

特定臨床研究

未治療多発性骨髄腫に対する4剤(ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン)併用での寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、4剤(ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン)併用での地固め療法施行後難治性多発性骨髄腫に対するトアルクエタマブを用いた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 MM26 -

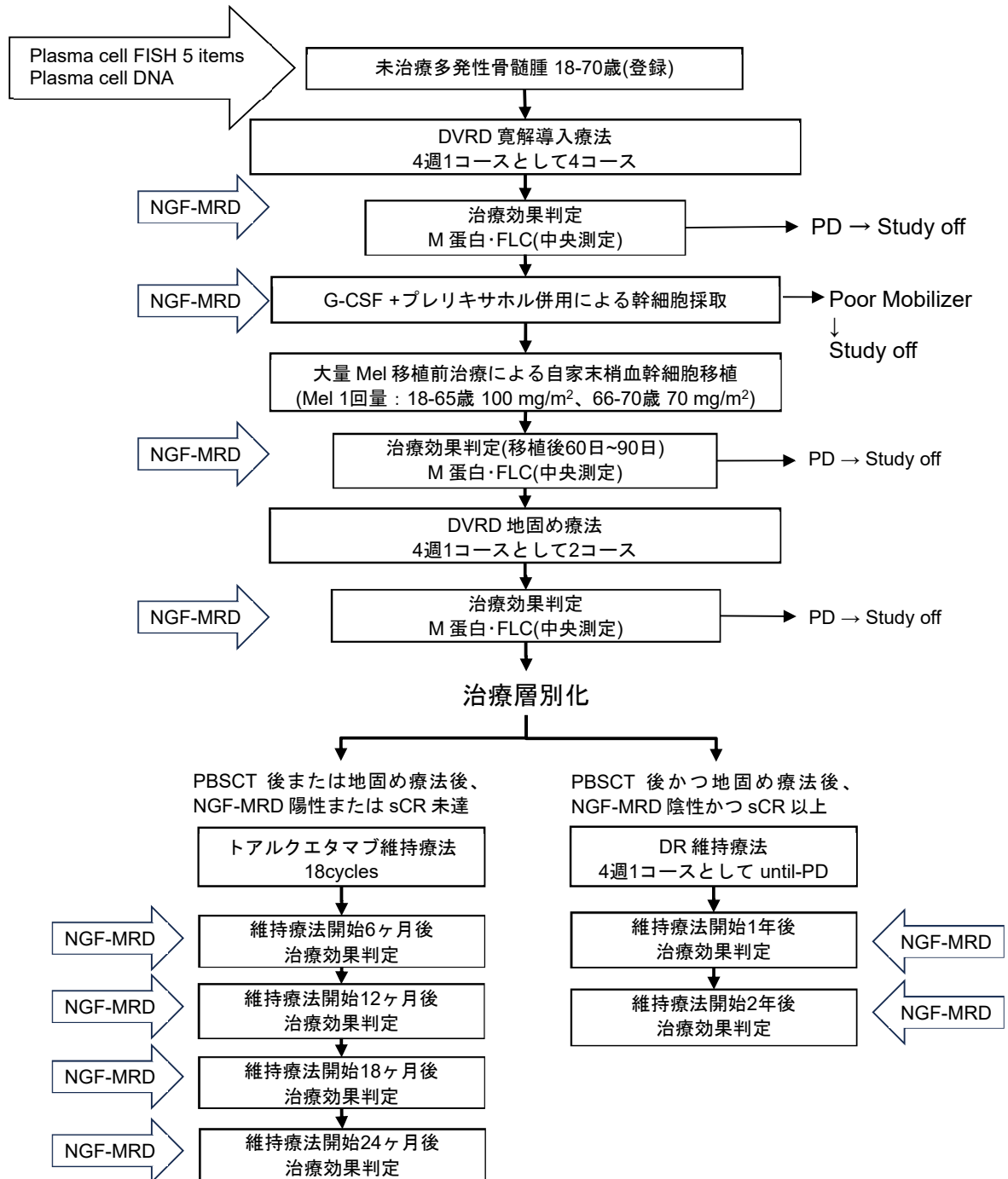
多施設共同研究研究計画概要書

統括管理者	九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	菊繁 吉謙
研究事務局	九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	森 康雄

1. 研究課題名

未治療多発性骨髄腫に対する4剤(ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン)併用での寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、4剤(ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン)併用での地固め療法施行後難治性多発性骨髄腫に対するトアルクエタマブを用いた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-MM26-

2. シェーマ



3. 目的

未治療多発性骨髄腫に対する4剤(ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン)併用での DVRD 寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、DVRD 地固め療法の施行後に、層別化治療として、トアルクエタマブ維持療法とダラツムマブ+レナリドミド維持療法を施行する。

自家末梢血幹細胞移植後と DVRD 地固め療法後に中央測定として NGF-MRD(SRL-Flow)、免疫固定法(IF)、血清遊離軽鎖(FLC)測定を研究費で実施し、NGF-MRD 陽性または sCR 未達の難治性骨髄腫の場合は、トアルクエタマブ維持療法を施行し、トアルクエタマブを用いた維持療法の有効性と安全性を確認する。

主要評価項目は、トアルクエタマブ維持療法後12ヶ月後の NGF-MRD 陰性割合とする。

4. 適格基準

4.1. 選択基準

- 1) 登録時の年齢が18歳以上70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)：クレアチニンクリアランス $<40\text{mL/min}$ 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
 - ・クレアチニンクリアランス(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 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。
(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) 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適当と判断した症例。

5. 研究治療計画

5.1. ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン併用寛解導入療法 (DVRD 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。

前コースでボルテゾミブに起因する有害事象発生し、ボルテゾミブの休薬が妥当と判断した場合は、次コースから DRD での研究治療を許容する。

DVRD 療法 1,2コース

Dara SC 1800mg/body day1,8,15,22 + Bor SC 1.3mg/m² day1, 4, 8, 11
+ Len PO 25mg/body day 1-21 + Dex 40mg/body day1-4, day 9-12

薬剤名	投与量	経路	1	4	8	9	11	12	15	21	22	28
ダラツムマブ	1800mg/body	sc	↓		↓				↓		↓	
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/iv	↓	-----	↓	-----	↓	-----	↓			

DVRD 療法 3,4コース

Dara SC 1800mg/body day1,15 + Bor SC 1.3mg/m² day1, 4, 8, 11
+ Len PO 25mg/body day 1-21 + Dex 40mg/body day1-4, day 9-12

薬剤名	投与量	経路	1	4	8	9	11	12	15	21	22	28
ダラツムマブ	1800mg/body	sc	↓						↓			
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/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2×10⁶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ての採取を許容する。

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/μl 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の施設は、原則プレリキサホルの投与を行う。

採取細胞中の CD34陽性細胞数の測定不可の施設は2日間の採取とする。

G-CSF 10μg/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 μg/kg	sc	↓	↓	↓	↓	↓	(↓)
プレリキサホル	0.24 mg/kg	sc				↓	(↓)	
PBSCH							▼	(▼)
CD34陽性細胞数測定						↓		

G-CSF は peg 化製剤の使用も可とし、その場合には Day1に7.2mg を sc 投与する。

66歳以上の症例では1回量を70 mg/m²に減量する。

薬剤名	投与量	経路	-3	-2	-1	0
メルファラン	100 (70) mg/m ²	div	↓	↓		
PBSCT						▼

4週1コースとして2コース実施する。尚、第1コースは入院施行が望ましい。前コースでボルテゾミブに起因する有害事象発生し、ボルテゾミブの休薬が妥当と判断した場合は、次コースから DRD での研究治療を許容する。

寛解導入療法で Len を減量した場合は、減量後の用量 (Last tolerated dose: LTD) にて投与

薬剤名	投与量	経路	1	4	8	9	11	12	15	21	22	28
ダラツムマブ	1800mg/body	sc	↓						↓			
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/iv	↓	-----	↓	↓	-----	↓				

自家末梢血幹細胞移植後60日～90日、地固め療法後に、中央測定として NGF-MRD(SRL-Flow)、免疫固定法(IF)、血清遊離軽鎖(FLC)測定を研究費で実施する。

PBSCT 後または地固め療法後に、NGF-MRD 陽性または sCR 未達(免疫固定法陽性又は血清遊離軽鎖異常)の場合

難治性の場合はトアルクエタマブ維持療法を、難治性でない場合はダラツムマブ+レナリドミド維持療法を施行する。

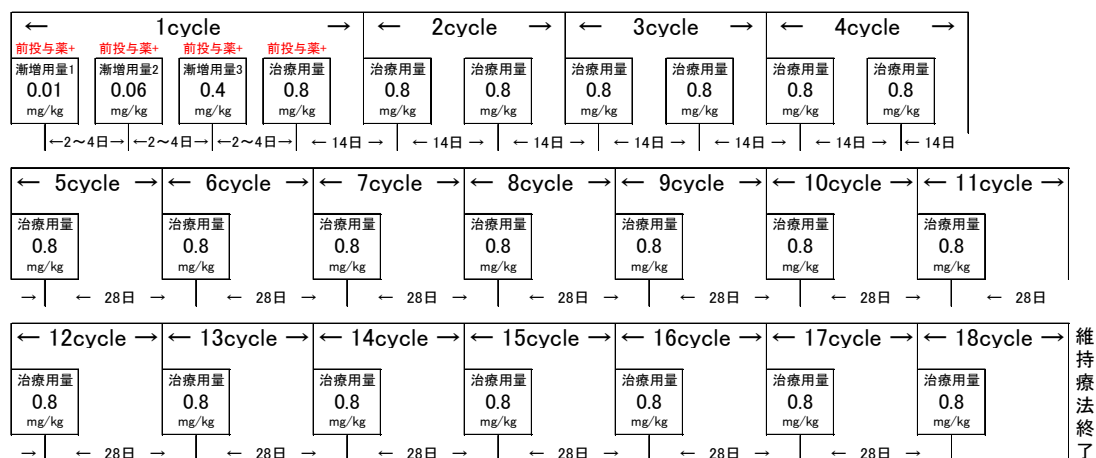
漸増期(1サイクル中)あるいは、休薬後再開時の漸増用量から初回治療用量の投与の場合は、投与後48時間は入院管理を行う。継続投与期中も研究対象者の状態に応じて入院管理を検討する。トアルケタマブの投与は投与開始から18サイクルで終了とする。

漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、8mg/kgの順に皮下投与する。

2 サイクルから 0.8mg/kg を 2 週間間隔(Q2W)で皮下投与する。

[illegible]

- ・5サイクル開始前までの効果判定において VGPR 以上が確認された場合は、5サイクル以降のトアルクエタマブ投与間隔を4週間隔(Q4W)に変更する。
- ・5サイクル開始後から6サイクル開始前までの効果判定において VGPR 以上が確認された場合は、6サイクル以降のトアルクエタマブ投与間隔を4週間隔(Q4W)に変更する。
- ・7サイクル開始前までの効果判定において PR 以上が確認された場合は、7サイクル以降のトアルクエタマブ投与間隔を4週間隔(Q4W)に変更する。
- ・7サイクル以降の効果判定において PR 以上が確認された場合は、次サイクル以降のトアルクエタマブ投与間隔を4週間隔(Q4W)に変更する。



5.7. ダラツマブ+レナリドミド維持療法(DR 維持療法)

4週1コースとして until-PD で実施する。

医師の判断で、ダラツマブ投与日に infusion-related reaction 予防として8mg 以下のデキサメサゾン併用することは許容する。

Dara SC 1800mg/body day1 + Len PO 10 mg/body day 1-21 or LTD day1-21 until-PD

寛解導入療法で Len を減量した場合は、減量後の用量(Last tolerated dose: LTD)にて投与

薬剤名	投与量	経路	1	21	22.....28
ダラツマブ	1800mg/body	sc	↓		
レナリドミド	10 mg (or LTD)/body	po	↓	投薬期間	↓ 休薬期間

6. 化学療法誘発味覚変化の程度(CiTAS による評価)

CiTAS(Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale)を用いた患者自己記入式質問票を使用する。研究対象者が自由意思で回答する。医療者による代筆は行わない。

トアルクエタマブ維持療法では、ベースライン(トアルクエタマブ維持療法開始前)、トアルクエタマブ投与後8日±2日、トアルクエタマブ投与後15日±2日、トアルクエタマブ維持療法1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,15,18サイクル開始前、トアルクエタマブ維持療法終了または中止1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に評価する。

ダラツマブ+レナリドミド維持療法(DR 維持療法)では、DR 維持療法1サイクル開始前、2サイクル開始前、4サイクル開始前、7サイクル開始前または中止後時点で評価する。

質問票への回答の所要時間は3~5分程度のため、トアルクエタマブ維持療法1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,15,18サイクル開始前、DR 維持療法1サイクル開始前、2サイクル開始前、4サイクル開始前、7サイクル開始前の調査は、研究対象者の外来受診時に質問票への回答を依頼する。

7. 研究の種類・デザイン

研究の種類	介入研究
研究のデザイン	多施設共同単群試験

8. 主要評価項目

トアルクエタマブ維持療法後12ヶ月後の NGF での MRD 陰性割合(NGF 感度 : 10^{-5})

9. 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。
全症例及び18-65歳の症例での解析を予定している。

- 1) トアルクエタマブ治療後 6か月、12か月、18か月での MRD 陰性割合
- 2) 寛解導入療法後の完全奏効以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上(VGPR, CR, sCR)の割合および全奏効(OR)(PR, VGPR, CR,sCR)の割合
- 3) 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(VGPR, CR, sCR)の割合および全奏効(OR)(PR, VGPR, CR,sCR)の割合
- 4) 地固め療法後の VGPR 以上(VGPR, CR, sCR)の割合および全奏効(OR)(PR, VGPR, CR,sCR)の割合
- 5) 研究治療開始3年後の完全奏効以上(CR,sCR)の割合、VGPR 以上(VGPR, CR, sCR)の割合および全奏効(OR)(PR, VGPR, CR,sCR)の割合
- 6) 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
- 7) 寛解導入療法中の有害事象による中止・脱落割合
- 8) 自家末梢血幹細胞の採取状況(plerixafor の使用状況、アフエレーシス時血液処理量)
- 9) 登録日からの3年無増悪生存期間(PFS)、維持療法開始からの2年 PFS(全症例およびトアルクエタマブ維持、DR 維持)
- 10) 登録日からの3年全生存期間(OS)、維持療法開始からの2年 OS(全症例およびトアルクエタマブ維持、DR 維持)
- 11) 寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め療法、DR 維持療法、トアルクエタマブ維持療法中の有害事象の発生率
- 12) トアルクエタマブ維持療法中、ダラツムマブ+レナリドミド維持療法中の味覚異常は、化学療法誘発味覚変化スケール(CiTAS: Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale)を用いて定量的に評価
- 13) 寛解導入療法、自家 PBSCT、集約療法、および維持療法開始後1年および2年での NGF-MRD 陰性割合
- 14) 採取幹細胞中の NGF-MRD 陰性割合
- 15) トアルクエタマブ維持療法中、ダラツムマブ+レナリドミド維持療法中の低γグロブリン血症の発生率と免疫グロブリン補充療法実施状況
- 16) 寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め療法、DR 維持療法、トアルクエタマブ維持療法中の完遂割合

10. 目標登録数

目標登録数 : 142例

11. 研究期間

研究期間 : 約6年間(jRCT 公表日～2032年8月31日)

登録期間 : 約2年間(jRCT 公表日～2028年8月31日)

観察期間 : 約5年間(jRCT 公表日～2031年8月31日)

※目標登録数に到達した場合は、到達月の翌月末日を登録終了日とし、登録終了月から3年後の月末を観察終了日とする。

12. 研究組織

12.1. 統括管理者

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

菊繁 吉謙

12.2. 研究計画書作成委員

福島県立医科大学附属病院 血液内科

深津 真彦

群馬大学医学部附属病院 血液内科

半田 寛

新潟大学医歯学総合病院 血液内科

瀧澤 淳

岐阜市民病院 血液内科

北川 順一

近畿大学病院 血液・膠原病内科

芹澤 憲太郎

岡山市立市民病院 血液内科

吉田 親正

松山赤十字病院 内科

藤崎 智明

浜の町病院 血液内科

栃木 太郎

福岡赤十字病院 血液腫瘍内科

谷本 一樹

九州医療センター 血液内科

高嶋 秀一郎

久留米大学病院 血液・腫瘍内科

毛利 文彦

JCHO 九州病院 血液・腫瘍内科

太田 貴徳

12.3. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

森 康雄

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

TEL: 092-642-5947 FAX: 092-642-5951

e-mail : yasuumr@gmail.com

12.4. 統計解析担当責任者

琉球大学医学部

保健学科基礎看護学講座生物統計学分野 教授

先端医学研究センター生物統計分野 分野長

米本 孝二

12.5. 効果・安全性評価委員

福岡東医療センター 血液内科

亀崎 健次郎

医療法人社団清風会 清風会クリニック 院長

中野 伸亮

12.5. 研究・開発計画支援担当責任者

金沢大学附属病院 血液内科

宮本 敏浩

原三信病院 血液内科

上村 智彦

12.6. 問い合わせ先

登録・データセンター:JSCT-MM26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

13. 研究費用

本研究は、ヤンセンファーマ株式会社より、「研究者主導臨床研究に関する支援契約書」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。