
16.11.	データセンター/運営事務局.....	97
16.12.	プロトコール作成.....	98
17.	研究結果の発表.....	99
18.	参考文献.....	100
19.	付表 APPENDIX.....	102

1. 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。

※MPB 療法は、これまで VMP (Velcade[®]+melphalan+prednisolone) 療法と呼称されているが、Velcade[®]は商品名であるため、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 療法、VT 療法、VP 療法などの略称も、本プロトコールではすべて 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

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

骨髄腫は難治性の形質細胞腫瘍である。1998年から2000年の日本の一部のモデル地域におけるがん登録からの推計では、10万人あたりの推計年齢調整罹患率は男性2.2、女性で1.7である[1]。それに対して、米国白人では人口10万人あたりの罹患率が男性3.9、女性2.5と報告されており、日本より高頻度である[2]。さらにアフリカ系米国人においては米国白人の2倍の罹患率が報告されており、人種差が大きいとされている。

日本における診断時の患者の年齢中央値は、男性65歳、女性67歳である。1999年の年齢階級別罹患率では、40～44歳では男性0.5、女性0.4であるが70～75歳ではそれぞれ14.5、11.3であり、高齢者人口の増加とともに罹患率が増加している。2004年の骨髄腫による死亡者数は、男性1,897人、女性1,882人の合計3,779人であり、同年の全がん死亡者数の1.15%であった[3]。日本骨髄腫研究会による1,383人の骨髄腫患者の解析では、日本における骨髄腫患者の全生存期間(OS:overall survival)中央値は3.1年であり、生存曲線はプラトーにはならず下降の一途を辿る[4]。骨髄腫発症に関する特定のリスク因子は同定されていない。

2.1.2. 病型分類

国際骨髄腫作業部会(International Myeloma Working Group:IMWG)により提唱されている形質細胞腫瘍の病型分類を表2.1.2.に示す[5]。この中で、溶骨病変(80%)、貧血(55%)、腎不全(15%)、高カルシウム血症(6-20%)、アミロイドーシス(6%)、過粘稠度症候群、易感染性などの臓器障害を呈する場合、すなわち「症候性骨髄腫」、「非分泌型骨髄腫」、「形質細胞白血病」のいずれかと診断された場合には、全身化学療法の対象となる。いずれの病型においても、腫瘍細胞から産生される単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)の種類によってIgG型、IgA型、IgD型、Bence-Jones型、非分泌型に分類され、それぞれの頻度は、50%、20%、2%、15%、1-2%である。

病型別の発症頻度については、Mayo Clinicでのデータによると、M蛋白血症を認めた1,684人のうち、免疫グロブリン性(AL)アミロイドーシス、マクログロブリン血症、その他のリンパ増殖性疾患を除いた形質細胞腫瘍患者は1,289人であり、その内訳は意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance)71%、無症候性骨髄腫4%、症候性骨髄腫21%、非分泌型1%、骨の孤立性または髄外性形質細胞腫3%、との報告があった[6]。日本のがん登録に基づいた病型別の発症頻度に関する正確なデータはない。

表 2.1.2. 形質細胞腫瘍の病型分類(網掛け「症候性骨髄腫」が本試験の対象)

病型	M蛋白	骨髄中の形質細胞	臓器障害	腫瘍形成	末梢血の形質細胞
MGUS	< 3,000 mg/dL	< 10%	-	-	-
無症候性骨髄腫	> 3,000 mg/dL	> 10%	-	-	-
症候性骨髄腫	+	+	+	+/-	-
非分泌型骨髄腫	-	> 10%	+	+/-	-
骨の孤立性形質細胞腫	+/-	-	-	骨1か所	-
髄外性形質細胞腫	+/-	-	-	骨髄外	-
形質細胞白血病	+/-	+	+/-	+/-	+

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance(意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症)

2.1.3. 病期分類

骨髄腫の病期分類として IMWG より提唱されている国際病期分類 (International Staging System: ISS 病期) が汎用されている (表 2.1.3.) [7]。

表 2.1.3. IMWG による国際病期分類 (ISS 病期)

病期	規準
I	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g/dL}$
II	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$ 、 または $3.5 \text{ mg/L} \leq \beta_2M \leq 5.5 \text{ mg/L}$
III	$\beta_2M > 5.5 \text{ mg/L}$

* β_2M : 血清 β_2 ミクログロブリン値、Alb: 血清アルブミン値

2.1.4. 病型別および病期別の標準治療と予後の概略

形質細胞腫瘍における病型別の標準治療を以下に示す (表 2.1.4.a)。

表 2.1.4.a 形質細胞腫瘍における病型別の標準治療

病型	64 歳以下	65 歳以上
MGUS	経過観察	経過観察
無症候性骨髄腫	経過観察	経過観察
症候性骨髄腫	表 2.1.4.c	表 2.1.4.c
非分泌型骨髄腫	症候性骨髄腫と同様	症候性骨髄腫と同様
骨の孤立性形質細胞腫	放射線治療	放射線治療
髄外形質細胞腫	経過観察、放射線治療または化学療法	経過観察、放射線治療または化学療法
形質細胞白血病	症候性骨髄腫に準ずる	症候性骨髄腫に準ずる

MGUS は、形質細胞腫瘍の 62.5% を占める。MGUS の 10 年生存割合は約 40% であるが、高齢者に多いことから骨髄腫への進展による死亡は 6% に過ぎず、それ以外の死因は心血管疾患や他の悪性腫瘍によるものであるため、無治療経過観察が標準治療である。

無症候性骨髄腫は、形質細胞腫瘍の 3.4% を占める。無症候性骨髄腫は 5 年で 51%、10 年で 66% の患者が症候性骨髄腫もしくは全身性アミロイドーシスへと進展し、進展後の生存期間中央値は 3.4 年である。無症候性骨髄腫患者の 5 年および 10 年生存割合は、60% および 34% であったが、それぞれ死因の 18% および 26% は他疾患によるものであった。そのため、症候性骨髄腫へ移行するまでは経過観察が標準治療である。

骨の孤立性形質細胞腫は形質細胞腫瘍の 2~5% を占め、10 年無再発生存割合は 25~40% で 10 年生存割合は約 50% であるが、死因の約 20% は形質細胞腫瘍とは無関係である。髄外形質細胞腫は形質細胞腫瘍の 3% に存在し、10 年無再発生存割合は約 70% で 10 年全生存割合も約 70~80% である。孤立性形質細胞腫と髄外形質細胞腫に対する標準治療は放射線治療である。髄外形質細胞腫が多発した場合や放射線治療が困難である場合は、化学療法が行われる。

症候性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、形質細胞白血病はすべて全身化学療法の適応となる。非分泌型骨髄腫は症候性骨髄腫に比して約 1-3% の頻度で見られ、症候性骨髄腫の一病型とされることもある。通常の検査方法では M 蛋白が検出されないが症候性骨髄腫と同様、臓器障害を来す骨髄腫であり、治療方針も予後も症候性骨髄腫と同様である。一方、形質細胞白血病は形質細胞腫瘍の 2-4% 程度であり標準治療が確立していないが、多くの場合は症候性骨髄腫に準じた治療方針が選択される。しかしながら極めて進行が速く予後不良であり、生存期間中央値は 7 か月で、28% が診断後 1 か月以内に死亡するとされ、臨床的にも症候性骨髄腫とは異なる疾患と認識されている。

症候性骨髄腫では、表 2.1.4.b に示すとおり、ISS 病期により予後が異なると報告されている (未治療症候性骨髄腫患者 10,750 名の ISS 病期別の生存期間中央値) [7]。なお、M 蛋白の種類による予後の差は明らかではない。

表 2.1.4.b ISS 病期と年齢による症候性骨髄腫の生存期間中央値の違い

病期	規準	全体	64 歳以下	65 歳以上
I	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g/dL}$	62 か月	69 か月	47 か月
II	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$ 、 または $3.5 \text{ mg/L} \leq \beta_2M \leq 5.5 \text{ mg/L}$	44 か月	50 か月	37 か月
III	$\beta_2M > 5.5 \text{ mg/L}$	29 か月	33 か月	24 か月

症候性骨髄腫では治療法選択に病期による相違はない。しかし初回治療として自家造血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法(以下、自家移植)を行うことにより奏効割合(ORR)の向上と無増悪生存期間(PFS)の延長、一部のランダム化試験でのOSの延長が示されているため、64歳以下で自家移植の適応となる患者と、65歳以上あるいは患者拒否や臓器障害などの理由で自家移植が適応とならない患者とで標準治療が異なる。症候性骨髄腫の治療選択として、表 2.1.4.c に未治療患者および再発・再燃・治療抵抗骨髄腫患者に対する日本における標準治療と、欧米で新たに標準治療となっている治療法を示す。

表 2.1.4.c 症候性骨髄腫に対する標準治療

年齢	未治療患者に対する初回治療	再発・再燃・治療抵抗例に対する救援療法
64 歳以下 かつ移植適応あり	VAD 療法→MEL 大量療法*1 HDD 療法→MEL 大量療法*1 BD 療法→MEL 大量療法*1 TD 療法*2→MEL 大量療法*1	T 単剤 or TD 療法 B 単剤 or BD 療法 Ld 療法 HDD 療法 MP 療法
65 歳以上 または移植適応なし	MP 療法 MPB 療法(2011 年 9 月 16 日適応拡大) MPT 療法*2	64 歳以下と同様

*1 自家末梢血幹細胞移植併用。

*2 2013 年 3 月現在 日本では保険適用なし(日本では標準治療でない)。

VAD: vincristine + doxorubicin + dexamethasone, MEL: melphalan; HDD: high-dose dexamethasone, TD: thalidomide+dexamethasone, BD: bortezomib+dexamethasone, MP: melphalan+prednisolone, MPT: MP+thalidomide; MPB: MP+bortezomib; Ld: lenalidomide+ dexamethasone

2.1.5. 腫瘍関連合併症

症候性骨髄腫に認められる主な合併症は以下のとおりである。

1) 溶骨病変

症候性骨髄腫の 80%に合併し、約半数は胸腰椎の圧迫骨折とそれによる疼痛を伴っており、麻薬性鎮痛薬を要する場合も少なくない。骨髄腫細胞は主に赤色髄を侵すため、軀幹骨および近位長管骨に「punched out lesion」と称される溶骨病変を形成し、大腿骨近位部や上腕骨の病的骨折を合併することもある。

症候性骨髄腫患者に対する、ビスホスホネート製剤であるパミドロネートとプラセボとのランダム化比較試験のプラセボ群では 21 か月の時点までに約 50%の患者で骨関連事象(骨折や高カルシウム血症)が発症しており、具体的には約 30%の患者で椎体圧迫骨折、約 10%の患者でその他の病的骨折、約 10%の患者で高カルシウム血症を認めた[8]。これらの病変は、骨髄腫細胞の分泌するケモカインである MIP-1 α による RANKL 発現誘導による破骨細胞活性化、そして骨髄腫細胞から分泌される DKK-1 や sFRP-2 などの Wnt シグナル阻害物質による骨芽細胞の分化阻害によって生じることが判明している[9]。また特殊な病態として、溶骨病変の予防に用いられているビスホスホネート製剤による下顎骨あるいは上顎骨の壊死(osteonecrosis of the jaw; ONJ)が、0.3-11%の患者に合併するとの報告もあり注意が必要である[10]。顎骨壊死を予防するためには、ビスホスホネート製剤投与前に歯科受診を行い、口腔内感染巣に対する歯科的処置を要する場合は事前に処置を済ませることが勧められる。

2) 高カルシウム血症

高カルシウム血症は、診断時に 6-15%の患者で認められ、病勢の進行とともに増加する[11]。悪心、嘔吐、口渴、多尿や倦怠感といった症状で始まり、進行すると意識レベルの低下を来す。高カルシウム血症が長期間持続すると腎機能障害を来す。骨髄腫による高カルシウム血症は、骨吸収の亢進や腎障害による腎から

のカルシウム排泄低下によることが多い。

3)腎障害

腎障害は、診断時に 10%-20%の患者で認められるが、病状が進行すると 50%以上の患者で認められる[12]。Bence-Jones 型や IgD 型でより高頻度に認められ、主に尿細管腔へ排泄された免疫グロブリン軽鎖が Tamm-Horsfall 蛋白と結合し cast を形成するために起こる骨髄腫腎(myeloma kidney)によるが、時に腎アミロイドーシスや軽鎖沈着病(light-chain deposition disease)による腎障害もある。骨痛に対して使用された解熱鎮痛剤(NSAIDs)などの薬剤や高カルシウム血症により急激に腎不全に陥る場合もある。一般には化学療法が奏効すれば速やかに腎障害は改善するが、透析導入が必要な場合の生命予後は 3.5 か月との報告もあり、きわめて不良であることから、治療中の腎機能低下に対する配慮が重要である。また溶骨病変の進展予防に用いられているビスホスホネート製剤による腎障害の合併もあり、注意を要する[10]。

4)血球減少症

欧米では診断時に70%の患者に貧血を認める[13]。日本では診断時に55%の患者で、ヘモグロビン 10 g/dL 未満の貧血を認め、進行に伴い白血球減少や血小板減少も出現する[14]。貧血の原因は、骨髄腫細胞の浸潤による Fas リガンドや TRAIL を介した赤芽球のアポトーシス、MIP-1 α 分泌による造血幹細胞の抑制、erythropoietin の産生障害などがある。既治療例では、アルキル化剤などの化学療法剤による造血障害も認められる。

5)アミロイドーシス

診断時 3-6%の患者にアミロイドーシスの合併を認める[15]。骨髄腫に合併するアミロイド蛋白は、定常部を欠損した免疫グロブリン軽鎖に由来する AL 型であり、舌、筋肉、消化管、心、腎などに沈着する。臨床症状としては、手根管症候群、起立性低血圧、末梢神経障害、皮疹、皮下・粘膜下出血、巨舌、吸収不良症候群、ネフローゼ症候群などがみられるが、心アミロイドーシスの合併例では心不全症状や刺激伝導障害を呈することが多く、腸管アミロイドーシス合併例では消化管穿孔や出血を来すことが多い。

6)過粘稠度症候群

診断時 6%の患者に過粘稠度症候群を認める。IgA は多量体を形成しやすいために、IgG 型での合併頻度 3-4%に比して IgA 型では 10%とより高頻度に認める[16]。また IgG 型の中では、IgG3 型における頻度が高いことが知られている。倦怠感、脱力、頭痛、眩暈、精神神経症状、視力障害、呼吸障害、粘膜や皮下の出血などを認め、重症化すると昏睡に陥る[11]。眼底所見で、網膜静脈のソーセイジ様拡張と蛇行、あるいは網膜症などの特徴的な所見を呈する。

7)感染症

感染症が初発症状である骨髄腫は 10%程度であり、症候性骨髄腫患者の 25%が診断後半年以内に感染症で死亡し、骨髄腫患者の死因の 70%は感染症である[17]。また、症候性骨髄腫患者の感染症罹患率は年 0.8 ~2.2 回と報告されている[18]。呼吸器感染と尿路感染が多く、原因菌としては肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、その他のグラム陰性桿菌などが高頻度である。また帯状疱疹などのウイルス感染も高頻度に発症する。これらの易感染性は、正常免疫グロブリンの減少、T/B リンパ球の機能不全、ステロイド剤をはじめとする免疫抑制剤の投与などによる。

8)神経障害

中枢神経障害として頻度が高いのは、脊椎骨の圧迫骨折や腫瘤形成による脊髄や神経根の圧迫症状であり、約 15%の患者に合併する。末梢神経障害としては、アミロイド沈着による手根管症候群が高頻度に認められる。

9)その他

時に骨髄腫細胞の分泌するアンモニアやアミラーゼによる高アンモニア血症性意識障害や高アミラーゼ血症を認めることがある。また M 蛋白がクリオグロブリン活性を有することがある。

2.1.6. 再発/増悪形式

症候性骨髄腫は治療が困難で、初回治療が奏効してもほぼ全例で再発・再燃する。Mayo Clinic の報告によると、診断時から再発・再燃までの期間は、中央値で 22.6 か月であり、いったん再発・再燃するとその後の生存期間中央値は 17 か月であった[19]。また 10%程度であるが、未治療患者に対する一次治療を行っても

SD 以上の効果が得られず、「治療抵抗性」と判断される場合がある。この「治療抵抗性」患者には、適切に治療が遂行されたにも関わらず抵抗性を示す患者と、抗腫瘍薬の投与が合併症などで十分に行えなかったために奏効しないと判断される患者が半数ずつあると報告されている[20]。

2.1.7. 予後因子/予測因子

予後因子としては ISS 病期(表 2.1.3.)が代表的である。また、生物学的予後因子として第 13 番染色体長腕欠失(13q-)や第 17 番染色体短腕欠失 (17p-)、あるいは t(4;14)、t(14;16) 転座などの存在が予後不良因子であると報告されており、これらは標準化学療法のみでなく自家移植施行患者においても予後不良であることが示されている[21, 22]。具体的には、t(4;14) や t(14;16) を認める患者は予後不良で生存期間中央値で 24.7 か月、それに対して t(11;14)を認める患者や 14q32 転座を有さない患者は生存期間中央値が 50.5 か月と緩やかな経過をたどると報告されている [23]。これらの生物学的な予後不良病型に対しては新規薬剤の効果が期待されている[24, 25]が、薬剤選択に有用な治療効果予測因子は現時点では明らかでなく、また検査結果が判明するまでに数週間を要するため、現時点で割付調整因子としては適切でない。

ISS 病期により予後が異なると報告されている(表 2.1.7.)。MPB 療法を実施した場合にも ISS 病期が予後と関連するか否かの評価は十分ではないが、骨髄腫に対する予後指標として広く認識されているため割付調整因子に含める。

表 2.1.7 ISS 病期による症候性骨髄腫の生存期間中央値の違い(表 2.1.4.b 再掲)

病期	規準	全体	64 歳以下	65 歳以上
I	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g/dL}$	62 か月	69 か月	47 か月
II	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$ 、 または $3.5 \text{ mg/L} \leq \beta_2M \leq 5.5 \text{ mg/L}$	44 か月	50 か月	37 か月
III	$\beta_2M > 5.5 \text{ mg/L}$	29 か月	33 か月	24 か月

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 形質細胞腫のうち症候性骨髄腫のみを対象とした理由

本試験は、未治療の症候性骨髄腫に対して、全身化学療法の有望な試験レジメンを選択することを目的としている。そのため、本試験の対象は、全身化学療法の適応となる患者のうち、自家移植の適応とならない患者とした。

非分泌型骨髄腫も全身化学療法の適応となるものの、測定可能な M 蛋白を有さず治療効果判定が困難であるため、CR 割合を primary endpoint とする本試験の対象から除外した。同様に、測定可能な M 蛋白を有さない場合も除外した。

「2.1.4. 病型別および病期別の標準治療と予後の概略」で述べたように、形質細胞白血病は極めて予後不良なため除外した。また、MGUS、無症候性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫といった他の病型は標準治療が異なるため除外した。

症候性骨髄腫と診断される患者のうち、心アミロイドーシスを合併している患者は心不全症状や刺激伝導障害を呈することが多い。また、腸管アミロイドーシス合併例では消化管穿孔や出血を来すことが多い。いずれの患者も突然死のリスクが高く、本試験の安全性が正確に評価できなくなる可能性があるため、これらの患者は除外した。

2) 「自家移植の適応とならない」患者を対象とした理由

「2.1.4. 病型別および病期別の標準治療と予後の概略」で述べたように、初回治療として自家造血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法(自家移植)を行うことによって奏効割合(ORR)の向上と無増悪生存期間(PFS)の延長、一部のランダム化試験での OS の延長が示されているため、64 歳以下で自家移植が可能な患者に対しては、自家移植が標準治療である。

海外での症候性骨髄腫に対する MPB 療法の試験では 65 歳以上を高年齢としていることや、日本造血細胞移植学会のガイドラインでも 65 歳以上の自家移植は一般的には勧められないと記載されているため、本試験でも一般的に自家移植の適応とならない 65 歳以上の高齢者を対象とした。また、本試験治療はこれまでの標準治療である MP 療法と比較して toxic new レジメンであるため年齢上限(79 歳以下)を設けた。また、20 歳以上 64 歳以下の若年者のうち、自家移植が適応とならない患者も対象とした。64 歳以下と 65 歳以上で CR

割合に多少の違いが存在する可能性もあるが、ランダム化の割付調整因子に設定するため CR 割合の群間の比較可能性への影響は少ないと考えられる。64 歳以下で自家移植非適応とされる理由は様々であるが、JCOGリンパ腫グループで行ったアンケート調査では、そのほとんどが自家移植拒否であった。また、64 歳以下で自家移植を希望するものの全身状態等の身体的条件で自家移植の適応とならない場合には、本試験の適格規準、除外規準のいずれかを満たさないと考えられる。従って、本試験における適格規準は、「20 歳以上 64 歳以下で、自家移植を拒否した患者」とした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. MP 療法(20 世紀の標準治療)

本試験の対象である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初回治療としては、1960 年代に開発されたメルファラン+プレドニゾン(MP)療法がこれまでの標準治療であった。MP 療法はメルファラン 7-9 mg/m² およびプレドニゾン 40-60 mg/m² を 4 日間内服し 4-6 週間隔で投与するレジメンで、毒性が軽微である。MP 療法では、35-50%の ORR が得られ、生存期間中央値は約 36-42 か月、5 年生存割合は約 20%である。

これまで、様々な細胞傷害性抗がん剤を組み合わせた多剤併用療法と MP 療法の比較試験が行われてきたが、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミド以外の薬剤との併用では、ORR では多剤併用療法が勝るものの OS で MP 療法を凌駕する結果は得られなかった [26]。

2.2.2. MP 療法+サリドマイド:MPT 療法

1999 年にサリドマイドが多発性骨髄腫に有効であることが見出され、今世紀になって MP 療法にサリドマイドを併用した MPT 療法が開発された。イタリアのグループは、65~85 歳の未治療症候性骨髄腫に対して MP 療法に 100 mg/日のサリドマイドを併用した MPT 療法と MP 療法のランダム化第 III 相試験を行い、CR 割合で 27.9% vs 7.2%、ORR で 76.0% vs 47.6%、2 年 PFS で 54% vs 27%と MPT 療法が優れていることを示した [27]。次いでフランスのグループである IFM(Interroupe Francis du Myelome)は、65~75 歳の未治療症候性骨髄腫を対象に MP、MPT、melphalan 中等量療法の 3 群ランダム化第 III 相試験(IFM99-06)を実施し、CR 割合で 2% vs 16% vs 17%、ORR で 40% vs 81% vs 73%、PFS 中央値で 17.2 か月 vs 29.5 か月 vs 19 か月、および生存期間中央値で 30.3 か月 vs 56 か月 vs 38.6 か月と MPT 療法が最も優れていたことを報告し [28]、MPT 療法は欧州、次いで米国において新たな標準治療と位置づけられた。

2.2.3. ボルテゾミブ

サリドマイドに続いて、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブの治療開発が多発性骨髄腫に対して行われた。再発・治療抵抗性骨髄腫患者計 54 名を対象とし、ボルテゾミブを週 2 回 2 週投与 1 週休薬(days 1, 4, 8, 11 に静脈内投与)の 21 日を 1 コースとして投与する、1.0 mg/m² と 1.3 mg/m² のランダム化第 II 相試験が行われた(CREST 試験)[29]。1.3 mg/m² 投与群の奏効割合が高かったため(30% vs 38%)、次の SUMMIT 試験と呼ばれた大規模第 II 相試験では 1.3 mg/m² が選択された[30, 31]。

SUMMIT 試験では、既治療レジメン数の中央値が 6 という難治患者 196 人に対する奏効割合が 27%で、不変を含む 59%の患者で増悪抑制効果が見られ、この結果を受けて 2003 年 5 月に米国 FDA は本剤を再発・難治性骨髄腫に対して承認した。その後の APEX 試験と呼ばれる 3 レジメン以内の既治療例に対するボルテゾミブ単剤とデキサメサゾン大量療法との第 III 相試験には両群で 669 名が登録され、奏効割合が 38% 対 18%、primary endpoint の TTP は 6.2 か月対 3.5 か月とボルテゾミブ投与群の優越性が示され [32, 33]、ボルテゾミブが骨髄腫治療における新たな key drug となった。

2.2.4. MP 療法+ボルテゾミブ:MPB 療法

続いて、MP 療法にボルテゾミブを併用した MPB 療法が開発された。高齢者または移植非適応若年者の未治療症候性骨髄腫 682 人を対象とした MPB 療法と MP 療法のランダム化第 III 相試験(VISTA 試験)[23] により、ORR で 71% vs 35%、CR 割合で 30% vs 4%、primary endpoint の TTP で 24.0 か月 vs 16.6 か月と有意に MPB 療法が優れることが示され MPB 療法は欧米における標準治療の一つとなった。また、観察期間中央値 36.7 か月における長期フォローアップデータで 3 年 OS は 68.5% vs 54%と有意に MPB 療法群が優れていた [34]。

ただし、MPT 療法と MPB 療法とを直接比較する試験は行われていないため両者の優劣は不明であり、現時点では MPT 療法と MPB 療法のいずれもが標準治療とされている。

VISTA 試験で用いられた MPB 療法(original MPB 療法)のレジメンは、全コースでメルファラン 9 mg/m² お

よびプレドニゾロン 60 mg/m²を day 1-4 に連日内服し、第 1-4 コースではボルテゾミブ 1.3 mg/m²を day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 に投与し、第 5-9 コースでは day 1, 8, 22, 29 に投与する、いずれも 5 週を 1 コースとするレジメンであった。この original MPB 療法は現時点で欧米における標準治療ではあるものの、末梢神経障害、消化器毒性および帯状疱疹などの頻度が高く、その投与スケジュールには再検討の余地があると考えられている。特に末梢神経障害は 44% に出現し、そのうち 13% は Grade 3 以上であり、22% の患者で末梢神経毒性のためにボルテゾミブの減量を要し、15% の患者では末梢神経障害が原因で治療中止となった [24]。実際に、「2.3.2. 本試験の試験治療レジメン」に後述するように VISTA 試験以降の MPB 療法はボルテゾミブの投与スケジュールを変更した modified MPB 療法として使われている。

また、最近になりボルテゾミブの皮下注射が行われつつある。再発・再燃の骨髄腫を対象として、ボルテゾミブの皮下注射群(皮下注群)の静脈注射群(静注群)に対する非劣性試験が欧州で行われた [35]。両群ともボルテゾミブは 1.3 mg/m²が day 1, 4, 8, 11 に投与された。222 人が登録され、皮下注射群 148 人、静脈注射群 74 人の 2:1 で割付けられた。両群とも中央値で 8 コース実施され、ボルテゾミブの累積投与量および dose-intensity は両群で同等であった。皮下注群 vs 静注群で、ORR 42% vs 42%、CR 割合 12% vs 14%、TTP 中央値 10.4 か月 vs 9.4 か月、1 年生存割合 73% vs 77%と、いずれも両群間で有意差を認めなかった。一方、Grade 3 以上の有害事象は皮下注群で 57%、静注群で 70%に認められた。血液毒性は両群で同等であったが、末梢神経障害に関しては、皮下注群と静注群で Grade 1 以上が 38% vs 53%、Grade 2 以上が 24% vs 41%、Grade 3 以上が 6% vs 16%と、有意に皮下注群で発現頻度が低かった。観察期間も短く、かつ再発患者を対象とした試験結果であるが、欧州をはじめ米国においてもボルテゾミブの皮下注射が広まりつつある。

2.2.5. レナリドミドを用いたレジメン(Ld 療法と MPL 療法)

サリドマイドの誘導体として開発されたレナリドミドも多発性骨髄腫に対する key drug になりつつある。レナリドミドを併用した初回治療レジメンには、レナリドミド+デキサメサゾン(Ld)療法とMP+レナリドミド(MPL)療法がある。

レナリドミドとデキサメサゾンとの併用療法について、レナリドミド 25 mg/日の 21 日間投与に、デキサメサゾン 40 mg/日を day 1-4、9-12、17-20 で併用する群(LD 群)とデキサメサゾン 40 mg/日を day 1, 8, 15, 22 で併用する群(Ld 群)とのランダム化比較第 III 相試験が行われた[36]。この結果、LD 群は Ld 群に比して ORR では優れた(79% vs 68%)ものの有害事象の発現頻度が高く、1 年以上の治療継続性(14% vs 30%)および 1 年の OS(87% vs 96%)で Ld 群に劣った。以上よりレナリドミドとデキサメサゾンとの併用療法としては Ld 療法が至適レジメンと結論された。Ld 療法は米国で MPT 療法との第 III 相試験が進行中であり、その結果によっては近い将来 Ld 療法が標準治療となる可能性がある。

また、MPL 療法については、レナリドミド維持療法の有無および MP 療法との 3 群比較(MPL-L vs MPL vs MP)の第 III 相試験の結果が報告され、レナリドミド維持療法による PFS 改善は認められたものの、MP 療法後に、レナリドミド維持療法が設定されていなかったことや、MPL 群と MP 群との PFS に有意差を認めなかったことなどから、MPL 療法が本当に MP 療法よりも有効性が優れた治療であるか否かについては未だ不明である [37]。

2.2.6. 日本におけるこれまでの標準治療と現在の標準治療

日本でも長らく MP 療法が標準治療であり、JCOG リンパ腫グループでも MP 療法に他剤を併用する治療開発を行ってきた。しかし、MP 療法にシクロフォスファミドとビンクリスチンを追加した COP/MP 療法の第 II 相試験(JCOG8906)においても ORR は 50.7%、生存期間中央値 38.5 か月、5 年生存割合は 27.3%と、MP 療法と大差なかった [38]。さらにラニムスチン(MCNU)を加えた MCNU-COP/MP 療法と COP/MP 療法のランダム化第 III 相試験(JCOG9301)でも、生存期間中央値は 49.9 か月 vs. 44 か月(P=0.75)と有意差は認めず [39]、MP 療法を凌駕する治療レジメンは見出されなかった。

サリドマイドは 1950 年代に睡眠薬として開発されたが、300 人以上の胎芽病患者の発生(いわゆるサリドマイド禍)により承認が取り消された薬剤である。しかし、1980 年代後半から免疫調整作用および血管新生抑制作用を有することが報告され、米国で再発骨髄腫患者に対する有効性が確認された。日本でも 2005 年に再発骨髄腫患者に対するサリドマイドの第 II 相試験が行われ、奏効割合 14.7%(適格患者 34 人中 5 人)とやや低かったものの、不変(SD)まで含めれば 70.6%の患者に一定の治療効果が認められた。この結果を受けて、日本でも 2008 年 10 月 16 日に「既治療で効果不十分な骨髄腫」に対してサリドマイドが承認された。

先述の、米国での CREST 試験および SUMMIT 試験に続き、日本でも再発・難治性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ 1.0-1.3 mg/m²の単独投与による第 I/II 相試験が行われ、33 名のうち 30.3%(10 名)の奏効が報

告され、1.3 mg/m²が推奨用量と決定された[40]。この結果を受けて 2006 年 10 月に日本でも、ボルテゾミブ（ベルケイド®注(3 mg/vial)）が、少なくとも一つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した「再発または難治性の多発性骨髄腫」に対して承認を取得した。

さらに、先述の VISTA 試験の結果を受けて、日本でも MPB 療法の第 I/II 相試験が行われ、VISTA 試験と同じ投与量および投与スケジュールが第 I 相部分で推奨用量/スケジュールとなった。引き続き第 II 相部分では、評価可能患者 86 人において、CR 17 人(20%)、PR 43 人(50%)で、ORR は 70%であった [41]。この結果をもって、日本でも 2011 年 9 月にボルテゾミブが「未治療」多発性骨髄腫にも適応が拡大された。ボルテゾミブの用法・用量については、添付文書上は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m²を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与し、10 日間休薬(33~42 日目)する。この 6 週間を 1 コースとし、4 コースまで投与を繰り返す。5 コース以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与し、13 日間休薬(30~42 日目)する。この 6 週間を 1 コースとし、9 コースまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与する。」とあるが、ボルテゾミブの総投与量、投与スケジュール、併用する他の抗悪性腫瘍剤の種類や用量などに制限が設けられていない。

一方、2013 年 3 月現在、サリドマイドは未治療多発性骨髄腫には適応が未承認である。このため、日本においては MPB 療法が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暫定的な標準治療と位置づけられている。

しかしながら、MPB 療法の国内第 I/II 相試験では、VISTA 試験における MPB 療法群と比較して、実施された治療コース数の中央値(5 コース vs 9 コース)、および第 4 コースまでのボルテゾミブの dose-intensity (6.86 mg/m²/コース vs 8.32 mg/m²/コース)が低かった。これらは主に末梢神経毒性や骨髄毒性による治療中止が原因と考えられ、欧米で標準的な MPB 療法の用量用法は日本人患者にとっては過量であると考えられた [26]。そのため、日本人患者に対する MPB 療法の投与スケジュールの至適化が必要と考えられ、投与スケジュールが至適化されるまでは、現在の日本における標準治療は確立しているとは言い難い状況である。

また、先述の欧州の皮下注 vs. 静注の比較試験の結果を受けて、日本でもボルテゾミブの皮下注射の新投与経路追加申請が行われ、2012 年 12 月に承認された。追加承認後は、日常診療において皮下注射が広く行われる可能性が高い。一方で、皮下注射では注射部位疼痛や注射部位反応が認められるため、一部の患者ではこれまで通り静脈注射が選択される可能性もある。従って、本試験においては、原則として皮下注射とするが、静脈注射も許容する設定とした。

2.2.7. 日本における今後の治療開発の流れと標準治療

以下に日本における MPB 療法および MPT 療法の想定される開発行程を示す(図 2.2)。未治療多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの適応が承認されたために MPB 療法が現在の暫定的な標準治療である。しかし、至適レジメンが定まっておらず、様々なスケジュールで実施されており、それらのうち現在最も有望と考えられる 2 つのレジメンのうち 1 つを選択する本試験により、最も有望な MPB 療法のレジメンが 1 つ決まることが期待される。

一方で、2014 年末頃には日本人に対する MPT 療法の第 I/II 相試験(治験)が終了し、サリドマイドが未治療患者に対しても承認される見通しである。サリドマイドが承認されれば MPB 療法に比べてより簡便な、経口剤のみの MPT 療法が community standard になると予想される。しかし、MPT 療法と MPB 療法を直接比較した試験は海外でも存在しないため、本試験の後、community standard である MPT 療法を標準治療とし、本試験の結果により選択されたレジメンの MPB 療法を試験治療として、両者を直接比較する第 III 相試験を行う予定である。

なお、何らかの理由で未治療患者に対してサリドマイドが承認されなかった場合には、本試験で選択された MPB 療法がみなし標準と位置づけられることとなると予想される。また、現在米国で進行中の MPT 療法と Ld 療法との比較試験の結果によっては、Ld 療法を標準治療とし、本試験の結果により選択された MPB 療法を試験治療として、両者を直接比較する第 III 相試験を行う可能性もある。

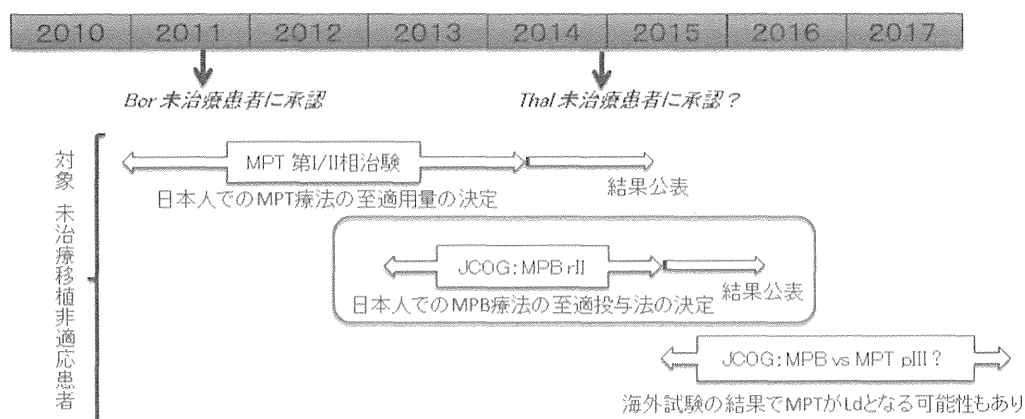


図 2.2.7.日本における MPB 療法および MPT 療法の開発行程(見込み): □で囲っているのが本試験

2.2.8. 維持療法

MP 療法、MPT 療法、MPB 療法などの導入療法を施行した後に、引き続いて行う標準的な維持療法は確立されていない。維持療法としてのインターフェロン α (IFN- α) の治療効果を評価したメタアナリシスでは、PFS と OS の延長が示された[42] が、毒性や費用の点から標準治療とはみなされていない。また、MP 療法とレナリドミドとの併用療法(MPL 療法)後に行うレナリドミド単独による維持療法の有用性を検討する第 III 相試験(MPL+レナリドミド維持療法 vs MPL 療法 vs MP 療法)として、MPL 後のレナリドミド維持療法の有用性が報告された[25]が、寛解導入療法時にボルテゾミブやサリドマイドを用いたレジメンを施行した場合のレナリドミド維持療法の意義については不明である。

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ボルテゾミブを併用した導入療法後に行うボルテゾミブを用いた維持療法については、サリドマイドとの併用、プレドニゾンとの併用、あるいはボルテゾミブ単剤などが報告されているが、いずれもボルテゾミブの投与スケジュール、投与期間および併用薬剤が異なる。また、ボルテゾミブを含む維持療法の有無の有用性を比較する設定の試験は行われていないことなどにより、現時点では寛解導入療法後の維持療法の有用性は不明である。

そのため、本試験では「2.3.3.維持療法」に後述するように、維持療法はプロトコール治療とはせず、後治療としても推奨しないこととした。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1)ボルテゾミブ(Bortezomib)

ボルテゾミブは、NF- κ B 活性を抑制する目的、すなわちユビキチン化された I κ B の分解を抑制するために米国の Millenium 社で開発された 26S プロテアソーム阻害剤である[43]。実際には β サブユニットのスレオニン残基に結合してキモトリプシン様プロテアーゼ活性を阻害する。さらに Noxa の発現と Mcl1 の切断を誘導しミトコンドリア経路を介したカスパーゼ 9 の活性化、そして Flip の減少によるカスパーゼ 8 の活性化を引き起こし骨髄腫細胞の細胞死を引き起こす。また骨髄ストローマ細胞にも作用して NF- κ B による IL-6、IGF-1、VEGF などのサイトカイン分泌の低下をもたらす、骨髄腫細胞の支持機能を低下させることも示されている[44]。

2)メルファラン(Melphalan)

メルファランはアルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤である。メルファランは骨髄腫治療において、プレドニゾンと併用する MP 療法として 40 年以上にわたって標準治療であった。サリドマイドやボルテゾミブなどの新薬が登場してからも、MPT 療法や MPB 療法として標準治療を構成する重要な薬剤である。未治療が再発かによらずアルケラン錠[®](2 mg/錠)として骨髄腫に対して承認されている。添付文書では「1 日 1 回メルファランとして 6-12 mg を 4-10 日間(総量 40~60 mg)経口投与」と記載されているが、original MPB 療法におけるメルファラン投与量は 9 mg/m² を day 1-4 に連日内服し、MPB 療法の国内治験でもメルファランの用法・用量は同様であった。

3) プレドニゾロン (Prednisolone)

プレドニゾロンは副腎皮質ホルモン剤であり、メルファランと並ぶ骨髄腫に対する key drug である。その作用機序は、骨髄腫の増殖促進・抗アポトーシス因子である IL-6 や IL-6 受容体の発現抑制作用やミトコンドリアを介したカスパーゼ 9 の活性化による細胞死の誘導などが報告されている[45]。プレドニゾロンはプレドニゾロン錠® (5 mg/錠) などとして骨髄腫をはじめ多くの血液腫瘍に承認されている。

2.3.2. 本試験の試験治療レジメン

「2.2.6.日本におけるこれまでの標準治療と現在の標準治療」で述べたように、日本における現在の暫定的な標準治療は MPB 療法であるが、日常診療においては MPB 療法が様々なスケジュールで行われている。MPT 療法とのランダム化比較を行う予定の次期第 III 相試験に向けて、より有望な MPB 療法の投与スケジュールを確定しておくことは今後の治療開発を適切かつ効率的に進めるために重要である。

本試験では 2 つの異なる MPB 療法を比較して、より高い治療効果が期待できるレジメンを選択することを目的とする。以下に、これまでに報告された 3 つの MPB 療法を挙げて本試験でこれらを採用しない理由を述べ、続いて本試験の試験治療に設定した 2 つの MPB 療法およびそれらを本試験で採用した理由を述べる。

1) Original MPB 療法

VISTA 試験で用いられた original MPB 療法は、「2.2.4.MP 療法+ボルテゾミブ: MPB 療法」に記載したスケジュールで行われたが、有害事象が問題となった。特に末梢神経障害は 44% に出現し、そのうち 13% は Grade 3 以上であり、22% で末梢神経毒性のためにボルテゾミブの減量を要し、15% の患者では末梢神経障害が原因で治療中止となった [24]。全治療経過を通じて投与されたボルテゾミブの中央値は 38.5 mg/m² であった (表 2.3.2.a.)。高頻度の末梢神経障害のため海外でも original MPB 療法は用いられておらず、有効性を保ったまま末梢神経障害を軽減する新たな投与法の開発が進められてきた。

2) PETHEMA-MPB 療法

スペインの PETHEMA (Spanish Program for the Treatment of Hematologic Disease) グループは、導入療法として MPB 療法 vs ボルテゾミブ+サリドマイド+プレドニゾロン療法と、維持療法としての BT (ボルテゾミブ+サリドマイド) 療法 vs BP (ボルテゾミブ+プレドニゾロン) 療法の 2×2 design の第 III 相試験を行った[46]。彼らは VISTA 試験での末梢神経毒性を考慮して、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を第 1 コースのみ original MPB 療法と同じ週 2 回投与のままとし、第 2 コース以降は day 1, 8, 15, 22 の週 1 回投与の 5 週 1 コースに変更したレジメンを PETHEMA-MPB 療法として標準治療群に設定した。導入療法は全 6 コースと設定された。この治療では、末梢神経毒性および治療中止は original MPB 療法と比較して少なかった (表 2.3.2.a.)。

3) GIMEMA-MPB 療法

イタリアの GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases) グループは original MPB 療法の標準治療群に対して、MPB+サリドマイド (MPBT) 療法に引き続き BT 療法を維持療法として実施する試験治療群 (MPBT→BT) との第 III 相試験を行った [47, 48]。最終的に 511 人が登録されたが、試験途中 (139 人の時点) で末梢神経毒性を主な理由としてプロトコール改正が行われ、両群ともボルテゾミブの投与スケジュールが変更された。すなわち、試験開始時は original MPB 療法のスケジュールであったが、改正後は全 9 コースにおいて day 1, 8, 15, 22 の週 1 回投与 5 週 1 コースの MPB 療法を標準治療群とした (GIMEMA-MPB 療法)。その結果、original MPB 療法と比較して末梢神経毒性および治療中止が少なかった。また改正前後でのボルテゾミブの予定投与量は、それぞれ 67.6 mg/m² と 46.8 mg/m² であったが、実際に投与されたボルテゾミブの投与量中央値はそれぞれ 40.1 mg/m² と 39.4 mg/m² であり差がなかった。

これらの 3 試験のまとめを表 2.3.2.a. に示す。

表 2.3.2.a. MPB 療法に関する投与スケジュールの異なる 3 試験の比較 (網掛けは original MPB 療法)

ボルテゾミブ 投与スケジュール	スペイン [46]	イタリア [47, 48]	VISTA [24]	
	PETHEMA-MPB	GIMEMA-MPB	Original MPB	
	第 1 コース: 2 回/週 2-6 コース: 1 回/週	1-9 コース: 1 回/週	1-4 コース: 2 回/週 5-9 コース: 1 回/週	1-4 コース: 2 回/週 5-9 コース: 1 回/週
N	130	191	66	344
Median age (range)	73 (65-83)	71 (56-86)	72 (65-85)	71 (57-90)
ORR (%) *1	80	79	86	74
CR 割合 (%)	20	23	27	30
Median follow-up (月)	32	21	35	37
Median PFS (月)	34	27	26	22
3-year OS (%)	74	87	89	69
末梢神経障害 any Grade (%)	-*2	22	44	44
末梢神経障害 Grade 3/4 (%)	7	2	14	13
末梢神経障害で治療中止 (%) (全有害事象による中止)	12	4	16	15
末梢神経障害で減量 (%)	-*2	14	40	22
ボルテゾミブの実総投与量 中央値 (mg/m ²)	-*2	39.4	40.1	38.5

*1 International uniform response criteria [49] による効果判定。*2 論文中に記載なし。

4) これまでに報告された 3 つの MPB 療法を採用しない理由

これまでに報告された MPB 療法は上記 1)-3) であるが、本試験では以下の理由により、これらの治療レジメンを採用しない。

Original MPB 療法は最もエビデンスのレベルが高いものの、末梢神経障害をはじめとした有害事象の発生頻度および治療継続性の問題があり、国内治験の結果からも投与スケジュールの至適化を要すると結論されているため、本試験では採用しない。

PETHEMA-MPB 療法は、導入療法 6 コース後に、BT 療法または BP 療法の維持療法を 3 年間継続する設定である。第 1 コースにおいて original MPB 療法と同様のボルテゾミブ 週 2 回投与を採用している点から、導入療法としての PETHEMA-MPB 療法は有望であるが、維持療法の有無を比較する設定ではなく維持療法の意義は不明であるままであること、維持療法としての BT 療法と BP 療法との差は明らかでなかったこと、「2.2.5. 維持療法」で述べたように、本試験は導入療法としての MPB 療法の選択を目的としているために維持療法を設定しないこと、などの理由により、PETHEMA-MPB 療法はそのままでは本試験に採用できない。

GIMEMA-MPB 療法は、有害事象のために試験途中で大幅なプロトコル改正を行った結果、開発された治療レジメンである。第 1 コースからボルテゾミブを週 1 回で投与し、5 週 1 コースで全 9 コース施行する。GIMEMA-MPB 療法におけるデメリットは、治療初期からボルテゾミブを週 1 回投与とする妥当性が明らかでない点、PETHEMA-MPB 療法と比較して大幅な毒性軽減が図れる可能性が低い点、および PETHEMA-MPB 療法と比べて治療期間が長い点、などが挙げられる。従って、GIMEMA-MPB 療法は最も毒性を軽減できるレジメンではなく、かつ最も有効性が期待できるレジメンとも言えないと考えられたため、本試験では採用しない。

5) JCOG-MPB 療法および modified PETHEMA-MPB 療法

本試験では、JCOG-MPB 療法および modified PETHEMA-MPB 療法を採用した。理由は次の通りである。

欧州および米国で対象患者に対する標準治療の一つとみなされている MPT 療法は経口剤のみのレジメンであり、将来 MPT 療法との第 III 相試験を行うためには、利便性で劣る注射剤を含むレジメンである MPB 療法は有効性において MPT 療法に優る必要がある。Original MPB 療法は、その毒性と継続性が世界的に問題視されているため、他の MPB 療法のうちで有効性の観点から最も original MPB 療法に近いと考えられるレジメンとして modified PETHEMA-MPB 療法を試験治療の一つに設定した。しかし、modified PETHEMA-MPB 療法は、modified MPB 療法の中では毒性がもっとも強いことが予想され継続性や総治療期間を考えると至適レジメンと言えるかどうかは不明である。そこで、modified MPB 療法の中では最も簡便で毒性が少ないことが予想され、かつ治療期間を短縮した JCOG-MPB 療法をもう一つの試験治療に設定した。

ボルテゾミブ併用レジメンを実施する場合、ボルテゾミブによる発熱、肺障害あるいは腫瘍崩壊症候群が治療初期に発症する可能性がある。従って、両群とも第 1 コースの day 8 投与までは入院で行うこととし、以降

の治療は外来通院治療も可とした。

① Modified PETHEMA-MPB 療法 (A 群)

Modified PETHEMA-MPB 療法ではボルテゾミブを第1コースではoriginal MPB 療法と同様に day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 の週 2 回投与の 6 週 1 コースで投与し、第 2-9 コースでは day 1, 8, 15, 22 の週 1 回投与の 5 週 1 コースとして投与を行う。Modified PETHEMA-MPB 療法は、PETHEMA-MPB 療法の維持療法を行わずに導入療法部分の投与方法を採用するものであり、導入療法のみとして 9 コースを設定した。

Modified PETHEMA-MPB 療法は、JCOG-MPB 療法に比して毒性が若干強く、継続性が懸念されるがより高い有効性が期待できるレジメンである。

② JCOG-MPB 療法 (B 群)

JCOG-MPB 療法はボルテゾミブを全 9 コースで day 1, 8, 15 に投与し、4 週を 1 コースとして行う。毒性が軽く総治療期間の短縮が期待できるレジメンである。

上記の PETHEMA-MPB 療法および GIMEMA-MPB 療法は 5 週 1 コースのレジメンである。しかしながら、全治療期間の短縮が可能であること、血液腫瘍に対する化学療法レジメンの多くは 3-4 週 1 コースのため担当医が最も慣れている治療間隔であり、さらに 1 コース当たりの通院回数を減らすことが可能であるなど日常診療上で簡便であること、表 2.3.2.b に示すように dose-intensity を担保しつつ治療関連毒性の軽減を期待していること、および将来の第 III 相試験における標準治療群の最も有力な候補である MPT 療法 (国内治験スケジュール) は 4 週 1 コースであること、などの理由により JCOG-MPB 療法は 4 週間隔で行うスケジュールとした。

また、MPT 療法は内服治療であり、通院回数の点からも注射薬であるボルテゾミブを含んだ MPB 療法よりも簡便である。従って、簡便性の向上は MPB 療法の治療開発の観点からも重要であり、JCOG-MPB 療法により通院回数の減少および治療期間の短縮が図れることは臨床的に患者および医療者の双方にとって重要な意義を有する。また、original MPB 療法、PETHEMA-MPB 療法および GIMEMA-MPB 療法のいずれも、melphalan は 9 mg/m^2 を 4 日間内服すると設定されているが、JCOG-MPB 療法では 1 コースが 4 週であるため、骨髄毒性や dose-intensity を考慮して 7 mg/m^2 を 4 日間内服する設定とした。表 2.3.2.b に modified MPB 療法の比較を示す。

表 2.3.2.b. Modified MPB 療法の比較 (網掛けは本試験のプロトコール治療)

	JCOG-MPB	modified PETHEMA-MPB	PETHEMA-MPB	GIMEMA-MPB
ボルテゾミブ 1 回投与量	1.3 mg/m^2	1.3 mg/m^2	1.3 mg/m^2	1.3 mg/m^2
ボルテゾミブ投与日	day 1, 8, 15	day 1, 8, 15, 22 (第 1 コースのみ 2 回/週)	day 1, 8, 15, 22 (第 1 コースのみ 2 回/週)	day 1, 8, 15, 22
1 コース間隔	4 週 (28 日)	5 週 (35 日)	5 週 (35 日)	5 週 (35 日)
全コース数	9 コース	9 コース	6 コース	9 コース
維持療法	なし	なし	あり	なし
全治療期間	36 週	46 週	31 週 (+3 年)	45 週
ボルテゾミブ 予定総投与量 (実投与量)	35.1 mg/m^2	52 mg/m^2	36.4 mg/m^2 [+ 62.4 mg/m^2 (維持療法)]	46.8 mg/m^2 (39.4 mg/m^2)
ボルテゾミブ dose-intensity (実投与量における)	$0.975 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$1.13 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$1.17 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$1.04 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ ($0.875 \text{ mg/m}^2/\text{週}$)
メルファラン投与量	$7 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$9 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$9 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$9 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$
メルファラン予定総投与量	252 mg/m^2	324 mg/m^2	216 mg/m^2	324 mg/m^2
メルファラン dose-intensity	$7 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$7.04 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$6.97 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$7.2 \text{ mg/m}^2/\text{週}$
プレドニゾン	$60 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$60 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$60 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$	$60 \text{ mg/m}^2 \text{ day 1-4}$
プレドニゾン dose-intensity	$60 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$47 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$46.5 \text{ mg/m}^2/\text{週}$	$48 \text{ mg/m}^2/\text{週}$

6)ボルテゾミブの投与経路

本試験でのボルテゾミブの投与経路は原則皮下注とし、静注も可とする。従来、ボルテゾミブの投与経路は静注が標準であったが、「2.2.4.MPB療法(海外および日本における標準治療)」に記載したように、再発・再燃骨髄腫患者に対する静注との第Ⅲ相試験で、ボルテゾミブ皮下注の有効性は静注と同等であり、毒性(末梢神経毒性および消化器毒性)は皮下注の方が軽度であったと報告された。MPB療法における皮下注の有効性および安全性に関する報告はないが、上記の第Ⅲ相試験の結果を受けて、MPB療法に対してもボルテゾミブ皮下注が国内外で一般的に施行されつつある。そのため、今後はMPB療法に対しても皮下注が標準になると予想されることから、本試験においてもボルテゾミブの投与経路は原則皮下注とした。

本試験のprimary endpointはCR割合であり、末梢神経障害、消化器毒性および血液毒性などの毒性を軽減させ、かつ有効性の高い治療レジメンを選択することを目的としたランダム化第Ⅱ相試験である。ボルテゾミブの投与経路を原則皮下注とすることで、両群ともに毒性が軽減することが予想されるが、もともと両群の毒性が大きく変わることはなく、CR割合が少しでも上回るレジメンをより有用と判断することとしているため、ボルテゾミブの投与経路の変更が試験のdecision ruleに大きな影響を与えることはない。

2.3.3. 維持療法

MPB療法施行後に維持療法を行うことの意義は不明であるため本試験では維持療法は推奨しない。維持療法は推奨しないが、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を2週毎に単独投与(またはプレドニゾロンを併用)のみは許容し、それ以外の薬剤による維持療法は許容しない。本試験のprimary endpointはプロトコール治療完了までのCR割合であるため、維持療法の有無はprimary endpointには影響しない。

なお、高齢者または移植拒否若年者の症候性骨髄腫患者に対する、ボルテゾミブ併用の維持療法として報告があるのは以下の3つである。

- 1) ボルテゾミブ 1.3 mg/m² days 1, 4, 8, 11を3か月毎に投与、およびプレドニゾロン 50 mg/dayを隔日あるいはサリドマイド 50 mg/dayを連日投与し、3年間継続 [46]。
- 2) ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を2週毎に投与およびサリドマイド 50 mg/dayを連日投与し、2年間継続 [47]。
- 3) ボルテゾミブ 1.6 mg/m² days 1, 8, 15, 22を5週毎に投与し、4コース施行[50]。

本試験では、維持療法はプロトコール治療として設定せず、実施も推奨しないが、ボルテゾミブによる維持療法の意義はcontroversialであり、日常診療でも維持療法を行っている施設も多い。そのため、維持療法を許容しない場合に患者登録が少なくなる可能性がある(参加施設へのアンケート調査で、44施設中27施設が、維持療法を許容しない場合は患者登録が少なくなる可能性があると回答した)。

Primary endpointに影響しない維持療法の有無によって患者登録が少なくなることは避けたいため、維持療法は禁止しないこととした。ただし、維持療法の有無によってsecondary endpointであるPFSやTNTに影響する可能性があることから、許容する維持療法を1種類に絞ることとした。

上記の維持療法1)~3)のうち、3)は日本での承認用量を超えているため許容しないこととし、1)は、ボルテゾミブとサリドマイドの併用は日本人での安全性が確認されていないため許容しないこととした。

以上より、2)から、サリドマイドを除いて、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を2週毎に単独投与(またはプレドニゾロンを併用)のみを許容することがグループ内で合意された。プロトコール治療ではないため、減量、中止、投与間隔、投与期間の調整は問わないが、実施された内容をCRFでデータを収集し、secondary endpointsへの影響を探索的に検討することとした。

また、サリドマイドやレナリドミドなどボルテゾミブ以外の薬剤による維持療法は許容しない。サリドマイドあるいはレナリドミドと、ボルテゾミブとの併用も許容しないこととした。

2.3.4. 後治療

プロトコール治療中止/完了後の増悪/再発時には、サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブのいずれかにステロイドを併用した二次治療が行われる可能性が高いが、本試験のprimary endpointのCR割合は後治療により影響を受けることはない。

2.3.5. 放射線治療

症候性骨髄腫は80%が溶骨病変を合併し、それによる病的骨折、コントロール困難な骨痛、脊髄圧迫症状(spinal compression)などの合併症を来すことがある。その場合に疼痛緩和、病的骨折予防、脊髄圧迫によ

る対麻痺や膀胱直腸症状の予防に局所放射線療法が有効なことがある。しかしながら、放射線治療と MPB 療法との併用は主に骨髄毒性の増強が懸念され、MPB 療法の遂行に影響すると考えられる。従って、プロトコール治療中に放射線治療の併用は許容しない。

ただし、コントロール困難な骨痛、病的骨折、病的骨折に関連する脊髄圧迫症状などの骨関連症状は、必ずしも骨髄腫の増悪の際にのみ生じる訳ではない。すなわち、化学療法が奏効している場合にも、治療開始前から存在した骨病変の変化に伴ってこれらの骨関連症状が生じ得る。従って、MPB 療法実施中に明らかな病状進行と判定されない骨関連症状が出現した場合には、MPB 療法を休薬の上で、緊急避難的な局所放射線照射を行うことを許容することとする。休薬期間が中止規準(「6.2. プロトコール治療中止・完了規準」参照)に該当する場合はプロトコール治療中止となるが、それ以外の場合には放射線治療終了後のプロトコール治療の再開を許容する。また、登録前の局所コントロール目的の放射線照射歴があっても、登録日を含まず 21 日以上期間が空いていれば登録可とする。

2.3.6. 薬剤費

MPB 療法について、ボルテゾミブは上記の original MPB 療法の用法・用量で未治療症候性骨髄腫患者に対して承認されている。また、MP 療法に用いるメルファランおよびプレドニゾロンはこれまでも標準治療として広く使用されてきた。以上より、本プロトコール治療は全て保険診療内での実施が可能である。

薬剤費としては、ボルテゾミブ/ベルケイド®注(3 mg)1 バイアルの薬価は 168,348 円であり、A 群においては第 1 コースでボルテゾミブが 8 回投与(1,346,784 円)で 2-9 コースでは各 4 回投与(673,392 円×8 コース)の合計 6,733,920 円となる。A 群の総治療期間は 46 週なので、MP 療法を併用した場合の月あたりの薬剤費は約 600,000 円となる。一方、B 群では全 9 コースでボルテゾミブが 3 回投与されるため合計 4,545,396 円となる。B 群の総治療期間は 36 週なので、MP 療法を併用した場合の月あたりの薬剤費は約 530,000 円となる。いずれも高額療養費扱いとなる。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン

本試験により modified PETHEMA-MPB 療法あるいは JCOG-MPB 療法のうち、有効性で優る治療法、もしくは有効性が同等の場合に毒性がより軽く継続性の高い治療法を選択する。未治療患者に対するサリドマイド承認後は MPT 療法が community standard となると予想されるため、MPT 療法を標準治療、本試験で選択した MPB 療法を試験治療とし、PFS または OS を primary endpoint とした第 III 相試験を行う予定である。

ただし、現在米国で進行中の MPT 療法とレナリドミド+デキサメサゾン(Ld)療法との第 III 相試験の結果で Ld 療法の優越性が示された場合は、Ld 療法を標準治療、本試験で選択した MPB 療法を試験治療とした第 III 相試験となる可能性もある。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

「2.2.4. MP 療法+ボルテゾミブ:MPB 療法」に記載したように、VISTA 試験での original MPB 療法と MP 療法との比較において、CR 割合で 30% vs 4%、primary endpoint の TTP で 24.0 か月 vs 16.6 か月と、有意に MPB 療法群が優れていた[24]。長期フォローアップデータでも、3 年 OS で 68.5% vs 54%と有意に MPB 療法群が優れていた[34]。また VISTA 試験において、CR が得られた患者は、PR に至らなかった患者と比較して有意に TTP および OS が延長していた[51]。以上より、高い CR 割合が TTP の延長および長期フォローアップデータでの OS の延長に関連していることが示され、MPB 療法において CR 割合は TTP および OS のサロゲートエンドポイントと考えられている。本試験はより有望な MPB 療法の選択を目的としたランダム化第 II 相試験であり、その有効性評価のサロゲートエンドポイントとして CR 割合を primary endpoint とした。

Secondary endpoint としては、本試験治療の実施可能性の指標として治療完遂割合、安全性の指標として有害事象発生割合、有効性の指標として奏効割合、厳密な CR 割合(sCR 割合)(定義は 11.1.3.を参照)、全生存期間、無増悪生存期間を設定した。また骨髄腫は奏効後に PD の規準に該当しても臨床的に明らかな増悪と判定されない場合は次治療が開始されないことがあるため、臨床的に次治療を再開すべき時期の指標として次治療開始までの期間、および予後に影響するとされる「染色体転座関連遺伝子発現病型別の治療効果(完全奏効割合、奏効割合、sCR 割合、治療完遂割合、無増悪生存期間、全生存期間、1 年無増悪生存割合)」も secondary endpoint に設定した。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

1) 臨床的仮説

本試験における臨床的仮説は、「JCOG-MPB 療法と modified PETHEMA-MPB 療法のうちどちらがより有望か」であり、CR 割合の点推定値が上回るレジメンを検証的試験の試験治療としてより有望な治療法であると結論づける。ただし、両レジメンとも日本人における有効性と安全性のデータがないため、安全性が大きく異なる可能性もある。従って、通常の Simon の選択デザインで試験を開始するが、仮に一方のレジメンが toxic であった場合は、主たる解析実施前に CR 割合がどの程度勝っていれば最終的に toxic な治療群を選択するか、事前にプロトコル改訂を行い定めることとする。

また最終的な CR 割合が、次期第 III 相試験の対照群(標準治療群)として現時点における有力候補である MPT 療法より劣る可能性も否定できない。従って、次期第 III 相試験での試験治療群として選択するための CR 割合の閾値を設ける。MPT 療法の CR 割合は 2-16%と報告されているため、CR 割合の閾値を 10%と設定する。すなわち、いずれの試験治療の CR 割合の点推定値も 10%を上回らないようであれば、第 III 相試験の試験レジメンとしてはいずれも有望ではないと判断する。

本試験における 2 つの試験治療は、すでに国内第 I/II 相試験が終了した original MPB 療法より毒性が軽いことが期待されている。しかしながら、いずれのレジメンも日本人における有効性および安全性に関するデータがない。そのため、2 つの試験治療レジメンが、MP 療法に比べて有効性が明らかに劣っている場合に登録中止を検討するため、登録期間中の ORR による stopping rule を設ける。これまでの本試験の対象患者に対する標準治療は MP 療法であり、MP 療法の ORR は 35-50%と報告されていることから、本試験における stopping rule としての ORR を 35%と設定する。各群で登録された最初の 20 例の効果判定が終了した段階で、ORR が 7 例未満である場合には、7 例に満たなかった群の治療レジメンは MP 療法に比べて promising とは言えず、当該群の登録中止を検討する。この時点で両群とも ORR が 35%に達しなかった場合には試験中止となるが、いずれかの群でのみ ORR が 35%に満たなかった場合には、残りの群でのみ登録を継続し、継続した群の最終的な CR 割合の点推定値が 10%を上回るようであれば、その群での治療レジメンを、次期第 III 相試験の試験治療レジメンとする。

なお、stopping rule として primary endpoint である CR 割合ではなく ORR を用いる理由は、MP 療法の CR 割合が 10%未満であるためである。一般的には ORR より CR 割合の方が hard な endpoint であるが、MP 療法の CR 割合は 5%程度であり、各群の登録数が 20 人程度で、かつ、真の CR 割合が 10%前後と低い場合には、CR が 1 人生じるかどうかで CR 割合が大きく変動してしまうためである。すなわち、統計学的前提からの乖離が生じた場合の影響は、7 人ではなく 2 人を判断のカットオフとする判断規準の方が 1 人の変動による影響が大きく、これによって誤って MPB 療法を棄却してしまうことが懸念される。そのため本試験では stopping rule として ORR を採用し、その閾値を 35%と設定した。

2) 登録数の設定根拠

表 2.3.2.a に示したように、modified MPB 療法としての PETHEMA-MPB 療法および GIMEMA-MPB 療法における CR 割合はそれぞれ 20%および 23%である。従って本プロトコル治療のうち、低い方の真の CR 割合を 20%と仮定し、良好な群の真の CR 割合が 10%以上上回る場合に、良好な試験治療を正しく選択できる確率が 80%、85%、90%となるように Simon の選択デザイン[52]を用いてサンプルサイズを求めると、1 群あたりそれぞれ 27 人(両群あわせて 54 人)、41 人(両群 82 人)、62 人(両群 124 人)となる。上記の確率を 85%とし、若干の不適合例と追跡不能例等を見込んで予定登録患者数を各群 45 人(両群 90 人)とする。

2.4.4. 患者登録見込み

75 歳以下の初発骨髄腫患者を対象とした JCOG 9301 試験では計 5 年半で 210 人、年間 38 人が登録された [39]。参加施設に対して行ったアンケート調査では、本試験への年間登録見込み患者数は 83-102 人であった。現実的には年間 40 人程度と見込み、予定登録期間を 2 年 6 か月とする。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2)年齢(64歳以下 vs. 65歳以上)

若年者と高齢者とは、プロトコール治療の毒性が異なる可能性が考えられる。そのため、薬剤の減量や治療中止の頻度が異なることで、治療効果(CR 割合)に影響する可能性があることから調整因子に含めた。年齢のカットオフ値は、自家移植の適応決定に用いる 65 歳とした。

3)国際病期分類 ISS(I, II vs. III)

ISS 病期は予後と相関すると報告されている。MPB 療法を実施した場合にも ISS 病期が予後と相関するかどうかの評価は十分ではないが、骨髄腫に対する予後指標として広く認識されているため調整因子に含める。

表 2.4.5. ISS 病期による症候性骨髄腫の生存期間中央値の違い(表 2.1.7.再掲)

病期	規準	全体	64歳以下	65歳以上
I	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g/dL}$	62 か月	69 か月	47 か月
II	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$ 、 または $3.5 \text{ mg/L} \leq \beta_2M \leq 5.5 \text{ mg/L}$	44 か月	50 か月	37 か月
III	$\beta_2M > 5.5 \text{ mg/L}$	29 か月	33 か月	24 か月

2.4.6. 病理中央診断について

本試験では病理中央診断は行わない。骨髄腫は、主に血清中または尿中の M 蛋白の存在、骨髄穿刺または骨髄生検によるクローナルな形質細胞の増加によって診断する。髄外腫瘍の場合は病理組織学的に形質細胞腫と診断されるが、その場合でも血清中または尿中の M 蛋白の存在確認が診断に必要である。従って、病理中央診断を行う意義は乏しい。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験は、これまでの標準治療である MP 療法に有効性で優れることが海外から示され、MP 療法に代わって欧米における標準治療となった MPB 療法の投与スケジュールを検討するランダム化第 II 相試験である。Original MPB 療法は国内第 I/II 相試験が行われたが、海外の結果と比較しても日本人における毒性は比較的高度で、original MPB 療法を原法どおりに継続的に実施することは困難と考えられる。本試験の治療群はいずれも original MPB 療法より毒性が軽いことが期待される治療法である。従って、日常診療として original MPB 療法を行う場合と比較して、本試験に参加することによる毒性に関する不利益はないと考えられる。ただし、現時点で日本人における MPB 療法の前向き臨床試験は既述の国内第 I/II 相試験以外に無く、その毒性についても日本人で十分な知見が得られているとは言えない。一方で、「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠 1) 臨床的仮説」に記載したように、日本人における modified PATHEMA MPB 療法や JCOG MPB 療法の有効性に関するデータは存在しないため、original MPB 療法に比べて有効性が劣る可能性が否定できず、患者にとっての不利益になる可能性がある。

本試験では、これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験の主たる目的は、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 MPB 療法におけるより有望な治療レジメンを選択するために、より高い有効性が期待されるが毒性のために継続性が懸念される modified PETHEMA-MPB 療法と、より毒性が低い上に総治療期間の短縮が期待

できる JCOG-MPB 療法を、OS のサロゲートとなる CR 割合で比較することである。これにより original MPB 療法に比して末梢神経障害などの有害事象を減じ、かつ有効性が保たれた治療レジメンが選択されることとなる。同様の対象に対する導入療法として、経口剤による MPT 療法、MPL 療法あるいは Ld 療法などが開発されつつあり、日本でも現在 MPT 療法の第 I/II 相試験が行われており、未治療患者に対するサリドマイド承認後は MPT 療法が community standard となる見込みであるが、本試験により日本における MPB 療法の最適化を図ることが出来れば、これらの経口剤による導入レジメンと MPB 療法との第 III 相試験を行うことを通じて本試験対象に対する標準治療の確立につながる。

また、「2.2.4. MP 療法+ボルテゾミブ:MPB 療法」に記載したように、ボルテゾミブの皮下注射が行われつつあり、日本でも 2012 年 12 月に新投与経路として皮下注射が追加承認された。皮下注射では静脈注射と比較して有効性は同等ながら末梢神経毒性が軽減されることが示されている。MPB 療法としての皮下注射に関する報告はないが、本試験においても皮下注射を採用(静脈注射も従来通り採用)する。皮下注射の採用によって、さらに末梢神経毒性の発現を減ずることができれば、より簡便かつ至適な治療スケジュールの確立が期待できる。

2.7. 附随研究

2.7.1. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

2.7.2. 予定される附随研究

本試験の附随研究として、「多発性骨髄腫患者に対する MPB 療法の効果と末梢神経障害、間質性肺疾患などの有害事象の発症を予測するゲノムバイオマーカーの探索研究」を実施する予定である。具体的には、GWAS(genome wide association study)や全エクソン解析、血漿中 miRNA 発現解析を用いた MPB 療法の効果や毒性(末梢神経障害、間質性肺障害など)を予測するゲノムバイオマーカーの検討を計画している。本附随研究により治療効果や重篤な毒性を治療開始前に予測できるバイオマーカーが同定できれば、さらなる研究を経て MPB 療法の個別化医療へとつながる可能性が期待できる。この検討のために JCOG バイオバンクに保管された検体を利用する可能性があるが、利用の際には「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 多発性骨髄腫および関連疾患の診断規準

国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group:IMWG)の規準[5]を用いる。本試験の対象となるのは、「症候性骨髄腫 Symptomatic myeloma (網掛け部分)」の1)–3)のすべてを満たした、高齢または移植拒否若年の未治療症候性骨髄腫患者である。

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance : MGUS

- 1) 血清 M 蛋白 < 3000 mg/dL
- 2) 骨髄におけるクローナルな形質細胞の割合 < 10%
- 3) 他の B 細胞増殖性疾患が否定されること
- 4) 臓器障害*がないこと

Asymptomatic Myeloma (Smoldering Myeloma): 無症候性骨髄腫(くすぶり型骨髄腫)

下記 1)と 2)の一項目以上に該当し、なおかつ 3)を満たす場合

- 1) 血清 M 蛋白 \geq 3,000 mg/dL
- 2) 骨髄におけるクローナルな形質細胞の割合 \geq 10%
- 3) 臓器障害*がないこと

Symptomatic Myeloma: 症候性骨髄腫

- 1) 血清と尿のどちらか、もしくは両方で M 蛋白を検出
- 2) 骨髄におけるクローナルな形質細胞の増加あるいは骨髄生検での形質細胞腫
- 3) 臓器障害*の存在

Nonsecretory Myeloma: 非分泌型骨髄腫

- 1) 血清および尿に M 蛋白を(免疫固定法により)検出しない。
- 2) 骨髄におけるクローナルな形質細胞の割合 \geq 10%または骨髄生検での形質細胞腫
- 3) 臓器障害*の存在

Solitary Plasmacytoma of Bone: 骨性孤立性形質細胞腫

- 1) 血清および尿に M 蛋白を検出しない(少量を検出することがある)
- 2) クローナルな形質細胞の増加によるただ 1 箇所の骨破壊
- 3) 正常骨髄
- 4) 病変部以外は正常な全身骨所見(X線写真および MRI)
- 5) 臓器障害*がないこと

Extramedullary Plasmacytoma: 髄外形質細胞腫

- 1) 血清および尿に M 蛋白を検出しない(少量を検出することがある)
- 2) クローナルな形質細胞による髄外腫瘤
- 3) 正常骨髄
- 4) 正常な全身骨所見
- 5) 臓器障害*がないこと

Plasma Cell Leukemia: 形質細胞性白血病

- 1) 末梢血中形質細胞 $>$ 2,000/mm³
- 2) 末梢血の白血球分画中形質細胞割合 \geq 20%

*臓器障害[related organ or tissue impairment(end organ damage)](本プロトコール用に用語を修正)

骨髄腫に起因すると判断される以下の 1.~5.の 1 つ以上を満たす場合に「臓器障害あり」とする。

1. 高カルシウム血症: 血清(補正)カルシウム $>$ 11 mg/dL
2. 腎不全: 血清クレアチニン $>$ 2 mg/dL
3. 貧血: Hb 値 $<$ 10 g/dL
4. 骨病変: 溶骨病変または圧迫骨折を伴う骨粗鬆症(MRI または CT により検出できる無症状の病変含む)
5. その他: a) 過粘稠度症候群、b) アミロイドーシス、c) 年 2 回を超える細菌感染、の 1 つ以上に該当する。

a)–c)の規準をそれぞれ以下に示す。

- a) 臨床症状と眼底所見(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)による臨床的診断による
- b) 骨髄、皮下脂肪織、消化管粘膜、腎臓などの生検による組織診断による
- c) 骨髄腫の診断時から遡って過去 12 か月間に 3 回以上の細菌感染歴があること