

研究課題：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

課題番号：H21—がん臨床—一般—011

研究代表者：公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授 飯田真介

1. 本年度の研究成果

- 1) Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ：JCOG) 0904 (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」の実施計画書の進捗状況：本年度は本試験のフルプロトコール、説明・同意文書、CRF(Case Report Form)を作成し、平成 21 年 5 月 28 日に JCOG プロトコー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、審査員から指摘を受けた修正すべき項目について JCOG リンパ腫グループ・プロトコール検討委員会での検討と同年 8 月 13 日の JCOG データセンターでの JCOG 運営事務局との打ち合わせ、そして研究分担者施設での CRF 記入テストを経て詳細を修正し、平成 21 年 11 月 9 日に JCOG プロトコール審査委員会の二次審査に提出した。12 月 7 日に審査結果が報告される予定である。今後、JCOG プロトコール審査委員会での承認を得た後、研究分担者施設を含む JCOG 参加 44 施設において施設 IRB 承認を得て臨床試験を開始する予定である。
- 2) JCOG0904 試験開始前の参加施設へのスタートアップ・ミーティングの開催：JCOG0904 試験実施計画書の一次審査への提出を受けて、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、本試験に参加予定の 44 施設から医師 79 名、施設の臨床試験コーディネイター(CRC)16 名を集めて本試験のスタートアップ・ミーティングを開催し、試験の目的から実施の際の詳細な注意点、CRF の記載方法について十分説明し周知を図った。

2. 前年度までの研究成果

該当せず。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究の主目的は、「1 レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の

多発性骨髄腫患者に対するセカンドライン治療として、BD療法とTD療法を行った場合の1年無増悪生存割合を比較し、より有効である可能性の高い治療法を選択する」ことである。すなわち、新規分子標的療法のうちで患者の生活の質(QOL)の改善効果と相関する無増悪生存割合を指標として、より有効性の高い治療法を選択することにある。今後、再発・難治性骨髄腫に対して平成22年度の保険承認が見込まれている lenalidomide + dexamethasone 併用(LD)療法と本試験でより有効であった治療法を比較するランダム化第III相試験へと発展させることにより、再発・難治例に対する標準治療を確立することに繋げる。さらに本試験で探索的に実施する染色体転座関連病型がBD療法やTD療法を実施した場合の治療効果予測因子になりえるかどうかの検討は、将来の再発・再燃骨髄腫患者のみならず未治療患者においても病型毎の層別化治療を行うかどうかの理論的背景となる可能性が高い。

#### 4. 倫理面への配慮

本臨床試験の実実施計画書、説明・同意文書、CRF作成、及びその実施に際しては、ヘルシンキ宣言に則るとともに、JCOGプロトコール検討委員会におけるプロトコール審査による承認後に、各施設IRB(Institutional Review Board)における審査、承認と院内スタートアップ・ミーティングの開催を経て患者登録を開始する。患者への説明は、IRB承認を受けた規定の説明・同意文書を用いて行い、翌日以降にご本人の署名による同意を確認してから臨床試験に参加していただく。

#### 5. 発表論文

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Masima A, Matsuno Y, Tobinai

- K. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* Sep 10, 2009 Equib ahead of print
- (4) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 10: 895-902, 2009.
  - (5) Inamoto Y, Kurahashi S, Imahashi N, Fukushima N, Adachi T, Kinoshita T, Tsushita K, Miyamura K, Naoe T, Sugiura I. Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 84: 283-286, 2009.
  - (6) Ueno S, Tatetsu H, Hata H, Iino T, Niuro H, Akashi K, Tenen DG, Mitsuya H, Okuno Y. PU.1 induces apoptosis in myeloma cells through direct transactivation of TRAIL. *Oncogene* Sep 14, 2009 Equib ahead of print
  - (7) Hata H, Nishi K, Oshihara W, Arai J, Shimizu K, Kawakita T, Nakamura M, Mitsuya H. Adsorption of Bence–Jones protein to polymethylmethacrylate membrane in primary amyloidosis. *Amyloid* 16: 108-110, 2009
  - (8) Murakami H, Shimizu K, Sawamura M, Suzuki K, Sugiura I, Kosugi H, Shimazaki C, Taniwaki M, Abe M, Takagi T. Phase II and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 89: 636-641, 2009.
  - (9) Ashihara E, Kawata E, Nakagawa Y, Shimazaki C, Kuroda J, Taniguchi K, Uchiyama H, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Kamitsuji Y, Inaba T, Taniwaki M, Kimura S, Maekawa T.  $\beta$ -catenin siRNA successfully suppressed progression of multiple myeloma in a mouse model. *Clin Cancer Res* 15, 2731-2738, 15, 2009.
  - (10) Kuroda J, Taniwaki M. Involvement of BH3-only proteins in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hemat* 71,89-101, 2009.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
飯田真介	研究計画の作成・研究事務局・臨床試験の統括	名古屋市立大学・昭和62年卒・医学博士、血液・腫瘍内科学	公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科	准教授
渡辺隆	研究計画の作成・患者登録・治療・追跡	千葉大学・昭和61年卒・医学博士、血液・内科学	国立がんセンター中央病院	病棟医長
大間知謙	研究計画の作成・患者登録・治療・追跡	東海大学・平成7年卒・医学博士、血液・腫瘍内科学	東海大学医学部	講師
木下朝博	患者登録・治療・追跡	名古屋大学・昭和57年卒・医学博士、血液内科学	名古屋大学大学院医学系研究科	准教授
畑裕之	患者登録・治療・追跡	熊本大学医学部大学院・平成3年卒・医学博士、血液内科学	熊本大学医学部附属病院	講師
村上博和	患者登録・治療・追跡	群馬大学・昭和53年卒・医学博士、血液学	群馬大学医学部保健学科	教授
黒田純也	患者登録・治療・追跡	京都府立医科大学・平成8年卒・医学博士、血液内科学	京都府立医科大学	助教