

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

特定臨床研究

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第II相臨床試験

- JSCT MM20 -

多施設共同研究研究計画概要書

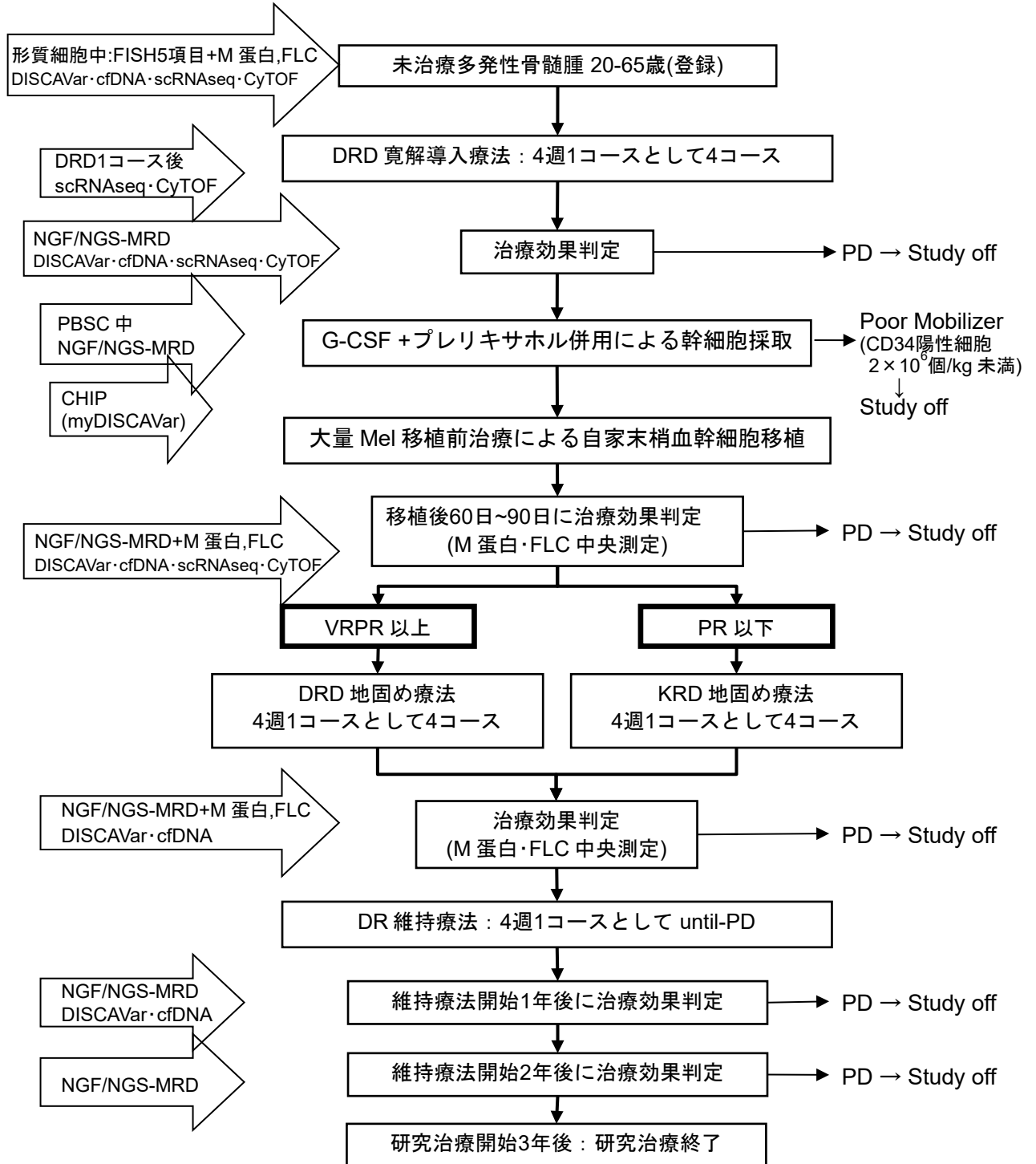
研究総括者	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学	赤司 浩一
研究代表医師	九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	菊繁 吉謙
研究事務局	原三信病院 血液内科	上村 智彦

2021年8月6日 第2版
2021年4月18日 第1版

1. 研究課題名

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- JSCT MM20 -

2. シェーマ



3. 目的

未治療多発性骨髄腫に対し、ダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン投与による寛解導入療法に次いで、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、60日~90日以降に治療効果がVGPR以上の症例は、ダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン投与による地固め療法を、PR以下の症例はカルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン投与による地固め療法を実施する。その後ダラツムマブ+レナリドミド維持療法を行う、新規薬剤を用いた、自家末梢血幹細胞移植後の層別化治療戦略の、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。

採取した末梢血幹細胞中と、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および2年後年後に次世代フローサイトメトリー（next-generation flow cytometry、NGF）を用いたFCM-MRD(Euro-Flow および SRL-Flow)を評価する。

さらに、各時点での骨髄細胞由来 DNA を用いて、次世代シーケンサー (NGS)による、骨髄腫細胞由来のクローナルな免疫グロブリン遺伝子の定量 (NGS-MRD) を行い、FCM-MRD(NGF-MRD) と NGS-MRD との相関を評価する。

初回治療前、治療経過中の骨髄由来 DNA、および末梢血中の cell-free DNA (cfDNA) の遺伝子異常のプロファイルを、NGSを用いた遺伝子パネル検査、全ゲノムシーケンス法にて解析し、治療反応性と骨髄腫細胞の遺伝子異常プロファイルとの関係性、骨髄中と cfDNA の遺伝子変異の相関性を明らかにする。さらに、各種1細胞解析法 (scRNA-seq、CyTOF など) を用いて、ダラツムマブが骨髄腫細胞、及び免疫担当細胞をはじめとした骨髄微小環境に及ぼす影響を解明する。また、自家末梢血幹細胞中の遺伝子変異をパネル検査にて検索し、CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) の有無、遺伝子変異の種類と自家末梢血幹細胞移植後の経過、地固め療法への反応性、2次性骨髄性腫瘍の発症頻度との関係を解明する。

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)を満たす未治療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(FLC)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 の式等からのクレアチ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 SpO₂が93%以上
- 5) 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。)
 - 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 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。
 - 8) 告知を受けている患者で、研究責任医師あるいは研究分担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) 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、研究責任医師あるいは研究分担医師が対象として不相当と判断した症例。

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 寛解導入療法)

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。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 療法 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	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	↓		↓		↓			↓		

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 2×10^6 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 μ g/kg day1-5 (or 6) + plerixafor 0.24mg/kg day4 (or 4-5) + PBSCH

薬剤名	投与量	経路	1	2	3	4	5	(6)
G-CSF	10 μ 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 100mg/m² day-3,-2 + PBSCT day0

薬剤名	投与量	経路	-3	-2	-1	0
メルファラン	100 mg/m ²	div	↓	↓		
PBSCT						▼

5.4. 自家末梢血幹細胞移植後の効果判定と層別化

自家移植後60日~90日に効果判定を実施し、VGPR 以上であれば DRD 療法4コース、PR 以下であれば KRd 療法4コースの地固め療法を施行する。この自家移植後の効果判定については、効果判定用レポートと電気泳動検査と血清遊離軽鎖(FLC)の結果から、事務局によ

る中央判定を行い、地固め療法は、VGPR 以上であれば DRD 療法群に、PR 以下であれば KRD 療法群に割り付ける。自家移植後60日~90日の効果判定の際の、血清中と尿中のキャピラリー電気泳動法による蛋白分画と、血清中の免疫固定法による免疫電気泳動[特異抗血清による同定](DIRA : Daratumumab-Specific Immunofixation Reflex Assay)、尿中免疫電気泳動[特異抗血清による同定]、血清遊離軽鎖(FLC)測定は研究費を用いて SRL 社で中央測定を行う。

5.5. ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用地固め療法(DRD 地固め療法)
(自家移植後60日~90日の効果判定で VGPR 以上)

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。
ダラツムマブは、IV 製剤、rHuPH20配合 SC 製剤のいずれも選択可とする。

DRD 療法 1,2コース: Dara IV 16mg/kg or Dara SC 1800mg/body day1,8,15,22 +
Len 25mg/body or LTD 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 or LTD 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	↓		↓		↓			↓		

5.6. 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)
(自家移植後60日~90日の効果判定で PR 以下)

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。
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 day1,8,15,22

薬剤名	投与量	経路	1	2	..	8	9	..	15	16	..	21	22	..	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/iv	↓			↓			↓					↓	

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 day1,8,15,22

薬剤名	投与量	経路	1	2	..	8	9	..	15	16	..	21	22	..	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/iv	↓			↓				↓					↓

5.7. ダラツムマブ+レナリドミド維持療法

4週1コースとして until-PD まで実施する。

ダラツムマブ投与日に医師の判断により、Infusion reaction(IRR)予防としてのデキサメサゾンの8mg 以下の投与は許容する。

ダラツムマブは、IV 製剤、rHuPH20配合 SC 製剤のいずれも選択可とする。

Dara IV 16mg/kg or Dara SC 1800mg/body day1 + Len 10mg/body or LTD day1-21 until-PD

薬剤名	投与量	経路	1	21	22.....	28
ダラツムマブ IV	16 mg/kg	iv	↓				
レナリドミド	10 mg/body	po	↓	←	投薬期間	→	↓
						←	休薬期間

薬剤名	投与量	経路	1	21	22.....	28
ダラツムマブ SC	1800mg/body	sc	↓				
レナリドミド	10 mg/body	po	↓	←	投薬期間	→	↓
						←	休薬期間

6. 研究のデザイン

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(CR)以上(CR,sCR)の割合

8. 副次評価項目

研究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以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上の割合および ORR(CR,sCR,VGPR,PR)の割合
- 2) 自家末梢血幹細胞移植後の完全奏効以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上の割合および ORR(CR,sCR,VGPR,PR)の割合
- 3) DRD 群、KRD 群における地固め療法後の完全奏効以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上の割合および ORR(CR,sCR,VGPR,PR)の割合
- 4) 研究治療開始3年後の完全奏効以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上の割合および ORR(CR,sCR,VGPR,PR)の割合
- 5) 自家移植後 PR 以下の患者群における、地固め療法後 VGPR 以上への upgrade 割合
- 6) 寛解導入療法中の有害事象による中止・脱落率
- 7) 自家末梢血幹細胞の採取状況 (Plerixafor の使用状況、アフェレシス時の血液処理量)
- 8) 寛解導入療法、地固め療法、維持療法の各フェーズごとの、IV 製剤と SC 製剤との骨髄抑制などの有害事象の比較
- 9) SC 製剤選択例においては、体重による (≤65kg vs. >65kg) 骨髄抑制などの有害事象の比較
- 10) 3年無増悪生存割合 (3-yr PFS)
- 11) 3年全生存割合 (3-yr OS)
- 12) 3年治療継続割合 (3-yr TTF)
- 13) 有害事象、有害事象発生頻度
- 14) 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、2年後の FCM-MRD (Euro-Flow および SRL Flow) 陰性割合
- 15) 採取幹細胞中の FCM-MRD 陰性割合

- 16) FCM-MRD と PFS、OS との関連性
- 17) Euro-Flow と SRL-Flow との比較
- 18) FCM-MRD(NGF-MRD)と NGS-MRD との比較
- 19) 骨髄腫の遺伝子異常プロファイルと治療反応性との関連性
- 20) 骨髄液由来 DNA と cfDNA との遺伝子異常プロファイルの関連、治療反応性との関連性
- 21) ダラツムマブが骨髄腫細胞、及び免疫担当細胞をはじめとした骨髄微小環境に及ぼす影響
- 22) CHIP と移植後の経過、地固め療法への反応性、2次性骨髄性腫瘍の発症頻度との関連性

9. 目標登録数

目標登録数：172例

10. 研究期間

研究期間：約7年間(jRCT公表日～2028年8月31日)

登録期間：約3年間(jRCT公表日～2024年8月31日)

観察期間：約6年間(jRCT公表日～2027年8月31日)

11. 研究費用

本研究は、ヤンセンファーマ株式会社より、「医師主導臨床試験に関する契約」に基づき九州大学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。

12. 研究組織

12.1. 研究総括者

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 赤司 浩一

12.2. 研究代表医師

研究代表医師 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

12.3. 研究事務局

医療法人 原三信病院 血液内科 上村 智彦

12.4. 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
京都府立医科大学附属病院 血液内科	黒田 純也
金沢大学附属病院 血液呼吸器内科	高松 博幸
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
岡山医療センター 血液内科	角南 一貴
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
九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	前田 高宏
九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	仙波 雄一郎

12.5. 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

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験
- JSCT MM20 -

JSCT MM20多施設共同臨床試験への参加申込書

JSCT MM20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 (_____ @ _____)