

201119011B

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21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 飯田 真介

平成24(2012)年 5月

## 目 次

I. 総合研究報告	
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	
(資料) 同臨床試験 (JCOG0904) の研究参加施設	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
III. 研究成果の刊行物・別刷	49

# I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合研究報告書

「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

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 21 年度は、「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0904)」の実実施計画書、説明・同意文書、CRF を作成し、JCOG プロトコール審査委員会の承認を得た。全参加予定施設の医師と CRC を集めてスタートアップミーティングを開催し、平成 22 年 2 月 3 日より患者登録を開始した。平成 22 年度も、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 施設において平成 22 年 9 月 30 日までに IRB 承認を得たが、その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(ver2.0)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た。平成 23 年度内に計 44 施設において改正プロトコールの 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。そこで、平成 24 年 1 月以降は、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けなかった場合の理由等について前向き調査を開始した。今後は、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判断する予定である。さらに平成 23 年 9 月以降、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 国立がん研究センター中央病院  
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。

## 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 (Ver1 では 75 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 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/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; 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% の正しきで選択する」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臨床試験実施計画書の作成とJCOGプロトコル委員会審査：日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の運営委員会にて2006年12月9日付けで承認されたPC605「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するbortezomib + dexamethasone併用 (BD) 療法とthalidomide + dexamethasone併用 (TD) 療法のランダム化第II相試験」の実施計画書 (フルプロトコル)、説明・同意文書、Case Report Form (CRF) を作成し、平成21年5月28日にJCOGプロトコル審査委員会の一次審査に提出した。同年7月19日に審査結果を受領後、審査委員から指摘を受けた項目についてJCOGリンパ腫グループプロトコル検討委員会での検討を重ね、同年8月13日のJCOG運営事務局との打ち合わせを行った。また研究分担者施設でのCRF記入テストを経てCRFの修正を行い、平成21年11月9日にJCOGプロトコル審査委員会の二次審査へ改訂版実施計画書、説明・同意文書、CRFを提出した。また平成21年8月27日に国立がんセンター中央病院において、参加予定の45施設から医師79名と施設CRC16名に参加いただいて本試験 (JCOG0904) のスタートアップ・ミーティングを開催した。そこで、試験の目的から、実施の際の詳細な注意点、CRFの記載方法などについて周知をはかった。そして平成21年12月30日に二次審査結果を受領した。軽微な修正のみ必要であったため、修正版を作成し平成22年1月8日に再度最終審査に提出した。その結果、平成22年1月18日付けで本研究の実施計画書のJCOGプロトコル審査委員会での承認が得られた。
- ② ver1.0臨床試験実施計画書の施設IRB承認、ver1.1への改訂と患者登録状況：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。また、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日にプロトコルおよび説明・同意文書の改訂を申請し、JCOG効果・安全性

評価委員会で承認され平成22年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が可能となった。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。しかし、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、thalidomideもbortezomib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て済む内服薬 (TD療法) 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、平成22年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、同年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。

③ver2.0臨床試験実施計画書の施設IRB承認と患者登録状況：平成22年12月22日に改正版プロトコル (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、全例でプロトコル治療が実施されている。

④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。

⑤ 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切であった患者数、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プロトコル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：平成22年度より、未治療の症候性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回投与法で開発（VISTA試験）されたMPB療法に有効性で劣らず、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。その後、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た。そして、平成23年度中の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」のプロトコルコンセプト(PC1105)を作成した。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。現在フルプロトコルを作成中である。

(3) 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、 $\lambda$  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。

#### 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

本研究班においては、「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)」を臨床試験の中心に据え、我が国の多発性骨髄腫患者に対する新規薬剤を用いた標準治療確立の第一歩としての研究を展開した。本試験は、新規薬剤の投与順序に関するエビデンスの創出に繋がるという観点から、国際的に見ても重要な研究であるが、進捗は必ずしも順調ではなく、登録開始以降は平均して月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し、引き続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、我が国において、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を確立し、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のフルプロトコルを迅速に作成し、試験を完遂し移植非適応の症候性骨髄腫患者に対する標準治療の確立を目指す必要がある。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

- (1) Suzuki T, Imai K, Imai E, Iida S, Ueda R, Tsumoto H, Nakagawa H, Miyata N. Design, synthesis, enzyme inhibition, and tumor cell growth inhibition of 2-anilinobezamide derivatives as SIRT1 inhibitors. *Bioorganic & Med Chem* 17: 5900-5905, 2009.
- (2) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2Rgnull mice in vivo. *J Immunol*, 183:4782-4791, 2009.
- (3) Kodama T, Abe M, Iida S, Ozaki S, Sakai A, Sawamura M, Shimazaki C, Miyata A, Wakayama T, Murakami H. A pharmacokinetic study evaluating the relationship between treatment efficacy and incidence of adverse events with thalidomide plasma concentration in patients with refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 9: 154-159, 2009.
- (4) Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H, Kusumoto S, Inagaki A, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, Ueda R. The Asn505 mutation of c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-MPL protein due to strong amino acid polarity. *Blood* 114:3325-3328, 2009.
- (5) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, Ding J, Komatsu H, Iida S, Ueda R. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their sensitivity to rituximab-induced ADCC. *Int J Cancer* 125:212-221, 2009.
- (6) Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerted potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL2Rgnull mouse model. *Cancer Immunol & Immunother* 58: 1195-1206, 2009.
- (7) Ri M, Iida S, Ishida T, Ito M, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on up-regulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci* 100: 341-348, 2009.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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/interferon maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0112. *Jpn J Clin Oncol*. 41 : 586-589, 2011
- 和文
- (18) 稲垣淳、飯田真介 4. 多発性骨髄腫の新規治療薬 日本検査血液学会雑誌 10(3) : 440-448, 2009.
- (19) 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.
- (20) 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(1) : 142-149, 2010.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) 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.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) 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
- (34) 飯田真介 II. Principles of Oncology 16. 抗がん薬 8) その他の抗がん薬 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (日本臨床腫瘍学会 編) pp333-337, 2009.
- (35) 飯田真介 IV. 多発性骨髄腫と関連疾患 8. 染色体異常による層別化治療は可能か? EBM 血液疾患の治療 (金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸 編) pp423-427, 2009.
- (36) 矢野寛樹、飯田真介 II. 各論 13 造血器 B 多発性骨髄腫 multiple myeloma 入門腫瘍内科学 (日本臨床腫瘍学会 編) 篠原出版 pp229-232, 2009.
- (37) 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 (直江知樹 編) 医薬ジャーナル社 pp153-165, 2009.
- (38) 矢野寛樹、飯田真介 5 章. 造血器腫瘍の治療 多発性骨髄腫の適切な初期治療は?

(新規治療薬の位置づけを含めて) 臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス (神田善伸 編) 文光堂 pp303-308, 2009.

- (39) 飯田真介、上田龍三 6-d 多発性骨髄腫/形質細胞性白血病/マクログロブリン血症造血器腫瘍アトラス改訂第4版 形態、免疫、染色体と遺伝子 (阿部達生編) pp314-325, 2009.
- (40) 飯田真介、矢野寛樹 多発性骨髄腫に対するレナリドマイド Annual Review 2009血液 (高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉讓、小島勢二編) 中外医学社 pp166-173, 2009.
- (41) 上田龍三、飯田真介 第7章 血液・造血器疾患 骨髄腫と類縁疾患 新臨床内科学第9版 医学書院 pp. 922-930, 2009.
- (42) 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.
- (43) 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.
- (44) 飯田真介 4. その他の疾患におけるレナリドマイド 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.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) 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.

- (48) 李政樹、飯田真介 分子標的治療開発・臨床評価 Bortezomib / Carfilzomib / Edecicolomab / 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.
- (49) 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.
- (50) 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.
- (51) 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.
- (52) 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.
- (53) 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.
- (54) 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

- (55) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-Scid, IL-2Rg<sup>nu11</sup> mice. (Oral Session) Abstract# 726, 51<sup>st</sup>. Annual

- Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, New Orleans, LA, USA.
- (56) Ri M, Iida S, Nakashima T, Miyazaki H, Mori F, Ito A, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R. Establishment and characterization of bortezomib-resistant myeloma cell lines: A possible role of mutated proteasome b5 subunit in preventing the accumulation of unfolded protein, which is otherwise followed by catastrophic endoplasmic reticulum(ER) stress. (Poster Session) Abstract # 3772, 51<sup>st</sup>. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 5-8, New Orleans, LA, USA.
- (57) Iida S, Nagai H, Okamoto S, Chou T, Takatoku M, Hotta T. A phase I/II clinical study to investigate efficacy, safety and pharmacokinetics of lenalidomide with/without dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. (Publication only) 14<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, June 4-7, 2009, Berlin, Germany.
- (58) 稲垣淳、飯田真介 多発性骨髄腫の新規治療薬 日本検査血液学会第10回学術総会 シンポジウム「造血器腫瘍薬の作用と治療効果」(甲府) 2009年7月4日
- (59) 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)
- (60) 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 17<sup>th</sup>. Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, London, England. (Poster Session)
- (61) 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, 52<sup>nd</sup>. Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 4-7, 2010, Orlando, FL, USA. (Simultaneous Oral Session)
- (62) 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)
- (63) 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)
- (64) 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)
- (65) Yoshizawa S, Ohyashiki J, Ohyashiki M, Umezu 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)
- (66) 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)
- (67) 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)
- (68) 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)

(69) 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)

#### G. 知的財産権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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)

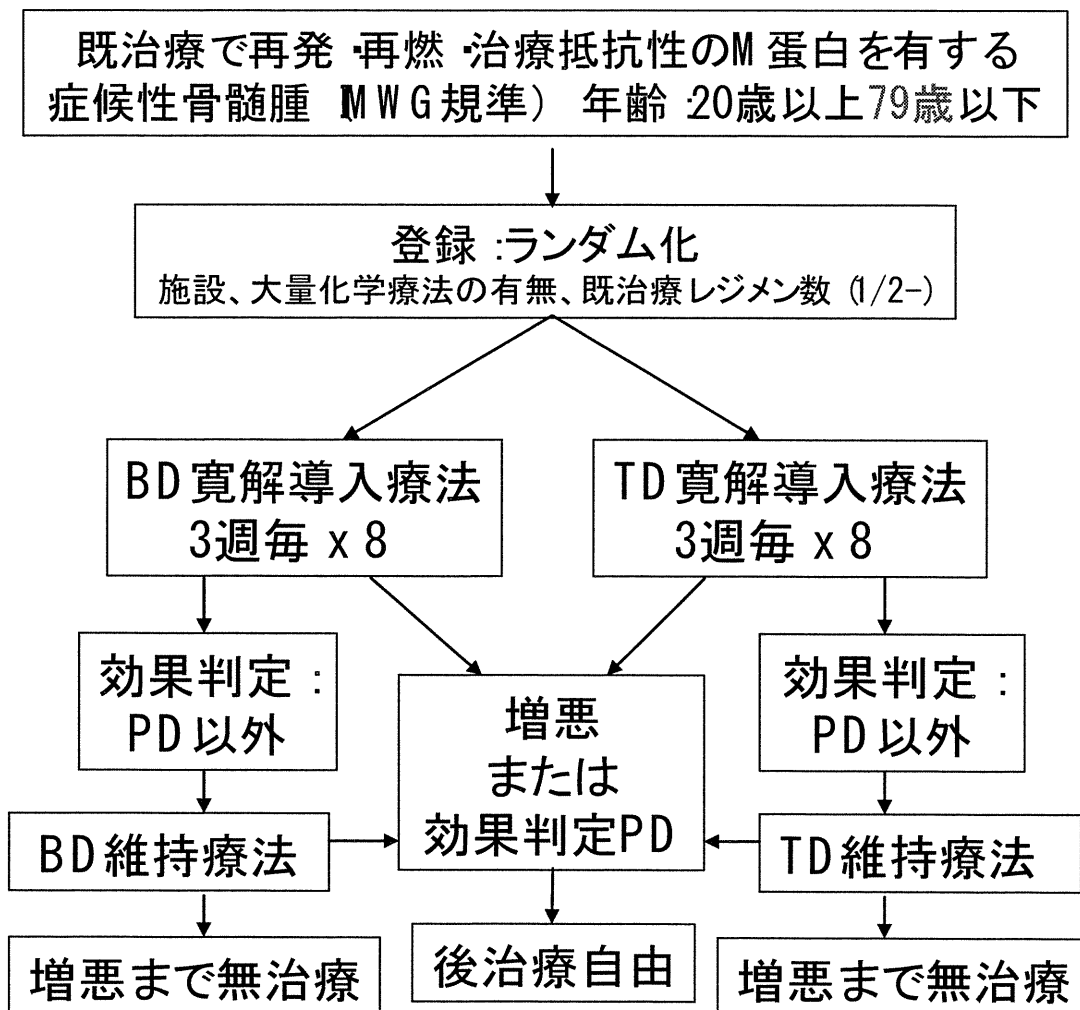
2010年1月18日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

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



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。