

2011/90/1A

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 23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 真介

平成 24 (2012) 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	7
(資料) 同臨床試験(JCOG0904)の研究参加施設	15
II. 分担研究報告	
1. 臨床試験の実施	19
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	20
大間知謙 (東海大学医学部)	
3. 臨床試験の実施	24
木下朝博 (愛知県がんセンター中央病院)	
4. 臨床試験の実施	30
畑裕之 (熊本大学医学部附属病院)	
5. 臨床試験の実施	33
村上博和 (群馬大学医学部)	
6. 臨床試験の実施	36
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	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

# 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 23 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 23 年度(3 年計画の 3 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)」について患者登録を進めた。進捗状況が芳しくなかったため、適格・除外規準を緩和した改正プロトコル(ver2.0)を作成し、平成 22 年 12 月 8 日に JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を得て、IRB 承認施設より患者登録を再開した。これまでに参加予定 45 施設中 44 施設において ver2.0 プロトコルの IRB 承認が得られたが、平成 24 年 3 月末日時点での登録患者数は 24 例にとどまっている。平成 24 年 1 月に開催された班会議において、本試験実施施設における新規症候性骨髄腫患者、および再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫患者の発生数、そのうち本試験に適格であった患者数、不適格と判断された理由、本試験にご同意をいただかなかった場合の理由等について前向き調査を実施することが決定された。今後はこの前向き調査を最低半年間実施した後、その結果を吟味して登録期間や症例数の再設定等の改訂が適切か否かについて決定することとなった。さらに本邦でも未治療骨髄腫患者に対して bortezomib が使用可能となったことを受けて、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「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法としての MPB 療法の至適レジメンを検討するためのランダム化第 II 相試験」のコンセプト(PC1105)を作成し、平成 23 年 9 月 17 日の JCOG 運営委員会にて承認を得た。

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 愛知県がんセンター中央病院  
血液・細胞療法部 部長  
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 23 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79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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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%の正しさと選択する」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を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の承認と患者登録状況：平成22年2月3日に患者登録を開始、同年12月22日に改正版プロトコール(ver2.0)が発効し、平成24年3月末までに参加予定の45施設中44施設において施設IRB承認が得られた。施設IRB申請の実施されなかった1施設は、その後inactive施設となったため、新規参加施設と施設交代となった。平成24年3月末までに、計24名の患者登録があり、全例でプロトコール治療が実施されている。

② 定期モニタリング：平成23年6月21日の解析対象16例（両群）での調査では1年生存割合85.6% (53.3%–96.2%)、1年無増悪生存割合37.5% (13.7%–61.7%)であった。解析された17例中5例でFGFR3またはc-MAFが陽性の予後不良病型であった。報告対象となる重篤な有害事象としては、A群 (BD療法) で原病死と食道炎 Grade 3が各1例ずつ、B群 (TD療法) で高アミラーゼ血症 Grade 4と麻痺性イレウス grade 3の各1例ずつが報告されJCOG効果・安全性評価委員会で審査承認を受け、全参加施設に周知された。

③ 患者登録推進を目指した試み：平成24年1月21日に開催されたJCOGリンパ腫グループの総合班会議において、本試験における患者登録推進をはかるための議論を行った。その結果、試験実施施設における新規症候性骨髄腫患者、および再発・再燃・治療抵抗性の症候性骨髄腫患者の発生数、そのうち本試験に適格であった患者数、不適格であった患者数、不適格と判断された場合の理由、本試験への参加説明実施の有無、参加にご同意いただけなかった場合の理由等について前向き調査を実施することが提案され決定された。それを受けて直ちに骨髄腫患者発生数の前向き調査ファイルを作成し参加44施設に配布した。調査票の提出は、施設コーディネーターの先生方から試験事務局へ毎月月初めに前月分の調査結果をメールにて送信いただく形式を選択した。平成24年1月分より開始し、順調に収集出来ている。本調査票の作成に伴い、施設内での本試験適格患者発生情報を施設内で共有していただくことにより、患者様への説明のし忘れを最小限に抑えることとした。今後はこの前向き調査を最低半年間実施した後、

その結果を吟味して登録期間や症例数の再設定等の改訂が適切か否かについて決定することとなった。

(2) 移植非適応の未治療症候性骨髄腫患者に対する新規臨床試験実施計画書の作成：未治療症候性骨髄腫患者に対するbortezomibの承認を見越して、「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法としてのmelphalan + prednisolone + bortezomib (MPB) 療法の至適レジメンを検討するためのランダム化第II相試験」のプロトコールコンセプト (PC1105) を作成した。国際共同治験として実施されたVISTA試験において、初回治療からのMPB療法の導入が生物学的予後不良病型の予後改善に繋がることが示唆されている。しかし、VISTA原法で用いられた6週毎に繰り返される1~4コース目のMP療法に週2回のbortezomib投与を実施するMPB療法は、本邦での臨床治験では末梢神経障害や骨髄抑制などのために耐用性に大きな問題があることが指摘されている。欧米でも、同様の経験から初期治療効果を維持するために1コース目は原法で行い2コース目以降はbortezomibを週1回投与とするPETHEMA-MPB療法や、全9コースを週1回投与としたGIMEMA-MPB療法などの変法が「みなし標準治療」と認識されている。しかし、これらのMPB療法変法がMPB療法原法と同程度の臨床効果を有するのか、そして日本人患者に対して耐用可能なのかについては検討されていない。そこで、我々は、原法に近いPETHEMA-MPB療法とbortezomibを週1回としMP療法を4週毎に繰り返すJCOG-MPB療法のランダム化第II相試験を実施し、本邦におけるMPB療法の至適レジメンを開発するための臨床試験を実施することを決定した。主要評価項目は完全奏効割合、副次的に無増悪生存期間や全生存期間、有害事象発生割合についても検討し、毒性の差も考慮した意思決定を行うこととした。本コンセプトは、平成23年6月24日のJCOGプロトコール審査委員会での審議を経て、同年9月17日のJCOG運営委員会承認を得た。現在フルプロトコールを作成中である。

#### 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事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研究である。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%を占めることを昨年度の研究成果で報告しており、欧米の報告に比べて予後不良群の割合が大きい。これらの生物学的な予後不良病型については、どの新規薬剤により生存期間が延長したのかについて、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。すなわち、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、進捗が緩徐であるため登録期間の延長を含むプロトコル改訂が必要になる可能性はあるものの、試験完遂を目指して患者登録の推進を計る必要がある。

#### E. 結論

平成23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)」の患者登録に力を注いだ。しかし、進捗は必ずしも順調ではなく、平均して月1名ペースにとどまっている。しかしながら、試験の意義の重要性を鑑み、全参加施設における患者発生調査を前方視的に行いながら適格患者への積極的な説明を推進いただき予定登録患者数の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意義は大きく、PC1105のフルプロトコルの迅速な作成が必要である。

#### F. 健康危険情報

本臨床試験に登録されてプロトコル治療を実施された下記の有害事象1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 0012 の患者において thalidomide + dexamethasone 併用(TD)療法中に合併した予期出来ない grade 3 の麻痺性イレウス (JCOG DSMC-ADR-1112)  
評価：グレードB  
通報日：平成23年3月7日

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
英文  
(1) Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Okamoto S, Miwa A, Sugiura I, Shimazaki C, Taniwaki M, Ishida T, Hayashi T, Kosugi H, Yuge M, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe A, Takagi T. Efficacy of long-term treatment with low-dose thalidomide for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Clin Med* 2: 570-575, 2011.  
(2) Hosen N, Ichihara H, Mugitani A, Aoyama Y, Fukuda Y, Kishida S, Matsuoka Y, Nakajima H, Kawakami M, Yamagami T, Fujii S, Tamaki H, Nakano T, Nishida S, Tsuboi A, Iida S, Hino M, Oka Y, Oji Y, Sugiyama H. CD48 as a novel molecular target for antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 156: 213-224, 2012.  
(3) Yoshizawa S, Ohyashiki J, Suzuki K, Iida S, Ohyashiki K. Down-regulated plasma miR-92a levels have clinical impact in multiple myeloma and related disorders. *Blood Cancer J* 2, e53: published online 20, January, 2012.  
(4) 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.

- (5) 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 : 586-589, 2011

#### 和文

- (6) 花村一朗、飯田真介 多発性骨髄腫に対する新規治療薬の展望 血液内科 62: 338-350, 2011.
- (7) 稲垣宏、飯田真介 染色体転座・遺伝子転座 - 悪性リンパ腫・多発性骨髄腫 病理と臨床 29: 468-471, 2011.
- (8) 花村一朗、飯田真介 新規薬剤時代の多発性骨髄腫における造血幹細胞移植の動向 医学の歩み 240: 409-417, 2012.
- (9) 飯田真介 臨床血液学: 今後の展望 (2012年版) - リンパ系疾患 - 多発性骨髄腫 臨床血液 53: 155-163, 2012.
- (10) 矢野寛樹、飯田真介 State of the Art 多発性骨髄腫 外来化学療法 2012; 2: 15-20.

#### 著書

- (11) 矢野寛樹、飯田真介 26. マクログロブリン血症 血液専門医テキスト (日本血液学会編) 南江堂 pp322-326, 2011.
- (12) 飯田真介、矢野寛樹 27. 多発性骨髄腫 血液専門医テキスト (日本血液学会編) 南江堂 pp327-335, 2011.
- (13) 稲垣淳、飯田真介 7. 多発性骨髄腫および類縁疾患 4. 移植非適応高齢者多発性骨髄腫の治療 白血病 リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療 第4版 (木崎昌弘編) 中外医学社 pp485-496, 2011.
- (14) 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 改訂版 (直江知樹編) 医薬ジャーナル社 pp164-179, 2011.

- (15) 飯田真介 10. 血液疾患 多発性骨髄腫 今日の治療指針 Today's Therapy 2012 (山口徹、北原光夫、福井次矢 編) 医学書院 pp591-593, 2012.

#### 2. 学会発表

- (16) Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, Komatsu H, Ishida T, Hanamura I, Hayami Y, Inagaki A, Ueda R, Iida S. Global real-time quantification/reverse transcription-polymerase chain reaction (RQ/RT-PCR) detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. 13th. International Workshop on Multiple Myeloma, May 4, 2011, Paris, France (Poster Session)
- (17) Yoshizawa S, Ohyashiki J, Ohyashiki M, Umezumi T, Suzuki K, Inagaki A, Iida S, Ohyashiki K. Plasma Mir-92a levels in multiple myeloma correlate with T-cell-derived Mir-92a and restored in bortezomib responder. 53rd. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 11, 2011, San Diego, CA, USA. (Poster Session)
- (18) 飯田真介 骨髄腫治療の進歩: 長期の病勢コントロールを目指して 第28回日本医学会総会 2011 東京 2011年4月9日 (シンポジウム: 白血病・リンパ腫・骨髄腫の治療最前線: Web発表)
- (19) 飯田真介 The present and future roles of lenalidomide in the treatment of lymphoid malignancies. 第51回日本リンパ網内系学会総会 2011年7月1日 福岡 (シンポジウム1: New agents for lymphoid malignancy: English session)
- (20) 飯田真介 Proteasome inhibitors in the treatment of lymphoid malignancies. 第9回日本臨床腫瘍学会学術総会 2011年7月23日 横浜 (シンポジウム11: 造血器腫瘍に対する新薬・次世代分子標的療法の現状と展望)
- (21) 飯田真介 新規プロテアソーム阻害剤の臨床応用 第73回日本血液学会学術総会 2011年10月16日 名古屋 (シンポジウム9: 分子標的療法の新展開 SY-9-4)



H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)

リンパ腫グループ

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)

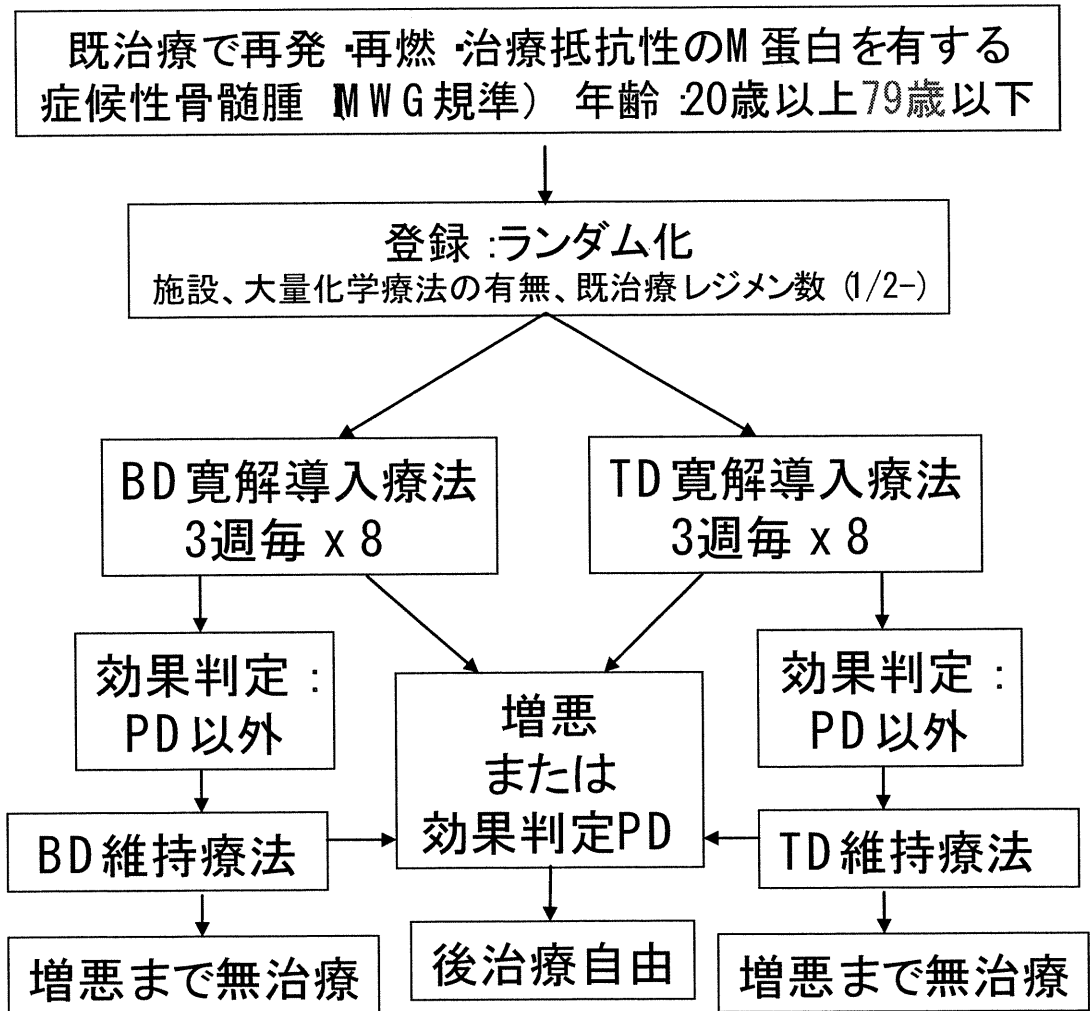
2010年1月18日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

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



M W G , 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- $\alpha$  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 PS 3 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 $\geq$ 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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、プロトコー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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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。

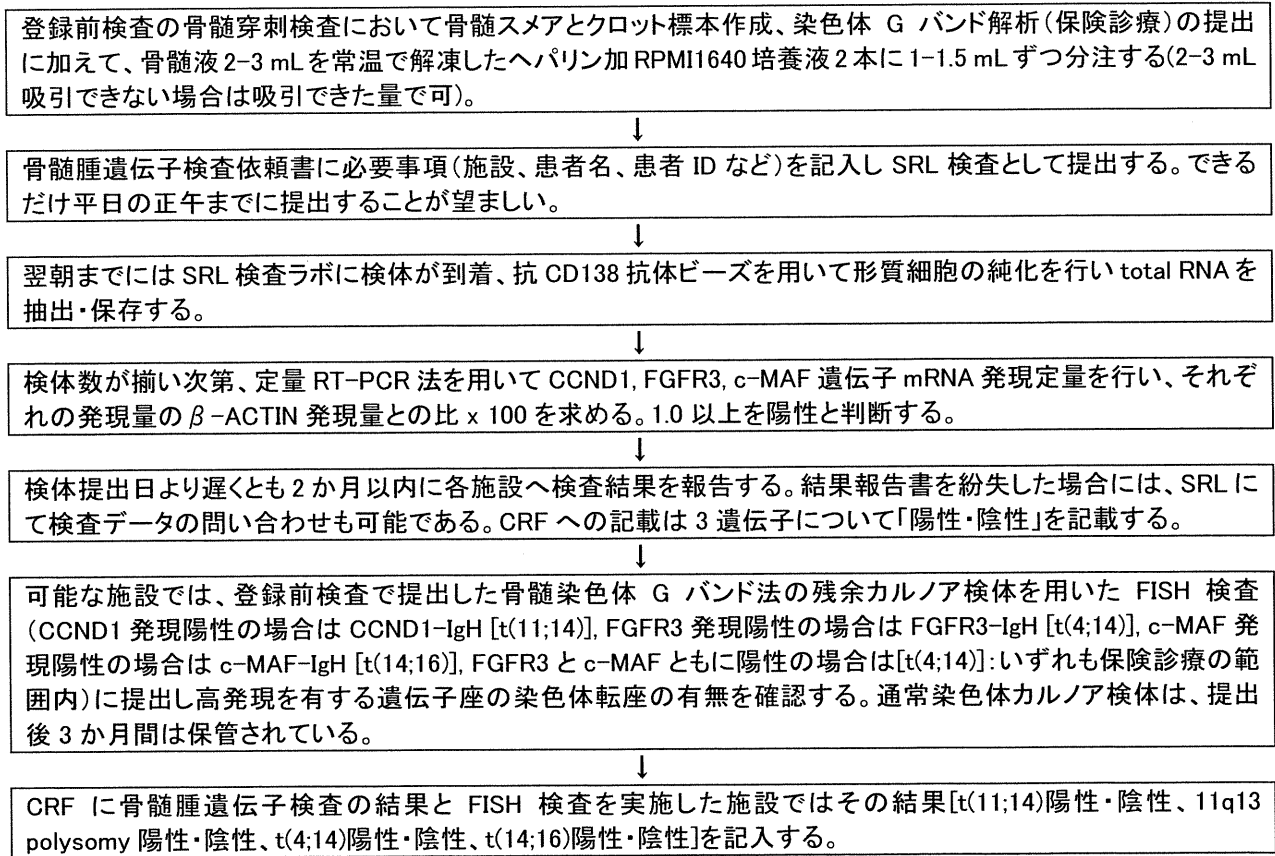
患者登録施設は、検査依頼書に必要事項(施設名、患者名、施設の患者カルテ番号)を記入し検体を株式会社 SRL へ提出する。

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。

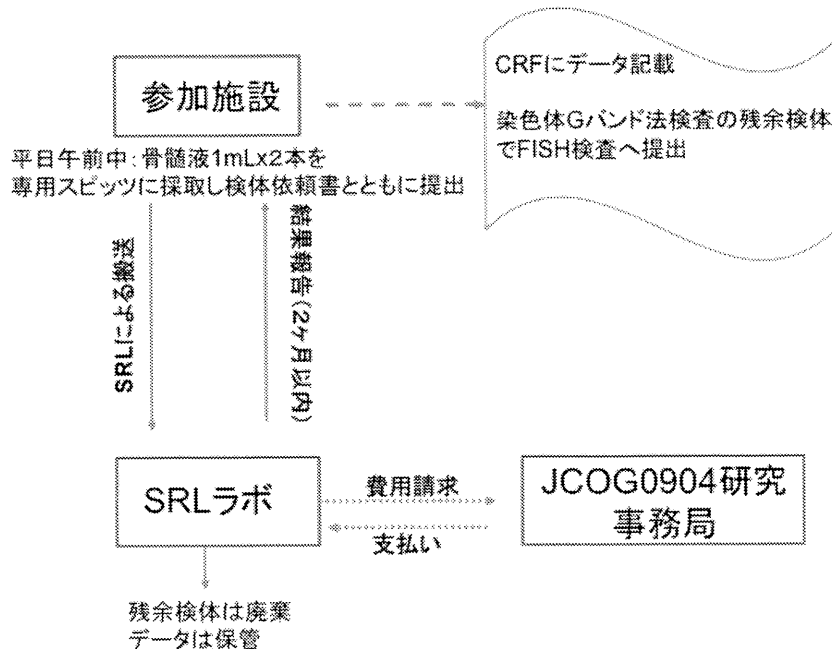
個人情報の漏れが生じないように検査結果の研究事務局やデータセンターへの送付は行わないものとする。なお SRL では再検の必要が無くなった時点で残余検体は廃棄するものとする。



「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



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 改正プロトコールの施設 IRB 承認済み(2012 年 3 月 31 日時点)

○ を記した施設は、施設 IRB 未承認施設

	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
●	札幌北榆病院	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	1
	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	5
●	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	木下 朝博	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	冨田 章裕	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	13
●	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 一郎	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	鵜池 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	原田 直樹	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	井上 佳子	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

JCOG0904

