

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

未治療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

- JSCT MM16 -

多施設共同研究実施計画概要書

試験代表者 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 赤司 浩一

試験責任者 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩

2016年10月3日 第1版
2016年10月26日 第2版
2016年12月20日 第3版
2017年1月30日 第3.1版

1. 試験課題名

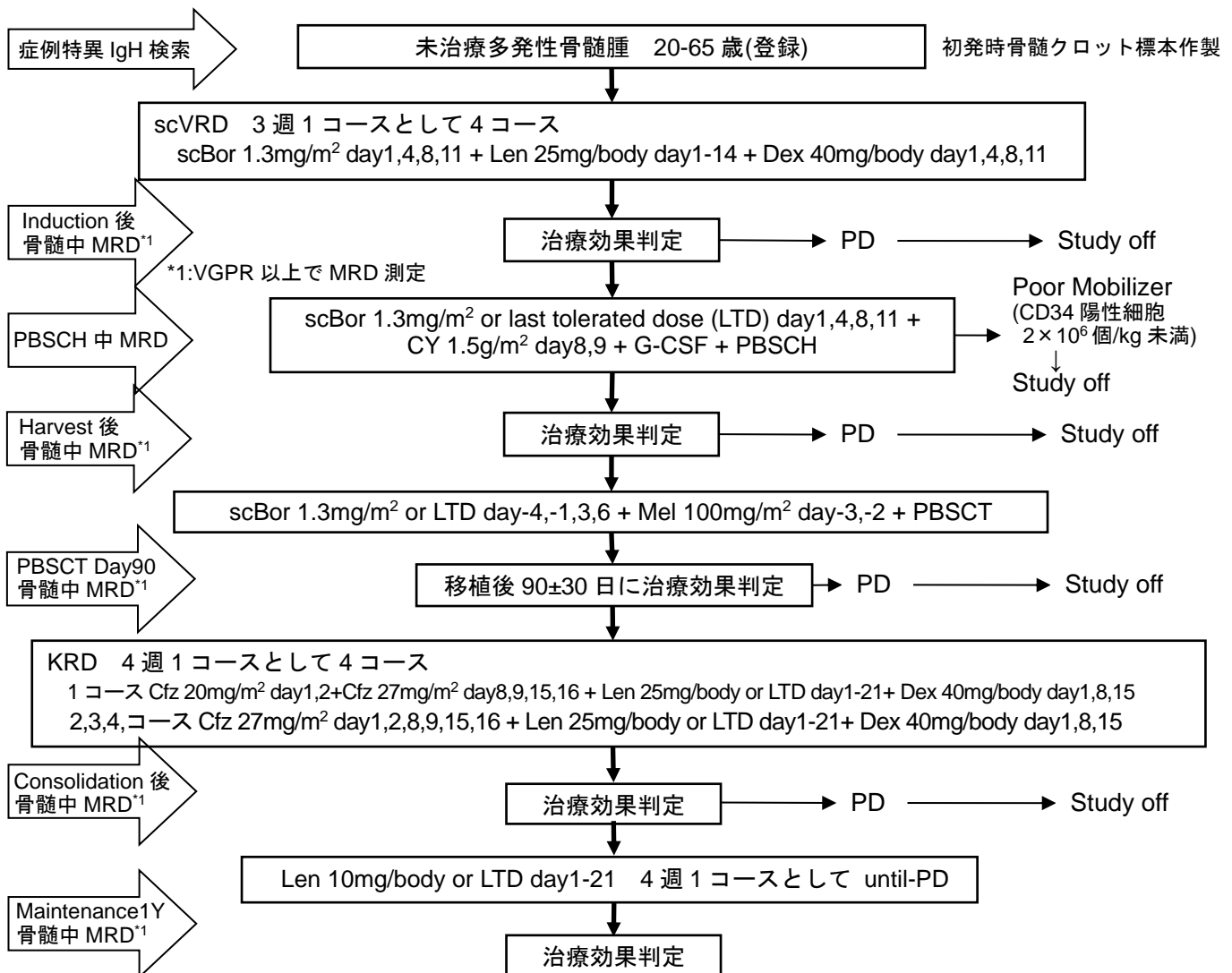
未治療多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- JSCT MM16 -

2. 目的

未治療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+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日以降にカルフィルゾミブ+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。

症例特異的 IgH-PCR 検査で MRD 検索が可能な症例には、採取した末梢血幹細胞と、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 VGPR 以上の症例に対して分子的微小残存病変(MRD)の検出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。

3. シェーマ



主要評価項目 : Consolidation 後の完全奏効割合(CR)
 副次評価項目 : 3年 PFS、3年 OS、3年 TTF、3年時点完全奏効割合(CR)
 Molecular CR 割合、採取幹細胞中 MRD 等

4. 適格基準

4.1. 選択基準

- 1) 登録時の年齢が 20 歳以上 65 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 & Gault 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
- 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。

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ロン換算で 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) その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例。

5. プロトコール治療計画

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)

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	↓		↓		↓		↓				

3週1コースとして4コース実施する。尚、第1コースは入院施行が望ましい。

5.2. ボルテゾミブ併用シクロホスファミド大量療法+自家末梢血幹細胞採取(scBor+HD-CY+PBSCH)
scBor 1.3mg/m² or last tolerated dose (LTD) day1,4,8,11 + CY 1.5g/m² day8,9 + G-CSF + PBSCH

5.2.1. ボルテゾミブ併用シクロホスファミド大量療法

薬剤名	投与量	経路	1	..	4	..	8	9	..	11
ボルテゾミブ	1.3mg/ m ²	sc	↓		↓		↓			↓
シクロホスファミド	1.5g/m ²	3時間 div						↓	↓	

CD34 陽性細胞数は、目標採取細胞数を 2×10⁶ 個/kg 以上とする。

5.2.2. G-CSF 投与ならびにアフエレス

化学療法終了後、好中球数 1,000/μL 未満になった日から、あるいは採取予定日 5 日前から、G-CSF 200-400μg/m²/day 1 回または 2 分割の連日皮下注射を開始し、末梢血幹細胞採取まで投与を続ける。

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 (scBor + HD-Mel + PBSCT)

scBor 1.3mg/m² or LTD day-4,-1,3,6 + Mel 100mg/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	1.3mg/ m ²	sc	↓			↓			↓		↓
メルファラン	100mg/m ²	div		↓	↓						
PBSCT							↓				

5.4. カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用地固め療法(KRD 地固め療法)

カルフィルゾミブ投与量は 1 コース目 day1,2 のみ 20mg/m²、以降はすべて 27mg/m²

KRD 1 コース:Cfz 20mg/m² day1,2 + Cfz 27mg/m² day8,9,15,16

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

薬剤名	投与量	経路	1	2	..	8	9	..	15	16	..	21	..	28
カルフィルゾミブ	20mg/ m ²	iv	↓	↓										
	27mg/m ²	iv				↓	↓		↓	↓				
レナリドミド	25mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
デキサメサゾン	40mg/body	po	↓			↓			↓					

KRD 2~4 コース:Cfz 27mg/m² day1,2,8,9,15,16

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

薬剤名	投与量	経路	1	2	..	8	9	..	15	16	..	21	..	28
カルフィルゾミブ	27mg/m ²	iv	↓	↓		↓	↓		↓	↓				
レナリドミド	25mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
デキサメサゾン	40mg/body	po	↓			↓			↓					

4週1コースとして4コース実施する。尚、第1コースは入院施行が望ましい。

5.5. レナリドミド維持療法

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	10mg/body	po	↓	←	投薬期間	→	↓	←	休薬期間	→

4週1コースとしてuntil-PDまで実施する。

6. 試験のデザイン

多施設共同単群試験

7. 主要評価項目

地固め療法後の完全奏効割合(CR)

8. 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) 3 年治療成功割合(3-yr TTF)
- 8) 有害事象発生頻度
- 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)

9. 目標登録数

目標登録数 : 133 例

10. 試験期間

試験期間 : 6 年間(2017 年 2 月 1 日~2023 年 1 月 31 日)
 登録期間 : 2.5 年間(2017 年 2 月 1 日~2019 年 7 月 31 日)
 観察期間 : 5.5 年間(2017 年 2 月 1 日~2022 年 7 月 31 日)

11. 研究組織

試験代表者 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学
 試験責任者 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

赤司 浩一
 宮本 敏浩

プロトコール作成委員

秋田大学医学部附属病院 輸血部・血液内科
 山形県立中央病院 血液内科
 新潟大学医歯学総合病院 血液内科
 渋川医療センター 血液内科
 金沢大学医学部附属病院 血液呼吸器内科
 京都鞍馬 医療センター 内科
 兵庫県立がんセンター 血液内科
 岡山医療センター 血液内科

藤島 直仁
 大本 英次郎
 瀧澤 淳
 松本 守生
 高松 博幸
 淵田 真一
 村山 徹
 角南 一貴

生物統計担当 九州大学 医学研究院 次世代医療研究開発講座

岸本 淳司

効果安全性評価委員

大網白里市立国保大網病院 血液内科
 岡山大学病院 血液・腫瘍内科
 聖路加国際病院 血液腫瘍科

高木 敏之
 前田 嘉信
 山下 卓也

研究事務局 九州大学病院 血液・腫瘍内科

宮本 敏浩

データセンター JSCT-MM16 データセンター

研究支援組織 一般財団法人 地域医学研究基金

12. 研究費用

本臨床試験は、セルジーン株式会社および小野薬品工業株式会社より、「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、JSCT 研究会が主体となって実施する。

13. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID : UMIN000024165

登録試験名 : 未治療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

14. 治療計画の設定根拠

14.1. 寛解導入療法(scVRD 療法)

移植適応多発性骨髄腫の寛解導入療法に新規薬剤を用いた主な臨床試験として、ボルテゾミブ+デキサメサゾン(BD)療法と VAD 療法の比較試験(IFM2005-01 試験)と^[1]、VCD 療法(CyBorD 試験)^[2]、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメサゾン療法と VAD 療法の無作為化比較試験(HOVON65MM/GMMG-HD4 試験)^[3]、ボルテゾミブ+レナリドマイド+デキサメサゾン(VRD)療法^[4]、VTD 療法^[5]が挙げられ、いずれも新規薬剤の有効性が報告されている。

一方、本邦ではサリドマイドは未治療の多発性骨髄腫に対する保険適応を有していないため実施は困難であり、本邦における寛解導入療法の選択肢はボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメサゾン療法、VCD 療法と VRD 療法が挙げられる。ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメサゾン療法については、海外では毒性の低いリポソーマルドキシソルビシンが使用されることがあるが、本邦では多発性骨髄腫の適応が無いため、代わりにドキシソルビシンを使用することとなり、ドキシソルビシンの毒性の高さが懸念される。VCD 療法については IFM より VTD 療法との比較試験が報告された。4 サイクル後の CR 以上の完全寛解率は VTD 療法で 13.0 %、VCD 療法で 8.9 %であった (p=0.22)。VGPR 以上の奏功率は VTD 療法で 66.3 %、VCD 療法で 56.2 %であった (p=0.05)。VCD 療法では grade 3/4 の貧血、血小板減少症、好中球減少症の頻度が VTD 療法よりも高かった。一方 VTD 療法では末梢神経障害の割合が VCD 療法よりも高かった^[6]。VRD 療法については IFM よりシングルアーム第二相試験における有効性安全性が報告された。3 コースの VRD 療法による寛解導入療法により、完全寛解率 (CR+sCR) は 23 %、VGPR 以上は 58 %であった^[7]。VRD 療法の一般的な有害事象は血液学的有害事象、神経学的有害事象であった。以上より、本試験では有効性及び安全性及び薬剤の保険適応を考慮した結果、ボルテゾミブ+デキサメサゾンにレナリドミドを併用する VRD 療法で寛解導入療法を行うこととした。

14.2. scVRD 療法におけるボルテゾミブ投与スケジュール

IFM からの報告においては寛解導入療法として VRD 療法は 21 日毎にレナリドミド 25mg を 1-14 日に投与、ボルテゾミブ 1.3mg/m² を 1, 4, 8, 11 日に静脈内投与、デキサメサゾン 40mg を 1, 8, 15 日目として投与スケジュールが設定されている^[7]。GIMEMA からの報告により、週 1 回投与のボルテゾミブ投与は、週 2 回投与のボルテゾミブ投与と比べて遜色無い効果をもたらす、有害事象を減少できる可能性を示している^[8]。しかしながら、高嶋らの検討では、VCD 療法において週 1 回投与のボルテゾミブ投与は週 2 回のボルテゾミブ投与と比較して治療強度が弱まるために、治療効果をもたらすことが出来ないことが考えられた^[9]。したがって、本試験での VRD 療法では週 2 回のボルテゾミブ投与を実施することとする。なお、本試験での VRD 療法はボルテゾミブを皮下投与するため、静脈内投与と比べて有害事象を減少出来ることが考えられるため^[10]、忍容性も担保出来ると考えられる。

14.3. 自家末梢血幹細胞採取

JSCT-MM10 では、シクロホスファミドを 4g/m² で幹細胞採取を実施し 1 回目採取 CD34 陽性細胞数の中央値が 6.9×10⁶ 個/kg で、34 例中全例が 1 回の採取で必要量の CD34 陽性細胞が採取できたが、シクロホスファミドの毒性による脱落例が 34 例中 6 例 (17.6%) と多かった。

JSCT-MM12 では、シクロホスファミド 4g/m² と比べて毒性を軽減しつつも同等の採取効率が確認されている 3g/m² の低用量シクロホスファミドで幹細胞採取を実施した。毒性での脱落症例は認められなかったが、1 回目採取 CD34 陽性細胞数の中央値が 3.5×10⁶ 個/kg で、54 例中 8 例(14.8%)が 2 回目の採取を必要とした。

JSCT-MM12 においては JSCT-MM10 と比べて採取効率の低下が示唆されている。シクロホスファミド 1.5g/m² day8,9 に、ボルテゾミブ 1.3mg/m² を 1,4,8,11 日目に投与することで幹細胞採取率が向上することが報告されている^[50]ことから JSCT-MM14 では、幹細胞採取時にシクロホスファミド 1.5g/m² day8,9 およびボルテゾミブ 1.3mg/m² を 1,4,8,11 日目に投与した。現時点 (2017/12/12) では、41 例中 37 例が 1 回の幹細胞採取で、CD34+陽性細胞が 7.6 (1.2 - 62.0)×10⁶ 個/kg が採取可能である。本試験でも JSCT-MM14 と同様に幹細胞採取時にシクロホスファミド 1.5g/m² を day8,9、およびボルテゾミブ 1.3mg/m² を 1,4,8,11 日目に投与することとした。

14.4. 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

ボルテゾミブは複数の in vitro の報告にて、メルファラン等の細胞障害性薬剤との相乗効果が確認されており、DNA を修復する酵素である DNA-PKCs を切断、不活化することで、メルファラン等の細胞障害性薬剤の抗骨髄腫活性を増強すると報告されている^[10]。ボルテゾミブとメルファランの相乗効果は in vivo ^[11,12]でも確認されており、ボルテゾミブとメルファランの併用は、自家移植の効果を高める有望な前治療

レジメンである。加えて主な毒性に関しては、ボルテゾミブでは神経毒性、メルファランでは血液毒性であり重複しない。

IFM は、移植前治療のメルファランにボルテゾミブを併用することで、CR 率 32%、VGPR 以上が 70% となり、深い治療効果が得られたと発表した^[13]。治療スケジュールは、day-2 にメルファラン 200mg/m²、day0 に PBSC、day-6,-3,+1,+4 にボルテゾミブ 1.0mg/m² を投与した。毒性は許容可能なものであり、ボルテゾミブ特有の神経障害もほとんど見られなかった。

Lonial らは、ボルテゾミブをメルファラン大量療法の前に投与する群と、後に投与する群で比較した臨床試験を行った。この試験において CR 率は 11% と 30% で、ボルテゾミブをメルファランの後に投与すると、CR 率が向上することを報告した。なお、ボルテゾミブ投与量は 1.0mg/m²、1.3mg/m²、1.6mg/m² を検討し、1.6mg/m² までの安全性が確認されている^[14]。ボルテゾミブをメルファランの後に投与することで CR 率が高まった理由として、ボルテゾミブをメルファランの後に投与した群において、より多く細胞死が誘導されていたことが確認されている^[14]。この理由として、細胞障害性の抗癌剤投与の後にボルテゾミブを投与することで互いの耐性を解除している可能性が示唆されている^[10,11,12,15]。

Brian らは、day-4 にボルテゾミブ、day-2 にメルファラン 200mg/m²、day-1 にボルテゾミブ、day0 に PBSC を実施するスケジュールで第 I/II 相臨床試験を行った。ボルテゾミブ投与量は 1.0mg/m²、1.3mg/m²、1.6mg/m² であった。経過観察対象症例 16 例中 8 例で CR が得られ、高い奏効率が確認された^[16]。

以上のように、ボルテゾミブの投与法は各報告で異なっている。IFM はメルファラン大量療法の前 2 回と PBSC 後に 2 回の合計 4 回、Lonial らはメルファラン大量療法の前または後に 1 回、Rowley らはメルファラン大量療法の前後 1 回ずつ合計 2 回ボルテゾミブを投与している。また、ボルテゾミブの投与量については、1.0mg/m²、1.3mg/m²、1.6mg/m² で検討され、1.6mg/m² までの安全性が確認されている。

JSCT-MM12 においては day-4 にボルテゾミブ 1.3mg/m²、day-3、-2 にメルファラン 100mg/m²、day-1 にボルテゾミブ 1.3mg/m²、day0 に PBSC というスケジュールで行い、CR 以上が移植前は 24.1% (95%CI: 12.7%-35.5%)、移植後が 41.2% (95% CI: 27.7%-54.7%) であった。JSCT-MM10 においてはボルテゾミブ併用なしで day-3、-2 にメルファラン 100mg/m²、day0 に PBSC というスケジュールで行い、CR 以上が移植前は 11.8% (95% CI: 0.9%-22.6%)、移植後は 25.9% (95%CI: 9.4%-42.5%) であった。JSCT-MM10 と JSCT-MM12 の移植後の CR 以上の割合を比較した結果、割合の差は 15.3% (95%CI: -6.1%-36.6%) であり、MM12 と MM10 の CR の改善率に有意な差は認められなかった ($\chi^2=1.78$, $p=0.18$)

本試験では、JSCT-MM14 と同様にボルテゾミブ併用メルファラン大量療法の安全性を確保し、さらにボルテゾミブの治療効果を最大化するため、高い奏効率を報告した IFM の方法^[13]を参考に、メルファラン大量療法の前後 2 回ずつ (day-4,-1,+3,+6) 合計 4 回ボルテゾミブを投与する。なお、ボルテゾミブ投与量は、日本人において安全性が確認されている 1.3mg/m² とする。

14.5. 地固め療法(KRD 療法)

再発または難治性の多発性骨髄腫に対しては 28 日毎にレナリドミド 25 mg を 1-21 日に投与、カルフィルゾミブ 20/27 mg/m² を 1, 2, 8, 9, 15, 16 日に静脈内投与(1 サイクル目の 1, 2 日目は 20 mg/m²、それ以降は 27 mg/m²)、デキサメタゾン 40 mg を 1, 8, 15, 22 日に投与する KRD 療法と RD 療法を比較した ASPIRE 試験が報告された^[17]。移植後の地固め療法に KRD 療法を行った報告として Multiple Myeloma Research Consortium が寛解導入療法及び地固め療法として KRD 療法の有効性について検討している^[18]。地固め療法では 28 日毎にレナリドミド 25 mg (もしくは寛解導入療法時の Last Tolerated Dose) を 1-21 日に投与、カルフィルゾミブ 20/36 mg/m² (もしくは寛解導入療法時の Last Tolerated Dose) を 1, 2, 8, 9, 15, 16 日に静脈内投与(1 サイクル目の 1, 2 日目は 20 mg/m²、それ以降は 36 mg/m²)、デキサメタゾン 20 mg (もしくは寛解導入療法時の Last Tolerated Dose) を 1, 8, 15, 22 日に投与している。自家移植後の 4 コースの KRD 療法による地固め療法により、完全奏効率 (CR+sCR) は 24% から 75% に向上した。自家移植後の地固め療法としての KRD 療法を実施した試験においては一連の治療において 5 % 以上の頻度で発現した Grade 3 以上の有害事象として血小板減少症(11.3 %)、白血球減少症(9.7 %)、リンパ球減少症(25.8 %)、貧血(6.5 %)、高血糖症(6.5 %)、血栓塞栓症(8.1 %)であった。一方、新たに診断された多発性骨髄腫に対する KRD 療法としてカルフィルゾミブの用量を検討した第 1/2 相試験において、カルフィルゾミブ 20/27 mg/m² の全奏効率は 100 %、VGPR 以上の奏効率は 100 % であり、カルフィルゾミブ 20/36 mg/m² の全奏効率は 97 %、VGPR 以上の奏効率は 72 % であった^[19]

JSCT-MM12 プロトコールにおいては、VRD 療法の毒性を懸念し VTD 療法による地固め療法 2 コースを実施したが、JSCT-MM14 プロトコールでは、ボルテゾミブの皮下注射の投与が追加承認に伴い、毒性軽減が得られることから、VRD 療法による地固め療法 2 コースを実施した。JSCT-MM16 プロトコールでは、さらに次世代のプロテアソーム阻害剤であるカルフィルゾミブを用いた KRD 療法による地固め療法 4 コースを行い、その有効性と安全性を評価することとした。

14.6. MRD 測定の意義

自家末梢血幹細胞移植後に CR を達成することが全生存期間を延長する報告^[20]や、CR よりさらに高いレベルの奏効として、stringent CR や分子学的寛解(molecular remission)という概念も報告されている^[21,22]。近年、多発性骨髄腫の自家造血幹細胞移植後の分子学的微小残存病変(minimal residual disease:MRD)検出に、症例特異的 IgH-PCR 検査が用いられており、地固め療法後の分子学的寛解により、著明な無増悪生存期間の延長が報告されている。

GIMEMA が寛解導入療法および地固め療法として、VTD 療法とサリドマイド+デキサメサゾン(TD)療法の有効性について報告している^[5]。この試験の付随研究として、Terragna らはタンDEM自家末梢血幹細胞移植後に nCR 以上であった症例 67 例の MRD を測定し、VTD 療法および TD 療法による分子学的寛解率について検討している^[23]。分子学的寛解率は VTD 群で移植後 43%から地固め療法後 67%、TD 群で移植後 37.5%から地固め療法後 52%に向上した。また、地固め療法による残存腫瘍の減少量を測定したところ、中央値で VTD 群が 5 log、TD 群が 1log であり、VTD 地固め療法は有意に腫瘍量を減少させた。同様の報告として、Ladetto らは自家造血幹細胞移植後に VGPR 以上であった症例に対し、1 ヶ月毎の VTD 地固め療法 4 コースを実施した^[22]。ボルテゾミブは 1.6mg/m² を day1,4,8,11 投与、サリドマイドは 50-200mg を連日投与した。4 コースの VTD 地固め療法により、CR 率は 15%から 49%に向上し、分子学的寛解は 3%から 18%に向上した。フォローアップ期間中央値 42 ヶ月における無増悪生存期間は、PCR-positive、PCR-negative でそれぞれ 57%、100%であった(P<0.001)。

このように、新規薬剤により CR が得られる症例が増えている。一方で、より深い奏効が得られた場合の治療効果と生存期間に関する評価が必要とされている。そこで、本試験では症例特異的 IgH-PCR 検査により、10⁻⁵ 個レベルの高い測定感度による MRD の検出を行うことで、分子学的寛解を達成する意義について検討する^[24]。

14.7. 臨床仮説と登録症例数設定根拠

本試験は、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+シクロホスファミドによる自己末梢血幹細胞動員後に、ボルテゾミブ+メルファラン大量療法による自家末梢血幹細胞移植実施後に、レナリドミド+カルフィルゾミブ+デキサメタゾンによる地固め療法およびレナリドミド維持療法を実施することにより、新規薬剤を部分的に使用した従来の自家造血幹細胞移植の有効性を上回ることを目標としている。

Cavo らの VTD 寛解導入療法+大量メルファランによる 2 回の自家造血幹細胞移植+VTD 地固め療法後の完全奏効率(CR)は、49%であった^[5]。Palumbo らの報告^[25]によると、PAD による寛解導入療法+大量メルファランによる自家造血幹細胞移植後にレナリドミドを用いた地固め療法・維持療法を実施した場合の完全奏効率(CR)は 40%であった。Roussel らは寛解導入療法および地固め療法にボルテゾミブ+レナリドマイド+デキサメサゾン療法を用い、その後レナリドミド維持療法を行った自家造血幹細胞移植について報告しており、地固め療法後の完全奏効率(CR)は 48%であった^[7]。また先行研究 JSCT-MM10 の BD 療法 2~4 コース+自家末梢血幹細胞移植+Ld 療法 2 コースでの完全奏効割合(CR)は 47%であった。先行研究 JSCT-MM12 の VCD 療法 3 コース(ボルテゾミブ静注投与が第 1 コース:twice weekly、第 2・3 コース:once weekly)+自家末梢血幹細胞移植+VTD 療法 2 コースでの CR は 52%であった。これらの報告と先行研究の結果から、寛解導入療法+自家末梢血移植+地固め療法後の完全奏効率(CR)は 40%~52%に分布していることから、本試験の閾値奏効割合を 46%とした。

先行研究 JSCT-MM14 の scVCD 療法 4 コース+自家末梢血幹細胞移植+scVRD 療法 2 コースでの期待奏効割合(CR)である 55%を、本試験では上回ると仮定し本試験の期待奏効割合は 58%とした。

期待奏効割合を 58%、閾値奏効割合を 46%、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力 80%とし、正規近似による二項検定に基づいて本試験の必要症例数を計算すると 106 例となる。ここで登録後の脱落率を 20%と見積り、目標登録症例を 133 例とする。

15. 参考文献

1. Harousseau, J.L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial.* J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4621-9.
2. Reeder, C.B., et al., *Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma.* Blood, 2010. **115**(16): p. 3416-7.
3. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(24): p. 2946-55.
4. Richardson, P.G., et al., *Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Blood, 2010. **116**(5): p. 679-86.
5. Cavo, M., et al., *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.* Lancet, 2010. **376**(9758): p. 2075-85.
6. Moreau, P., et al., *VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial.* Blood, 2016. **127**(21): p. 2569-74.
7. Roussel, M., et al., *Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome.* J Clin Oncol, 2014. **32**(25): p. 2712-7.
8. Brinchen, S., et al., *Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients.* Blood, 2010. **116**(23): p. 4745-53.
9. Takashima, S., et al., *Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as a consolidation therapy after autologous stem cell transplantation for symptomatic multiple myeloma in Japanese patients.* Int J Hematol, 2014. **100**(2): p. 159-64.
10. Mitsiades, N., et al., *The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications.* Blood, 2003. **101**(6): p. 2377-80.
11. Berenson, J.R., et al., *Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 937-44.
73. San Miguel, J.F., et al., *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.* N Engl J Med, 2008. **359**(9): p. 906-17.
13. Roussel, M., et al., *Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM).* Blood, 2010. **115**(1): p. 32-7.
14. Lonial, S., et al., *A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study.* Clin Cancer Res, 2010. **16**(20): p. 5079-86.
15. Ma, M.H., et al., *The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(3): p. 1136-44.
16. Biran, N., et al., *A Phase I/II Study of Escalating Doses of Bortezomib in Conjunction with High Dose Melphalan, as a Conditioning Regimen for Salvage Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Multiple Myeloma.* Biol Blood Marrow Transplant, 2016.
17. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.* N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 142-52.
18. Todd M. Zimmerman, et al., *Phase II MMRC trial of extended treatment with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (DEX) plus autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM).* J Clin Oncol 2015. **33**: p. (suppl; abstr 8510).
19. Jakubowiak, A.J., et al., *A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma.* Blood, 2012. **120**(9): p. 1801-9.
20. Martinez-Lopez, J., et al., *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation.* Blood, 2011. **118**(3): p. 529-34.
21. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
22. Ladetto, M., et al., *Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma.* J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2077-84.
23. Ferrero, S., et al., *Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT: MRD kinetics' impact on survival.* Leukemia, 2015. **29**(3): p. 689-95.
24. van Dongen, J.J., et al., *Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936.* Leukemia, 2003. **17**(12): p. 2257-317.
25. Palumbo, A., et al., *Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients.* J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 800-7.

16 試験実施予定施設

施設名	科名	責任医師
札幌医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	池田 博
北海道大学病院	血液内科	岡田 耕平
市立札幌病院	血液内科	山本 聡
札幌北楡病院	血液内科	太田 秀一
市立函館病院	血液内科	堤 豊
市立旭川病院	血液内科	柿木 康孝
秋田大学医学部附属病院	輸血部・血液内科	藤島 直仁
宮城県立がんセンター	血液内科	佐々木 治郎
山形県立中央病院	血液内科	大本 英次郎
福島県立医科大学附属病院	血液内科	池添 隆之
新潟大学医歯学総合病院	血液内科	瀧澤 淳
群馬大学医学部附属病院	血液内科	半田 寛
渋川医療センター	血液内科	松本 守生
獨協医科大学病院	血液・腫瘍内科	三谷 絹子
東京女子医科大学病院	血液内科	田中 淳司
日本赤十字社医療センター	血液内科	石田 禎夫
横浜市立市民病院	血液内科	仲里 朝周
埼玉医科大学総合医療センター	血液内科	渡部 玲子
大阪大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	柴山 浩彦
近畿大学医学部附属病院	血液・膠原病内科	松村 到
近江八幡市立総合医療センター	内科	高橋 良一
京都第二赤十字病院	血液内科	魚嶋 伸彦
京都府立医科大学附属病院	血液・腫瘍内科	黒田 純也
京都鞍馬医療センター	内科	淵田 真一
京都第一赤十字病院	血液内科	内山 人二
恵寿金沢病院	内科	村田 了一
金沢大学附属病院	血液呼吸器内科	高松 博幸
富山県立中央病院	血液内科	吉田 晶代
富山大学附属病院	第三内科	和田 暁法
滋賀医科大学附属病院	輸血部	南口 仁志
神戸市立医療センター中央市民病院	血液内科	小野 祐一郎
JCHO 神戸中央病院	内科	足立 陽子
兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹
広島大学原爆放射線医科学研究所	血液・腫瘍内科	川瀬 孝和
山口大学医学部附属病院	第三内科	田中 芳紀
中国中央病院	血液内科	木口 亨
島根大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科	鈴宮 淳司
米子医療センター	血液腫瘍科	但馬 史人
岡山労災病院	内科	矢野 朋文
岡山医療センター	血液内科	角南 一貴
香川大学医学部附属病院	血液・免疫・呼吸器内科	今滝 修
徳島県立中央病院	血液内科	尾崎 修治
高知大学医学部附属病院	血液・呼吸器内科	砥谷 和人
松山赤十字病院	内科	藤崎 智明
愛媛県立中央病院	血液内科	名和 由一郎
原三信病院	血液内科	上村 智彦
福岡赤十字病院	血液腫瘍内科	谷本 一樹
九州がんセンター	血液内科	末廣 陽子
九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
千早病院	内科	原田 直樹
浜の町病院	血液内科	衛藤 徹也
福岡大学病院	腫瘍・血液・感染症内科	高松 泰
九州医療センター	血液内科	高瀬 謙
産業医科大学病院	血液内科	塚田 順一
久留米大学病院	血液・腫瘍内科	長藤 宏司
雪の聖母会聖マリア病院	血液内科	今村 豊
熊本医療センター	血液内科	日高 道弘
大分県立病院	血液内科	大塚 英一
鹿児島大学病院	血液膠原病内科	吉満 誠

FAX : 0800-800-4855

又は FAX:03-6225-2026

JSCT 研究会 事務局 行

未治療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(JSCT MM16)
多施設共同臨床試験

JSCT-MM16 多施設共同臨床試験への参加確認書

JSCT-MM16 多施設共同臨床試験に

参加する。

ご参加いただけるご施設には実施計画書等資料を送付いたします。
送付先の施設責任医師の氏名をご指示ください。

施設名 : _____

責任医師 : _____

e-mail : _____ @ _____

TEL : _____

FAX : _____

症例登録通知・検体回収連絡・調査票等をお送りいたしますので、
臨床現場に近い FAX 番号をご記入ください。

ご参加いただけるご施設の、M 蛋白免疫固定法の実施状況

- 保険診療として実施できない、JSCT 研究会の研究費で実施する
- 院内測定で保険診療として実施できる
- 外部委託で保険診療として実施できる

FAX 送付者

氏名 : _____