

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

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に当施設から1例の症例登録が行われた。

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。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

今年度1例を登録するのがやっとであった。近日他1例登録予定。

D. 考察

未治療例に対してボルテゾミブを使用可能になり、当院のpracticeも変わったので、登録進捗状況が芳しくない。

E. 結論

未だ研究進行中につきなし。

F. 健康危険情報

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 93: 727-735, 2011.

和文

- (2) 渡辺隆. 特集/多発性骨髄腫研究の最近の進歩. ボルテゾミブによる末梢神経障害発症機構. 血液内科 第64巻第3号, 2012年3月.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む)

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

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 大間知 謙 東海大学医学部血液腫瘍科 講師

研究要旨

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

本研究は2010年2月より症例登録が開始された。当方は、本試験のプロトコールを2010年2月に施設IRB申請を行い、3月31日に試験登録を承認された。その後2010年12月22日にプロトコール改正が行われ、再度IRB申請を行っている。

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二次治療として、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。

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。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たが、残念ながら同意取得はいまだ得られていない。試験は現在も継続中であり、今後も適格条件を満たす患者に対しては積極的にインフォームドコンセントを行っていく予定である。

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、BD療法とTD療法のうちで、二次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。有効とされている新規薬剤を持ってしても治癒不可能と考えられている多発性骨髄腫に対して、少しでも有効な先行レジメンを選択する意義は大きく、研究グループ内でもその認識は変わっていない。しかし本試験の患者登録は予定の半数以下のペースにとどまっていた。それを受けて研究事務局よりJCOGリンパ腫グループ参加施設における多発性骨髄腫の診療実態の調査が行われた。それによれば、約半年の間に適格基準を満たした患者は21名、うち、試験の説明が行われた患者は19名で、同意取得は7名・同意取得率は42.1%であった。それに対して適格条件を満たさなかった患者は54名ほどもあった。参加患者の安全性を考慮して設定された適格基準ではあったが骨髄腫診療の現状にはあまり則しておらず、それを受けて年齢上限の引き上げ、臓器機能に関する基準の緩和等、日常臨床に近い形にプロトコールの適格基準が改定された。しかし登録ペースはほとんど変化がなく、予定研究期間内での試験完遂は困難視されている。集積が進まなかった原因の大きなものとして、海外より相次いで報告される新規薬剤の早期導入の良好な効果が本邦の骨髄腫診療に大きな影響を及ぼした可能性が考えられている。例えば、新規患者にデカドロンを1回だけ投与し、著効しなければ「難治例」として早期にボルテゾミブやサリドマイドを導入するというような治療である。そのためボルテゾミブやサリドマイドの投与

歴のない骨髄腫患者が減少し、試験の適格例が少なくなったことが考えられる。2011年にボルテゾミブは再発・難治例のみならず新規例にも保険承認がなされた。それを受けて初回からボルテゾミブが投与される例が増え、本試験の適格患者が益々減っていくことが予想される。当施設で今後対象となり得る患者は、初回治療が奏効して現在無治療経過観察中の患者がほとんどである。これらの患者は長期寛解中であるが、元々治癒不可能な疾患でありやがては二次治療が必要になる可能性が高い。薬剤の保険承認や海外から発信されたエビデンスを踏まえても、本試験の意義は変わっていない。これまで試験に同意していただいた患者の意志を無駄にしないためにも、残された対象を逃さずにインフォームド・コンセントを行い、科学的に意味のある結果をだせるよう、引き続き試験を続けていく所存である。

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、二次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。保険承認や海外から発信されるエビデンス等、骨髄腫治療を取り巻く環境は激変しているが、本試験の意義は変わっておらず、試験完遂を目指して一層努力していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011, 102:1687-92.
- (2) 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 Haematol. 2011, 86:117-23.

和文

- (3) 大間知謙 B細胞性リンパ腫治療の現状と新たな展開 臨床血液 vol. 52, 609-617, 2011
- (4) 大間知謙 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する dose-dense chemotherapy は有用か? 血液内科 vol.63, 20-25, 2011

2. 学会発表

- (5) 第9回臨床腫瘍学会学術集会 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: Bendamustine の歴史、現状と展望 2011. 7. 23

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

分担研究課題：臨床試験の実施

研究分担者 木下 朝博 愛知県がんセンター血液・細胞療法部 部長

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 を実施した。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 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ール改正を行った。改正は 2010 年 12 月 8 日に JCOG 効果・安全性委員会で承認された。分担研究者は 2011 年 4 月 1 日に名古屋大学から愛知県がんセンター中央病院へ移動したが、名古屋大学では 2011 年 2 月 14 日に、愛知県がんセンター中央病院では 2011 年 6 月 15 日に施設 IRB の承認を得た。2012 年 2 月 1 日現在の症例登録数は 21 例であり、名古屋大学から 1 例、愛知県がんセンター中央病院から 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。

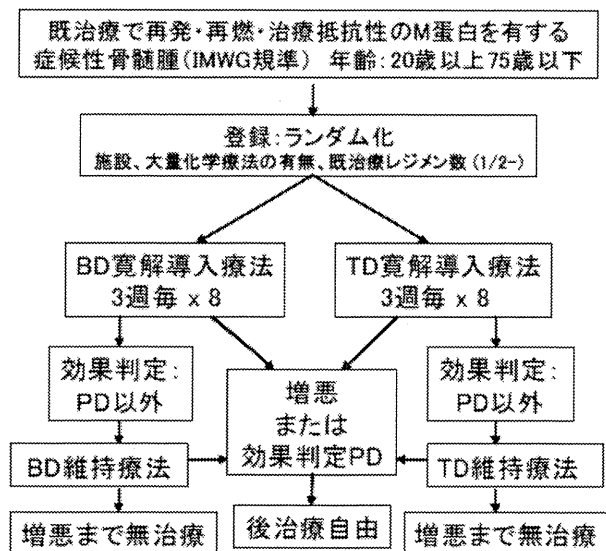
B. 研究方法

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



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- 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 mg/m² 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

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/ikenkyu/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。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。

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ール改正を行った。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、JCOG09

04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・安全性委員会で承認された。分担研究者は2011年4月1日に名古屋大学から愛知県がんセンター中央病院へ移動したが、名古屋大学では2011年2月14日に、愛知県がんセンター中央病院では2011年6月15日に施設IRBの承認を得た。2012年2月1日現在での症例登録数は21例であり、名古屋大学から1例、愛知県がんセンター中央病院から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) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. Blood. in press.
- (2) Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Hatta Y, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Central nervous system event in patients with

- diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci.* 103: 245-251, 2012.
- (3) Yamashita Y, Kajiura D, Tang L, Hasegawa Y, Kinoshita T, Nakamura S, Akatsuka S, Toyokuni S, Mori N. XCR1 expression and biased VH gene usage are distinct features of diffuse large B-cell lymphoma initially manifesting in the bone marrow. *Am J Clin Pathol.* 135: 556-564, 2011.
- (4) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol.* 29: 3990-3998, 2011.
- (5) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci.* 102: 1698-1705, 2011.
- (6) Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, Hirooka Y, Niwa Y, Sugiura I, Kitamura K, Kosugi H, Kinoshita T, Goto H, Nakamura S. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol.* 2011.
- (7) Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci.* 102: 1532-1536, 2011.
- (8) 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 Haematol.* 86: 117-123, 2011.
- (9) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 22: 1601-1607, 2011.
- (10) Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica.* 96: 1636-1643, 2011.

和文

- (11) 島田和之、木下 朝博：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療、白血病 リンパ腫 骨髄腫今日の診断と治療第 4 版：4 1 3 - 4 1 8、2 0 1 1
- (12) 満間綾子、木下 朝博：中悪性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：1 2 4 - 1 3 5、2 0 1 1
- (13) 木下 朝博：悪性リンパ腫、医師・看護師・薬剤師のための外来化学療法実践セミナー in 名古屋 2011：10-18、2 0 1 1
- (14) 木下 朝博：抗 CD30 抗体によるホジキンリンパ腫と未分化大細胞型リンパ腫の治療、Annual Review 血液 2012：1 5 9 - 1 6 3、2 0 1 1
- (15) 木下 朝博：悪性リンパ腫—最近の診断と治療の進展、総合臨床：4 5 9 - 4 6 0、2 0 1 1
- (16) 渡辺隆、岡本昌孝、小椋美知則、木下朝博、永井宏和：ホジキンリンパ腫診療の現在、Trends in Hematological Malignancies：8 - 1 3、2 0 1 1
- (17) 小野田浩、木下朝博、谷田部恭：二次性形質細胞性白血病の 1 例、血液フロンティア：5 - 1 0、2 0 1 1。

2. 学会発表

- (18) B 細胞リンパ腫に対する治療の進歩 木下朝博 2011. 04. 第 28 回日本医学会総会 東京 [シンポジウム]
- (19) CD20 蛋白発現異常を示す初発 DLBCL におけるリツキシマブ使用の妥当性の解析 徳永隆之、富田章裕、木下朝博、直江知樹 2011. 06-07 第 51 回日本網内系学会総会 福岡[口演]
- (20) 造血器腫瘍薬物療法における今年のエビデンス 木下朝博 2011. 07 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 横浜[口演]
- (21) ホジキンリンパ腫の臨床病理学的解析：中高年齢者発症の結節硬化型ホジキンリンパ腫は予後不良を示す 浅野直子、木下朝博、大島孝一、吉野正、新津望、塚本憲史、森島泰雄、中村栄男 2011. 10 第 70 回日本

癌学会学術総会 名古屋[口演]

- (22) Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM:C-SHOT04011 Tomohiro Kinoshita、Isamu Sugiura、Hirofumi Taji、Masafumi Sawa、Kunio Kitamura、Hirokazu Nagai、Sinsuke Iida、Hiroshi Kosugi、Kouichi Miyamura、Hidetsugu Mihara、Hiroshi Sato、Masanobu Kasai、Yoshiko Atsuta、Ritsuko Suzuki、Kazuyuki Shimizu、Yoshihisa Morishita 2011. 10 第 7 3 回 日本血液学会学術集会 名古屋[口演]
- (23) Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203 Kazuhito Yamamoto、Takashi Watanabe、Taro Shibata、Nobuo Maseki、Tomohiro Kinoshita、Takayo Suzuki、Makoto Yamaguchi、Kiyoshi Ando、Michinori Ogura、Masafumi Taniwaki、Naokuni Uike、Kengo Takeuchi、Shigeru Nawano、Takashi Terauchi、Kunihiro Tsukasaki、Tomomitsu Hotta、Kensei Tobinai 2011. 10 第 7 3 回 日本血液学会学術集会 名古屋[ポスター]
- (24) Clinical significances of genetic mutations in EZH2, CD79B, and CARD11 genes in DLBCL patients Chisako Iriyama、Akihiro Tomita、Keisuke Sugiyama、Takashi Tokunaga、Junji Hiraga、Tomohiro Kinoshita、Tomoki Naoe 2011. 10 第 7 3 回 日本血液学会学術集会 名古屋 [口演]
- (25) Analyses of molecular mechanisms and rituximab effectiveness in CD20 IHC(+) /FCM(-) B-lymphoma Cells. Takashi Tokunaga、Akihiro Tomita、Kazuyuki Shimada、Junji Hiraga、Takumi Sugimoto、Takahiko Ito、Naoe Goto、Tsuyoshi Takami、Tomohiro Kinoshita、Tomoki Naoe 2011. 10 第 7 3 回 日本血液学会学術集会 名古屋[口演]

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）
分担研究報告書（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

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 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。一過性に肺炎を併発したが回復し、以後サリドマイド単剤で加療した。しかし、病状は進行し、プロトコール治療から脱落、BJP escape および形質細胞性白血病を経て、11ヶ月の経過で死亡した。本例の染色体異常は、del(20)を12/20、der(1;7)(q10;p10)を8/20に認めており、この異常が治療抵抗性、劇症化に関連する可能性も考えられる。

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。

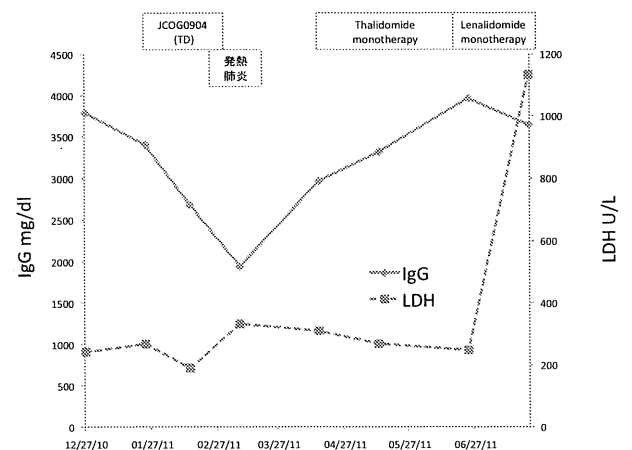
B. 研究方法

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（IgGκ）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。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。TD群に割り付けされ、2011/1/21より治療を開始した。1コース終了時の治療効果はSDであり、2コース途中で肺炎を併発、治療を一時中断の後、サリドマイド単剤で再開した。しかし、病状は進行し、2011/6/24よりレブラミドへ変更となった。その後も病状は進行し、2011/7/22にレ

ブラミドも中止となる。その時点でLDH 1133と著増、末梢血に形質細胞を1104個/μl認めた。尿タンパクも増加傾向であった（下図）。



高度の骨髄抑制のため、bortezomibは使用せず、近医で緩和ケア導入となり、同年12/6に全経過11ヶ月で死亡された。

D. 考察

本例は、TD療法が無効であり、lenalidomideにも反応せず、急速に増悪した。TDの奏効率は約30%とされており、奏効しないことは珍しく

はないが、本例は、lenalidomide も奏効しなかつた。本例に見られた染色体異常が、急速な増悪に関連している可能性がある。Nilsson らは、del(20q)は骨髄腫/MGUS の10%におこり、CD34陽性細胞の解析で、幹細胞に近いレベルでの異常であると報告している (Genes, Chrom & Cancer 41: 223, 2004)。Ishii らは、t(1;7)(q10;p10)が治療に関連する染色体異常であると報告している (Cancer Genetics & Cytogenetics 167, 131, 2006)。これら染色体異常が、骨髄腫としての予後不良因子であるか、また、治療抵抗性へ関与しているかどうかは知られておらず、さらに解析する必要がある。本例は、1年以内に激症化、白血化した。これが自然経過であったか、治療による修飾であるかは不明であり、JCOG0904の解析で同様の症例があるかどうか解析が必要である。

E. 結論

JCOG0904不応例を経験した。複雑な染色体異常がある症例であり、この異常の予後因子としての検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Kumar SK, Hata H, et al.
Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myelomaworking group study
Leukemia 26: 149-157, 2011
- (2) Kawano Y, Ueno S, Abe M, Kikukawa Y, Yuki H, Iyama K, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H.
TRAIL produced from multiple myeloma cells is associated with osteolytic markers.
Oncology Rep. 27: 39-44, 2011

った。

和文

- (3)河野和、畑裕之
分子病態に基づく多発性骨髄腫の治療戦略
血液内科 62(4), 463-468, 2011
- (4)畑裕之
再発難治性骨髄腫に対する治療戦略
内科 108 (2)、252-255, 2011
- (5)畑裕之
多発性骨髄腫に対する新規治療薬開発の現状と展望
臨床血液 52(8), 603-608, 2011
- (6)畑裕之
免疫調節薬による骨髄腫治療
臨床血液 52 (10), 1485-1495, 2011

2. 学会発表

- (7) Takamatsu Y, Sunami K, Muta T, Tsukada J, Miyamoto T, Eto T, Higuchi M, Hata H, Uozumi K, Ogata M, Tamura K.
Bortezomib, doxorubicin and intermediate-dose dexamethasone (iPAD) therapy for relapsed myeloma.
73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, October, 2011.
- (8) Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Tatetsu H, Izaki M, Uneda S, Yoshida M, Yamasaki H, Sakai A, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H.
Low CD138 expression in myeloma cells, a potential indicator predicting poor prognosis.
73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, October, 2011.
- (9) Yuki H, Ueno S, Tatetsu H, Niino H, Hata H, Qatanabe T, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y.
PU.1-induced growth arrest and apoptosis in classical Hodgkin lymphoma cell lines.
73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, October, 2011.
- (10) Fujiwara S, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
High serum LDH levels correlate with the Warburg effect in myeloma cells.

73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, October, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

- (11) Yamasaki H, Hata H.
Low dose Lenalidomide treatment trial for multiple myeloma: SAKURA study in Kumamoto.
73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, October, 2011.
- (12) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K.
Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 53rd annual meeting of American Society of Hematology. SanDiego, USA December 2011.
- (13) Yuki H, Ueno S, Niino H, Tatetsu H, Hata H, Watanabe T, Okada S, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y
PU.1-Induced Growth Arrest and Apoptosis in Classical Hodgkin Lymphoma Cells
53rd annual meeting of American Society of Hematology. SanDiego, USA December 2011.
- (14) Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Tatetsu H, Yamasaki H, Sakai A, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H.
Decreased CD138 Expression in Myeloma Cells: A Potential Indicator of Poor Prognosis and Aberrant Differentiation
53rd annual meeting of American Society of Hematology. SanDiego, USA December 2011.
- (15) Fujiwara S, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
Aerobic Glycolysis: A Possible Target for Treating Multiple Myeloma (MM) with High Serum LDH Levels
53rd annual meeting of American Society of Hematology. SanDiego, USA December 2011.

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

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 教授

研究要旨

【背景】 OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1) は、塩基除去修復反応に関与する酵素の一つで、その遺伝子多型は肺癌、膀胱癌、小児急性リンパ性白血病など様々な悪性腫瘍の罹患率に影響を与えていることが報告されている。しかしながら多発性骨髄腫との関連は明らかでない。そこで我々は、OGG1 の活性に影響を与える多型 Ser 326 Cys と多発性骨髄腫との関連について検討した。

【対象・方法】 多発性骨髄腫患者 93 名、健常者 192 名を対象に、PCR-RFLP 法を用いて OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1) 遺伝子多型解析を行った。genotype や allele 頻度と臨床背景との関連について統計学的解析を行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

【結果】 多発性骨髄腫患者の OGG1 genotype の頻度は、Cys/Cys (29%)、Ser/Cys (35%)、Ser/Ser (36%) で、健常者の頻度は、Cys/Cys (18%)、Ser/Cys (57%)、Ser/Ser (25%) であり、多発性骨髄腫患者では、OGG1 の活性の低下があるとされている Cys/Cys genotype の頻度が、健常者に比べ有意に高かった ($p = 0.038$)。また、Cys/Cys 型の患者群は non Cys/Cys 型の患者群に比べ、病期・予後共に良好な傾向がみられた。

【考察・結論】 今回の解析では、今まで報告されている他の悪性腫瘍における報告と一致し、OGG1 酵素活性の低い Cys/Cys 型の頻度が有意に高く、OGG1 遺伝子多型が多発性骨髄腫の罹患率に関与していることが示唆された。また Cys/Cys 型の患者群は、non Cys/Cys 型の患者群に比べ酵素活性が低い為に塩基修復能力が低く、腫瘍細胞の抗がん剤治療に対する感受性が高まり、その結果として治療効果が良くなり、予後が改善することが推察された。

A. 研究目的

OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1) は、塩基除去修復反応に関与する酵素の一つで、その遺伝子多型は肺癌、膀胱癌、小児急性リンパ性白血病など様々な悪性腫瘍の罹患率に影響を与えていることが報告されている。しかしながら多発性骨髄腫との関連は明らかでない。そこで我々は、OGG1 の活性に影響を与える多型 Ser 326 Cys と多発性骨髄腫患者の臨床背景との関連について検討した。

B. 研究方法

多発性骨髄腫患者 93 名、健常者 192 名を対象に、

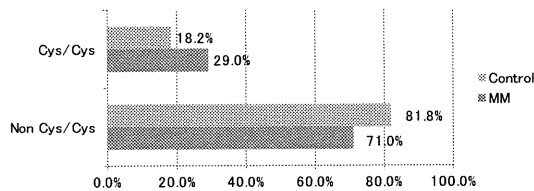
PCR-RFLP 法を用いて遺伝子多型解析を行った。多発性骨髄腫患者及び健常者の末梢血 2ml より、QIAamp® DNA Blood Kit Midi/Maxi を用いて DNA を抽出。多型のある部分を挟むように設計した primer を用いて PCR を行った。2% アガロースゲルにて電気泳動し、多型部分の増幅を確認し、得られた PCR 産物を制限酵素 *Sat I* にて処理し、多型を解析した。その後、genotype や allele 頻度と臨床背景との関連について統計学的解析を行った。有意水準は $P < 0.05$ とした。

C. 研究結果

多発性骨髄腫患者のOGG1 genotypeの頻度は、Cys/Cys(29%)、Ser/Cys (35%)、Ser/Ser (36%)で、健常者の頻度は、Cys/Cys(18%)、Ser/Cys (57%)、Ser/Ser (25%)であり、多発性骨髄腫患者では、OGG1の活性の低下があるとされているCys/Cys genotypeの頻度が、健常者に比べ有意に高かった(p=0.038)。

結果①：健常者とMM患者におけるOGG1 Ser326Cys遺伝子型の比較

	Control		MM		P-value	OR
	n	%	n	%		
Cys/Cys	35	18.2	27	29.0	0.038	1.84
Non Cys/Cys (Ser/Cys+Ser/Ser)	157	81.8	66	71.0		
total	192		93			



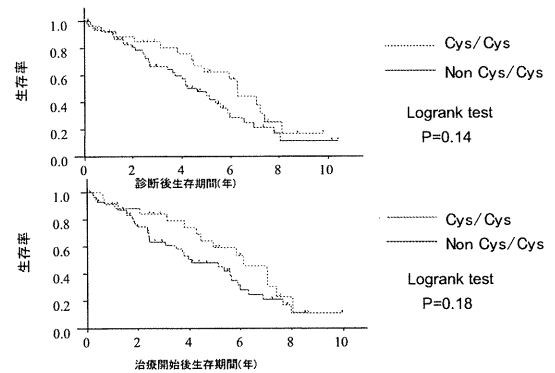
また、多発性骨髄腫患者の臨床的特徴と多型との関連において、Cys/Cys型の患者群はnon Cys/Cys型の患者群に比べ、病期・予後共に良好な傾向がみられた。

結果②：OGG1 Cys/Cys型 vs Non Cys/Cys (Ser/Cys・Ser/Ser)型の臨床背景比較

	Cys/Cys	Total	Non Cys/Cys	Total	検定※
人数		27		66	-
年齢	61.5 (46.5-83.3)	26	66.5 (35.0-82.7)	64	0.14
生存数(生存数・率)	9 (33.3%)	27	31 (47.7%)	65	0.21
IgG%	19 (70.4%)	27	36 (57.1%)	63	0.24
κ型%	18 (69.2%)	26	43 (70.5%)	61	0.91
stage II ≤	25 (92.6%)	27	58 (90.6%)	64	0.76
A(Cr<2mg/dl)%	22 (81.5%)	27	57 (86.4%)	66	0.55
ALP(g/d)	4.33±0.65	22	3.81±0.59	61	0.03
β2M(g/d)	4.51±2.75	20	6.00±3.85	58	0.06
ISS(≥II)	10 (52.0%)	19	40 (76.9%)	52	0.05
ISS(III)	5 (26.3%)	19	24 (46.2%)	52	0.13
Hb(g/dl)	9.20±2.92	24	9.66±2.39	63	0.23
Ca(mg/dl)	9.04±1.26	20	9.55±1.49	60	0.08
骨病変(≥1)	20 (76.9%)	26	48 (73.0%)	65	0.68

※生存数(生存数・率)、IgG%、κ型%、stage II ≤、ALP、ISS(≥II)、ISS(III)、骨病変(≥1)の項目においてはχ²検定、他の項目にはt検定を行った。

結果③：MM患者 OGG1 Cys/Cys型 vs Non Cys/Cys(Ser/Cys・Ser/Ser)型の生存率比較



D. 考察

今回のOGG1多型解析では、今までにあった他の悪性腫瘍での報告と一致し、OGG1酵素活性の低いCys/Cys型の頻度が有意に高く、OGG1遺伝子多型が多発性骨髄腫の罹患率に関わっていることが示唆された。

またCys/Cys型の患者群は、non Cys/Cys型の患者群に比べ、重症度が低く、生存率がよい傾向にあった。これより、OGG1発現量低下によるDNA修復能力の低下は、化学療法や放射線療法における腫瘍才能の感受性を増加させ、治療効果が良くなり、予後が改善することが推察された。

E. 結論

OGG1遺伝子多型は、多発性骨髄腫の発症と強く関連しており、また予後予測因子としても有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

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, Sunami K, Asaoku A, Sakai A, Abe M and Takagi T. Efficacy of long-term treatment with low-dose thalidomide for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Int J Clin Med 2011, 2, 570-575.

和文

- (2) 齊藤貴之、塚本憲史、村上博和. 特集 多発性骨髄腫 update—診療の進歩と新規治療の展望. 血液内科 2011, 62(3), 314-323.
- (3) 横浜章彦、村上博和. 多発性骨髄腫の分子病態内科 2011, 108(2), 192-198.
- (4) 村上博和、齊藤貴之、半田寛. 特集 リンパ系腫瘍の research questions 再発・治療抵抗性骨髄腫治療における bortezomib, thalidomide, lenalidomide の合理的な選択法は? 血液内科 2001, 63(1), 66-74.

2. 学会発表

- (5) Hand H, Sakaki Y, Matsui N, Hattori H, Takahashi N, Sato A, Saitoh T, Saitoh A, Osaki Y, Matsumoto M, Sawamura M, Koiso H, Mitsui T, Yokohama A, Tsukamoto N, Nojima Y, Murakami H. Common fragile site gene FHIT (Fragile Histidine Triad Gene) and WWOX (WW domain containing oxidoreductase) expression are frequently altered in multiple myeloma. 13th International Myeloma Workshop, Paris, May3, 2011.
- (6) Saitoh T, Moriyama N, Takani T, Hoshino T, Mitsui T, Koiso H, Yokohama A, Hand H, Tsukamoto N, Ogawara H, Sawamura M, Nojima Y, Murakami H. Relation of IL-18 polymorphism to the susceptibility and clinical feature of multiple myeloma in Japanese patients. 13th International Myeloma Workshop, Paris, May3, 2011.
- (7) 牛江千明、森山紀彦、高荷智紀、高橋範行、佐々木佳子、服部光、齊藤貴之、小河原はつ江、村上博和. 多発性骨髄腫における塩基除去修復遺伝子 OGG1 の検討. 第12回日本検査血液学会(倉敷)平成23年7月17日
- (8) 佐々木佳子、半田寛、松井直紀、高橋範行、後藤奈美、森山紀彦、高荷智紀、齊藤貴之、小河原はつ江、村上博和. 多発性骨髄腫における WWOX・FHIT のメチル化と発現の検討. 第12回日本検査血液学会(倉敷)平成23年7月17日
- (9) 高橋範行、半田寛、松井直紀、服部光、佐々木佳子、森山紀彦、高荷智紀、齊藤貴之、小河原はつ江、村上博和. 多発性骨髄腫細胞に対する Celestrol の抗腫瘍効果. 第12回日本検査血液学会(倉敷)平成23年7月17日.
- (10) 高荷智紀、森山紀彦、牛江千明、佐々木佳子、高橋範行、服部光、佐藤友香、新井勝哉、井出規文、牛木和美、渡部悟、半田寛、小河原はつ江、齊藤貴之、村上博和. Study on polymorphism of Interleukin-18 promoter on multiple myeloma. 第73回日本血液学会(名古屋)平成23年10月15日
- (11) 服部光、半田寛、佐々木佳子、高橋範行、後藤奈美、ルブナ アブドラ フセイン アルケビシ、松井直紀、佐藤あずさ、齊藤貴之、齊藤明夫、大崎洋平、横濱章彦、小磯博美、三井健揮、塚本憲史、野島美久、村上博和. 多発性骨髄腫細胞における microRNA および DNA メチル転移酵素発現とその関連. 第73回日本血液学会(名古屋)平成23年10月15日
- (12) 佐々木佳子、半田寛、松井直紀、高橋範行、服部光、後藤奈美、齊藤貴之、齊藤明夫、大崎洋平、松本守生、澤村守夫、横濱章彦、小磯博美、三井健揮、塚本憲史、野島美久、村上博和. Common fragile site gene FHIT and WWOX expression are frequently altered in multiple myeloma. 第73回日本血液学会(名古屋)平成23年10月15日
- (13) 高荷智紀、齊藤貴之、森山紀彦、牛江千明、星野巧臣、三井健揮、小磯博美、横濱章彦、半田寛、塚本憲史、澤村守夫、小河原はつ江、村上博和. Interleukin-10(IL-10)多型の高産生型は、多発性骨髄腫を進展させる. 骨髄腫研究会(品川)平成23年11月12日
- (14) 半田寛、佐々木佳子、高橋範行、服部光、齊藤貴之、小磯博美、横濱章彦、塚本憲史、松本守生、磯田淳、澤村守夫、三井健揮、大崎洋平、村上博和. Common fragile site 遺伝子 FHIT と WWOX の骨髄腫における変異. 骨髄腫研究会(品川)平成23年11月12日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書（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

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。平成23年12月時点までに21症例が登録されている。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

本試験開始以前に想定可能であった治療薬による有害事象は、いずれも適切な治療により回復している。これ以外に特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Kaneko H, Shimura K, Horiike S, Kuroda J, Matsumoto Y, Yokota S, Nishida K, Ohkawara Y, Taniwaki M. Cytogenetic analysis of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 7:346-350, 2011
- (2) Kobayashi T, Kuroda J, Kiyota M, Nakayama R, Taniwaki M. Clinical studies of molecular targeted therapy for multiple myeloma. *Translational Medicine*, in press
- (3) Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol*, 94:567-570, 2011
- (4) Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:17468-17473, 2011
- (5) Yao H, Ashihara E, Strovel JW, Nakagawa Y, Kuroda J, Nagao R, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Hayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Strand K, Padia J, Hirai H, Kimura S, Maekawa T. AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model. *Blood Cancer J*, in press
- (6) Ohshiro M, Kuroda J, Yutaka Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kaneko H, Shimura K, Shimazaki C, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Am J Hematol*, 87:116-119, 2012
- (7) Kuroda J, Taniwaki M. Principles and current topics concerning management of tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myelogenous leukemia. *Translational Medicine*, in press
- (8) Kobayashi T, Kuroda J, Tsutsumi Y, Yamashita M, Yamamoto M, Ohshiro M, Nagoshi H, Sasaki N, Mizutani S, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Successful treatment of chemotherapy-refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma with cyclosporin A. *Acta Haematologica*, 127:10-15, 2011
- (9) Nagoshi H, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Cytogenetic and Molecular Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome. *Curr Mol Med*, 11:678-685, 2011
- (10) Sasaki N, Kuroda J, Nagoshi H, Yamamoto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimura Y, Matsumoto Y, Taki T, Nishida K, Horiike S, Akao Y, Taniwaki M. Bcl-2 is a better therapeutic target than c-Myc, but attacking both could be a more effective treatment strategy for B cell lymphoma with concurrent Bcl-2 and c-Myc overexpression. *Exp Hematol*, 39:817-828, 2011
- (11) Kaneko H, Shimura K, Fujii H, Sonoda Y,