

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
リンパ腫グループ

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-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」班

JCOG1911

高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対する
ダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後の
ダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法の
ランダム化第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.1.0

Randomized phase III study of daratumumab (D) versus bortezomib plus D as a
maintenance therapy after D-MPB for Elderly or non-elderly patients
refusing transplant with untreated multiple myeloma

略称: B-DASH study

グループ代表者: 永井 宏和

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): 丸山 大

公益財団法人がん研究会がん研有明病院 血液腫瘍科
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

研究事務局: 鈴木 智貴

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科
〒467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

2019年11月8日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1911)
2020年9月1日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会承認
2021年2月3日 ver. 1.1.0. 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年3月25日 国立研究開発法人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

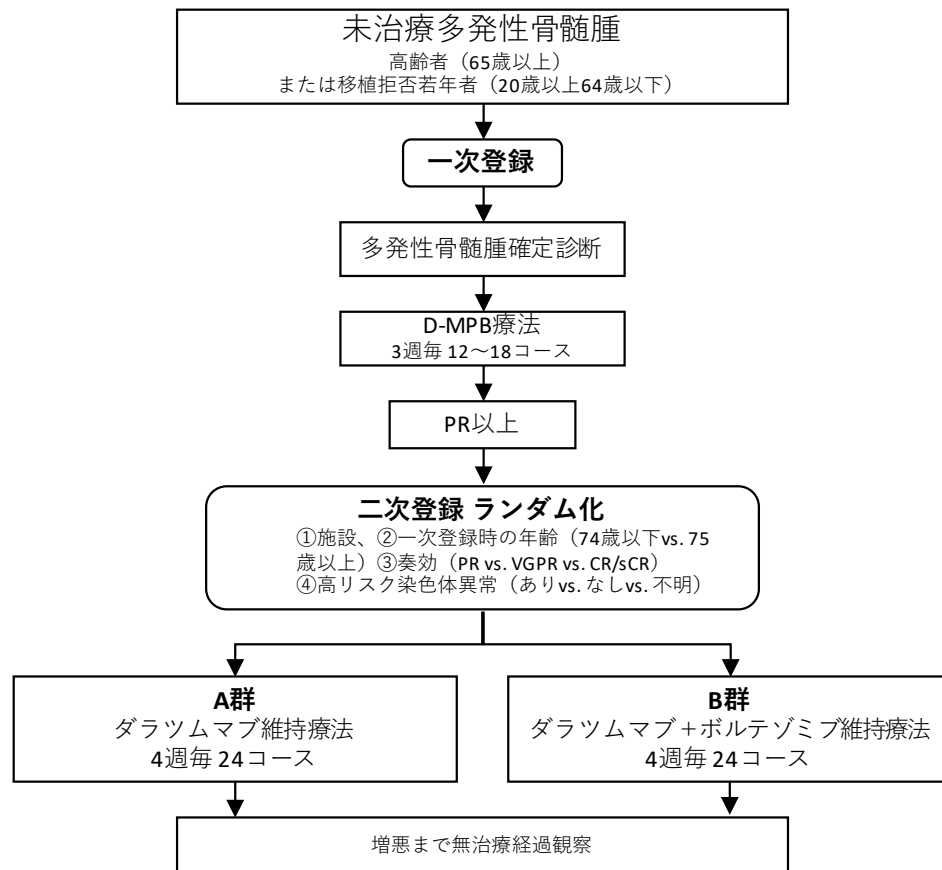
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

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多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「未治療多発性骨髄腫に対する D-MPB 療法後の維持療法の第Ⅲ相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高齢または移植拒否若年の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後の維持療法として、標準治療であるダラツムマブ維持療法に対する、ダラツムマブ+ボルテゾミブ維持療法の優越性を検証する。

Primary endpoint: 二次登録後無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)

Secondary endpoints: 一次登録後全生存期間(OS: overall survival)、二次登録後 OS、

一次登録後二次治療開始までの期間(TNT: time to next treatment)、

二次登録後 TNT、

一次登録後 PFS、無二次治療開始後増悪生存期間(PFS2)、

導入療法の奏効割合、“12か月以上持続する MRD 陰性”達成割合、

維持療法中の奏効改善割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、

導入療法の治療完遂割合、維持療法の治療完遂割合、Dose intensity

0.3. 対象

0.3.1. 一次登録適格規準

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) IMWG2014 の診断規準の Myeloma defining events(以下 a)-g))を 1 つ以上有する。(a)-g)のうち、a)、

- b)、c)、f)は一次登録前 28 日以内に 1 回でも満たしていれば可。d)、e)、g)は一次登録前 56 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: 血清カルシウム(アルブミン補正^{*})値 > 11 mg/dL
^{*} 血清アルブミン値が 4g/dL 未満の場合: カルシウムの補正式は以下を用いる。
補正カルシウム(mg/dL) = 血清カルシウム値(mg/dL) + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8
 - b) 腎不全: クレアチニンクリアランス < 40 mL/min または血清クレアチニン > 2 mg/dL
 - c) 貧血: (男性)ヘモグロビン < 11.7 g/dL、(女性)ヘモグロビン < 10 g/dL
 - d) 1 つ以上の溶骨性病変を以下の検査のいずれか 1 つ以上で認める。
 - 骨 X 線
 - 単純 CT
 - 単純 MRI
 - PET-CT
 - PET-MRI
 - e) 骨髄中のクローナルな形質細胞割合が 60%以上である。
 - f) Involved/uninvolved 遊離軽鎖(FLC)比 ≥ 100 かつ involved FLC ≥ 100 mg/L である。
 - g) MRI で 5 mm 以上の巣状骨病変を 2 か所以上認める。
- 2) 形質細胞白血病(末梢血中に、形質細胞割合が 20%以上かつ、形質細胞絶対数が 2,000 /mm³ 以上)を合併していない。
 - 3) 心アミロイドーシス(心エコーにより診断されたもの。組織診断は必須ではない)、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)のいずれも合併していない(心臓と消化管以外のアミロイドーシスを合併している場合は登録可)。
 - 4) 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。
 - ① 65 歳以上
 - ② 20 歳以上 64 歳以下だが、自家移植を拒否
 - 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-2、または骨病変に起因する PS 3 のいずれかである(PS は必ず診療録に記載すること)。
 - 6) 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
 - 7) 患者の地理的、社会的な状況から、維持療法のための 2 週間に 1 回の通院(2 年間)が、可能と見込まれる。
 - 8) 多発性骨髄腫に対する治療を受けていない。ただし、以下の治療は除く(行っても登録可)。
 - 一次登録当日も含めて登録前の症状緩和目的のステロイド薬(デキサメタゾン換算で 40 mg/日以下、かつ 4 日以内の連日投与まで)の使用。
 - 一次登録当日も含めて登録前のビスホスホネート製剤やデノスマブの使用。
 - 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。骨転移に対する症状緩和目的の放射線照射は一照射野で、かつ総線量 30 Gy 以下。ただし、登録に際しては一次登録前 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。
 - 9) 末梢性感覚ニューロパチーと末梢性運動ニューロパチーがともに Grade 1 以下、かつ神経痛が Grade 0 である。
 - 10) 一次登録前 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、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数(ANC) $\geq 1,000$ /mm³(登録用の採血日前 7 日以内に G-CSF を投与していないこと)
 - ② ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL(登録用の採血前の輸血を許容する)
 - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4$ /mm³(登録用の採血日前 7 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ④ 総ビリルビン ≤ 1.8 mg/dL
 - ⑤ AST ≤ 100 U/L
 - ⑥ ALT ≤ 100 U/L
 - ⑦ 以下のいずれか、または両方の方法で算出された、クレアチニンクリアランス ≥ 30 mL/min

- 24 時間蓄尿によるクレアチンクリアランス
 - Cockcroft-Gault 式によるクレアチンクリアランス(クレアチンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること)
Cockcroft-Gault 式
男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
 - Cockcroft-Gault 式で算出されたクレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿によるクレアチンクリアランスを算出し、30 mL/min 以上であれば適格とする。
- ⑧ $SpO_2 \geq 94\%$ (room air)(SpO_2 は必ず診療録に記載すること)
- 11) 一次登録前 56 日以内の心エコーで左室駆出率 $\geq 50\%$
 - 12) 一次登録前 56 日以内の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。
 - 13) 避妊の実施について患者本人から同意が得られている。
 - 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.3.2. 二次登録適格規準

- 1) D-MPB 療法を完了(「6.2.1. D-MPB 療法完了の定義」参照)し、かつ二次登録前 28 日以内の総合効果判定で PR 以上(PR/VGPR/CR/sCR)の奏効^{*}が得られている。ただし、D-MPB 療法を完了していない場合であっても、D-MPB 療法を 12 コース以上行い、かつ二次登録前 28 日以内の総合効果判定で PR 以上の奏効^{*}が得られていることに加えて以下の①②③の 1 つ以上を満たす場合には二次登録可能とする。
 - ① 患者が D-MPB 療法の中止を希望した(中止を希望する理由として有害事象との関連の有無を問わない)が、維持療法は希望した場合
 - ② ダラツムマブおよびボルテゾミブとの因果関係が否定できる(unlikely または unrelated)有害事象により、D-MPB 療法の中止規準に該当した場合
 - ③ 有害事象により、「6.3. 治療変更規準」に従ってメルファランの投与が中止となった場合

※ PR 以上の奏効について: 最良総合効果(11.1.4.参照)ではなく、総合効果(11.1.3.参照)を用いる。すなわち、二次登録前の 28 日以内の効果判定で初めて PR 以上の奏効を認めた場合に、2 回目の PR 以上の奏効が未確認であっても、二次登録の適格性としての“PR 以上の奏効”が得られているとする。また、二次登録前の 28 日以内の総合効果判定で 1 回目の PD 判定であった場合、2 回目の PD 判定が未確認であっても、二次登録の適格性は満たさない。
- 2) 二次登録前 28 日以内の最新の PS は ECOG の規準で 0-2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 3) 二次登録前 28 日以内の最新の神経痛 Grade 0 かつ末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 2 以下、または、神経痛 Grade 1-2 かつ、末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 1 以下
- 4) 二次登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数(ANC) $\geq 750 / \text{mm}^3$ (登録用の採血日前 7 日以内に G-CSF を投与していないこと)
 - ② 血小板数 $\geq 3.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (登録用の採血日前 7 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 総ビリルビン $\leq 1.8 \text{ mg/dL}$
 - ④ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑤ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
- 5) D-MPB 療法の最終コース投与開始日を day1 として day 15~50 である。

0.4. 治療

導入療法(A・B 群共通): D-MPB 療法(3 週 1 コースとして合計 18 コース行う)

標準治療(A 群): ダラツムマブ維持療法(4 週 1 コースとして合計 24 コース行う)

試験治療(B 群): ダラツムマブ+ボルテゾミブ維持療法(4 週 1 コースとして合計 24 コース行う)

0.5. 予定登録数と研究期間

一次登録の予定登録患者数:222 人

予定登録期間:5 年。追跡期間:二次登録終了後 3 年。解析期間:1 年。一次登録後、二次登録までの期間として 1 年を見込み、総研究期間は 10 年とする。

臨床研究の開始日 2021 年 1 月 21 日

臨床研究の終了予定日 2031 年 1 月 20 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、CRF 入力など:JCOG データセンター(16.12)

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