

0. 試験概要

0.1. 試験課題名

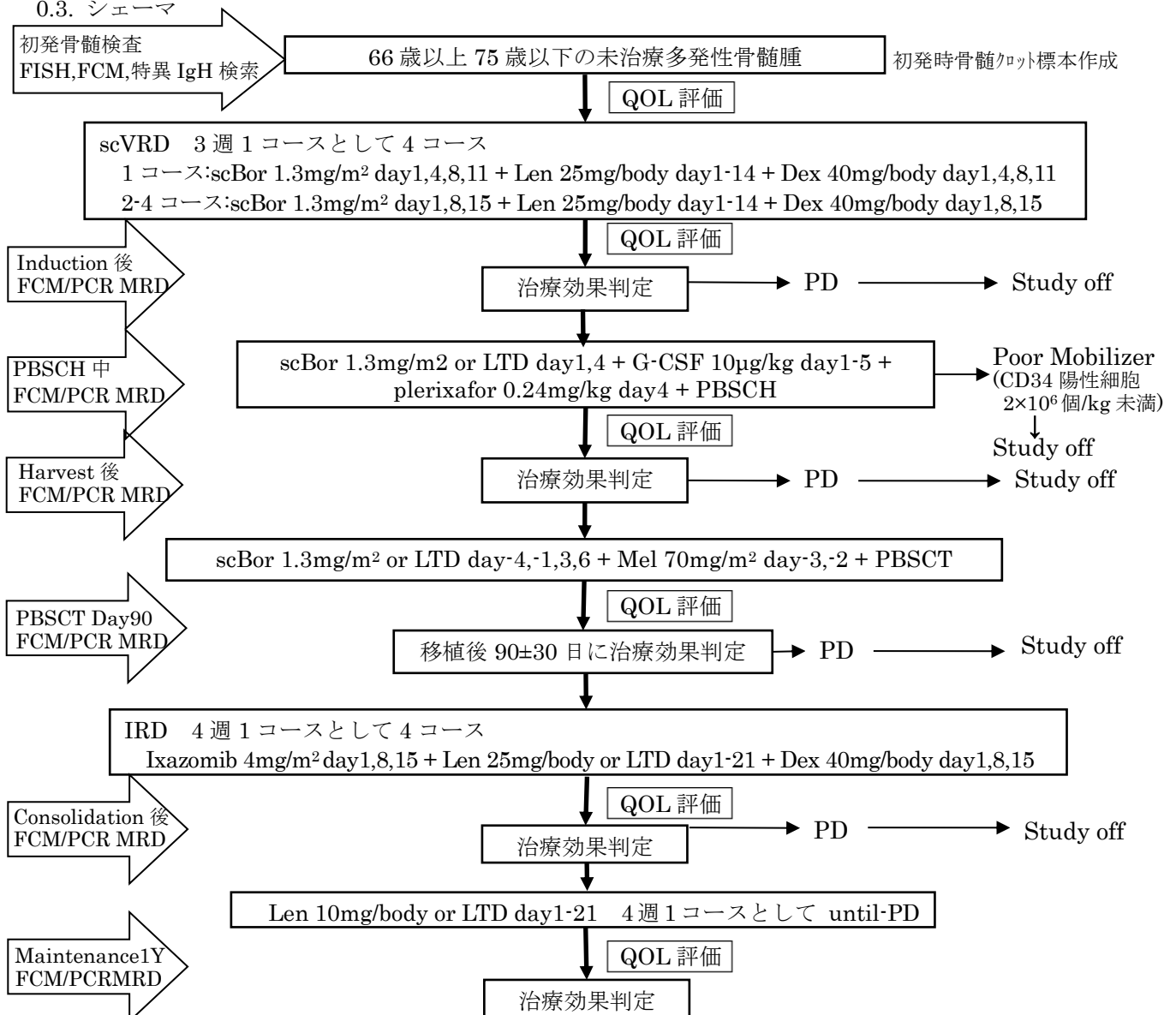
未治療高齢者多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- FBMTG EMM17 -

0.2. 目的

66歳以上75歳以下の未治療高齢者多発性骨髄腫に対し、ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン投与による寛解導入療法に次いで、ボルテゾミブ+G-CSF+プレリキサホル併用による自家末梢血幹細胞動員後に、ボルテゾミブ併用メルファラン大量療法による自家末梢血幹細胞移植を実施後、90日±30日以降にイキサゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン投与による地固め療法、およびレナリドミド維持療法を行う、新規薬剤を用いた治療戦略の、有効性と安全性をわが国における標準治療の確立を視野に入れて検討する。また高齢者における認容性を高めた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する。

全症例でフローサイトメトリーによる微小残存病変(MRD)の検索と、症例特異的 IgH-PCR 検査で MRD 検索が可能な症例でも MRD の検索を行いその有用性を評価する。また、Deep-sequence が九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で測定可能となった時点で、保管 DNA を利用して deep-sequence 法による MRD 検索を実施する。症例登録時、寛解導入療法後、幹細胞採取後、末梢血幹細胞移植後、地固め療法後、維持療法1年後、治療開始後3年、原疾患の増悪が認められた後に QOL 評価を行う。

0.3. シェーマ



主要評価項目：地固め療法後の完全奏効割合(CR)

副次評価項目：3年 PFS、3年 OS、3年時点完全奏効割合(CR)、QOL

Immunophenotypic CR 割合 Molecular CR 割合、採取幹細胞中 MRD 等

0.4. 適格基準

0.4.1. 選択基準

- 1) 登録時の年齢が 66 歳以上 75 歳以下の症例。
- 2) IMWG の診断基準(2014 年改訂)を満たす多発性骨髄腫の症例。
骨髄中のクローナルな形質細胞 $\geq 10\%$ もしくは生検で証明された骨または髄外形質細胞腫と下記の骨髄腫診断事象のどれか 1 つ以上
【骨髄腫診断事象】
 - ※形質細胞増殖疾患に起因すると考えられる臓器障害
 - ・高カルシウム血症(C)：血清カルシウム値が正常上限より $>1\text{mg/dL}$ 高い、もしくは $>11\text{mg/dL}$
 - ・腎不全(R)：クレアチニンクリアランス $<40\text{mL/min}$ もしくは血清クレアチン $>2\text{mg/dL}$
 - ・貧血(A)：ヘモグロビン濃度が正常下限より $>2\text{g/dL}$ 低下もしくは $<10\text{g/dL}$
 - ・骨病変(B)：骨 X 線、CT または PET-CT にて 1 つ以上の溶骨性病変
 - ※以下の悪性腫瘍のバイオマーカーのどれか 1 つ以上
 - ・骨髄中単クローン性形質細胞割合 $\geq 60\%$ (S)
 - ・血清遊離軽鎖比(フリーライトチェーン比) ≥ 100 (Li)
 - ・MRI にて巣状病変が 1 つ以上 (M)
- 3) 治療効果判定の指標となる M 蛋白が血清もしくは尿中で計測できる。または、血清遊離軽鎖測定で血清中遊離軽鎖濃度比が異常な症例。
 - ・血清中 M 蛋白が 1g/dL 以上
 - ・尿中 M 蛋白が 24 時間蓄尿で 200mg 以上
 - ・血清中遊離軽鎖濃度比が異常で遊離軽鎖濃度が 100mg/L 以上
- 4) 以下の臨床検査値の基準を満たす症例。
 - ・好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ・輸血を要せずヘモグロビンが 8.0g/dL 以上
 - ・血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ・総ビリルビン(T-Bil)が基準値上限(ULN)の 1.5 倍以下
 - ・AST、ALT が基準値上限(ULN)の 3 倍以下
 - ・クレアチンクリアランス(Ccr)値が 30mL/min 以上
(Cockcroft & Ganld の式等からの Ccr 予測値でも可)
 - ・左室駆出率(LVEF)が 50%以上
 - ・酸素吸入なしの条件下で SpO_2 が 93%以上
 - ・肺拡張能力試験(DLCO)が 50%以上
- 5) 一般状態が良好(Performance Status; PS が 0~2)である症例。
(溶骨性病変による PS 悪化はその限りでない。)
- 6) 3 ヶ月以上の生存が期待できる。
- 7) 女性患者の場合は、閉経後(最終月経から 1 年以上経過している患者)、もしくは RevMate を遵守し、外科的避妊または適切な方法(避妊薬・避妊具等)で試験期間中避妊することに合意している。男性患者の場合は、RevMate を遵守し、試験期間中適切な方法による避妊に合意している。
- 8) 告知を受けている患者で、担当医師から本試験の内容について所定の同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本試験参加に文書で同意が得られている。

0.4.2. 除外基準

- 1) くすぶり型および IgM 型の骨髄腫、孤立性形質細胞腫、形質細胞性白血病、POEMS 症候群、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症の症例。
- 2) アミロイドーシスを有する症例。
- 3) 登録前 14 日以内に手術、放射線療法を受けた症例。
- 4) 登録前 14 日以内にプレドニゾン換算で 30mg/日 より多い投与を受けた症例。
- 5) 骨髄腫細胞の中樞神経系浸潤が認められる患者。
- 6) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性の患者(HCV-PCR 陰性患者は可能)。
- 7) コントロール不良な肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、肺機能障害、糖尿病、高血圧、感染症があ

る症例。

- 8) 活動性で進行期の重複癌の症例(同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断された子宮頸部、胃、大腸における Carcinoma in Situ 相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 9) 統合失調症などの重症な精神障害のある症例。
- 10) 妊婦および試験期間中に妊娠する可能性がある、または授乳中の症例。
- 11) マンニトールまたはホウ素に対して過敏症の既往歴がある症例。
- 12) 臨床所見にて肺臓炎(間質性肺炎)、肺線維症を有する症例、あるいは症状の有無に関わらず胸部 CT(高分解能 CT)で両側性に間質の異常陰影(すりガラス状や線状陰影)を認める症例(必要に応じて呼吸器等専門の医師と相談する)。
- 13) ベースラインで grade2 以上の末梢神経障害(PN)のある症例。
- 14) その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例。

0.5. プロトコール治療計画

0.5.1. ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用寛解導入療法 (scVRD 療法)

3週1コースとして4コース実施する。尚、第1コースは入院施行とする。

scVRD 1 コース

scBor 1.3mg/m² day1,4,8,11 + Len 25mg/body day1-14 + Dex 40mg/body day1,4,8,11

薬剤名	投与量	経路	1	..	4	..	8	..	11	..	14	21
ボルテゾミブ	1.3 mg/m ²	sc	↓		↓		↓		↓					
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40 mg/body	po	↓		↓		↓		↓					

scVRD 2-4 コース

scBor 1.3mg/m² day1,8,15 + Len 25mg/body day1-14 + Dex 40mg/body day1,8,15

薬剤名	投与量	経路	1	8	14	15	..	21
ボルテゾミブ	1.3 mg/m ²	sc	↓				↓							↓
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
デキサメサゾン	40 mg/body	po	↓				↓							↓

0.5.2. ボルテゾミブ+G-CSF +プレリキサホル併用による自家末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

CD34 陽性細胞数は、目標採取細胞数を 2×10⁶個/kg 以上とする。Day5 で十分採取できなかった場合は、翌日まで G-CSF/ プレリキサホルを投与継続し採取を可とする。

末梢血 CD34 陽性細胞数が測定可能な施設は day4 の朝に測定する。その際 CD34 陽性細胞数が 20/ul 以上あれば、原則プレリキサホルの投与は行わない。

末梢血 CD34 陽性細胞数の測定不可能な施設は、原則プレリキサホルの投与を行う。

scBor 1.3mg/m² or LTD day1,4 + G-CSF 10µg/kg day1-5 + plerixafor 0.24mg/kg day4 + PBSCH

薬剤名	投与量	経路	1	2	3	4	5	(6)
ボルテゾミブ	1.3 mg/ m ²	sc	↓			↓		
G-CSF	10 µg/kg	sc	↓	↓	↓	↓	↓	(↓)
プレリキサホル	0.24 mg/kg	sc				↓	(↓)	
PBSCH							▼	(▼)
CD34 陽性細胞数測定						↓		

0.5.3. ボルテゾミブ併用メルファラン大量療法による移植前治療と自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT)

scBor 1.3mg/m² or LTD day-4,-1,3,6 + Mel 70mg/m² day-3,-2 + PBSCT day0

薬剤名	投与量	経路	-4	-3	-2	-1	0	..	3	..	6
ボルテゾミブ	1.3 mg/ m ²	sc	↓			↓			↓		↓
メルファラン	70 mg/m ²	div		↓	↓						
PBSCT							▼				

0.5.4. イキサゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用地固め療法(IRD 地固め療法)

4週1コースとして4コース実施する。

Ixazomib 4mg/m² day1,8,15 + Len 25mg/body or LTD day1-21 + Dex 40mg/body day1,8,15

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	..	28
イキサゾミブ	4 mg/ body	po	↓		↓		↓				
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
デキサメサゾン	40 mg/body	po	↓		↓		↓				

0.5.5. レナリドミド維持療法

4週1コースとして until-PD まで実施する。

Len 10mg/body or LTD day1-21 until-PD

薬剤名	投与量	経路	1	21	22	28
レナリドミド	10 mg/body	po	↓	←	投薬期間					→	↓	←休薬期間→		

0.6. 登録時評価項目

症例登録終了、初発時の骨髄液より LSI メディエンス(以下、LSI)が形質細胞分離後、IgH-PCR クローナリティー解析と、①17p 欠失 (p53)、②t(4;14) IgH /FGFR3、③t(14;16) IgH/MAF、④1q21 増幅 CKS1B の FISH 検査を実施する。初診時骨髄穿刺を施行する際に骨髄クロットを作成しておく、初発時の骨髄液より形質細胞分離後の FISH 検査で、細胞数不足で施行出来なかった症例では、保存しておいたクロット・パラフィン検体を用いて FISH を施行する。

また、初発時の骨髄液よりビーエムエル(以下、BML)の“マルチパラメーターフローサイトメトリーによる多発性骨髄腫・微少残存病変検査(MCF-MRD)”を施行し、初発骨髄細胞の表現型を評価する。登録時評価時に骨髄液を、LSI に 3ml 以上、BML に 1ml 以上を提出する。

0.7. FCM-MRD

FCM-MRD の検索は全症例を対象に実施する。全対象症例で採取幹細胞中の MRD と、寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法終了後、維持療法開始 1 年後の効果判定時の骨髄中の MRD 測定を施行する。FCM-MRD 測定は、BML の“マルチパラメーターフローサイトメトリーによる多発性骨髄腫・微少残存病変検査(MCF-MRD)”で実施する。

FCM-MRD 測定時に骨髄液を、BML に 2ml を提出する。

0.8. PCR-MRD

PCR-MRD の検索は症例特異的 IgH-PCR の MRD 検索が可能な症例を対象に実施する。全対象症例で採取幹細胞中の MRD と、寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法終了後、維持療法開始 1 年後の効果判定時の骨髄液から抽出した DNA 中の MRD 測定を施行する。PCR-MRD 測定は、LSI が担当する。

PCR-MRD 測定時に骨髄液を、LSI に 1ml を提出する。

尚、症例特異的 IgH-PCR の MRD 検索が不可の症例も Deep-sequence 法による MRD 検索の為に、PCR-MRD 測定と同一のポイントで骨髓液 1ml を採取して、LSI 社で DNA 抽出を実施することとする。

0.9. QOL 評価

症例登録時、寛解導入療法後、幹細胞採取後、末梢血幹細胞移植後、地固め療法後、維持療法開始 1 年後、原疾患の増悪が認められた後に QOL 評価を行う。

本臨床試験のプロトコール治療中止となった症例は、先行観察研究「未治療高齢者多発性骨髄腫における治療法と予後の検討 FBMTG EMM13B」を実施している施設では、FBMTG EMM13B に登録してプロトコール治療中止後の治療内容の観察を前向きに続けることとする。

0.10. 試験のデザイン

多施設共同単群試験

0.11. 主要評価項目

地固め療法後の完全奏効割合(CR)

0.12. 副次評価項目

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を探索的に行う。

- 1) 寛解導入療法後の完全奏効割合(CR,sCR)
- 2) 自家末梢血幹細胞移植 90 日後の完全奏効割合(CR,sCR)
- 3) 地固め療法後の完全奏効割合(sCR)
- 4) プロトコール治療開始 3 年後の完全奏効割合(CR,sCR)
- 5) 3 年無増悪生存割合(3-yr PFS)
- 6) 3 年全生存割合(3-yr OS)
- 7) 有害事象発生頻度
- 8) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法後および維持療法開始 1 年後の免疫学的寛解割合(iCR)
- 9) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法後および維持療法開始 1 年後の分子学的寛解割合(mCR)
- 10) 採取幹細胞中の分子学的微小残存病変(MRD)
- 11) 寛解導入療法後、幹細胞採取後、末梢血幹細胞移植後、地固め療法後、維持療法開始 1 年後の QOL 評価

0.13. 目標登録数

目標登録数：49 例

0.14. 試験期間

試験期間：7 年間(2017 年 10 月 1 日～2024 年 11 月 30 日)

登録期間：3 年間(2017 年 10 月 1 日～2020 年 11 月 30 日)

観察期間：6 年間(2017 年 10 月 1 日～2023 年 11 月 30 日)

0.15. 問い合わせ先

試験責任者：福岡赤十字病院 血液・腫瘍内科 谷本 一樹

〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1

TEL:092-521-1211 FAX:092-522-3066

e-mail:kaztanimo@fukuoka-med.jrc.or.jp

研究事務局：九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野 宮本 敏浩

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

e-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

登録・データセンター：FBMTG-EMM17 データセンター

〒104-0031 中央区京橋 3-3-13 平和ビル 3号館 4階
TEL:03-6225-2035 FAX:0800-800-5774 又 03-6225-2390
e-mail : fbmtg@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

0.16. 研究費用

本臨床試験は、セルジーン株式会社より「医師主導臨床研究に関する契約」に基づき一般財団法人 地域医学研究基金が資金提供を受けて研究者のグループである、FBMTG が主体となって実施する

0.17. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID : UMIN000028421

登録試験名 : 未治療高齢者多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験