

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 H21-がん臨床-一般-011

「再発・難治性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立と生物学的治療予測因子の探索」班

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 26-A-4

「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

厚生労働省 がん研究助成金計画研究 17-16

「多発性骨髄腫の発症と進展に関与する分子基盤の解明と新規分子標的療法の確立に関する研究」班

JCOG0904

再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用 (BD)療法と thalidomide+dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験 実施計画書 ver 3.1

Randomized phase II study of bortezomib plus dexamethasone (BD) versus thalidomide plus
dexamethasone (TD) for relapsed or refractory multiple myeloma
r II BD vs TD for MM

グループ代表者: 塚崎邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

研究代表者/研究事務局: 飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

2006年12月9日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認 (PC605)

2010年1月18日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2010年9月6日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月7日発効

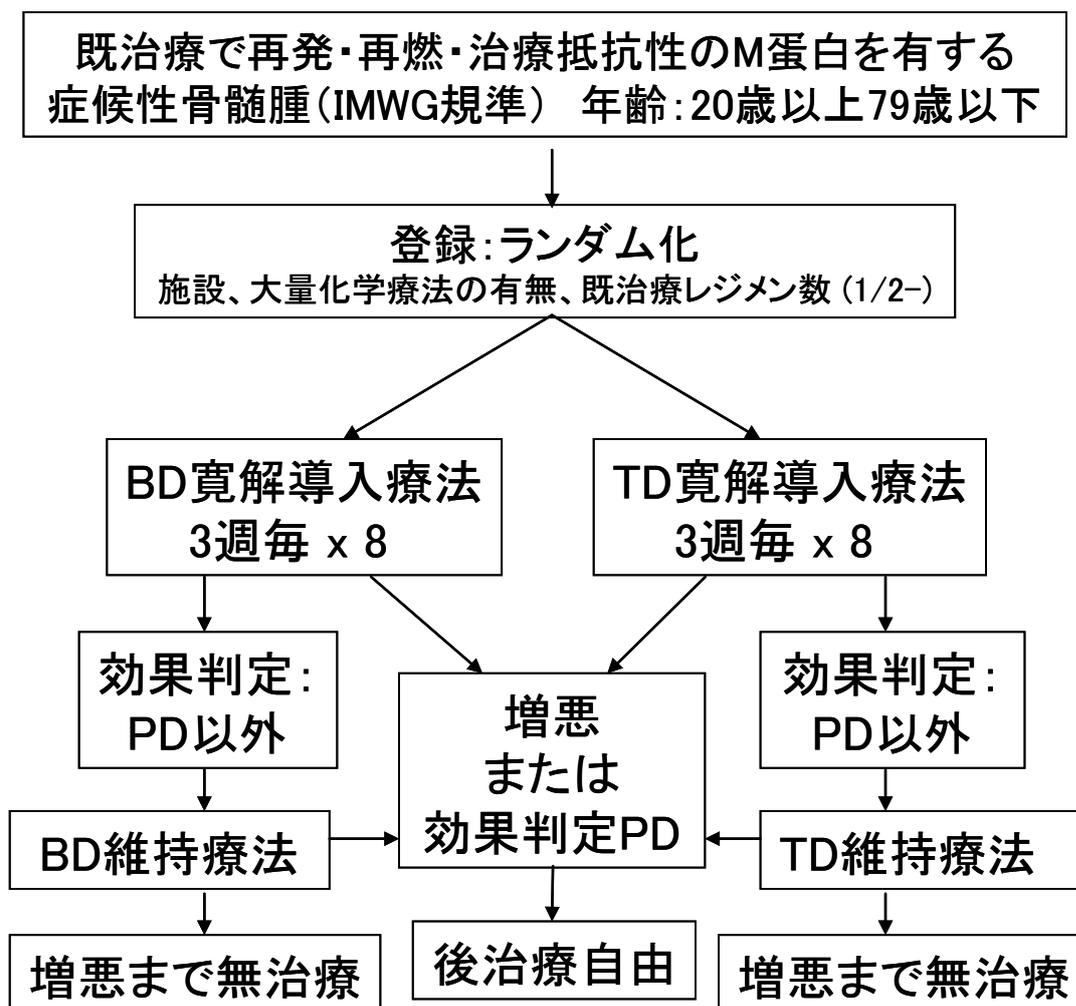
2010年12月8日 ver2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月22日発効

2012年10月5日 ver3.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月1日発効

2014年8月13日 ver3.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月20日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



IMWG, International Myeloma Working Group;

BD, bortezomib+dexamethasone; TD, thalidomide+dexamethasone;

PD, progressive disease

0.2. 目的

1 レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するセカンドライン治療として、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法(BD療法)と、サリドマイドとデキサメタゾン併用療法(TD療法)を行った場合の1年無増悪生存割合(1-year progression free survival: 1年PFS)を比較し、より有効である可能性の高い治療法を選択する。

Primary endpoint: 1年無増悪生存割合(1年PFS)

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、奏効割合(best response)、無増悪生存期間、全生存期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型毎の奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1年無増悪生存割合

0.3. 対象

- 1) 初回治療開始前に IMWG の診断規準を満たす症候性の多発性骨髄腫患者であった。
- 2) 多発性骨髄腫に対して 1 レジメン*以上の治療歴があり、直近の治療終了後に、①治療抵抗性、②再発、③再燃、のいずれかと判断されている(3.3.参照)。

※1 レジメンとは、MP 療法、VAD 療法、HDD 療法などの標準的な化学療法、または自家末梢血造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に至る一連の治療と定義し、HDD 療法以外のステロイド剤単独投与 (PSL 単独療法など) や IFN- α 単剤治療は 1 レジメンとしない。

- 3) 20 歳以上、79 歳以下である。
- 4) 女性の場合は、①子宮を摘出した女性、②両側卵巣を摘出した女性、③50 歳以上で閉経後 2 年以上経ている女性(2 年以上月経がない)、のいずれかに該当する。
- 5) 男性の場合は、本試験の治療開始から、サリドマイドまたはボルテゾミブの最終投与日から 4 週間が過ぎるまでの期間、避妊を厳守することに関して患者本人から同意が得られている。
- 6) ECOG PS で、0~2 である。ただし溶骨病変に伴う症状のみによる PS 3 は適格とする。
- 7) 測定可能 M 蛋白病変を有する(3.4.参照)。

※ 測定可能 M 蛋白病変とは以下のいずれかを指す。

- 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 型の場合の血清免疫グロブリン濃度 ≥ 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
- 8) サリドマイド (THAL) とボルテゾミブ (BOR) のいずれの投与歴もない。
- 9) 化学療法、放射線療法、手術のうちもっとも遅い前治療の最終治療日より 21 日を超えている。
- 10) 以下のいずれにも該当しない。
 - ① 末梢血中の形質細胞が $\geq 20\%$ 以上かつ、絶対数が $\geq 2,000/\text{mm}^3$ を超えている(形質細胞性白血病)
 - ② 心アミロイドーシス(心臓超音波検査より診断されたもの)を合併している
 - ③ 腸管アミロイドーシス(組織生検または内視鏡的に診断されたもの)を合併している
- 11) 深部静脈血栓症と肺塞栓症の、いずれの合併もない。
- 12) 同種造血幹細胞移植を受けていない。
- 13) 適切な臓器機能を有する。
- 14) 試験参加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

0.4.1. A 群: BD 療法

寛解導入療法(3 週 1 コースとして計 8 コース):

- 1) BOR $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 急速静脈内投与、または皮下注*: Day 1, 4, 8, 11
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または 30 分点滴: Day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 の 8 日間投与(第 1、2 コース)、Day 1, 2, 4, 5 の 4 日間投与(第 3~8 コース)

維持療法(5 週 1 コースとして増悪もしくは PD となるまで継続):

- 1) BOR $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 急速静脈内投与、または皮下注*: Day 1, 8, 15, 22
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または 30 分点滴: Day 1, 2, 3, 4 の 4 日間
(※皮下注は皮下注投与の用法変更承認後)

0.4.2. B 群: TD 療法

寛解導入療法(3 週 1 コースとして計 8 コース):

- 1) THAL $100 \text{ mg}/\text{日}$ (連日眠前内服)で開始し 2 コース目の day 8 より $200 \text{ mg}/\text{日}$ 連日眠前に増量して継続投与
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または 30 分点滴: Day 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 の 8 日間投与(第 1、2 コース)、Day 1, 2, 3, 4 の 4 日間投与(第 3~8 コース)

維持療法(5 週 1 コースとして PD となるまで継続):

- 1) THAL 投与量を $100\text{--}200 \text{ mg}/\text{日}$ 連日で継続
- 2) DEX $20 \text{ mg}/\text{日}$ 内服または 30 分点滴: Day 1, 2, 3, 4 の 4 日間投与

0.5. 予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数:各群 22名で計 44名。

登録期間:5年。追跡期間:登録終了後3年。総研究期間:8年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、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)記入等:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)