

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

未治療症候性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相臨床研究

- JSCT MM12 -

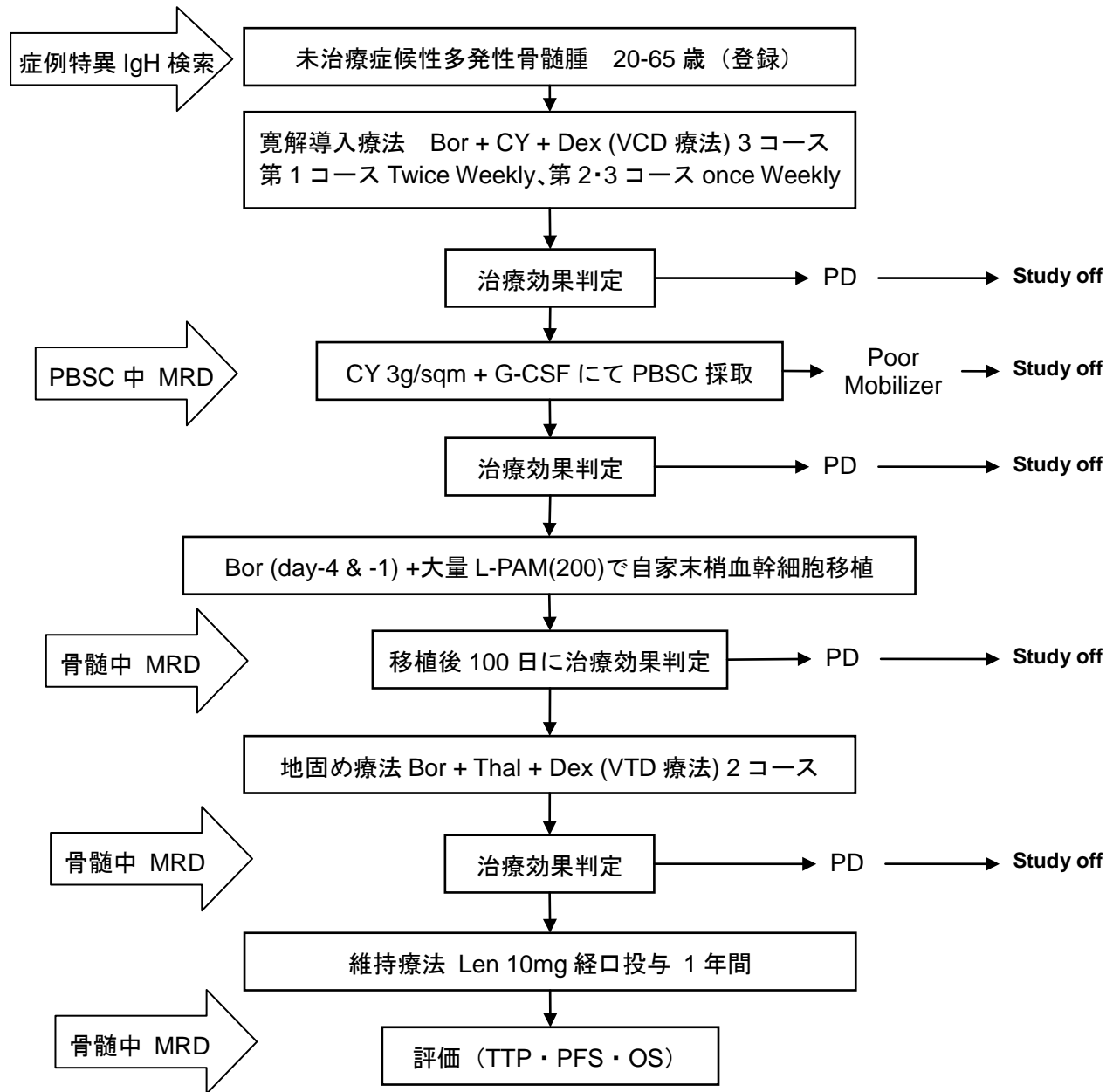
多施設共同研究実施計画書概要

研究代表者 九州大学医学部 病態修復内科 赤司 浩一

研究責任者 国立病院機構 岡山医療センター 血液内科 角南 一貴

2012年1月24日 第1版

1. シェーマ



2. 目的

未治療症候性多発性骨髄腫に対し、シクロホスファミド+デキサメサゾン併用ボルテゾミブ投与による寛解導入療法に次いで、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、100 日以降にサリドマイド+デキサメサゾン併用ボルテゾミブ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る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、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、自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法後および維持療法後の完全奏効症例に対して症例特異的 IgH-PCR 検査による分子学的微小残存病変(MRD)の検出を行いその有用性を評価する。

3. 対象症例（登録時適格基準）

3.1. 選択基準

- 1) IMWG の診断基準を満たす症候性多発性骨髄腫の症例。
- 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）である症例。
（なお、溶骨性病変による PS 悪化はその限りでない。）
- 4) 本研究登録時の年齢は 20 歳以上 65 歳以下とする。
- 5) 主要臓器の機能が保たれている症例。
- 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意思がある。男性患者の場合は、研究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。

3.2. 除外基準

- 1) 非分泌型の骨髄腫、形質細胞性白血病。
- 2) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性の患者
- 3) 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。
- 4) 活動性で進行期の重複癌（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）。
- 5) 統合失調症などの重症な精神障害のある患者。
- 6) 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。
- 7) 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
- 8) 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）。
- 9) その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例。

4. プロトコール治療計画

4.1. ボルテゾミブ（Twice Weekly）、シクロホスファミド、デキサメサゾン療法（VCD 療法） （VCD 療法 第 1 コース）

薬剤名	投与量	経路	1	4	8	11	15	...	21
ボルテゾミブ	1.3mg/m ²	iv	↓	↓	↓	↓			
シクロホスファミド	500mg/m ²	iv	↓		↓				
デキサメサゾン	40 mg/body	po	↓	↓	↓	↓			

以上 21 日を 1 コースとして、第 1 コースを入院で実施する。

4.2. ボルテゾミブ（Once Weekly）、シクロホスファミド、デキサメサゾン療法（VCD 療法） （VCD 療法 第 2・3 コース）

薬剤名	投与量	経路	1	8	15	22	...	35
ボルテゾミブ	1.3mg/m ²	iv	↓	↓	↓	↓		
シクロホスファミド	300mg/m ²	iv	↓	↓	↓	↓		
デキサメサゾン	40 mg/body	po	↓	↓	↓	↓		

以上 35 日を 1 コースとして、第 2・3 コースは外来で実施する。

4.3 シクロホスファミド（CPA）大量療法+自家末梢血幹細胞採取（大量 CY+PBSC 採取）

4.3.1. シクロホスファミド（CPA）大量療法

薬剤名	投与量	経路	1	2
シクロホスファミド（エンドキサン）	1.5g/m ²	3時間 div	↓	↓

CD34 陽性細胞数は、目標採取細胞数を 1×10⁶ 個/kg 以上とする。

4.3.2. 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（フィルグラステム）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。

4.4. ボルテゾミブ併用メルファラン（L-PAM）大量療法による移植前治療と自家末梢血幹細胞移植（Bor+大量 L-PAM+PBSC）

薬剤名	投与量	経路	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3
ボルテゾミブ	1.3mg/ m ²	iv	↓			↓				
メルファラン(L-PAM)	100mg/m ²	div		↓	↓					
PBSC							↓			

4.5. ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメサゾン併用地固め療法（VTD 地固め療法）

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	22	..	35
ボルテゾミブ	1.3mg/ m ²	iv	↓		↓		↓		↓		
サリドマイド	100mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
デキサメサゾン	40mg/body	po	↓		↓		↓		↓		

以上 35 日を 1 コースとして必ず 2 コース実施する。

4.6. レナリドミド維持療法

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	→

レナリドミド 10mg/body×21 日間 1 コース 28 日間

以上 28 日を 1 コースとして 1 年間実施する。

5. 目標症例数と登録期間

目標症例数：56 例

症例登録期間：2 年間（平成 24 年 3 月 1 日～平成 26 年 2 月 28 日）

6. 主要評価項目

地固め療法後の完全奏効率（CR）

7. 副次評価項目

- 1) 寛解導入療法後の完全奏効率（CR,sCR）
- 2) 自家末梢血幹細胞移植 100 日後の完全奏効率（CR,sCR）
- 3) 地固め療法後の完全奏効率（sCR）
- 4) 維持療法終了後の完全奏効率（CR,sCR）
- 5) 2 年無増悪生存期間(2-yr PFS)
- 6) 2 年生存率(2-yr OS)
- 7) 無増悪期間(Time to Progression : TTP)
- 8) 有害事象発生頻度
- 9) 自家末梢血幹細胞移植後、地固め療法後および維持療法後の分子学的寛解率（mCR）
- 10) 採取幹細胞中の分子学的微小残存病変(MRD)

8. 研究組織

8.1. 研究代表者

九州大学医学部 病態修復内科学 赤司 浩一

8.2. 研究責任者

国立病院機構 岡山医療センター 血液内科 角南 一貴

8.3. プロトコール作成委員

秋田大学医学部附属病院 輸血部 藤島 直仁
国立病院機構 西群馬病院 血液内科 松本 守生
金沢大学医学部附属病院 血液呼吸器内科 高松 博幸
社会保険京都病院 血液内科 淵田 真一
兵庫県立がんセンター 血液内科 村山 徹
九州大学病院 血液・腫瘍内科 宮本 敏浩
福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科 高松 泰

8.4. 生物統計担当

久留米大学バイオ統計センター 米本 孝二

8.5. 効果安全性評価委員

君津総合病院 血液・腫瘍内科 高木 敏之
岡山大学病院 血液・腫瘍内科 前田 嘉信
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 福田 隆浩

8.6. 研究事務局

国立病院機構 岡山医療センター 血液内科 角南 一貴

8.7. データセンター

JSCT-MM12 データセンター

8.8. 研究支援組織

財団法人 地域医学研究基金 (Research Foundation for Community Medicine)

8.9 研究実施予定施設

札幌医科大学附属病院	第一内科
札幌医科大学附属病院	第四内科
市立旭川病院	血液内科
市立函館病院	血液内科
秋田大学医学部附属病院	第三内科
山形県立中央病院	血液内科
北福島医療センター	血液内科
群馬大学医学部附属病院	血液内科
国立病院機構 西群馬病院	血液内科
日本医科大学附属病院	血液内科
横浜市立市民病院	血液内科
亀田総合病院	血液腫瘍内科
西尾市民病院	血液内科
岐阜大学医学部附属病院	血液・感染症内科
岐阜市民病院	血液内科
伊勢赤十字病院	血液・感染症内科

济生会中津病院	血液内科
松下記念病院	血液内科
近畿大学医学部	血液・膠原病内科
近江八幡市立総合医療センター	内科
社会保険京都病院	血液内科
石川県立中央病院	血液免疫内科
金沢大学医学部附属病院	血液呼吸器内科
富山県立中央病院	血液内科
神戸大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科
社会保険神戸中央病院	内科
兵庫県立がんセンター	血液内科
姫路赤十字病院	血液腫瘍内科
広島大学 原爆放射線医科学研究所	血液・腫瘍内科
呉医療センター・中国がんセンター	血液・腫瘍内科
広島西医療センター	内科
山口大学医学部附属病院	第3内科
公立学校共済組合 中国中央病院	血液内科
島根大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科
岡山市立市民病院	内科
国立病院機構 岡山医療センター	血液内科
川崎医科大学附属病院	血液内科
徳島県立中央病院	内科
高知医療センター	血液・輸血科
高知大学医学部附属病院	血液内科
愛媛県立中央病院	血液内科
原三信病院	血液内科
国立病院機構 九州がんセンター	血液内科
九州大学病院	血液・腫瘍内科
浜の町病院	血液・腫瘍センター
福岡大学病院	腫瘍・血液・感染症内科
国立病院機構 九州医療センター	血液内科
九州厚生年金病院	内科
久留米大学病院	血液・腫瘍内科
佐賀県立病院好生館	内科
国立病院機構 熊本医療センター	血液内科

2012年4月10日時点