

## 0.1. シェーマ

### 第Ⅰ相試験

20歳以上の再発・難治性多発性骨髄腫



2 cycles, (1 cycle = 28 days)

	Level -1	Level 0	Level 1	Level 2
<b>Lenalidomide</b>	10 mg/body 1-21 day	15 mg/body 1-21 day	20 mg/body 1-21 day	25 mg/body 1-21 day
<b>Bortezomib</b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day
<b>Dexamethasone</b>	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day

28 日間を 1 サイクルとし、2 サイクルで MTD を決定する。

### 第Ⅱ相試験

20歳以上の再発・難治性  
多発性骨髄腫



sVRd : (用量は第Ⅰ相試験の結果に準ずる)  
8 cycle (1 cycle = 28 days)



Study off

V : bortezomib, R : lenalidomide, D : dexamethasone

\*28 日間の支持療法は許容する。

## 0.2. 目的

再発または難治性の多発性骨髄腫患者に対して、皮下注射ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンを併用した治療（sVRd）を行い、ボルテゾミブの1日用量を $1.3 \text{ mg/m}^2$ に固定した際のレナリドミドの用量を検討する。日本人患者におけるsVRdの至適用量および忍容性を確認し、併用投与可能なsVRdの最大耐用量（推奨量）を決定する（第Ⅰ相試験）。次に、推奨量のsVRd併用化学療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する（第Ⅱ相試験）。

## 0.3. 対象

### 0.3.1 選択基準

下記の条件を満たす患者を対象とする。なお登録前1ヵ月以内に測定した検査結果を用いて評価を行う。

- 1) 再発<sup>注1)</sup>もしくは難治性<sup>注2)</sup>の多発性骨髄腫の患者。過去の治療歴数が少ないことが望まれる<sup>注3)</sup>。原則1-3ラインとする。
- 2) 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。
- 3) 一般状態が良好（Performance Status: PSが0~2）である。ただし、骨病変によるPS3は許容する。
- 4) 本試験登録時の年齢は20歳以上とする。
- 5) 主要臓器の機能が保たれており、以下の規準を満たす。
  - ① 好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上
  - ② 血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上
  - ③ 血清総ビリルビン値が施設正常上限値の3倍未満<sup>注4)</sup>
  - ④ 血清AST・ALT値が施設正常上限値の5倍未満
  - ⑤ クレアチンクレアランス値 $60\text{mL}/\text{min}$ 以上、もしくはeGFR値 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上。ただし第Ⅱ相試験では、腎機能障害を合併している患者への投与量の目安に準じて減量する事で上記を満たさない患者も許容する。
  - ⑥ 心機能 Ejection Fraction が50%以上
  - ⑦ 動脈血液ガス分析で $\text{PaO}_2$ が $60\text{mmHg}$ 以上、またはサチュレーションモニターで $\text{SaO}_2$ が93%以上
- 6) 3ヵ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）、もしくは外科的避妊または適切な方法（避妊薬、避妊具等）で試験中避妊する意思がある。男性患者の場合は、試験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、試験責任医師または試験分担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。

注1) 再発（寛解状態からの再発）の定義

以下の少なくとも1項目を満たす場合。

- ① 免疫固定法もしくは電気泳動で消失していた血清あるいは尿中M蛋白が再出現した。
- ② 骨髄中に5%を超える形質細胞の増加を認めた。

- ③ 新たな骨融解病変、形質細胞腫が出現、もしくは残存していた骨融解病変が明らかに増大した。
- ④ 血清カルシウム値 11.5 mg/dL 以上の高カルシウム血症が生じ、骨髄腫以外の原因が否定される。

注 2) 難治（非寛解状態からの増悪）の定義

以下の少なくとも 1 項目を満たす場合。

- ① 血清 M 蛋白濃度が 25%以上、かつ絶対量として 500 mg/dL (5 g/L) 以上増加していることが、複数回の検査で確認された。
- ② 尿中 L 鎖の 1 日 (24 時間) 排泄量が 25%以上、かつ 200 mg/日以上増加していることが、複数回の検査で確認された。
- ③ 骨髄中の形質細胞が 25%以上、かつ骨髄有核細胞の 10%以上に増加した。
- ④ 骨融解病変もしくは形質細胞腫が明らかに増大した。
- ⑤ 新たな骨融解病変もしくは形質細胞腫が出現した。(圧迫骨折のみでは新たな骨病変の出現とは取らない。)
- ⑥ 血清カルシウム値 11.5 mg/dL 以上の高カルシウム血症が生じ、骨髄腫以外の原因が否定される。

注 3) 治療ライン数の定義

治療開始から治療終了までを 1 ラインとする。

注 4) 高ビリルビン血症に関して

血清総ビリルビン値が施設正常上限値の 3 倍未満の場合は登録可能とする。

### 0.3.2. 除外基準

- 1) Grade2 以上の末梢神経障害の発症歴がある場合。
- 2) ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> の皮下投与を前治療などで実施出来ていない。
- 3) レナリドミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、サリドマイド、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。
- 4) 非分泌型の骨髄腫、孤立性の形質細胞腫、形質細胞性白血病、POEMS 症候群。
- 5) HBsAg が陽性<sup>注 5)</sup>、HCV 抗体陽性又は HIV 抗体陽性の患者。
- 6) 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。
- 7) 活動性の重複癌。
- 8) 精神神経障害、うつ病、うつ状態、またはその既往歴がある。
- 9) 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。
- 10) 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）。
- 11) その他、担当医が対象として不適当と判断した症例。

注 5) ウイルス肝炎マーカーの測定および治療に関して

本試験試験の登録規準では HBsAg の有無しか問わないが、デキサメタゾンなど細胞性免疫に影響する薬剤が大量かつ断続的に投与されるため、ウイルス肝炎が顕性化・劇症化する危険がある。

治療前に HBsAb、HBcAb、HCV-Ab を測定することが推奨され、陽性であった場合は各施設の判断で本試験試験に参加するかどうか検討する。また臨床試験の治療を行う場合は、各施設の方法にしたがい抗ウイルス療法を行う。

## 0.4. プロトコール治療計画

### 0.4.1. sVRdの最大耐用量（推奨量）の評価（第I相試験）

ボルテゾミブの投与量は固定（1.3 mg/m<sup>2</sup>）し、レナリドミドの初回用量を 15 mg/日（*level 0*）として 3×3 試験デザインに基づいて試験を進める。以下に示す用量で増量した際の忍容性から sVRd 併用療法における推奨量を決定する。ただし、*level 0* において忍容性が認められなかった場合は、レナリドミドの初回用量を 10 mg/日（*level -1*）に減量し、忍容性が確認されたら *level 0* へと移行する。なお、*level -1* ~ 2 の用量は、以下の通りとする。

28 日間を 1 サイクルとし、2 サイクルで MTD を決定する。

	Level -1	Level 0	Level 1	Level 2
<b>Lenalidomide</b>	10 mg/body 1-21 day	15 mg/body 1-21 day	20 mg/body 1-21 day	25 mg/body 1-21 day
<b>Bortezomib</b>	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day	1.3 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 day
<b>Dexamethasone</b>	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day	20 mg/body 1, 8, 15 day

#### • *level 0*: レナリドミド 15 mg/day (days at 1-21)

3 例登録し、2 コースの sVRd 療法を終了した時点で有害反応を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → *level 1* へ進む

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → *level 1* へ進む

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → *level -1* へ進む<sup>注1)</sup>

#### • *level 1*: レナリドミド 20 mg/day (days at 1-21)

3 例登録し、2 コースの sVRd 療法を終了した時点で有害反応を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → *level 2* へ進む

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → *level 2* へ進む

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → *level 0* を推奨量とする

#### • *level 2*: レナリドミド 25 mg/day (days at 1-21)

3 例登録し、2 コースの sVRd 療法を終了した時点で有害反応を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → *level 2* を推奨量とする

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → *level 2* を推奨量とする

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → *level 1* を推奨量とする

注<sup>1)</sup> *level 0*にて実施した際に忍容性が認められなかった場合、以下に定める *level -1* および *level 0* を実施する。

• *level -1* : レナリドミド 10 mg/day (days at 1-21)

3 例登録し、2 コースの sVRd 療法を終了した時点で有害反応を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない

• *level 0* を実施した際に、6 人中 2 人 DLT が出ていた場合 → 再度 *level 0* へ進む

• *level 0* を実施した際に、6 人中 3 人以上 DLT が出ていた場合 → *level -1* を推奨量とする

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → 効果安全性評価委員へ報告・検討

⇒ 6 例中 1 例で DLT

• *level 0* を実施した際に、6 人中 2 人 DLT が出ていた場合 → 再度 *level 0* へ進む

• *level 0* を実施した際に、6 人中 3 人以上 DLT が出ていた場合 → *level -1* を推奨量とする

• *level 0* : レナリドミド 15 mg/day (days at 1-21)

3 例登録し、2 コースの sVRd 療法を終了した時点で有害反応を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → *level 1* へ進む

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録

⇒ 6 例中 1 例で DLT → *level 1* へ進む

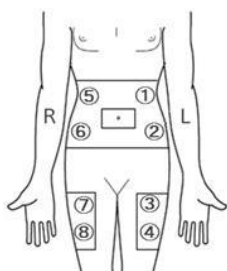
⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → *level -1* を推奨量とする

※DLT（投与量を制限する毒性；dose-limiting toxicity）の規準：

- ① Grade 4 の血液毒性が 14 日を超えて継続した場合。
- ② 悪心、嘔吐、口内炎を除く Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合。ただし Grade 3 の発熱性好中球減少症、血糖および電解質異常は、5 日以内に Grade 2 以下に回復した場合は DLT とは見なさない。
- ③ 毒性のために 28 日を超えて sVRd 療法の延期を要した場合。
- ④ 毒性のために 2cycle 以降を実施出来ない場合
- ⑤ 毒性のために患者がプロトコール治療の継続を拒否した場合。

ボルテゾミブは 2.5mg/ml となるよう生理食塩水で溶解することを推奨する。

投与箇所は下図を参考にローテートして腹部および下肢に投与することを推奨する。



#### 0.4.2. sVRd 療法の有効性と安全性の評価（第Ⅱ相試験）

推奨量のレブラミドを用いて sVRd 療法を 8 コース行う。その後の治療は、主治医の判断に委ねる。有効性、安全性、無増悪生存期間、QoL を評価する。

#### 0.4.3. 第Ⅱ相試験における治療薬の投与量変更規準

##### 1) レナリドミド

sVRd 療法中に Grade4 の好中球減少症もしくは血小板減少症が発現した場合は、表 1 の血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安に準じてレナリドミドを休薬、減量する。より軽度の血液毒性を含む他の有害事象が発現した場合は、医師の判断により休薬・減量を考慮する。

腎機能障害（クレアチニンクレアランス値 60mL/min 未満、もしくは eGFR 値 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満。）を合併する患者に対しては、レナリドミドの用量を、表 2—腎機能障害を合併している患者への投与量の目安—に準じ減量する。

表 1 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ $\mu$ L 未満に減少	レナリドミドを休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、1 用量レベル下げた用量で再開する
	休薬2 回目以降、再度 30,000/ $\mu$ L 未満に減少	レナリドミドを休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 1 用量レベル*下げた用量で再開する
好中球減少	1,000/ $\mu$ L 未満に減少	レナリドミドを休薬する。 1) その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、開始用量にて再開する 2) その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、1 用量レベル下げた用量で再開する
	休薬2 回目以降、再度 1,000/ $\mu$ L 未満に減少	レナリドミドを休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 1 用量レベル下げた用量で再開する

用量レベル	投与方法
開始用量	15mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与後、7 日間休薬
用量レベル-1	10mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与後、7 日間休薬
用量レベル-2	5mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与後、7 日間休薬
用量レベル-3	5mg を 2 日に 1 回 21 日間経口投与後、7 日間休薬

レナリドミド添付文書より一部改変

表2 腎機能障害を合併している患者への投与量の目安

腎機能 (クレアチニンクリアランス：CLcr)	用法・用量
中等症腎機能障害 30≤CLcr<60mL/min	本剤 10mg を 1 日 1 回投与で開始し、2 サイクル終了後 忍容可能な場合は 15mg に増量できる。
重症腎機能障害（透析不要） CLcr<30mL/min	本剤 15mg を 2 日に 1 回投与
重症腎機能障害（透析必要） CLcr<30mL/min	本剤 5mg を 1 日 1 回投与 (透析日は透析後に投与)

レナリドミド添付文書より一部改変

(参考)慢性腎臓病（CKD）の重症度分類（日本腎臓学会 CKD 診療ガイド 2012 より抜粋）

eGFR:45-59 軽度-中等度低下

eGFR:30-44 中等度-高度低下

eGFR:15-29 高度低下

eGFR:15 未満 末期腎不全

## 2) ボルテゾミブ

sVRd 療法中に末梢神経障害が発現した場合はボルテゾミブを表3—末梢神経障害発現時の減量の目安—に準じ休薬・減量する。Grade4 の末梢神経障害が発現した場合は試験中止とする。他の有害事象が発現した場合は、医師の判断により休薬・減量を考慮する。

表3 末梢神経障害発現時の減量の目安

NCI-CTCAE Grade（症状）	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)	変更なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3g/m <sup>2</sup> の場合 1.0mg/m <sup>2</sup> へ減量 1.0mg/m <sup>2</sup> の場合 0.7mg/m <sup>2</sup> へ減量
疼痛を伴う Grade 2 以上 (日常生活に支障をきたす機能障害)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、 0.7mg/ m <sup>2</sup> に減量
Grade4（生命を脅かす；緊急処置を有する）	投与中止

ボルテゾミブ添付書文書一部改変

## 3) デキサメタゾン

有害事象が発現した場合は医師の判断により休薬・減量を考慮する

## 4) 高血糖に対する用法・用量の変更

高血糖を生じた場合は、インスリンもしくは経口血糖降下薬を使用しながら、できるだけ全量投与す

る方針とする。インスリンもしくは経口血糖降下薬を使用しても空腹時血糖 $>250$  mg/dL (Grade 3) が続く場合は、デキサメタゾンの投与量を 75%に減量する。減量後も空腹時血糖 $>250$  mg/dL が続く場合は、デキサメタゾンの投与量を 50%に減量する。それでも血糖値が改善しない場合は、デキサメタゾンの投与を中止する。

#### 5) 血液毒性に対する用法・用量の変更

Grade 4 の血液毒性を認めた場合は、主治医と患者の判断で、G-CSF および輸血療法などの補助療法を併用した上で、治療薬の投与量を変更せずに治療を継続することも可能とする。

### 0.5. 目標登録症例数

最小 9 例、最大 30 例 (第 I 相試験)。

20 例 (第 II 相試験)。

なお、推奨量で投与された第 I 相部分の症例は第 II 相部分の解析対象に加える。

### 0.6. 症例登録期間

承認日～2018年3月31日

### 0.7. 調査項目

登録後治療開始前に以下の項目について収集する。

患者背景

- 年齢及び性別
- 多発性骨髄腫診断日
- パフォーマンスステータス (PS)
- 骨髄腫のタイプ: IgG 型/IgA 型/IgD 型/IgM 型/BJP 型/非分泌型
- M 蛋白産生量
- 血清 Free light chain:  $\kappa$  鎖(mg/L)、 $\lambda$  鎖(mg/L)、FLC 比
- International Staging System (ISS): I / II / III 期
- Durie&Salmon (D&S): I / II / III、亜分類: A/B
- 血清カルシウム値(mg/dl)
- 血清クレアチニン値(mg/dl)
- 血清アルブミン値(g/dl)
- ヘモグロビン値(g/dl)
- 骨融解病変: あり/なし
- 髄外腫瘍: あり/なし
- 染色体異常 t(4,14): あり/なし
- 染色体異常 t(14,16): あり/なし
- 染色体異常 del17p-: あり/なし
- Freiburger Comorbidity Index (FCI)

治療計画

- 放射線療法: あり/なし



## 0.8. 主要評価項目 Primary Endpoint

### 1) 第Ⅰ相部分

再発または難治性の多発性骨髄腫患者に対して、レナリドミド、ボルテゾミブ（1.3 mg/m<sup>2</sup>で固定）、デキサメタゾン（20 mg/日）を併用した治療を行い、レナリドミドの用量 10-25 mg/日 の範囲での併用投与可能な用量を、安全性を確認し決定する。

### 2) 第Ⅱ相部分

第Ⅰ相部分で検討した推奨量のレナリドミドとボルテゾミブ、デキサメタゾンを併用した 8 コースの sVRd 療法期間中の、各症例の最大奏効（奏効率）を評価する。このうち、評価可能であった症例に対して、PR 以上の効果を得られた症例の割合を奏効率と定義する。

## 0.9. 副次的評価項目 Secondary Endpoint

第Ⅱ相試験における安全性、無増悪生存期間、QoL を評価する。

## O.10. 観察・評価スケジュール

評価項目	登録前 (適格性検査)	ボルテゾミブ、レナリドミド、 デキサメタゾン併用療法			試験中止 14日以内	臨床 もしくは 効果判定 上必要な とき
		2, 4, 6, 8 サイクル 終了時	各サイクル 1, 8日目	ボルテゾミブ 投与日		
患者背景	○					
全身状態	○			○	○	○
バイタル サイン <sup>注)</sup>	○			○	○	○
心肺機能検査	○			○	○	○
腎機能検査 (尿検査)	○			○	○	○
血液学的 検査	○			○	○	○
血液生化学検査	○		○		○	○
有効性評価 (血清、尿)	○	○				○
画像診断	○					○
骨髄検査	○					○
副作用 発生状況	○	随時				
薬剤投与 状況	○	随時				
QoL 調査	○	○				○
FCI 調査	○					

<sup>注)</sup> 体重は登録前のみ必須。

## O.11. 問い合わせ先

### 研究事務局

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5229

FAX : 092-642-5315

E-mail : fbmtg@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

### データセンター

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5229

FAX : 092-642-5315

E-mail : fbmtg@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

受付時間：平日 10 時～17 時

（祝祭日・土曜・日曜・年末年始を除く）