

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法と高齢者評価ツールの確立および治療効果と毒性に関するバイオマーカーの探索的研究」

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

JCOG1105

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法の ランダム化第Ⅱ相試験実施計画書 ver. 1.11

Randomized phase II study of two Induction treatments of Melphalan, Prednisolone, plus bortezomib, JCOG-MPB Versus modified PETHEMA-MPB, in Elderly or non-elderly patients refusing transplant with untreated symptomatic myeloma

略称: IMPROVE-MPB study

グループ代表者: 永井 宏一

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科

研究代表者(研究代表医師): 飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

研究事務局: 丸山 大

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地-5-1-1

2011年9月17日	JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1105)
2013年5月17日	JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2018年9月13日	ver. 1.1(臨床研究法対応)改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年10月16日	ver. 1.11 修正 JCOG データセンター長承認
2018年10月25日	国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

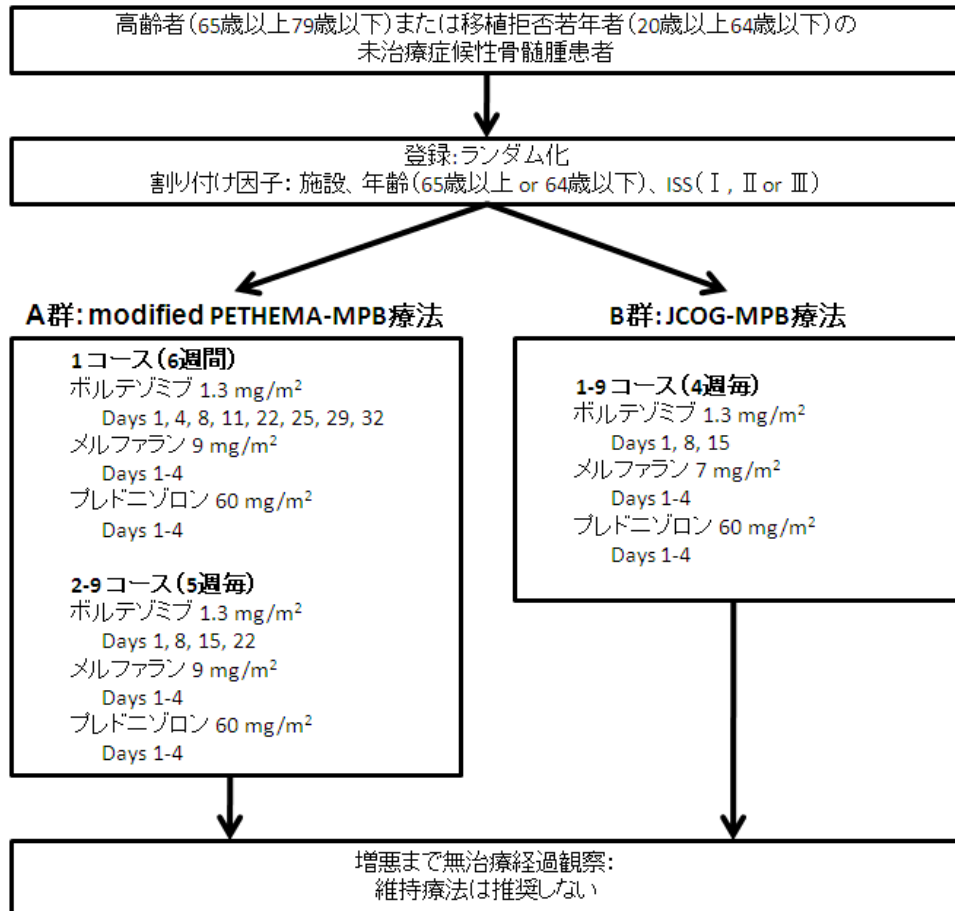
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。
本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第 II 相試験」

平易な研究名称:「未治療症候性骨髄腫に対する MPB 導入療法のランダム化第 II 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法としての melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB[※]) 療法の投与スケジュールとして、modified PETHEMA-MPB 療法と JCOG-MPB 療法の有効性、安全性、および実施可能性を評価・比較し、より優れたレジメンを選択する。

※Melphalan+prednisolone+bortezomib 併用療法は、これまで VMP (Velcade[®]+melphalan+prednisolone) 療法と称されているが、Velcade[®]は商品名のため JCOG プロトコールとしては一般名である bortezomib を反映させた MPB 療法の名称を用いる。また、これまでの報告で使用されている VMPT、VT、VP などの略称も本プロトコールでの記載ではすべて bortezomib の「B」を用いて表現する。

Primary endpoint 完全奏効 (CR : complete response) 割合
Secondary endpoints: 治療完遂割合、奏効割合 (ORR: overall response rate)、
厳密な CR (stringent CR) 割合、全生存期間 (OS: overall survival)、
無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival)、
次治療開始までの期間 (TNT : time to next treatment)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、染色体転座関連遺伝子発現病型別の治療効果

0.3. 対象

- 1) 以下の IMWG の診断規準の①～③をすべて満たす症候性骨髄腫患者。
 - ① 血清中または尿中に M 蛋白を検出する。
 - ② 骨髄穿刺または骨髄生検でクローナルな形質細胞の増加または形質細胞腫が確認されている(登録前 60 日以内の検査であること。自施設・他施設は問わない)。
(まず腸骨より骨髄穿刺を行い、骨髄穿刺により骨髄液が採取不可能もしくは不十分な場合に腸骨より骨髄生検を行う。骨髄腫患者は骨が脆弱であるため、原則として胸骨からの骨髄穿刺は行わない。)
 - ③ 以下の a) - g) の臓器障害の 1 つ以上を有する(登録前 28 日以内に 1 回でも満たしていれば可)。
 - a) 高カルシウム血症: 血清補正カルシウム値 > 11 mg/dL
血清アルブミン値が 4 g/dL 未満の場合には以下の補正式を用いる。
補正カルシウム値(mg/dL) = 実測血清カルシウム値(mg/dL) - 0.8[血清アルブミン値(g/dL) - 4]
血清アルブミン値が 4g/dL 以上の場合には補正式を用いない。
 - b) 腎不全: 血清クレアチニン > 2 mg/dL
 - c) 貧血: ヘモグロビン (Hb) < 10 g/dL
 - d) 溶骨病変を有するまたは圧迫骨折を伴う骨粗鬆症を有する(MRI や CT で検出できる無症状の病変を含む)。
 - e) 過粘稠度症候群(臨床症状に加えて眼底所見で網膜静脈のソーセージ様拡張と蛇行、あるいは網膜症などが確認されたもの)。
 - f) アミロイドーシス(骨髄、皮下脂肪織、腎臓などの生検で確認されたもの)。
 - g) 登録日より遡って 12 か月(48 週)以内に細菌感染症が 3 回以上観察されたもの。
- 2) 以下のいずれかの理由により自家移植の対象とならない患者。
 - ① 65 歳以上 79 歳以下の患者
 - ② 20 歳以上 64 歳以下だが、自家移植を拒否した患者
- 3) 骨髄腫に対する治療を受けていない。ただし、以下の例外を除く。
 - ・ 登録日当日も含めて登録前に、症状緩和目的のステロイド剤を使用している場合(デキサメサゾン換算で最大 40 mg/日の最大 4 日間の連日投与までを許容)は適格とする。
 - ・ 登録日当日も含めて登録前にビスホスホネート製剤を使用している場合も適格とする。
 - ・ 骨病変による疼痛や脊髄圧迫などに対する緊急避難的な放射線照射は許容する。照射範囲や照射量は規定しない。ただし、登録に際しては登録前 21 日以内(登録日含む)に放射線照射を行っていないことを条件とする。
- 4) 以下のいずれかの測定可能 M 蛋白病変を有する。
 - ① IgG 型の場合の血清 M 蛋白濃度 $\geq 1,000$ mg/dL
 - ② IgA 型または IgD 型の場合の血清 M 蛋白濃度 ≥ 500 mg/dL
 - ③ 免疫グロブリンの型によらず、尿中 M 蛋白量 ≥ 200 mg/24 時間
- 5) 形質細胞性白血病(末梢血に 20%以上の形質細胞が認められ、かつその絶対数が $2,000/\text{mm}^3$ を超える)ではない。
- 6) 心アミロイドーシス(心臓超音波検査により診断されたもの。組織診断は必須でない。)または腸管アミロイドーシス(内視鏡所見での診断または組織生検で診断されたもの)を合併していない。
- 7) ECOG-PS が 0~2 の患者。ただし骨病変による PS 3 は適格とする。(PS は必ずカルテに記載すること)
- 8) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が以下の①～⑨のすべてを満たす。ただし、⑩心エコーは登録前 28 日以内の検査とする。
 - ① 好中球数(ANC) $\geq 1,000/\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に G-CSF を投与していない)
 - ② 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)
 - ③ ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL(登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)
 - ④ AST ≤ 100 IU/L
 - ⑤ ALT ≤ 100 IU/L
 - ⑥ 総ビリルビン ≤ 1.8 mg/dL
 - ⑦ 血清クレアチニン ≤ 2.5 mg/dL

- ⑧ 安静時十二誘導心電図で虚血性変化および治療を要する不整脈のいずれも認めない
 ⑨ $\text{PaO}_2 \geq 70$ torr (room air)
 ⑩ 心エコーで左室駆出率 $\geq 50\%$
- 9) Grade 2 以上の神経系障害(末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー)、もしくは Grade 1 以上の神経痛を合併していない
- 10) 試験参加および避妊の実施について患者本人から文書による同意が得られている。

0.4. 治療

両群とも、第 1 コースの day 8 投与までは入院で行う。
 以降の治療は外来通院治療も可とする。

A 群: modified PETHEMA-MPB 療法

1 コース(6 週間)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m^2 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
 メルファラン: 9 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4
 プレドニゾロン: 60 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4

2-9 コース(5 週毎)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m^2 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 8, 15, 22
 メルファラン: 9 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4
 プレドニゾロン: 60 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4

B 群: JCOG-MPB 療法

1-9 コース(4 週毎)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m^2 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 8, 15
 メルファラン: 7 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4
 プレドニゾロン: 60 mg/m^2 内服 day 1, 2, 3, 4

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 90 人

登録期間: 2.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。解析期間 1 年。総研究期間: 6.5 年

研究開始日 2013 年 7 月 12 日

研究終了予定日 2020 年 1 月 12 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)