

日本における骨髄腫関連疾患の予後に関する
大規模多施設前向き観察研究 II

Prospective observational study to assess the prognosis of patients with
plasma cell neoplasms in Japan II

研究計画書

研究計画書番号：JSH-MM-20

研究代表者

名古屋市立大学医薬学総合研究院（医学） 血液・腫瘍内科学
飯田 真介

研究事務局

名古屋市立大学医薬学総合研究院（医学） 血液・腫瘍内科学
成田 朋子

実施責任

一般社団法人 日本血液学会（JSH）

第 1.4 版 2022 年 2 月 24 日

version	作成（改訂）年月日
1.0	2020年8月13日
1.1	2020年9月3日
1.2	2020年11月13日
1.3	2021年12月9日
1.4	2022年2月24日

機密情報に関する注意

本研究実施計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究実施医療機関、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、倫理審査委員会、データセンター等の研究関係者に対して提供されるものです。

本研究実施計画書は、研究対象者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

1. 概要	5
2. 背景	5
3. 目的	6
3.1. 主要目的	6
3.2. 副次的目的	6
4. デザイン	7
5. 対象	7
5.1. 対象患者	7
5.2. 選択基準	7
5.3. 除外基準	7
5.4. 中止基準	7
6. 研究の方法	7
6.1. プロトコール	7
6.2. 観察・検査項目	8
7. 評価	8
7.1. 主要評価項目	8
7.2. 副次評価項目	8
7.2.1. 無増悪生存期間 (PFS)	8
7.2.2. Time to next treatment (TNT)	8
7.2.3. Treatment-free interval (TFI)	9
7.2.4. 奏効	9
7.3. その他の指標	10
8. 統計解析	11
8.1. 解析対象集団	11
8.2. 統計手法	11
8.3. 予定症例数と根拠	12
8.4. 研究期間	12
8.5. 解析時期	13
9. 倫理	13
9.1. 規制要件	13
9.2. 倫理審査委員会	13
9.2.1. 研究機関の長への報告	13
9.2.2. 研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更	13

9.3.	説明と同意.....	13
9.4.	プライバシー.....	14
9.5.	試料・情報の二次利用.....	14
9.6.	研究対象に生じる利益・不利益.....	14
10.	研究管理.....	15
10.1.	品質管理.....	15
10.1.1.	データ管理.....	15
10.1.2.	モニタリング.....	15
10.1.3.	監査.....	15
10.1.4.	記録の保管.....	15
10.2.	研究の公表.....	15
10.3.	利益相反.....	16
11.	実施体制.....	16
11.1.	研究機関.....	16
11.2.	研究責任.....	16
11.3.	研究代表者.....	16
11.4.	研究運営委員会.....	16
11.5.	研究事務局.....	17
11.6.	統計解析責任者.....	17
11.7.	データセンター.....	18
11.8.	データ入力支援業務.....	18
12.	研究資金について.....	18
13.	本研究に附随した研究参加について.....	18
14.	文献.....	18
15.	略語.....	19

1. 概要

目的：日本における骨髄腫関連疾患の予後ならびに予後因子について調査すること

デザイン：前向きコホート研究

対象：日本血液学会研修施設において2022年1月1日以降に、骨髄腫関連疾患のうちいずれかを新規に診断した患者。

目標症例数：1,200例

主な評価項目：全生存期間、無増悪生存期間、Time to next treatment、Treatment-free interval、奏効割合

研究期間：登録期間3年、観察期間 最終登録例の登録日から5年後まで

研究代表者：飯田 真介

2. 背景

日本における多発性骨髄腫の年間の発症率は10万人あたり約5人と推定され、2016年の罹患推定値は7,525人である[1]。そして2017年の死亡者数は4,397名である。JSH-MM-15研究に登録された症候性多発性骨髄腫患者の診断時の年齢中央値は71歳であり、高齢者の罹患率が高い疾患である。わが国においては高齢化人口の増加を反映して年々罹患患者数の増加を認めている。臨床所見としては、骨痛（特に腰痛）、貧血、腎障害、高カルシウム血症、易感染性、神経症状などがある。無治療での生存期間は9カ月程度、メルファラン+プレドニン(MP)療法の開発された1960年代後半以降でも診断後の平均余命は約3年とされていた。しかし、血液疾患の治療は近年の分子生物学的研究の発展に合わせ、数多くの新規薬剤の登場により著しく進歩している。そのなかでも、多発性骨髄腫においては、1999年にサリドマイド、そして2003年にプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブの有効性が示され、2000年以降の生存期間中央値は4.6年まで延長している[2]。そして最近、レナリドミドやポマリドミドなどの免疫調節薬、カーフィルゾミブやイクキサゾミブなどのプロテアソーム阻害剤、脱アセチル化酵素阻害剤であるパノビノスタット、Bc12阻害薬であるベネトクラックス、エロツズマブ、ダラツムマブやイスツキシマブなどの抗体薬などの新規薬剤が次々と上市・開発されている。さらにB細胞成熟抗原(BCMA)などの形質細胞表面に発現する抗原を標的とした抗体薬物複合体(Antibody drug conjugate: ADC)、二重特異性抗体やBispecific T-cell Engager(BiTE)、そしてキメラ抗原受容体導入T細胞(CART)療法などの細胞免疫療法の開発も急速に進んでいる。

米国のメイヨークリニックにおいては、レナリドミドの使用が可能となった2006年以降の生存期間中央値は6.1年まで延長したことが報告されている[3]。多施設でのレジストリー研究としては、米国におけるCONNECT MM Registryやオーストラリアとニュージーランドに

における ANZ Myeloma and Related Diseases Registry などの前方視的レジストリー研究により Real World Evidence として骨髄腫患者の予後改善や実臨床における予後因子の解析などが実施されている[4, 5]。

我が国においても、このように有望な新薬の登場による形質細胞腫瘍患者の日常診療における治療実態や治療成績を把握し、重要な予後因子を見いだすことは、将来の治療戦略を考える上で貴重な情報となる。日本血液学会では2016年～2018年の3年間に学会の教育研究施設49施設から計1,951例の形質細胞腫瘍患者の前方視的登録を行い、現在登録終了後3年間の経過を観察している（JSH-MM-15 研究：UMIN000022099）。

抗CD38抗体薬が未治療患者にも適応拡大された2019年以降に新たに診断された多発性骨髄腫患者の予後や予後因子を先行研究（JSH-MM-15）と比較し、日本人の疫学から治療成績・予後に関するまとまった情報を多施設で創出し共有していくことは重要な課題である。

以上のような背景から、日本全体における多発性骨髄腫の疫学・治療成績に関するデータベースを改めて作成し解析することは、本邦の多発性骨髄腫治療の発展を図るために喫緊の課題であると考えられる。

3. 目的

日本における日常診療における広義の骨髄腫関連疾患の予後ならびに予後因子について調査することを目的とする。

3.1. 主要目的

新規薬剤時代において薬物療法を受けた多発性骨髄腫患者（非分泌型骨髄腫患者を含む）の3年生存割合を明らかにすること。

3.2. 副次的目的

薬物療法を受けた多発性骨髄腫患者において下記を明らかにすること。

初期治療の奏効割合 (Overall response rate: ORR)

無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS)

Time to next treatment (TNT)

Treatment-free interval (TFI)

全生存期間 (Overall survival: OS)

初回寛解導入療法の違いと病期毎の有効性のエンドポイントの差の有無

染色体リスク病型毎のこれらの有効性のエンドポイントの差の有無

初期治療開始後の二次がん発生の実態把握

診断後の動静脈血栓症（肺塞栓症を含む）合併の実態把握

多発性骨髄腫以外の全身性 AL アミロイドーシスと POEMS 症候群を除く形質細胞腫瘍 (MGUS、くすぶり型骨髄腫、孤立性形質細胞腫、形質細胞白血病) において下記を明らかにすること。

生存期間

病型移行などの実態把握

4. デザイン

前向きコホート研究

5. 対象

5.1. 対象患者

日本血液学会血液研修施設のうち、倫理審査委員会の承認および当該研究機関の長の許可が得られ、かつ骨髄腫関連疾患の診療を行う施設において、2022年1月1日以降に、骨髄腫関連疾患のうちいずれかを新規に診断した患者。

5.2. 選択基準

- (1) IMWG 分類にて MGUS、くすぶり型骨髄腫、多発性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、軟部組織の孤立性形質細胞腫、形質細胞白血病のいずれかと診断された患者。
- (2) 診断基準として IMWG 診断基準 2014 年版を用いる [6]。
- (3) 2022 年 1 月 1 日以降に新規に診断された患者。
- (4) 日本血液学会 疫学調査「血液疾患登録」または国立病院機構ネットワーク共同研究「血液・造血器疾患における疾患登録」に登録された患者。

5.3. 除外基準

なし

5.4. 中止基準

研究対象者から観察中止の申し出があった場合

6. 研究の方法

6.1. プロトコール

各医療機関の試験責任医師/分担医師は研究対象者より同意を取得後、適格性を確認し、症例登録を行う。同意取得が困難な場合は、オプトアウト対応を可とする。

6.2. 観察・検査項目

(1) 試料（検体）

試料（検体）の採取はなし

(2) (カルテ)情報

診断名、診断日、合併症・既往症、診断時疾患情報（身体所見、病変部位や病期血液検査、骨髄検査、染色体検査などの検査結果）、治療内容（使用薬剤名、治療期間）治療効果（寛解の有無や時期再発・増悪の有無や時期、移植施行有無や時期などの情報）、転帰（生死、最終生存／死亡確認日、死因）

7. 評価

7.1. 主要評価項目

全生存期間（OS）

多発性骨髄腫の場合、寛解導入療法開始日からあらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。多発性骨髄腫以外の場合、診断日からあらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

7.2. 副次評価項目

7.2.1. 無増悪生存期間（PFS）

多発性骨髄腫の場合、寛解導入療法開始日から増悪・再発と判断された日、もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無増悪生存期間とする。増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。多発性骨髄腫以外の場合、診断日から多発性骨髄腫への移行、もしくはあらゆる原因による死亡の早い方までの期間とする。移行と判断されていない生存例は最終生存確認日をもって打ち切りとする。

7.2.2. Time to next treatment (TNT)

寛解導入療法開始日を起点とし、サルベージ治療開始まで、またはあらゆる原因による死亡までの早い方の期間とする。サルベージ治療を開始しない症例は最終観察日をもって打ち切りとする。プレドニゾン（PSL） 20mg 以下/日は治療投与と考えない。

7.2.3. Treatment-free interval (TFI)

初期治療（寛解導入～維持療法まで含めた）の最終投与日からサルベージ療法の初回開始日または死亡日の早い方の期間とする。PSL 20mg 以下/日は治療投与と考えない。

7.2.4. 奏効

・治療効果の定義

治療効果判定は、IMWG (International Myeloma Working Group) の基準に基づいて行う [7, 8]。

・厳密な完全奏効 (Stringent complete response : sCR)

以下に定義された完全奏効基準を満たすと共に、下記項目を全て満たす場合。

- ① FLC 比率が正常。
- ② 免疫組織染色またはフローサイトメトリーにて骨髄中単クローン性形質細胞が消失。

・完全奏効 (Complete response : CR)

下記項目を全て満たす場合。

- ① 血清及び尿の免疫固定法検査陰性。
- ② 形質細胞腫消失。
- ③ 骨髄形質細胞比 5 %未満。

・非常に良い部分奏効 (Very good partial response : VGPR)

(1)または(2)を満たす場合。

- (1) 血液および尿に蛋白電気泳動検査陰性だが、免疫固定法検査では M 蛋白陽性。
- (2) 血清 M 蛋白が 90%以上の減少、かつ尿 M 蛋白が 100mg/24 時間未満。

sCR、CR または VGPR の効果が得られ、骨髄中微小残存腫瘍 (Minimal residual disease: MRD) を調べた場合の効果 (10^{-5} の感度で検討: multiparameter flow cytometry または Next Generation Sequencing [NGS])

SRL-Flow/BML-Flow/EuroFlow-MRD(-) 一過性(< 12 mos) or 持続的(\geq 12 mos)

SRL-Flow/BML-Flow/EuroFlow-MRD(+)

NGS-MRD(-) 一過性(< 12 mos) or 持続的(\geq 12 mos)

NGS-MRD(+)

・部分奏効 (Partial response : PR)

下記条件を満たす場合。

- (1) 血清 M 蛋白が 50%以上減少、かつ 24 時間蓄尿の M 蛋白が 90%以上減少、又は 200mg/日未満に減少した場合。
- (2) 血清と尿中 M 蛋白が測定感度以下の場合、血清 involved FLC 値と uninvolved FLC 値の差が 50%以上減少。
- (3) 血清と尿中 M 蛋白および血清 FLC が測定感度以下の場合、初診時の骨髄形質細胞比が 30%以上であれば、治療後骨髄形質細胞が 50%以上減少。
- (4) 初診時に形質細胞腫が存在した場合、上記基準に加えて測定可能病変の大きさが 50%以上の減少していること。

・不変 (Stable disease : SD)

CR、VGPR、PR、或いは病勢進行の基準に合わない場合。

・進行 (Progressive disease : PD)

下記項目のいずれかひとつ以上が 25%以上増加。

- (1) 血清 M 蛋白濃度 (絶対値として 0.5g/dL 以上の増加)。
- (2) 24 時間尿中 M 蛋白排泄量 (絶対値として 200mg/24h 以上の増加)。
- (3) 血清 involved FLC 値と uninvolved FLC 値の差 (絶対値として 10mg/dL の増加)。
- (4) 骨髄形質細胞比 (絶対値として 10%以上)。
- (5) 溶骨性病変や軟部形質細胞腫の新たな出現あるいは増大。
- (6) 他疾患に起因しない高カルシウム血症の出現 (補正 Ca 値 >11.5mg/dL)。
- (7) ヘモグロビン 2g/dL 以上の減少
- (8) 血清クレアチニン値が 2mg/dL 以上に増加

・初期治療中の奏効は best response を用いる。

7.3. その他の指標

・FCI 指数 / Simplified Frailty Scale で Fit/Intermediate fit/frail の分類とする
FCI: 次の合計点とする [9]。

- | | |
|--------------|-----|
| 1) PS 3 以上 | 1 点 |
| 2) eGFR < 30 | 1 点 |
| 3) 中等度以上の肺障害 | 1 点 |

・Simplified Frailty Scale [10]

- 1)年齢：75歳以下(0)，76～80歳(1)，81歳以上(2)
- 2)Charlson Comorbidity Index*: 1以下(0)，2以上(1)
- 3)ECOG PS: 0 (0)，1(1)，2以上(2)

Scale 0 Fit, Scale 1 Intermediate fit, Scale 2以上 Frail

または、Scale 0-1 Non-frail, Scale 2以上 Frail

*Charlson Comorbidity Index

以下の合併症があればスコア 1:心筋梗塞（既往を含む）、うっ血性心不全、末梢血管疾患（大動脈瘤を含む）、脳血管障害、認知症、慢性肺疾患、膠原病、消化性潰瘍、軽度肝疾患、合併症のない糖尿病

以下の合併症があればスコア 2: 片麻痺、腎疾患（中等症以上）、合併症のある糖尿病、転移のない腫瘍（診断から5年以上の場合を除く）、白血病（急性または慢性）、リンパ腫、肝疾患（中等度以上）、転移性固形腫瘍、AIDS（HIV陽性のみの場合は含まない）

8. 統計解析

8.1. 解析対象集団

- ・広義の多発性骨髄腫の解析対象集団（多発性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、形質細胞白血病）
登録期間中に新たに多発性骨髄腫として判断された症例、または登録期間中に MGUS またはくすぶり型から多発性骨髄腫に移行した症例。
- ・多発性骨髄腫以外の解析対象集団（MGUS、くすぶり型骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、軟部組織の孤立性形質細胞腫）

8.2. 統計手法

全生存割合等の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。Greenwood の公式を用いて全生存割合の両側 95%信頼区間を求める。

無増悪生存期間、TNT、TFI についても同様に Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、Greenwood の公式を用いて生存割合の両側 95%信頼区間を求める。

移植の有無別に初期治療、地固め・維持治療、サルベージ療法の内容を頻度分布または要約統計量により集計する。移植内容についても同様に集計する。

OS、PFS、TNT、TFI について要因別の Kaplan-Meier 曲線の算出、または Cox の比例ハザードモデルを用いた要因分析を行う。

[要因]

自家移植/移植なし群別、さらに、初回導入療法別 (PI-based vs IMiD-based vs PI+IMiD-based vs others)、初回治療での抗 CD38 抗体 (ダラツムマブ) の有無、年齢層別 (10 歳区分、65 歳未満/65 歳以上)、性別、ISS 病期別、R-ISS 病期別、腎障害の有無別、髄外腫瘤有無別、初回治療の奏効レベル別の解析、染色体病型別 (FISH 検査による) : t(4;14) 陽性, t(14;16) 陽性, t(11;14) 陽性, 17p-陽性, 1q21 増幅陽性, G バンド解析で 13q-または低二倍体陽性、左記の全て陰性、FCI 指数 / Simplified Frailty Scale

初期治療後の奏効割合及びその両側 95%信頼区間を算出する。

サルベージ治療後の PFS について、Kaplan-Meier 曲線を算出する。

二次がんの累積発生率を推定する。

動静脈血栓症の累積発生率を推定する (静脈血栓症、肺塞栓症、動脈血栓症) : 抗血小板薬、抗凝固薬の内服 (バイアスピリン、バイアスピリン以外の抗血小板薬、ワーファリン、DOAC、その他) の有無毎

病型移行のタイプ別の頻度分布を算出する。

骨髄腫類縁疾患の診断後 OS について、Kaplan-Meier 曲線を算出する。

骨髄腫類縁疾患の診断後 PFS について、累積発生率を推定する。

骨の孤立性形質細胞腫、軟部組織の孤立性形質細胞腫における初回放射線治療の総照射量 (<40Gy, 40-50Gy, >50Gy) 別に OS と PFS について Kaplan-Meier 曲線を算出する。

8.3. 予定症例数と根拠

1,200 例

1200 例の形質細胞腫瘍患者を登録した場合、多発性骨髄腫の割合が 72%、脱落割合が 8%とすると、約 795 例の多発性骨髄腫患者が登録されることとなる。多発性骨髄腫では 3 年間に 25%の死亡イベントが生じると仮定するとイベント数は約 199 となり、20 程度の予後因子の探索が可能となる例数である。

8.4. 研究期間

予定登録期間 : 3 年 (2022 年 1 月~2024 年 12 月) ※

観察期間 : 最終登録例の登録日から 5 年後まで

※各参加施設における症例登録は、当該研究機関における本研究の実施について、各研究機関の長の許可を受けた日以降に開始とする。

8.5. 解析時期

全体の登録情報固定後にベースラインの解析を実施する。

全体の3年観察終了後に主要評価項目の解析を実施する。

全体の観察終了後に最終解析を実施する。

9. 倫理

9.1. 規制要件

研究責任者は本研究計画書に合意することにより、本研究計画書、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、及び臨床研究の実施に関して該当する他の法規・法令に従って、臨床研究を実施することに同意する。

9.2. 倫理審査委員会

9.2.1. 研究機関の長への報告

各研究機関における本研究の開発に先立ち、倫理審査委員会の意見を聴いた上で研究機関の長の許可を得ること。また、研究責任者は年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にはその旨を、倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。

9.2.2. 研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更

研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

9.3. 説明と同意

本研究は、介入を伴わず、人体から採取する試料は用いない匿名化された既存情報のみを用いた学術研究であり、本研究が日本の新規薬剤時代において薬物療法を受けた多発性骨髄腫患者の予後やその予後因子を明らかにすることを目的とするため、可能な限り網羅的な情報を集めることが極めて重要である。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省 告示第1号 令和3年3月23日告示、令和3年6月30日施行）」第4章 インフォームド・コンセント等、第8 インフォームド・コンセントを受ける手続等に従い、研究対象者に以下の内容を通知又は公開し、研究対象者が本研究への情報提供を拒否することが出来るよう配慮した上で、研究対象者より同意を得る。同意取得が困難な場合はオプトアウト対応を可とする。何らかの理由（意識障害や認知症など）で、研究対象者本人に本研究の内容を説明し同意を取得することが困難な場合には、例外的に代諾者（研究対象者の配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹もしくは孫、同居

の親族またはそれらの近親者に準ずる者) に本研究について説明し、代諾者としての同意を取得することも可とする。また、研究対象者が本研究への情報提供を拒否することが出来るよう配慮するために、日本血液学会のホームページに本研究に関する以下の情報公開を行う。研究参加施設は下記の情報を自施設のホームページで公開するか、日本血液学会ホームページへのリンクをはるによって公開する。

- (1) 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- (2) 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- (3) 利用する者の範囲
- (4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- (5) 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
- (6) (5)の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

9.4. プライバシー

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は電子的データ収集システム (Electronic data capture, EDC) にて発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

9.5. 試料・情報の二次利用

本研究では試料は使用せず従って、試料の保管は行わない。得られた情報については本計画書に定めた保管期間を過ぎた後、本研究運営委員会で協議の後、適切な時期に情報漏えいの無いように完全に破棄する。保管中に海外の研究者も含めた情報の二次利用要請があった場合は、二次利用を行うプロトコールが倫理審査委員会承認されたものであり、本研究運営委員会にて審議の上、承認された場合、供与可能とする。

9.6. 研究対象に生じる利益・不利益

本研究に参加することによる研究対象者の直接の利益はない。一方で、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。また、本研究は介入及び侵襲を伴わない観察研究であるため、研究対象者への不利益は生じない。

10. 研究管理

10.1. 品質管理

10.1.1. データ管理

本研究では EDC を使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名（ID とパスワード）を用いて EDC にログインし、収集された症例情報を速やかに EDC に入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じて EDC 内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。

10.1.2. モニタリング

データセンターに所属する本研究担当データマネージャが EDC を用いて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。試験進捗に関する定期モニタリング報告を年 1 回行う。第三者監査は行わない。

10.1.3. 監査

第三者監査は行わない。

10.1.4. 記録の保管

症例報告書データについて研究期間中はデータセンターにて保管を行い、研究期間終了後は固定データとして研究代表者が保管する。原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究代表者施設にて、情報等の名称、保管場所、研究対象者等から得た同意の内容を把握できるように確実に、研究終了後最低 5 年間保管を行う。

10.2. 研究の公表

本研究は、研究実施に先立ち、研究の概要を公開データベース：大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、研究計画の変更及び研究の進捗に応じて、適宜更新する。また、日本血液学会のホームページ

（http://www.jshem.or.jp/modules/research/index.php?content_id=17）において、研究の概要を公開する。

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは日本血液学会に帰属する情報であり、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、日本血液学会の事前承諾が必要である。

10.3. 利益相反

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

11. 実施体制

11.1. 研究機関

「日本血液学会血液研修施設」のうち、本研究への参加を希望し、倫理審査委員会の承認および当該研究機関の長の許可が得られた機関

11.2. 研究責任

一般社団法人 日本血液学会 (JSH)
東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 8階
TEL : 03-5844-2065 FAX : 03-5844-2066
業務 : 研究の実施に対して責任を持つ。

11.3. 研究代表者

名古屋市立大学医薬学総合研究院 (医学) 血液・腫瘍内科学
飯田 真介
業務 : プロトコルの最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を総括する。

11.4. 研究運営委員会

日本血液学会 MM 研究実行委員会

委員長

名古屋市立大学医薬学総合研究院 (医学) 血液・腫瘍内科学 飯田 真介

副委員長

京都府立医科大学附属病院 血液内科 黒田 純也

委員

日赤医療センター 血液内科 石田 禎夫
 岩手医科大学附属病院 血液腫瘍内科 伊藤 薫樹
 国立病院機構 九州医療センター 血液内科 岩崎 浩己
 徳島県立中央病院 血液内科 尾崎 修治
 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 齋藤 俊樹
 国立病院機構 大阪医療センター 血液内科 柴山 浩彦
 国立病院機構 岡山医療センター 血液内科 角南 一貴
 金沢大学附属病院 血液内科 高松 博幸
 獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科 田村 秀人
 名古屋市立大学医薬学総合研究院(医学) 血液・腫瘍内科学 成田 朋子
 手稲溪仁会病院 血液内科 林 敏昭
 群馬大学医学部附属病院 血液内科 半田 寛

業務：本研究を発案・計画し、研究全体を総括する。モニタリング業務管理を行う。

11.5. 研究事務局

医学担当：実施計画書内容など医学的内容に関する問合せ先
 名古屋市立大学医薬学総合研究院（医学） 血液・腫瘍内科学
 成田 朋子
 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
 TEL:(052) 851-5511 直通 (052)853-8738
 Email:jsh-mm-20@c15k5zc5.mwprem.net

事務担当：EDC 操作など医学的内容以外に関する問合せ先
 特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR) データセンター
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1
 TEL:052-951-1111 (内線 2751) FAX:052-972-7740 Email:datacenter@nnh.go.jp

業務：研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

11.6. 統計解析責任者

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 嘉田 晃子
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1
 TEL:052-951-1111

業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

11.7. データセンター

責任者：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター データセンター 齋藤明子

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL:052-951-1111 (内線 2751) FAX:052-972-7740

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

11.8. データ入力支援業務

一般社団法人 九州臨床研究支援センター

12. 研究資金について

ヤンセンファーマ株式会社

13. 本研究に附随した研究参加について

多発性骨髄腫治療における MRD モニタリングの有用性の検討(予定)

14. 文献

1. 最新がん統計 国立がん研究センターがん対策情報センター・ホームページ
<http://ganjoho.jp/public/statistics/>
2. Kumar SK, et al: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 111: 2516-2520, 2008.
3. Kumar SK, et.al. Continued improvement in survival in multiple myeloma; changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014; 28: 1122-1128. 4. Ailawadhi S, et al. Connect MM registry as a national reference for United States multiple myeloma patients. Cancer Med 2019;October 14.
5. Bergin K, et al. Design and development of the Australian and New Zealand (ANZ) myeloma and related diseases registry. BMC Medical Res Methodology 2016; 16: 151.
6. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538-548.
7. Durie BGM, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2004; 20: 1467-1473.

8. Kumar S, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328-346.
9. Kleber M, et al. Validation of the Freiburg comorbidity index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma* 2013; 13: 541-551.
10. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* 2020; 34: 224-233.

15. 略語

IMiD: Immunomodulatory drug, 免疫調節薬

IMWG: International Myeloma Working Group, 国際骨髄腫ワーキンググループ

ISS: International Staging System, 国際病期分類基準

JSH: The Japanese Society of Hematology, 日本血液学会

MGUS: Monoclonal gammopathy of unknown significance, 意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症

MRD: minimal residual disease 微小残存腫瘍

PI: proteasome inhibitor, プロテアソーム阻害薬

PSL: prednisolone, プレドニゾロン

R-ISS: Revised International Staging System, 国際病期分類基準改訂版