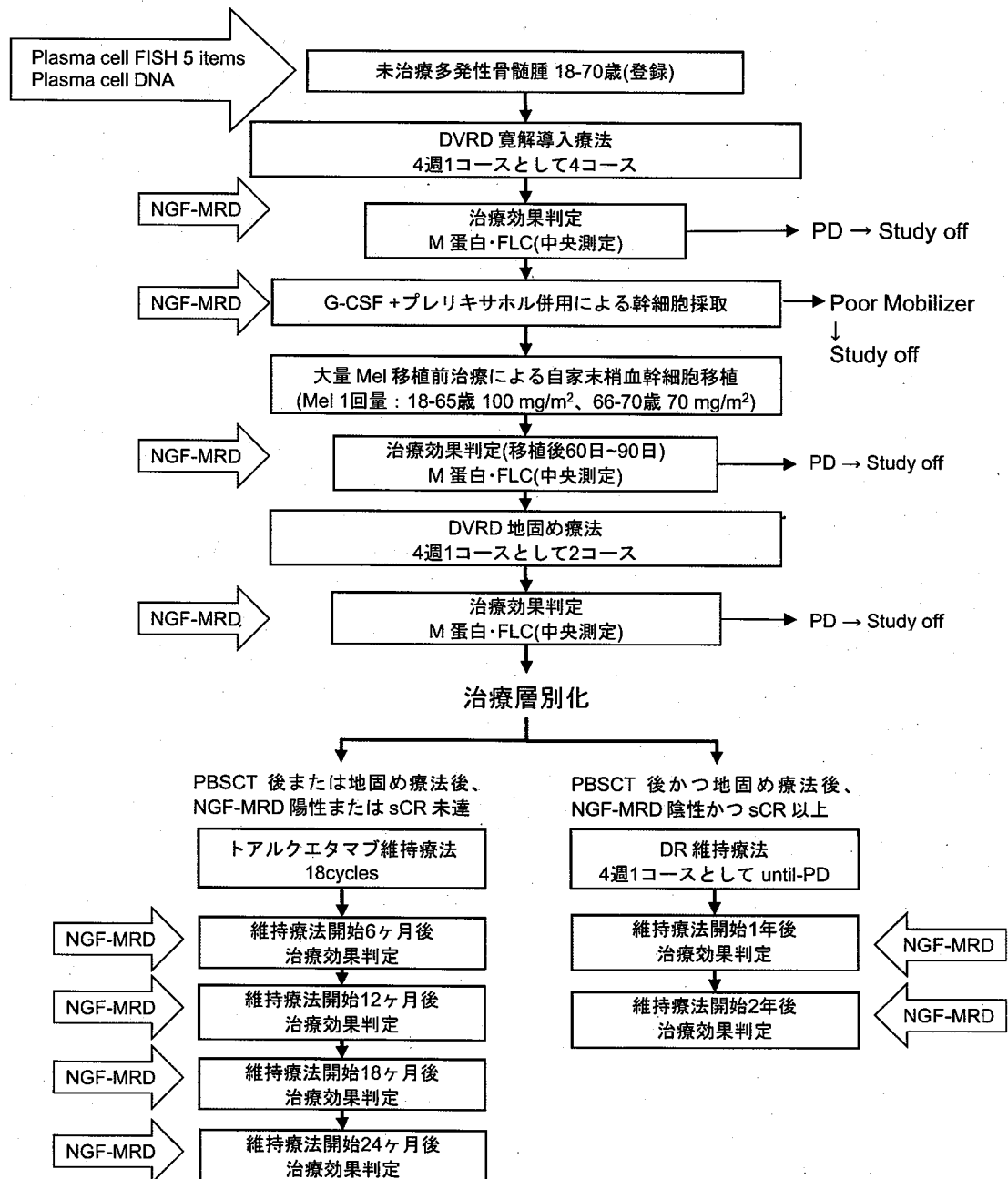


1. 研究課題名

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(免疫固定法陽性又は血清遊離軽鎖異常)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。本研究におけるトアルクエタマブの使用は、日本の保険適用要件(3種類の治療後および難治性基準の充足)を満たしている。

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 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。

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

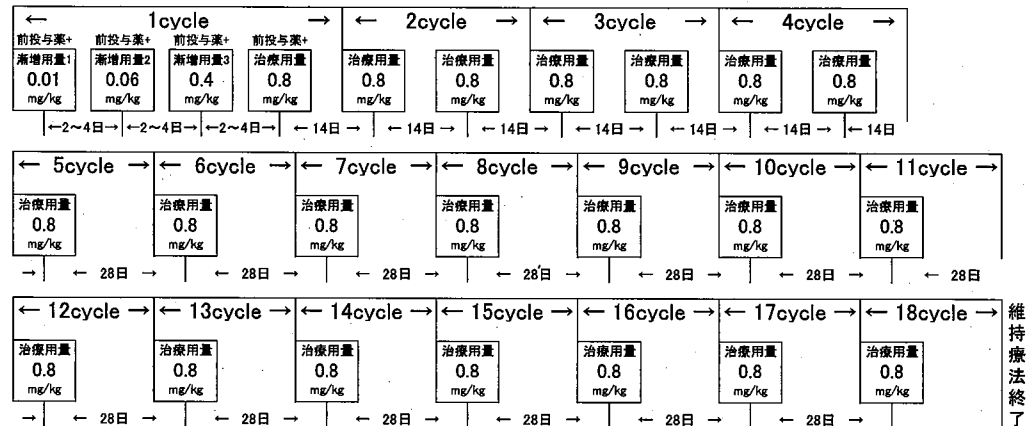
薬剤名	投与量	経路	1	4	8	9	11	12	15	21	22	28
ダラツムマブ	1800mg/body	sc	↓						↓		↓	
ボルテゾミブ	1.3 mg/m ²	sc	↓	↓	↓		↓					
レナリドミド	25 mg/body	po	↓	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	↓	
デキサメサゾン	40 mg/body	po/iv	↓	-----	↓	-----	↓	-----	↓			

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

[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. ダラツムマブ+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、ダラツムマブ投与日に infusion-related reaction 予防として8mg 以下のデキサメサゾンを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
ダラツムマブ	1800mg/body	sc	↓		
レナリドミド	10 mg (or LTD)/body	po	↓	投薬期間	↓ 休薬期間

6. 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

7. 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})

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。
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

9. 目標登録数

目標登録数：142例

10. 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。

11. 問い合わせ先

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

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

12. 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。