

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

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

研究計画書

研究計画書番号：JSH-MM-15

研究代表者

名古屋市立大学 医学研究科 血液・腫瘍内科学

飯田 真介

研究事務局

大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

柴山 浩彦

実施責任

一般社団法人 日本血液学会 (JSH)

第 1.0 版 2016 年 3 月 28 日 作成

版数	作成（改訂）年月日

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、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査責任者・担当者、検査実施機関、開発業務受託機関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。

目次

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	6
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. 評価	7
6.1. 主要評価項目	7
6.2. 副次評価項目	7
6.2.1. 無増悪生存期間（PFS）	7
6.2.2. Time to next treatment（TNT）	8
6.2.3. Treatment Free Interval（TFI）	8
6.2.4. 奏効	8
6.3. その他の指標	9
7. 統計解析	10
7.1. 解析対象集団	10
7.2. 統計手法	10
7.3. 予定症例数と根拠	11
7.4. 研究期間	11
8. 倫理	11
8.1. 規制要件	11

8.2. 倫理審査委員会	11
8.2.1. 研究機関の長への報告	11
8.2.2. 研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更.....	12
8.3. 説明と同意	12
8.4. プライバシー	12
8.5. 試料・情報の二次利用	12
9. 研究管理	13
9.1. 品質管理	13
9.1.1. データ管理.....	13
9.1.2. モニタリング	13
9.1.3. 監査.....	13
9.1.4. 記録の保管	13
9.2. 研究の公表	13
9.3. 利益相反	13
10. 実施体制	14
10.1. 研究責任	14
10.2. 研究代表者	14
10.3. 研究運営委員会	14
10.4. 研究事務局	15
10.5. 統計解析責任者	15
10.6. データセンター	15
11. 文献	15
12. 略語	16

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：2016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：1,100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

試験期間：登録期間 3年、観察期間 最終登録例の登録日から3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2～3人と推定され、2011年の罹患推定値は5,862人である[1]。そして同年の死亡者数は4,066名である。診断時の年齢中央値は66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、神経症状などがあり、これまでは不治の病とされ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グザ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、エロツズマブやダラツムマブなどの抗体薬などの新規薬剤が次々と上市、あるいは開発段階にある。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]。このように有望な新薬の登場による我が国におけ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することは、将来の治療戦略を考える上で貴重な情報となる。

今後の本邦における多発性骨髄腫治療のさらなる進歩のためには、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が重要な課題である。

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症候性骨髄腫患者（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である。

3.2. 副次的目的

薬物療法を受けた症候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

症候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、無症候性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、多発性形質細胞腫、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

2016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

- ・ IMWG 分類にて MGUS、無症候性骨髄腫、症候性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、骨孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、多発性形質細胞腫、形質細胞白血病のいずれかと診断された患者。
- ・ 診断基準として IMWG 診断基準 2014 年版を用いる [4, 5]。
- ・ 2016 年 1 月 1 日以降に新規に診断された患者。

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. 評価

6.1. 主要評価項目

全生存期間 (OS)

症候性骨髄腫の場合、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。症候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。

6.2. 副次評価項目

6.2.1. 無増悪生存期間 (PFS)

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。

6.2.2. 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。PSL 20mg 以下は治療投与と考えない。

6.2.3. 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 以下は治療投与と考えない。

6.2.4. 奏効

- ・治療効果の定義

治療効果判定は、IMWG (International Myeloma Working Group) の基準 17) に基づいて行う。

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

完全奏効基準と下記項目を満たす場合。

- 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)

下記項目を満たす場合。

- ① 血清/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 % 以下。

- ・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 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。

- ・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/日未滿に減少した場合。
- 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、初診時の骨髓形質細胞比が 30%以上であれば、治療後骨髓形質細胞が 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) 骨髓形質細胞比 (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。

6.3. その他の指標

・ FCI 指数

次の合計点とする。

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

7. 統計解析

7.1. 解析対象集団

- ・症候性骨髄腫の解析対象集団（症候性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、多発性形質細胞腫、形質細胞白血病）

登録期間中に新たに症候性骨髄腫として判断された症例、または登録期間中に無症候性から症候性骨髄腫に移行した症例。

- ・症候性以外の解析対象集団（MGUS、無症候性骨髄腫、骨孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫）

7.2. 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）、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、髄外腫瘍有無別、初回治療の奏効レベル別の解析、染色体病型別：t(4;14)陽性、t(14;16)陽性、t(11;14)陽性、17p-陽性、Gバンドで13q-または低二倍体陽性、左記の全て陰性、FCI 指数

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。

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。

髓外性形質細胞腫、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。

7.3. 予定症例数と根拠

1,100 例

生存関数に指数分布を仮定した場合、形状パラメータを 0.12 とすると、3 年生存率は 0.70 となり、これは多発性骨髄腫の先行研究 (Kumar SK, et. al. 2014) と類似する。3 年生存率の 95%信頼区間の幅を 7%未満にするためには 800 例必要となる。症候性骨髄腫は全体の約 8 割と考えられることから、全体で 1000 例が必要となる。脱落を見込んで 1100 例を目標症例数とする。

7.4. 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 3 年後まで

8. 倫理

8.1. 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。

8.2. 倫理審査委員会

8.2.1. 研究機関の長への報告

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。

8.2.2. 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。

8.3. 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資料のみを用いた研究であることから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」第5章 インフォームド・コンセント等、第12章 インフォームド・コンセントを受ける手続等に従い、調査対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないものに相当する。尚、調査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。

(1) 研究の概要

(2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

(3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手・閲覧の方法

(4) 個人情報の利用範囲、目的、及び開示に係る手続について

(5) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

8.4. 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。

8.5. 試料・情報の二次利用

本試験では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ルを本研究運営委員会にて審議の上、承認された場合、連結不可能匿名化した上で供与可能とする。

9. 研究管理

9.1. 品質管理

9.1.1. 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。

9.1.2. モニタリング

データセンターにより中央モニタリングを随時施行し、結果報告を年1回行う。

9.1.3. 監査

第三者監査は行わない。

9.1.4. 記録の保管

症例報告書データについて試験期間中はデータセンターにて保管を行い、試験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、試験終了後最低5年間保管を行う。

9.2. 研究の公表

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（研究代表者）の事前承諾が必要である。

9.3. 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。

10. 実施体制

10.1. 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 : 試験の実施に対して責任を持つ。

10.2. 研究代表者

名古屋市立大学医学研究科 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試験全体を総括する。

10.3. 研究運営委員会

日本血液学会 MM 研究実行委員会

委員長

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科 飯田 真介

副委員長

大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 柴山 浩彦

委員

群馬大学医学部附属病院 血液内科 半田 寛

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 血液内科 角南 一貴

埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 木崎 昌弘

九州大学病院 血液・腫瘍内科 岩崎 浩己

福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科 高松 泰

名古屋大学医学部附属病院 血液内科 富田 章裕

日本造血細胞移植データセンター 熱田 由子

徳島大学病院 血液内科 安倍 正博

札幌医科大学附属病院 消化器・免疫・リウマチ内科 石田 禎夫

業務：本試験を発案・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。

10.4. 研究事務局

大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

柴山 浩彦

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

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

10.5. 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 FAX : 052-972-7740

業務：本試験における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.6. データセンター

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

業務：本試験における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

11. 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. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-757.
5. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.

12. 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

PI: proteasome inhibitor, プロテアソーム阻害薬

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