximab Era. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- (23) Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Taro Shibata, Nobuo Maseki, Tomohiro Kinoshita, Takayo Suzuki, Motoko Yamaguchi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Masafumi Taniwaki, Naokuni Uike, Kengo Takeuchi, Shigeru Nawano, Takashi Terauchi, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, and Kensei Tobinai: Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab (R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab (R-Bi-CHOP) In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 Trial, The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- (24) Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Mitsune Tanimoto, Toshihiro 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: A Retrospective Analysis on Prognostic Factors of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: a Multicenter Cooperative Study In Japan. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- (25) Satoko Morishima, Kazuhito Yamamoto, Hiroshi Kimura, Seiko Iwata, Tomohiro Kinoshita, Hirokazu Nagai, Isamu Sugiura, Keitaro Tsushita, Yoshitoyo Kagami, Koichi Miyamura, Kiyotaka Kuzushima, Shigeo Nakamura and Yasuo Morishima: Increased Peripheral T Cell Responses to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- (26) Naoko Asano, Tomohiro Kinoshita, Koichi Ohshima, Tadashi Yoshino, Nozomi Niitsu, Norifumi Tsukamoto, Kaoru Hirabayashi, Koji Izutsu, Yasuo Morishima, Tadashi Matsushita and Shigeo Nakamura: Clinicopathological Features of Nodular Sclerosis-Type

- Classical Hodgkin Lymphoma In the Elderly: Multicenter Study of Hodgkin Lymphoma In Japan. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando , 2010.
- (27) Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Chisako Iriyama, Kazuyuki Shimada, Junji Hiraga, Takumi Sugimoto, Hitoshi Kiyoi, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita and Tomoki Naoe: CD20-Negative Phenotypic Change In B-Cell Lymphoma Cells After Using Rituximab: Possibility of a Particular Clinicopathologic Phenomenon Post-Rituximab Extranodal CD20-Negative Lymphoma. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010.
- (28) Fumihiko Hayakawa, Keiki Sugimoto, Shingo Kurahashi, Hironori Matsuyama, Yasuo Harada, Norikazu Hashimoto, Naoto Ohi, Takeshi Kodama, Takumi Sumida, Tomohiro Kinoshita and Tomoki Naoe: A Novel Direct STAT3 Inhibitor OPB-31121 Induces Tumor-Specific Growth Inhibition In a Wide Range of Hematopoietic Malignancies and Effectively Suppresses the Chemotherapy Resistant Quiescent Cells In Vivo. The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando , 2010.
- (29) Naoko Asano, Tomohiro Kinoshita, Koichi Ohshima, Tadashi Yoshino, Nozomi Niitsu, Norifumi Tsukamoto, Kaoru Hirabayashi, Koji Izutsu, Yasuo Morishima, Shigeo Nakamura: Classical Hodgkin lymphoma: the clinicopathological features of nodular sclerosis of the elderly. 第7 2 回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- (30) Daisuke Ennishi, Yoshinobu Maeda, Nozomi Niitsu, Ninoru Kojima, Koji Izutsu, Jun Takizawa, Shigeru Kusumoto, Masataka Okamoto, Masahiro Yokoyama, Keitaro Matsuo, Tomohiro Kinoshita, Mitsune Tanimoto: The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era. 第7 2 回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- (31) Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Yoshinobu Maeda, Toshihiro Iwasaki, Atsushi Isoda, Akira Sakai, Tomoki Naoe, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita: A Clinicopathological analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第7 2 回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- (32) Takashi Tokunaga, Akihiro Tomita, Kazuyuki Shimada, Takumi Sugimoto, Junji Hiraga, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe: Discrepancy of CD20 protein expression in IHC nad FCM analyses in primary B-cell lymphoma cells, 第7 2 回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- (33) 木下朝博: 教育講演 S-4 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) に対する標準的治療と最新の治療動向、初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、第7 2 回日本血液学会学術集会、横浜、2010。
- (34) 徳永隆之、島田和之、山本一仁、千原大、市橋卓司、大島里加、前田嘉信、杉浦勇、磯田淳、坂井晃、直江知樹、中村栄男、木下朝博: 血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫の多施設共同後方視的研究、第50 回日本リンパ網内系学会総会、新潟、2010。
- (35) 富田章裕、徳永隆之、入山智沙子、島田和之、杉本匠、平賀潤二、直江知樹、木下朝博: Post-rituximab era における新たな予後不良疾患群の可能性 リツキシマブ治療後の CD20 陰転化、第50 回日本リンパ網内系学会総会、新潟、2010。
- I. 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 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

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 畑 裕之 熊本大学医学部附属病院血液内科 講師

研究要旨

JCOG0904 臨床試験にアルケラン不応となった症例を登録し、TD 群に割り付けを受け、加療した。登録に際して適格事項はすべて満たされたが、白血球、ヘモグロビン値は低めであった。TD 療法開始後肺炎を併発、デキサメタゾン中止、抗生剤を投与するも肺炎は遷延した。その後、抗生剤 2 剤、抗ウイルス薬、抗真菌剤で肺炎は改善したが、G-CSF によると思われる間質性肺炎を併発し、ステロイド加療を要した。この間、CRP は著増するも白血球数の増加を認めず、G-CSF にも反応しなかった。登録時の骨髄染色体で del(20) を認めたことから、アルケラン治療による MDS 様の造血異常が潜在したことが考えられた。本症例では骨髄の形態異常はなく、MDS の診断は困難であった。アルケラン治療歴のある症例では、造血不全の正確な診断を得る必要がある。

A. 研究目的

難治性血液腫瘍である骨髄腫を対象として臨床試験を行い、2nd line therapy の有効性と安全性を確認する。

B. 研究方法

JCOG0904 プロトコールに則り、臨床研究を遂行する。

C. 研究結果

74 歳女性。2007 年多発性骨髄腫 (IgG κ) を発症し、MP 療法を施行されていた。2010 年になって増悪を認め JCOG0904 に登録された。登録時の白血球数 2200 (好中球 1284) と適格ではあるものの、白血球数は低値であった。TD 群に割り付けられ、2011/1/21 より治療を開始した。1 コース Day 5 より発熱を認め、CT にて肺炎と診断しデキサメタゾン中止し抗生剤を投与、その後、肺炎は改善した。1 コース終了後、Mタンパクは 33.4% 減少し SD の評価であった。2/11 より 2 コースを開始されたところ、再度発熱を認め、肺炎の再燃を認めた。サリドマイドを Day 4 までで中止し、抗生物質の

投与を行ったが、改善がなく、抗ウイルス薬、抗真

菌剤を追加した。Grade 3 の好中球減少も見られ、G-CSF 製剤を使用した。2/21 より間質性肺炎を併発したため、ステロイド投与 (プレドニゾロン 12.5 mg) を行ったところ改善を認めた。治療前の骨髄染色体解析にて、del(20) を 12/20、der(1;7)(q10;p10) を 8/20 に認めた。

D. 考察

本症例は、TD 療法後に肺炎を併発した。肺炎は、初期には細菌性と思われたが、後に間質性に変化した。初期の肺炎の原因として、TD 療法が誘因となったと考えられる。TD 療法における肺炎は既知の有害事象であり、デキサメタゾン中止と抗生剤にて改善した。しかし、その後、再燃を認め、宿主の免疫能低下も難治性肺炎の原因と考えられる。また、間質性肺炎の惹起については G-CSF 製剤が関与している可能性がある。本症例は、治療前に del(20) が検出されているが、これはメルファラン投与後に観察される異常であり (Mutagenesis. 1989 Mar;4(2):133-9)、形態上は明らかではないも

のMDSが背景に存在した可能性がある。事実、本症例はMP療法を施行されており、登録は可能であったものの白血球数は低値であった。

E. 結論

MP療法後の高齢骨髄腫症例には、MDSが潜在する可能性があり、化学療法に合併する感染症に留意する必要がある。そのような症例には、デキサメタゾン量の減量、または抗生剤による感染予防対策の強化の必要性が示唆される。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Shimazaki C, Murakami H, Sawamura M, Matsuda M, Kinoshita T, Hata H, Sugiura I, Tsushita K, Nagura E, Kosugi H, Itoh J, Shimizu K. Clinical usefulness of serum free light chain measurement in monoclonal gammopathy. *Rinsho Ketsueki* 51(4):245-52, 2010.
 - (2) Kawano Y, Nakama T, Hata H, Kimura E, Maruyoshi N, Uchino M, Mitsuya H. Successful Therapy with Rituximab and Thalidomide of POEMS Syndrome Associated with Waldenstrom Macroglobulinemia *Journal of the Neurological Sciences*. 297(1-2), 101-4, 2010.
 - (3) Nakamura M, Kikukawa Y, Takeya M, Mitsuya H, Hata H. Clarithromycin attenuates autophagy in myeloma cells. *Int J Oncol*. 37(4) 815-20, 2010.
- 著書
- (4) 畑 裕之 MGUS WHO血液腫瘍分類 306-322 医薬ジャーナル社 2010
 - (5) 畑 裕之 α 鎖病 WHO血液腫瘍分類 294-297 医薬ジャーナル社 2010
 - (6) 畑 裕之 多発性骨髄腫 臨床病期の判定と予後 造血器腫瘍取扱規約 第1版 179-183 2010
 - (7) 畑 裕之 多発性骨髄腫に対する初期治療における新規治療薬の位置づけは？ EBM血液疾患の治療 2010-2011、372-378、2010
 - (8) 畑 裕之 サリドマイド 治療 92 (12) 2768 -2771、2010

2. 学会発表

- (9) Hata H, kawano Y, Kikukawa Y, Mitsuya H. Expressin of CD125 in myeloma cells correlates with limited bortezomib efficacy. 第72回日本血液学会総会。平成22年9 横浜
- (10) Kawano Y, Ueno S, Kikukawa Y, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H Overexpression of TRAIL in myeloma patients with skeletal-related events. 第72回日本血液学会総会。平成22年9月 横浜
- (11) 菊川佳敬、富田章弘、新家一男、河野和、中村美紀、満屋裕明、畑裕之 UPR阻害剤 versipelostatinによる抗骨髄腫効果。第72回日本血液学会総会 平成22年9月 横浜
- (12) Endo S, Hata H Tatetsu H, Iyama K, Mitsuya H. KL-6-producing solitary extramudullary plasmacytoma. 第72回日本血液学会総会 平成22年9月 横浜
- (13) 釘宮倫子、麻生範男、河野和、和田奈緒子、塩屋公孝、南里知子、畑裕之、満屋裕明 IgM型多発性骨髄腫を合併した慢性リンパ性白血病 第72回日本血液学会総会 平成22年9月 横浜
- (14) Kawano Y, Kikukawa Y, Nakamura M, Okuno Y, Yuki H, Fujiwara S, Mitsuya H, and Hata H. CD125-expressing myeloma: A subgroup of multiple myeloma (MM) with immature phenotype, endoplasmic reticulum stress response and low sensitivity to bortezomib 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, Dec. 2010
- (15) Kawano Y, Ueno S, Abe M, Kikukawa Y, Yuki H, Iyama K, Okuno Y, Mitsuya H and Hata H. TRAIL is produced from myeloma cells and predicts skeletal-related events 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, Dec. 2010

I. 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 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

分担研究課題：臨床試験の実施

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

多発性骨髄腫患者(MM)患者の IL-18 プロモーター遺伝子多型を解析し、その genotype および allele 頻度を健常人と比較した。IL-18-137 CC、GC の Genotype 頻度は健常者と比較して有意に高かった (34% vs. 22%, $p < 0.05$)。allele 頻度においても骨髄腫患者の IL-18-137 C allele が健常者よりも高かった (19% vs. 12%, $p < 0.05$)。さらに、IL-18-137 CC、GC Genotype は GG Genotype に比して多発性骨髄腫の国際病期分類 ISS では有意に進行病期が多く ($p < 0.05$)、またヘモグロビンも有意に低値であった ($p < 0.05$)。以上より、IL-18-137 の G/C 多型は骨髄腫の発症や腫瘍の進展を含めた臨床的特徴に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

Interleukin-18 (IL-18) は、炎症性サイトカインの一つで、感染症、炎症性疾患、悪性腫瘍の病態に重要な役割を果たしている。多発性骨髄腫においても、Alexandrakis らにより、血清 IL-18 レベルと病期や予後の関連が報告されている。我々は、遺伝子プロモーター領域に存在し、遺伝子の転写活性に影響を与える一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) である IL-18-607 A/C と -137 G/C の多型と骨髄腫 (MM) の関連について検討した。

B. 研究方法

MM 患者 93 人 [age range, 35-83 years; IgA (n=15), IgG (n=55), IgD (n=2), non-secretory (n=3), Bence Jones (n=18)] と健常者 153 人を解析した。Genotyping は、allele-specific PCR 法を用いて決定し、Genotype や allele 頻度は、 χ^2 -test を用いて解析した。また臨床的特徴や検査データの解析には、 χ^2 test や student t-test を用いた。統計的有意差は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

MM 患者の IL-18-137 CC、GC の Genotype 頻度は健常者と比較して有意に高かった (34% vs. 22%, $p < 0.05$)。allele 頻度においても骨髄腫患者の IL-18-137 C allele が健常者よりも高かった (19% vs. 12%, $p < 0.05$)。さらに、IL-18-137 CC、GC Genotype は GG Genotype に比して多発性骨髄腫の国際病期分類 ISS では有意に進行病期が多く ($p < 0.05$)、またヘモグロビンも有意に低値であった ($p < 0.05$)。IL-18-607 A/C の Genotype、allele 頻度ともに健常者と骨髄腫患者に有意差は見られなかった。また骨髄腫患者の臨床的特徴や検査データにおいても IL-18-607 CC genotype と non IL-18-607 CC genotype では有意な差は見られなかった。

D. 考察

今回の解析の結果より IL-18-137 の G/C 多型は骨髄腫の発症や腫瘍の進展を含めた臨床的特徴に関与していることが示唆された。

E. 結論

IL-18遺伝子プロモーター領域の多型解析は、MMの発症および予後予測に役立つと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, 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, 2010.

和文

- (2) 島崎千尋、村上博和、澤村守夫、松田正之、木下朝博、畑 裕之、杉浦 勇、津下圭太郎、名倉英一、小杉浩史、伊藤淳治、清水一之 単クローン性 γ グロブリン血症における血清遊離軽鎖測定 of 臨床的有用性. 臨床血液 2010, 51, 245-252.

2. 学会発表

- (3) Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Mitsui T, Uchiumi H, Saitoh T, Handa H, Sawamura M, Karasawa M, Murakami H, Nojima Y, Tsukamoto N. Significant reduced circulation plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. 第52回アメリカ血液学会, 2010. 12. 5, Orland, U.S.A.
- (4) Saitoh T, Moriyama N, Takani T, Mitsui T, Hoshino T, Koiso H, Yokohama A, Handa H, Karasawa M, Ogawara H, Tsukamoto N, Murakami H. Association of interleukin-18 gene polymorphism with severity of chronic immunethrombocytopenia (ITP). 第52回アメリカ血液学会, 2010 12. 6, Orland, U.S.A.
- (5) Handa H, Murakami H, Matsushima T,

Nishimoto N, Inoue M, Saitoh T, Yokohama A, Koiso H, Mitsui T, Tsukamoto N, Ogawara H, Karasawa M, Nojima Y. Human telomerase reverse transcriptase expression detected by flowcytometry in CD34 positive progenitor fraction in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. 第15回ヨーロッパ血液学会, 2010 6.11, Barcelona, Spain.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

分担研究報告書

「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 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研究グループ(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、かつ平成 23 年 2 月に改正プロトコルが承認された。

C. 研究結果

JCOG0904 は平成 22 年 1 月 12 日に JCOG プロトコル承認委員会において実施が承認され、現在、臨床試験が遂行中である。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日に承認され、かつ平成23年2月に改正プロトコールが承認された。

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、本試験は現在、遂行中である。今後、さらに適格症例を連続的に登録する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表 英文

- (1) Mizutani S, Kuroda J, et al. Cyclosporine A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematologica*, in press
- (2) Kobayashi S, Kuroda J, et al. Identification of IGHCd-BACH2 fusion transcripts resulting from cryptic chromosomal rearrangements of 14q32 with 6q15 in aggressive B-cell lymphoma/leukemia. *Gene Chromosome Canc*, 50, 207-216, 2011
- (3) Jin L, Kuroda J, et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of GUT-70 mediated through potent inhibition of Hsp90 in mantle cell lymphoma. *Br J Cancer*, 104, 91-100, 2011
- (4) Kobayashi T, Kuroda J, et al. Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka. *Int J Hematol*, 92, 579-586, 2010
- (5) Kuroda J, Kobayashi T, et al. Bortezomib for post-allogeneic hematopoietic stem transplantation relapse and GVHD in multiple myeloma: a Single Institute Experience. *Int J Hematol*, 92:669-672, 2010
- (6) Kaneko H, Kuroda J, et al. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in two patients without chronic hemolysis. *J Infect Chemother*. in press.
- (7) Kuroda J, Yamamoto M, et al. Targeting ATF-3 by Galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cancer Res*, 994-1001, 8, 2010.
- (8) Kobayashi T, Kuroda J, et al. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, 843-850, 24, 2010.
- (9) Mizutani S, Kuroda J, et al. Emergence of chronic myelogenous leukemia during treatment for essential thrombocythemia. *Int J Hematol*, 516-521, 91, 2010.
- (10) Takeuchi M, Kuroda J, et al. Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in hypoxic environment. *Cell Death Differ*, 17:1211-1220, 2010
- (11) Yamamoto M, Kuroda J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan16 conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. *Leukemia Res*, e111-e112, 34, 2010.
- (12) Yokota A, Kuroda J, et al. Osteoclasts are involved in the maintenance of dormant leukemic cells. *Leukemia Res*, 793-799, 34, 2010
- (13) 黒田純也、山本未央、谷脇雅史. 慢性骨髄性白血病の細胞死の抑制. *血液内科*. 62(2), 159-165, 2011
- (14) 黒田純也、谷脇雅史. プログラム細胞死制御から見た造血器腫瘍の分子標的治療.