

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

未治療多発性骨髄腫に対する治療強度高めた  
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 MM14 -

多施設共同研究実施計画概要書

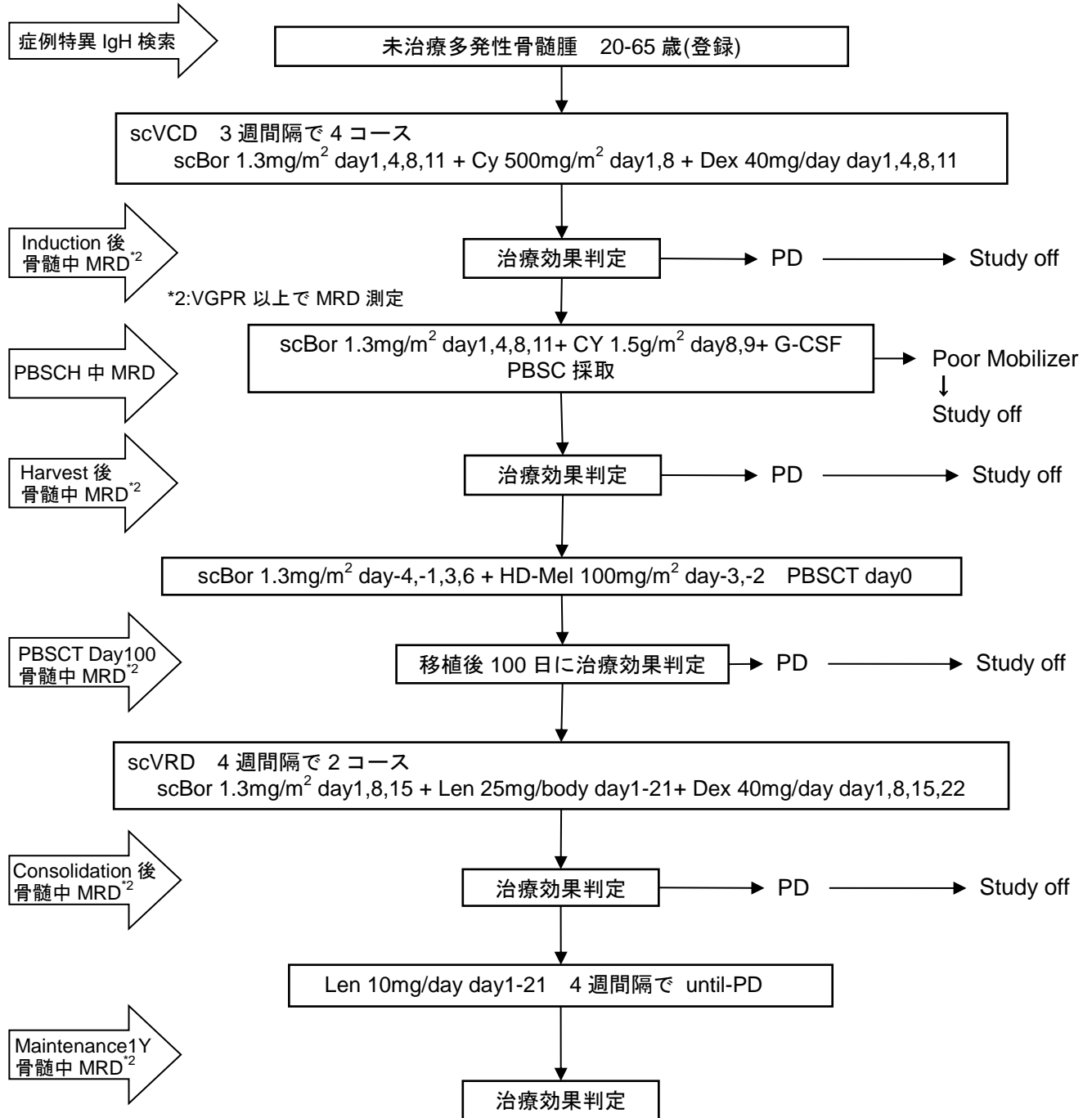
研究代表者 九州大学医学部 病態修復内科 赤司 浩一

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

2015年3月2日 第1版  
2015年3月6日 第2版

# 概要

## 1. シェーマ



主要評価項目：Consolidation 後の完全奏効割合(CR 以上)

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

Molecular CR 割合、採取幹細胞中 MRD 等

## 2. 目的

### 2.1. 本研究の目的

未治療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+ボルテゾミブ投与による寛解導入療法(scVCD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、100日以降にレナリドミド+デキサメサゾン+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。

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年後の完全奏効症例に対して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。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。

### 2.2. 先行研究とJSCT-MM14

2010年11月より2011年10月までに22施設から41症例が登録されたJSCT-MM10プロトコールでは、大量デキサメサゾン寛解導入療法非奏効の症候性多発性骨髄腫症例を対象として、ボルテゾミブ+デキサメサゾンによる再寛解導入療法に次ぐ自家末梢血幹細胞移植実施後100日以降のレナリドミドによる地固め・維持療法の有効性と安全性を検討した。

2012年3月より2013年1月までに24施設から64症例が登録されたJSCT-MM12プロトコールでは、多発性骨髄腫の初回治療および他の抗悪性腫瘍薬との併用に関するボルテゾミブの適応拡大に伴い、JSCT-MM10プロトコールを基盤としながら、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した。

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、JSCT-MM12プロトコールを基盤としながら、新規薬剤を用いる寛解導入療法、移植前治療、地固め療法をさらに強化し、その有効性と安全性を検討することとした。

## 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(2014年改訂)を満たす多発性骨髄腫で20~65歳の症例。
- 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。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
- 3) 以下の臨床検査値の基準を満たす症例。
  - ・好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 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 $75000/\text{mm}^3$ 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の式等からのクレアチニンクリアランス予測値でも可)
  - ・左室駆出率(LVEF)が50%以上
  - ・酸素吸入なしの条件下で $\text{SpO}_2$ が93%以上
- 4) 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。)

- 5) 3 ヶ月以上の生存が期待できる。
- 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。
- 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。

### 3.2. 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) 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) その他、担当医師が対象として不相当と判断した症例。

## 4. プロトコール治療計画

### 4.1. ボルテゾミブ、シクロホスファミド、デキサメサゾン併用寛解導入療法(scVCD 療法) (scVCD 療法 第 1~4 コース)

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

・以上 21 日を 1 コースとして 4 コース実施する。尚、第 1 コースを入院で実施する。

### 4.2. ボルテゾミブ併用シクロホスファミド(CPA)大量療法+自家末梢血幹細胞採取 (scBor+大量 CY+PBSC 採取)

#### 4.2.1. ボルテゾミブ併用シクロホスファミド(CPA)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 <sup>2</sup>	sc	↓		↓		↓			↓
シクロホスファミド	1.5g/m <sup>2</sup>	3 時間 div					↓	↓		

CD34 陽性細胞数は、目標採取細胞数を 1×10<sup>6</sup> 個/kg 以上とする。

#### 4.2.2. 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/m<sup>2</sup>/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。

4.3. 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(scBor+大量 L-PAM+PBSCT)

薬剤名	投与量	経路	-4	-3	-2	-1	0	..	3	..	6
ボルテゾミブ	1.3mg/ m <sup>2</sup>	sc	↓			↓			↓		↓
メルファラン	100mg/m <sup>2</sup>	div		↓	↓						
PBSCT							↓				

4.4. ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメサゾン併用地固め療法(scVRD 地固め療法)

薬剤名	投与量	経路	1	..	8	..	15	..	21	22	..	28
ボルテゾミブ	1.3mg/ m <sup>2</sup>	sc	↓		↓		↓					
レナリドミド	25mg/body	po	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
デキサメサゾン	40mg/body	po	↓		↓		↓					↓

4 週間隔で 2 コース実施する。

4.5. 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/bodyx21 日間 1 コース 28 日間

以上 28 日を 1 コースとして until-PD まで投与する。

5. 目標症例数と登録期間・研究期間

目標症例：53 例

登録期間：2 年間(2015 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)

研究期間：5 年間(2015 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)

6. 主要評価項目

地固め療法後の完全奏効割合(CR)

7. 副次評価項目

- 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 100 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 年生存割合(3-yr OS)
- 7) 3 年無増悪割合期間(3-yr TTP)
- 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)

8. プロトコール作成委員

北海道大学病院 血液内科	杉田 純一
秋田大学医学部附属病院 輸血部	藤島 直仁
山形県立中央病院 血液内科	大本 英次郎
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
地域医療機能推進機構 京都鞍馬 医療センター 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

9. 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  
e-mail : kazusuna@pop12.odn.ne.jp

10. データセンター

JSCT-MM14 データセンター  
e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

11. 研究支援組織

一般社団法人 九州臨床研究支援センター(CReS 九州)  
e-mail: jsct-mm14@cres-kyushu.or.jp

12. 研究の費用負担

本研究は、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」に基づき一般社団法人 九州臨床研究支援センターが資金提供を受けて 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 : UMIN000016440

登録試験名 : 未治療多発性骨髄腫に対する治療強度高めた寛解導入療法、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

## 研究計画の根拠

### 1. 寛解導入療法(scVCD 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<sup>[1]</sup>、VCD 療法(CyBorD 試験)<sup>[2]</sup>、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)<sup>[3]</sup>、ボルテゾミブ+レナリドマイド+デキサメサゾン(VRD)療法<sup>[4]</sup>、VTD 療法<sup>[5]</sup>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、本邦ではレナリドミド、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と VCD 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るが、ドキシソルビシンの毒性の高さが懸念される。

最近ドイツから、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+低用量デキサメタゾン(PAd)と BD にシクロホスファミドを加えた VCD の比較試験が報告された。CR、 $\geq$ VGPR、 $\geq$ PR はそれぞれ 4.4% vs 8.4%、34.3% vs 37.0%、72.1% vs 78.1%であり、VCD は PAd と比べ治療効果に関して非劣性が示された。全有害事象の割合は両群とも差がないが、grade 3 以上の好中球減少は VCD に多く、重篤な有害事象および治療関連死亡に関しては PAd の方が多い結果であった<sup>[6]</sup>。以上より、本研究では有効性と安全性を考慮した結果、シクロホスファミドを併用する VCD 療法で寛解導入療法を行うこととした。

### 2. VCD 療法におけるボルテゾミブ投与スケジュール

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し、有害事象を減少できる可能性を示している<sup>[7]</sup>。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<sup>[8]</sup>。したがって、本試験での VCD 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 VCD 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<sup>[9]</sup>、忍容性も担保出来ると考えられる。

### 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  $4\text{g}/\text{m}^2$  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  $6.9 \times 10^6$  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多かった。JSCT-MM12 では、シクロホスファミド  $4\text{g}/\text{m}^2$  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  $3\text{g}/\text{m}^2$  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ほとんど見られなかったが、1 回目採取 CD34 陽性細胞数の中央値が  $3.5 \times 10^6$  個/kg で、54 例中 8 例が 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。ボルテゾミブ  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  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<sup>[10]</sup>ことから本研究では、幹細胞採取時にシクロホスファミド  $3\text{mg}/\text{m}^2$  およびボルテゾミブを用いることとする。

### 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<sup>[11]</sup>。ボルテゾミブとメルファランの相乗効果は in vivo<sup>[12,13]</sup>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<sup>[14]</sup>。治療スケジュールは、day-2にメルファラン200mg/m<sup>2</sup>、day0にPBSC、day-6,-3,+1,+4にボルテゾミブ1.0mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、1.3mg/m<sup>2</sup>、1.6mg/m<sup>2</sup>を検討し、1.6mg/m<sup>2</sup>までの安全性が確認されている<sup>[15]</sup>。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<sup>[15]</sup>。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<sup>[11,16]</sup>。

Rowleyらは、day-4にボルテゾミブ、day-2にメルファラン200mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、1.3mg/m<sup>2</sup>、1.6mg/m<sup>2</sup>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<sup>[17]</sup>。

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/m<sup>2</sup>、1.3mg/m<sup>2</sup>、1.6mg/m<sup>2</sup>で検討され、1.6mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、day-3,-2にメルファラン100mg/m<sup>2</sup>、day-1にボルテゾミブ1.3mg/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、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( $\chi^2=1.78$ 、 $p=0.18$ )

本研究では、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<sup>[14]</sup>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/m<sup>2</sup>とする。

## 5. 地固め療法(scVRD療法)

自家移植後の地固め療法にVRDを行った報告として、IFMが寛解導入療法および地固め療法としてVRD療法の有効性について検討している(IFM2008)<sup>[18]</sup>。地固め療法では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/m<sup>2</sup>を1,4,8,11日に静脈内投与、デキサメサゾン40mgを1,8日目に投与している。自家移植後の2コースのVRD療法による地固め療法により、完全奏効率(CR+sCR)は47%から50%に向上した。3年PFS、OSはそれぞれ77%、100%という成績であった。地固め療法時のVRD療法により、末梢神経障害が23%(grade1:10%, grade2:13%)、grade3/4の好中球減少が17%、grade3/4の血小板減少が10%生じていた。

一方、自家移植後の地固め療法にVTD療法を行った報告として、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<sup>[5]</sup>。地固め療法では35日毎にボルテゾミブ1.3mg/m<sup>2</sup>をday1,8,15,22投与、サリドマイド100mgを連日投与した。タンDEM自家末梢血幹細胞移植後、2コースの地固め療法により、完全奏効率はVTD群で82%から85%に、TD群で64%から68%に向上し、CR率はVTD群で42%から49%に、TD群で30%から34%に向上した。3年PFSはVTD群で68%、TD群で56%と、VTD群が有意に良好であった。Grade3/4の全有害事象がVTD群、TD群でそれぞれ9.3%と8.6%であり、VTD療法において懸念されるgrade3/4の末梢神経障害は0.6%と0%、grade3/4の発疹、深部静脈血栓症が両群ともそれぞれ0.6%と忍容性は良好であり、VTD群における有意な有害事象の増加も認めなかった<sup>[19]</sup>。



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 コース行い、その有効性と安全性を評価することとした。

## 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<sup>[20]</sup>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<sup>[21, 22]</sup>。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<sup>[5]</sup>。この試験の付随研究として、Terragna らはタンデム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<sup>[23]</sup>。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 カ月毎の VTD 地固め療法 4 コースを実施した<sup>[21]</sup>。ボルテゾミブは 1.6mg/m<sup>2</sup>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 カ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、本研究では症例特異的 IgH-PCR 検査により、10<sup>-5</sup> 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。

## 7. 臨床仮説と登録症例数設定根拠

本研究はボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメサゾンによる寛解導入療法及びボルテゾミブ併用メルファラン大量療法による自家造血幹細胞移植後にボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン地固め療法、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<sup>[5]</sup>。本報告の対照群である TD 療法を実施した群の地固め療法後完全奏効率は(CR)は、34%であった。また、Palumbo らの報告<sup>[24]</sup>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<sup>[25]</sup>。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。JSCT-MM12 の VCD 療法(第 1 コース:twice weekly、第 2・3 コース:once weekly)+自家造血幹細胞移植+VTD 療法 2 コースでの完全奏効割合(CR)は 52%であった。これらの報告と先行研究の結果から、本研究では JSCT-MM12 の完全奏効率を上回ることを仮定し、期待奏効割合を 55%、Cavo らの TD 療法を実施した群の完全奏効率より閾値奏効割合を 35%、 $\alpha = 0.05$ (片側)、検出力 80%とし、正規近似による二項検定に基づいて必要症例数を計算すると 37 例となる。ここで登録後の脱落率を 25%、末梢血幹細胞採取不能例(脱落)を 5%と見積り、目標登録症例を 53 例とする。

## 9. 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):4621-4629.
2. **Reeder C.B. et al.** Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115(16):3416-3417.
3. **Sonneveld P. et al.** HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010, 115 (16): Abstract 40.
4. **Richardson PG et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):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): 2075-2085.
6. **Duerig J et al.** GMMG MM5 trial in newly diagnosed multiple myeloma to evaluate PAd Vs VCD induction prior to high dose treatment followed by lenalidomide consolidation and maintenance – final analysis on induction therapy. [abstract] *Blood*. 2013; 122: 3369.
7. **Sara B. et al.** Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23): 4745-4753
8. **Takashima S. et al.** Comparison of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) induction with bortezomib and dexamethasone (BD) induction for newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *International Journal of Myeloma* 4(1): 7–12, 2014
9. **Moreau P. et al.** Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40.
10. **Ruben N. et al.** Overcoming the response plateau in multiple myeloma: a novel bortezomib-based strategy for secondary induction and high-yield CD34+ stem cell mobilization. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 15;19(6):1534-46.
11. **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):2377-2380.
12. **San Miguel JF. et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.
13. **BerenSON JR. 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):937-944.
14. **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 Myélome(IFM). *Blood* 2010; 115(1)32-37.
15. **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)5079-5086.
16. **Ma MH. et al.** The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res*. 2003;9(3): 1136-1144.
17. **Rowley S.D. et al.** Combination melphalan and bortezomib conditioning with autologous hematopoietic stem cell support in patients with advanced multiple myeloma. a phase I/II study. *Blood* 2009(114): Abstract 1214.
18. **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 Myélome. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2712-7.
19. **Cavo M. et al.** Bortezomib–thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19
20. **Martinez-Lopez. et al.** Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011.118(3):529-534.
21. **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): 2077-2084.
22. **Durie B.G. et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
23. **Terragna C. et al.** Molecular remission after bortezomib-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following double autologous transplantation for multiple myeloma: results of a qualitative and quantitative analysis. *Blood* 2010(116): Abstract 861.
24. **Palumbo A et al.** Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* vol28(5); 800-807.
25. **Roussel M. et al.** Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRD) Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Frontline Multiple Myeloma Patients: Updated Results of the IFM 2008 Phase II VRD Intensive Program. *ASH 2011 Abstract* 1872.