

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation(JSCT)

特定臨床研究

未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と  
自家移植を組み合わせたシーケンス治療を固定期間で行う  
有効性・安全性を検証する多施設共同第II相試験

-JSCT EMM21-

多施設共同研究研究計画概要書

研究総括者	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	赤司 浩一
研究代表医師	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	菊繁 吉謙
研究事務局	福岡赤十字病院 血液・腫瘍内科	谷本 一樹

2021年8月6日 第1版

### 1. 研究課題名

未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行う有効性・安全性を検証する多施設共同第II相試験 -JSCT EMM21-

### 2. 目的

<主要目的>

未治療の高齢者多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行い無増悪生存割合を検証する。

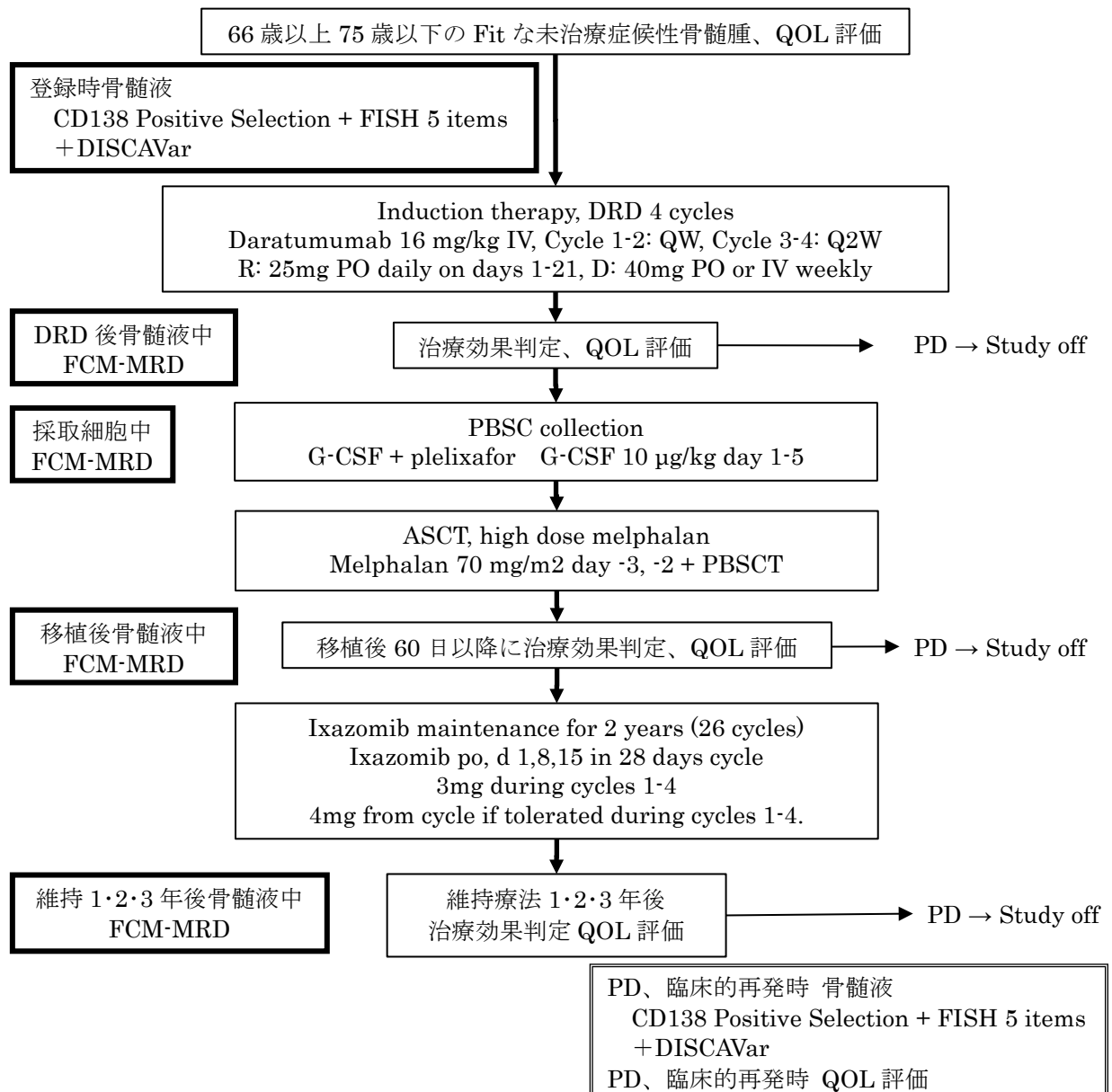
<副次目的>

治療全体での奏功割合、安全性、QOL 評価  
イキサゾミブ維持療法後の無増悪生存割合、  
イキサゾミブ維持療法前後の奏功割合

<探索的目的>

初発時、再発時の遺伝子変異の評価  
バイオマーカーの評価

### 3. シェーマ



#### 4. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ研究参加について、自由意思によって自らが文書で同意した患者を対象とする。

##### 4.1. 選択基準

- 1) 登録時の年齢が 66 歳以上 75 歳以下で、fit の患者。
- 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) $\geq 100$  (Li)
    - ・MRI で 5mm 以上の巣状病変が 2 箇所以上 (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  $1\text{g/dL}$  以上
  - ・尿中 M 蛋白が 24 時間蓄尿で  $200\text{mg}$  以上
  - ・血清中遊離軽鎖濃度比が異常で遊離軽鎖濃度が  $100\text{mg/L}$  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  $8.0\text{g/dL}$  以上
  - ・血小板数が  $75,000/\text{mm}^3$  以上  
(血球減少の原因が骨髄腫によるもの場合はその限りではない)
  - ・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  $30\text{mL/min}$  以上(Cockcroft & Ganld の式等からの Ccr 予測値でも可)(骨髄腫による腎障害の場合はその限りでない。)
  - ・左室駆出率(LVEF)が 50%以上
  - ・酸素吸入なしの条件下で  $\text{SpO}_2$  が 93%以上
- 5) 一般状態が良好(ECOG Performance Status; PS が 0~2)である症例。  
(ECOG Performance Status は全身状態の指標であり、局所症状で活動が制限されている場合は臨床的に判断する。よって骨髄腫による溶骨性病変による PS 悪化のみで判定しない。)
- 6) 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)で研究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、研究期間中適切な方法による避妊に合意している。
- 7) 告知を受けている患者で、担当医師から本研究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、自由意思により本研究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) アミロイドーシスによる症状がありアミロイド沈着が組織学的に証明された症例
- 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  $30\text{mg/日}$  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-PCR 陽性(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) 妊婦および研究期間中に妊娠する可能性がある、または授乳中の症例。
- 11) 症例登録以前に、SARS-CoV2 検査(スワブ PCR、唾液 PCR、またはこれに準ずる検査)で陽性であることが判明した場合、症状が消失していない症例、陽性判定後 30 日以内の症例は除外する。日本血液学会による「新型コロナウイルス感染症蔓延下における血液診療について(第 1.1 版 2021 年 3 月 16 日)」では、COVID-19 に罹患した造血器腫瘍患者のける呼吸器検体からのウイルス検出期間の中央値は 29 日としており、化学療法等の治療導入等を契機とした再活性化のリスクにも言及して、COVID-19 既往患者に化学療法を施行する場合、他の疾患患者より慎重な対応が必要としている。
- 12) その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例。

## 5. 研究治療計画

### 5.1. ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用寛解導入療法 (DRD 療法)

4 週 1 コースとして 4 コース実施する。外来治療への移行は許容するが、第 1 コースダラツムマブ初回投与時は必ず入院施行とする。ダラツムマブは、点滴注射(IV)製剤、遺伝子組み換えヒト PH20 ヒアルロニダーゼ(rHuPH20)配合皮下注射(SC)製剤のいずれも選択可とする。ダラツムマブ IV 製剤の場合、ダラツムマブのインフュージョンレアクション軽減目的に 1 コース目のみ day+1 16mg/kg を day+1, day+2 8mg/kg に分割投与することを許容する。ダラツムマブ SC 製剤を用いる場合は、1 回 1800mg(15mL)を-3~5 分かけて腹部皮下に投与する。

#### DRD 1-2 コース

Dara IV 16mg/kg or Dara SC 1800mg/body day1,8,15,22 +  
Len 25mg/body day1-21 + Dex 40mg/body day1,8,15,22

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	22	..	28
ダラツムマブ IV	16 mg/kg	iv	↓		↓		↓			↓		
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40 mg/body	po/iv	↓		↓		↓			↓		

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	22	..	28
ダラツムマブ SC	1800mg/body	sc	↓		↓		↓			↓		
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40 mg/body	po/iv	↓		↓		↓			↓		

#### DRD 療法 3,4 コース

Dara IV 16mg/kg or Dara SC 1800mg/body day1,15 +  
Len 25mg/body day1-21 + Dex 40mg/body day1,8,15,22

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	22	..	28
ダラツムマブ IV	16 mg/kg	iv	↓				↓					
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40 mg/body	po/iv	↓		↓		↓			↓		

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	22	..	28
ダラツムマブ SC	1800 mg/kg	sc	↓				↓					
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40 mg/body	po/iv	↓		↓		↓			↓		

### 5.2. 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  $2 \times 10^6$  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。

G-CSF 10 $\mu$ g/kg day1-5 + plerixafor 0.24mg/kg day4 + PBSCH							
薬剤名	投与量	経路	1	2	3	4	5 (6)
G-CSF	10 $\mu$ g/kg	sc	↓	↓	↓	↓	(↓)
プレリキサホル	0.24 mg/kg	sc				↓	(↓)
PBSCH							▼ (▼)
CD34 陽性細胞数測定						↓	

### 5.3. 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)

Mel 70mg/m <sup>2</sup> day-3,-2 + PBSCT day0											
薬剤名	投与量	経路	-4	-3	-2	-1	0	..	3	..	6
メルファラン	70 mg/m <sup>2</sup>	div		↓	↓						
PBSCT							▼				

### 5.4. イキサゾミブ維持療法

4 週 1 コースとして 2 年間 (26 サイクル) 実施する。

1-4 コース目はイキサゾミブ 3mg から開始。

忍容性がある症例は、5 コース目以降 4mg に増量する。

イキサゾミブ維持療法 1-4 コース目

Izazomib 3mg/body day1,8,15

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15
イキサゾミブ	3mg/body	po	↓		↓		↓

イキサゾミブ維持療法 5-26 コース目

Izazomib 4mg/body day1,8,15 if tolerated during cycles 1-4.

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15
イキサゾミブ	4mg/body	po	↓		↓		↓

### 6. CD138 Positive Selection + FISH 5 items 検索

症例登録終了、初発時の骨髓液より LSI メディエンス(以下、LSI)が形質細胞分離後、①17p 欠失 (p53)、②t(4;14) IgH/FGFR3、③t(14;16) IgH/MAF、④1q21 増幅 CKS1B、⑤t(11;14) IgH/CCND1 の FISH 検査を実施する。初診時骨髓穿刺を施行する際に骨髓クロットを作成しておき、初発時の骨髓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、研究期間中 (維持療法後 3 年以内) の増悪、臨床的再発例に関しても上記と同様の FISH 検査を行う。

### 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、維持療法開始 1 年後、2 年後、3 年後の効果判定時の骨髓液中の MRD 測定を施行する。FCM-MRD 測定は、エスアールエル(以下、SRL)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髓腫・微小残存病変検査(MCF-MRD)”で実施する。

### 8. QOL 評価

症例登録時、自家末梢血幹細胞採取時、維持療法開始時、維持療法開始 1 年後、2 年後、3 年後に QOL 評価を行う。

## 9. ゲノム解析

症例登録時、及び研究期間中(維持療法後3年以内)の増悪、再発例の骨髄液を用いて、遺伝子変異などのゲノム解析(DISCAVar 解析)、バイオマーカー解析を九州大学病院 遺伝子・細胞療法部で実施する。

## 10. 研究のデザイン

多施設共同単群試験

## 11. 主要評価項目

2年無増悪生存割合(PFS)

## 12. 副次評価項目

- 1) 寛解導入療法後の奏効割合
- 2) 自家末梢血幹細胞移植後の奏効割合
- 3) 維持療法開始1年、2年、3年後の奏効割合
- 4) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、維持療法開始1年、2年、3年後の全生存割合
- 5) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、維持療法開始1年後、2年後、3年後の QOL
- 6) 有害事象発生頻度
- 7) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、維持療法開始1年後、2年後、3年後の FCM-MRD negative の割合
- 8) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、維持療法開始1年後、2年後、3年後の immunophenotypic CR の割合
- 9) イキサゾミブ維持療法開始1年、2年、3年後の無増悪生存割合
- 10) イキサゾミブ維持療法開始1年、2年、3年後の全生存割合
- 11) 寛解導入療法後、自家末梢血幹細胞移植後、1年後、2年後、3年後の非腫瘍性免疫グロブリン量の推移
- 12) 自家末梢血幹細胞採取完遂率、採取量、採取日数
- 13) 自家末梢血幹細胞採取日の末梢血 CD34 陽性細胞数
- 14) 自家末梢血幹細胞採取産物の FCM-MRD、PFS、奏功との関連
- 15) 研究治療完遂割合
- 16) 初発時、増悪時、再発時のゲノム異常検索 (DISCAVar パネル) の評価
- 17) 寛解導入療法中の有害事象による中止・脱落率
- 18) 簡易的な frailty スコアリングと IMWG の frailty スコアリングの比較

## 13. 探索的評価項目

- 1) 初発時、再発時の遺伝子変異の評価
- 2) バイオマーカーの評価  
効果・治療抵抗性・安全性に関連する遺伝子発現・タンパク質・DNA 解析

## 14. 目標登録数

目標登録数：75例

## 15. 研究期間

研究期間：7年間(jRCT 公表日～2028年11月30日)  
登録期間：3年間(jRCT 公表日～2024年11月30日)  
追跡期間：3年間(2024年12月1日～2027年11月30日)

## 16. 問い合わせ先

研究事務局: 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

登録・データセンター:JSCT-EMM21 データセンター

〒186-0004 国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北  
TEL:042-505-4691 FAX:0800-800-4855・042-505-4692  
e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

17. 研究費用

本研究は、武田薬品株式会社より「医師主導臨床研究に関する契約」に基づき九州大学病院が資金提供を受けて研究者のグループである、JSCT が主体となって実施する。

18. 研究組織

18.1. 研究総括者

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一

18.2. 研究代表医師

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

18.3. 研究事務局

福岡赤十字病院 血液・腫瘍内科 谷本 一樹

18.4. 研究計画書作成委員

愛育病院 血液病センター	泉山 康
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
災害医療センター 血液内科	竹迫 直樹
京都府立医科大学 血液内科	黒田 純也
済生会中津病院 血液内科	荒木 拓
兵庫県立がんセンター 血液内科	村山 徹
金沢大学附属病院 血液呼吸器内科	高松 博幸
広島赤十字原爆病院 血液内科	板垣 充弘
岡山医療センター 血液内科	角南 一貴
原三信病院 血液内科	上村 智彦
久留米大学病院 血液・腫瘍内科	長藤 宏司
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	森 康雄

18.5. 研究・開発計画支援担当責任者

金沢大学医薬保健研究域医学系 血液内科学 宮本 敏浩

FAX : 0800-800-4855

JSCT 研究会 事務局 行

未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と  
自家移植を組み合わせたシーケンス治療を固定期間で行う  
有効性・安全性を検証する多施設共同第 II 相試験

**-JSCT EMM21-**

JSCT EMM21 多施設共同臨床試験への参加申込書

JSCT EMM21 多施設共同臨床試験に参加いたします。

施設名 ( \_\_\_\_\_ )

研究責任医師名 ( \_\_\_\_\_ )

連絡先 (TEL : \_\_\_\_\_、FAX : \_\_\_\_\_)

e-mail ( \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_ )

**提出者**

提出者が上記の研究責任医師の場合は記入不要です。

氏名 : \_\_\_\_\_

e-mail ( \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_ )