

1 多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM)

総論

1. 診断・病期・治療効果判定

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) の血清・尿中増加により特徴づけられる疾患である¹⁾。わが国では人口 10 万人あたり約 5 人の発症率で、本邦での死亡者数は年間 4,000 人前後である。全悪性腫瘍の約 1%、全造血器腫瘍の約 10% を占め、発症率、死亡率ともに年々増加傾向にある。国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group : IMWG) による診断規準が広く用いられている (表 1)^{2,3)}。

この中で全身化学療法の対象となるのは CRAB と称される臓器障害、すなわち高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変 (骨髄腫診断事象 myeloma defining events : MDE) のうち 1 つ以上を有している (症候性) 多発性骨髄腫 (symptomatic) multiple myeloma であり、M 蛋白量は治療開始の指標としては用いないことに注意が必要である。2015 年に改訂された IMWG 規準において、myeloma-defining biomarker (SLiM : 骨髄中形質細胞 \geq 60%、involved/uninvolved 血清遊離軽鎖比 \geq 100、または MRI で 2 カ所以上の 5mm を超える巣状病変ありのいずれか 1 つ以上) を有する場合も (症候性) 多発性骨髄腫の範疇に含まれた³⁾。これらは、従来のくすぶり型 (無症候性) 骨髄腫の中で 2 年以内に 80% 以上の確率で症候性骨髄腫に移行する可能性の高い病態であるが、myeloma-defining biomarker のみを有し MDE (CRAB 症候) を示さない多発性骨髄腫の中には長期間進展しない患者も一部含まれており、日常診療においては直ちに治療開始すべきか注意深い経過観察を行うかは個別に判断することが望ましい。

多発性骨髄腫患者の診療において治療開始前のベースライン評価として勧められる検査項目を列挙する (表 2)。

症候性骨髄腫に対して患者予後を推定するための病期分類として、血清 β_2 ミクログロブリン値とアルブミン値のみを用いる国際病期分類 (International Staging System : ISS) の使用が推奨される (表 3)⁴⁾。プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬が使用可能となり、患者予後が著明に改善した時代により即した病期分類として改訂国際病期分類 (Revised - ISS : R-ISS) が提唱された⁵⁾。R-ISS は、従来の ISS に間期核 FISH (interphase fluorescence in situ hybridization : iFISH) 法における高リスク染色体異常の有無と、増殖能を反映する血清 LDH 濃度を追加した病期分類であり、新規薬剤時代における予後因子としての意義が示されている (表 4)⁵⁾。ただし、現時点では ISS や R-ISS に基づく治療の層別化は実施されていない。

治療効果判定には、IMWG による統一効果判定規準 (uniform response criteria) が広く用いられている^{6,7)}。効果判定に必要な検査項目と判定規準を示す (表 5~7)。臨床試験

においては、EuroFlow-NGF (next generation flow) を用いた multiparameter flow cytometry (MFC) や免疫グロブリン重鎖や軽鎖の VDJ 領域の次世代シーケンス (next-generation sequencing : NGS) による deep sequencing を用いた微小残存腫瘍 (minimal residual disease : MRD) の意義も検討され、患者予後の予測に有用であることが示唆されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに骨髄中の MRD と、PET/CT を含む画像診断による残存病変を統合した IMWG MRD criteria も提唱されている⁸⁾。

表1 IMWG による形質細胞腫瘍の診断規準

Non-IgM MGUS 非 IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症	①血清中非 IgM 型 M 蛋白 < 3g/dL ②クローナルな骨髄中形質細胞 < 10% ③臓器障害 (CRAB またはアミロイドーシス) を認めない ①~③のすべてを満たす
IgM MGUS IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症	①血清中 IgM 型 M 蛋白 < 3g/dL ②骨髄中リンパ形質細胞浸潤 < 10% ③次の症候を欠如 (貧血, 全身症状, 過粘稠, リンパ節腫大, 肝脾腫とそれ以外の臓器障害) ①~③のすべてを満たす
Light-chain MGUS 軽鎖型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症	①血清遊離軽鎖比の異常 (< 0.26 または > 1.65) ②該当する血清遊離軽鎖の増加 ③免疫固定法にて重鎖発現を認めない ④臓器障害 (CRAB またはアミロイドーシス) を認めない ⑤クローナルな骨髄中形質細胞 < 10% ⑥尿中 M 蛋白量 < 500mg/24 時間 ①~⑥のすべてを満たす
Solitary plasmacytoma of bone/of soft tissue 孤立性形質細胞腫 (骨の/軟部組織の)	①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在 ②骨髄中にクローナルな形質細胞を認めない ③孤立性形質細胞腫病変以外には骨 X 線, 椎体および骨盤 MRI (または CT) で異常を認めない ④臓器障害 (CRAB) を認めない ①~④のすべてを満たす
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement of bone/of soft tissue 微小骨髄浸潤を有する孤立性形質細胞腫 (骨の/軟部組織の)	①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在 ②骨髄中のクローナルな形質細胞 < 10% ③孤立性形質細胞腫病変以外には骨 X 線, 椎体および骨盤 MRI (または CT) で異常を認めない ④臓器障害 (CRAB) を認めない ①~④のすべてを満たす
Smouldering (Asymptomatic) multiple myeloma くすぶり型 (無症候性) 多発性骨髄腫	①血清中 M 蛋白 (IgG または IgA 型) \geq 3g/dL または尿中 M 蛋白 \geq 500mg/24 時間 ②クローナルな骨髄中形質細胞が 10% 以上で 60% 未満 ③myeloma defining events (MDE) * またはアミロイドーシスを認めない ①または②に加えて③を満たす

(Symptomatic) multiple myeloma secretary/non-secretary (症候性) 多発性骨髄腫 (分泌型/非分泌型)	①クローナルな骨髄中形質細胞 $\geq 10\%$ または生検にて診断された骨性または軟部組織の形質細胞腫を認める ②MDE*の1つ以上, または biomarker**の1つ以上を満たす ①と②の両者を満たす ①の骨髄中形質細胞が 10%未満の場合は, 2カ所以上の骨病変を認めることが必要
Multiple solitary plasmacytoma 多発性形質細胞腫	①血清または尿中に M 蛋白を検出しないか, 検出しても微量である ②クローナルな形質細胞による 2カ所以上の形質細胞腫または骨破壊を認める ③正常骨髄 ④形質細胞腫病変以外の骨所見に異常を認めない ⑤臓器障害 (CRAB) を認めない ①~⑤のすべてを満たす
Plasma cell leukemia 形質細胞白血病	①末梢血中形質細胞 $> 2,000/\mu\text{L}$ ②白血球分画中形質細胞比率 $\geq 20\%$ ①と②の両者を満たす
POEMS syndrome POEMS 症候群	POEMS 症候群の項参照
Systemic AL amyloidosis 全身性 AL アミロイドーシス	全身性 AL アミロイドーシスの項参照

Myeloma-defining events (MDE) と Myeloma-defining biomarkers

Myeloma-defining events (MDE) *	形質細胞腫瘍に起因する下記の臓器障害 (end organ damage)
	高カルシウム血症: 血清 Ca $> 11\text{mg/dL}$ または正常上限値よりも 1mg/dL を超えて増加
	腎不全: CrCl $< 40\text{mL/min}$ または血清 Cr $> 2.0\text{mg/dL}$
	貧血: ヘモグロビン値 $< 10\text{g/dL}$ または正常下限値よりも 2g/dL を超えて低下
	骨病変: 1つ以上の病変を骨 X線, CT または PET-CT 検査で認める
Myeloma-defining biomarkers**	下記のバイオマーカー (biomarker) **の1つ以上を有する: ①骨髄中のクローナルな形質細胞 $\geq 60\%$ ②involved/uninvolved FLC (血清遊離軽鎖) 比 ≥ 100 (involved FLC $\geq 100\text{mg/L}$ であること) ③MRI で 2カ所以上の 5mm 以上の巣状骨病変あり

表 2 治療前検査一覧

<p>一般検査 検尿，便ヘモグロビン，血算・血液像，凝固検査，生化学・免疫検査（総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH，アミラーゼ，アンモニア，尿酸，血糖，BUN，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，カルシウム，蛋白分画，β_2ミクログロブリン，CRP），HBs 抗原，HBc 抗体，HBs 抗体，HCV 抗体，HIV 抗体，胸部 X 線検査，心電図，動脈血酸素飽和度</p>
<p>M 蛋白の同定と定量 蛋白分画（血清，尿），24 時間尿蛋白定量 免疫電気泳動法（血清，尿），または免疫固定法 免疫グロブリン定量（IgG，IgA，IgD，IgM，IgE） 血清遊離軽鎖定量および κ/λ 比</p>
<p>骨髄形質細胞の増加，形質細胞腫の証明 骨髄穿刺・骨髄生検 フローサイトメトリーによる表面形質解析 染色体分析，FISH 法</p>
<p>臓器障害の診断 全身骨 X 線検査（頭蓋骨：正・側，頸椎，胸椎，腰椎：正・側，肋骨：正面，骨盤骨：正面，左右の上腕骨：正面，左右の前腕骨：正面，左右の大腿骨：正面，左右の下腿骨：正面） 単純 CT（頸部，胸部，腹部，骨盤部） 脊椎，腸骨 MRI（可能な場合は拡散強調全身 MRI） FDG-PET 骨代謝マーカー（尿中デオキシピリジノリン，血清 NTx，尿 CTx，骨型アルカリホスファターゼ，オステオカルシン）（保険適用に注意） クレアチンクリアランス 心臓超音波検査，NT-proBNP，トロポニン T</p>
<p>その他の検査（必要に応じ追加） 生検（皮下組織，骨髄，口唇，胃，あるいは腎），血液・血漿・血清粘稠度，眼底検査，チミジンキナーゼ，クリオグロブリン</p>

表 3 International Staging System (ISS)

Stage	基準	50%生存期間
I	血清 β_2 ミクログロブリン < 3.5mg/L 血清アルブミン \geq 3.5g/dL	62 カ月
II	I でも III でもないもの	44 カ月
III	血清 β_2 ミクログロブリン \geq 5.5mg/L	29 カ月

・ Stage II には以下の 2 つが含まれる。

- 1) 血清 β_2 ミクログロブリン < 3.5mg/L で血清アルブミン < 3.5g/dl のもの
 - 2) 血清アルブミン値にかかわらず血清 β_2 ミクログロブリン \geq 3.5mg/L かつ < 5.5mg/L のもの
- ・ 表 3 における 50%生存期間は新規薬剤（プロテアソーム阻害剤，免疫調節薬）登場前のデータに由来する

Reprinted with permission. ©2005 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Greipp PR, et al: J Clin Oncol 23 (15), 2005: 3412-3420.

表 4 Revised-International Staging System (R-ISS)

予後因子	基準
ISS stage	
I	血清 β_2 ミクログロブリン < 3.5 mg/L, 血清アルブミン \geq 3.5 g/dL
II	ISS stage I でも III でもないもの
III	血清 β_2 ミクログロブリン \geq 5.5 mg/L

CA by iFISH

high risk	del(17p)かつ/または t(4;14) かつ/または t(14;16)あり
standard risk	high risk 染色体異常を認めない

LDH

Normal	血清 LDH \leq 正常上限
High risk	血清 LDH > 正常上限

A new model for risk stratification for MM

R-ISS stage

I	ISS stage I かつ iFISH にて standard-risk CA かつ血清 LDH 正常範囲
II	R-ISS stage の I でも III でもない
III	ISS stage III かつ iFISH で high-risk CA または血清 LDH 高値

CA, chromosomal abnormalities (染色体異常); iFISH, interphase fluorescence in situ hybridization (間期核 FISH); ISS, International Staging System (国際病期分類); LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System

Reprinted with permission. ©2015 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Palumbo A, et al: J Clin Oncol 33 (26), 2015: 2863-2869.

表 5 治療効果判定のために必要な検査

M 蛋白量測定のための検査

- ・血清 M 蛋白量は、血清蛋白電気泳動 (serum protein electrophoresis : SPEP) を行い densitometry で定量する。ただし IgA 型のように M 蛋白が B 分画にあるような場合には、SPEP の信頼性が低い
ため、免疫グロブリン (IgA) の絶対値 (nephelometry または turbidometry にて測定) を M 蛋白
量として用いる。
- ・尿中 M 蛋白量は、24 時間尿の尿蛋白電気泳動 (urine protein electrophoresis : UPEP) 法で測定す
る。随時尿や 24 時間尿を用いた κ , λ 軽鎖の定量検査は信頼に値せず、推奨できない。

測定可能病変 (measurable disease) の定義

- ・すべてのカテゴリーおよび、CR を除くサブカテゴリーの効果判定には、下記の測定可能病変のう
ち、最低 1 つを有する必要がある。

血清 M 蛋白 $\geq 1\text{g/dL}$

尿中 M 蛋白 $\geq 200\text{mg}/24$ 時間

血清遊離軽鎖 (free light chain : FLC) の κ/λ 比が異常であり、かつ M 蛋白に一致する (involved)
FLC 値 $\geq 10\text{mg/dL}$

- ・CR の効果判定を行う際は、上記の 3 つの測定可能病変のどれかを有することが必要であるが、
stringent CR だけは上記 3 つのどれも有さない場合であっても判定可能である。

PR もしくは SD 規準の判断のためのフォローアップ

- ・新規治療開始後 1 年間は、月 1 回のフォローアップ、そして 1 年経過後は 2 カ月ごとのフォローアッ
プが推奨される。
- ・測定可能病変を有する患者は、SPEP と UPEP 両者をフォローアップすることが必要である。
- ・CR 判定を除き、SPEP のみでしか測定可能病変を有さない患者は SPEP のみでのフォローアッ
プを、そして同様に UPEP のみでしか測定可能病変を有さない患者では UPEP のみでのフォローアッ
プを行えばよい。
- ・SPEP もしくは UPEP、あるいはその両者の測定可能病変を有する患者では、これら 2 種類の M 蛋
白測定に基づいて効果判定を行うべきであって、FLC 測定に基づく効果判定は行わない。FLC を用
いた効果判定は、あくまで SPEP や UPEP において M 蛋白量測定が行えない患者に用いる場合と、
stringent CR のカテゴリーを満たすか否かの判断に対して用いられるものである。
- ・CR の判定には、必ず血清と尿の両者の免疫固定法 (immunofixation) が行われ、治療前の M 蛋白
量にかかわらず両者とも陰性であることを確認する必要がある。治療前に UPEP が陰性であった患
者においても CR の確認のためには再度 UPEP 検査を行うべきである (light chain/Bence-Jones
escape を除外するため)。
- ・全身骨の画像検査は、臨床症状がない限りは効果判定目的に行う必要はない。しかし一般臨床では、
年に 1 回は実施することが推奨される。骨髄検査は、CR カテゴリーの判断と非分泌型骨髄腫患者の
効果判定に限って必要とされる。

表 6 国際骨髄腫作業部会統一効果判定規準 IMWG uniform response criteria

Response subcategory	Response criteria
sCR (stringent CR)	CR 規準を満たすとともに下記の条件を満たす。 FLC (free light chain) 比 (κ/λ) が正常 (0.26~1.65) で、かつ 免疫組織化学, または 2~4 カラーのフローサイトメトリーにて骨髄中に clonal plasma cell (PC) を証明しない。
CR (complete response)	免疫固定法にて血清と尿中の M 蛋白がともに陰性化, かつ 軟部形質細胞腫の消失, かつ 骨髄中 PC が 5%未満まで減少。
VGPR (very good partial response)	血清と尿中 M 蛋白が免疫固定法では検出されるが, 蛋白電気泳動では検出されないか, または 90%以上に M 蛋白が減少し, かつ尿中 M 蛋白も 100mg/24 時間未満まで減少。
PR (partial response)	血清 M 蛋白が 50%以上減少し, かつ 24 時間尿中 M 蛋白量が 90%以上減少するか, 200mg/24 時間未満まで減少。血清と尿中 M 蛋白が測定可能病変でない場合 (血清 M 蛋白 < 1g/dL, 尿中 M 蛋白 < 200mg/24 時間) には, M 蛋白規準の代わりに血清 FLC 値の involved-uninvolved FLC の差が 50%以上減少する必要がある。 血清と尿中 M 蛋白が測定可能病変ではなく, かつ血清 FLC 値も測定可能病変でない場合 (FLC < 10mg/dL) に限って, M 蛋白規準の代わりに骨髄中 PC が 50%以上減少していることを必要とする (ただし治療前の骨髄 PC \geq 30%の場合のみ)。 上記の規準に加えて, 治療前に軟部形質細胞腫が存在した場合には測定可能病変の最長径と直交する短径の積和が 50%以上減少していることも必要条件とする。
MR (minor response) *	下記のすべての項目を満たす ・血清 M 蛋白の \geq 25%, < 50%の減少, および 24 時間尿中 M 蛋白量の \geq 50%, < 90%の減少 ・軟部形質細胞腫の \geq 25%, < 50%の縮小 ・溶骨病変の増大や数の増加を認めない
SD (stable disease)	CR, VGPR, PR, PD のいずれの規準をも満たさない場合。

<p>PD (progressive disease)</p> <p>PFS/TTP 評価目的の計算に用いる。</p> <p>効果判定としての progressive disease [進行] と、治療中または治療終了後の disease progression [増悪] の両者の判定に用いる。また CR 到達後の増悪に対しても同じ規準を使用する。</p>	<p>下記の項目の1つあるいはそれ以上を満たす場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最低値に比して下記の25%以上の増加 血清 M 蛋白値 (ただし絶対値にして 0.5g/dL 以上であること) (ベースライン値が 5g/dL\geqであれば 1g/dL の M 蛋白増加でよい), 尿中 M 蛋白量 (ただし絶対値にして 200mg/24 時間以上), 血清あるいは尿中 M 蛋白値が測定可能病変でない場合は involved-uninvolved FLC の差 (ただし involved FLC の絶対値が 10mg/dL 以上であること), 骨髄中 PC% (ただし絶対値で 10%以上であること) ・明らかな新規の骨病変出現または軟部形質細胞腫の出現, または既存の骨病変や軟部形質細胞腫の明らかな増大 ・高カルシウム血症の出現 (補正血清 Ca 値\geq11.5mg/dL で, 純粋に骨髄腫に起因すると判断される場合)
<ul style="list-style-type: none"> ・すべての response の判定には連続した 2 回の判定が必要である (判定間隔は問わない)。 ・GPR 以上の判定には, ベースライン評価で測定可能病変が存在したか否かに関わらず, 血清 M 蛋白と尿の M 蛋白の両者の検査を必要とする。 ・sCR, CR 判定の目的での骨髄検査は 1 回の判定のみでよい。 ・Clonal PC の存在は, κ/λ 比を下に判定する。最低 100 以上の PC をカウントし κ/λ 比が $>4:1$ または $<1:2$ である時には異常な比率と判断する。 ・これまでの near CR 判定, プラトーの定義は用いない。 ・測定可能病変 (measurable disease) の定義は, 表 5 を参照のこと。 ・*European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)規準から採用し, 再発・難治性骨髄腫患者の治療効果判定に用いる。 	

表 7 IMWG で用いられる MRD 効果判定規準

Response subcategory	Response criteria
Sustained MRD-negative	骨髄 MRD 陰性 (NGF または NGS による感度 $<10^{-5}$) および画像検査の陰性所見が少なくとも 1 年以上継続
Flow MRD-negative	EuroFlow 標準法または検証された同様の方法により (NGF), 表面形質の異常な形質細胞を骨髄中に認めない (感度 $<10^{-5}$)
Sequencing MRD-negative	ClonoSEQ 法または検証された同様の方法により (NGS), クローナルな形質細胞を検出できない (感度 $<10^{-5}$)
Imaging plus MRD-negative	NGF や NGS による MRD 陰性に加え, PET/CT による治療前集積の全消失, または縦隔血液プールや周囲の正常組織よりの集積低下

2. 治療

症候性骨髄腫の前癌病態である MGUS やくすぶり型（無症候性）多発性骨髄腫は無治療経過観察（watchful waiting）が原則であり，多発性骨髄腫（症候性）に移行した時点で全身化学療法を開始する（くすぶり型多発性骨髄腫：CQ1, CQ2, エビデンスレベル 1iiA）。MGUS は，年約 1%の割合で多発性骨髄腫や全身性アミロイドーシスへ進行することが知られており，10 年後で 12%，20 年後で 25%，25 年後で 30%の患者で疾患の進行が認められる¹¹⁾。疾患進行のリスク因子として，①血清 M 蛋白量 1.5g/dL 以上，②非 IgG 型，③血清遊離軽鎖（κ/λ）比異常の 3 因子が示されており，進行割合を予測するモデルが提唱されている（図 1）¹²⁾。くすぶり型多発性骨髄腫から（症候性）多発性骨髄腫あるいは全身性アミロイドーシスへの進行は，診断後の 5 年間は年 10%，次の 5 年間は年 3%，10 年を超えると年 1%に認められる¹³⁾。また，進行のリスク因子として①骨髄中形質細胞比率 20%以上，②血清 M 蛋白濃度 2 g/dL 以上，③血清遊離軽鎖比の大きな異常（κ/λ 比で 0.05 以下もしくは 20 以上），④予後不良の染色体異常[t(4;14), t(14;16), +1q, and/or del 13q]の 4 因子を用いた予測モデルが IMWG より提唱されている（図 2）¹⁴⁾。

従来にくすぶり型多発性骨髄腫の中で，診断後 2 年以内に 80%以上の確率で多発性骨髄腫へ移行する可能性を予測する因子として myeloma-defining biomarker（SLiM：骨髄中形質細胞 \geq 60%，involved/uninvolved 血清遊離軽鎖比 \geq 100，または MRI で 2 カ所以上の 5mm を超える巣状病変あり）の 3 因子が抽出された。これらのバイオマーカーを 1 つでも有する場合には，2014 年の新 IMWG 規準では多発性骨髄腫（症候性）の範疇に含められた¹⁵⁾。ただし，バイオマーカーを有する患者や高リスクのくすぶり型患者のすべてが 2 年以内に CRAB 徴候を発症するわけではなく，バリデーションも未実施であるため，日常診療において直ちに治療開始すべきか否かは議論のあるところである。日常診療においては，個々の患者の病態を見極めた上で，直ちに治療を開始するか，あるいは注意深い経過観察を行い CRAB 徴候が出始める兆候があった時点で治療を開始するのかを判断することが望ましい（くすぶり型多発性骨髄腫：CQ1, CQ3）。

骨や軟部組織（髄外）の孤立性形質細胞腫に対しては，40～50Gy（20～25 分割）の局所放射線照射を行った後に無治療経過観察し，多発性骨髄腫に移行した場合にはじめて全身化学療法を考慮する¹⁶⁾。アジュバント療法としての化学療法は推奨されない。なお，多発性孤立性形質細胞腫に対しては，多発性骨髄腫と同様の治療方針が選択される。

現時点では，多発性骨髄腫は治癒を期待できる疾患ではない。しかし，治療介入により長期の生存が可能となっている疾患である。すなわち，良好な生活の質（quality of life：QOL）を維持しながら長期生存を目指すことが治療目標となる。一般に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation：HDC/AH-SCT）の適応となる 65 歳未満の移植適応患者と，65 歳以上あるいは重要臓器の障害のために自家造血幹細胞移植の適応とならない移植非適応患者によって異なった治療戦略が選択される。65 歳という年齢はあくまで目安であり，日常臨床に

においては生物学的年齢を考慮した上で治療方針を決定する。移植適応患者では、化学療法および新規薬剤を用いた導入療法後の大量メルファラン（MEL）療法による完全奏効（complete response：CR）の達成が長期の無増悪生存期間、ひいては長期生存の代替エーカーとなることが示されている^{17,18}。また移植非適応患者においても、新規薬剤を併用した化学療法により CR 達成割合の増加が示されており、これまでゴールドスタンダードであった MP 療法を凌ぐ生存期間の延長が期待できるようになった¹⁹。最近では、移植適応および移植非適応患者、さらに再発難治患者においても、MRD 陰性例における無増悪生存期間や生存期間の有意な延長が明らかにされている（微小残存病変：CQ2）²⁰。

支持療法としては、デノスマブやビスホスホネート製剤の併用によって骨痛や病的骨折などの骨関連事象発生の減少効果のみならず、生存期間の延長効果も期待できるようになった^{21,22}（溶骨病変・合併症の治療：CQ1, CQ3, エビデンスレベル 1iiA）。また、腎障害のためにビスホスホネート製剤を使用しづらい場合にもヒト型抗 RANKL（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand）モノクローナル抗体であるデノスマブは使用可能である²³（溶骨病変・合併症の治療：CQ1, エビデンスレベル 1iDiii）。デノスマブは投与後に重篤な低カルシウム血症をきたすことがあるため、ビタミン D とカルシウムの補充を予防的に行う。また、これらの薬剤は顎骨壊死（antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw：ARONJ）などの特徴的な有害事象を有しており、治療介入により患者 QOL を損なうことのないように適切な配慮が必要である（溶骨病変・合併症の治療：CQ2）。さらに、骨髄腫に高頻度に見られる合併症である腎障害、原疾患および治療薬の副作用として現れやすい感染症（溶骨病変・合併症の治療：CQ4）、末梢神経障害や血栓症（溶骨病変・合併症の治療：CQ5）に対する予防や支持療法など、きめ細かい配慮が必要となる。なお、骨髄腫細胞は放射線感受性が比較的良好であるため、限局性の溶骨病変や病的骨折部の除痛を目的とした場合や、脊髄あるいは神経根の圧迫が懸念される椎体病変に対しては局所放射線照射が有効である。

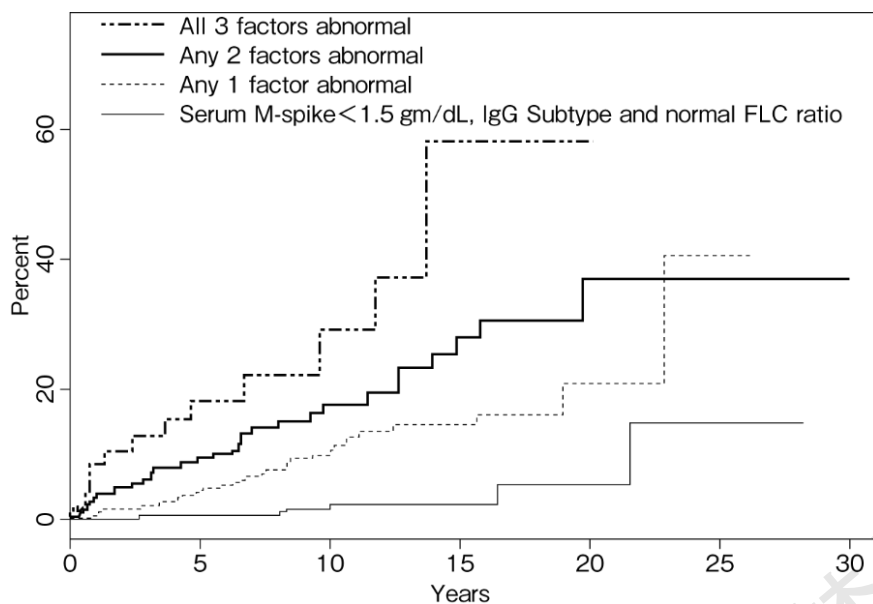
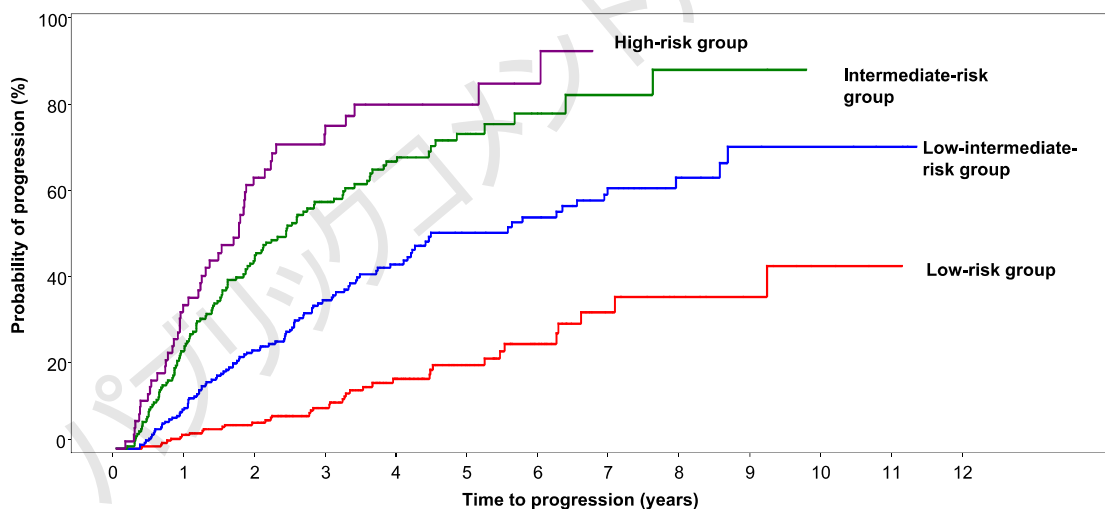


図 1 MGUS の進行リスク

リスク因子：血清 M 蛋白濃度 ≥ 1.5 g/dL, 非 IgG 型, 血清遊離軽鎖比率の異常 (κ/λ 比： < 0.5 または > 2)
(Rajkumar SV et al. Blood 2005; 106: 812-817 より引用)



Risk Stratification groups	Number of risk factors	Hazard Ratio (95% CI)	Risk of progression (2 years)	# of patients
Low	0	Reference	6.0%	225 (32.7%)
Low-intermediate	1	4.16 (2.26 – 7.67)	22.8%	224 (32.5%)
Intermediate	2	9.82 (5.46 – 17.7)	45.5%	177 (25.7%)
High	3-4	15.5 (8.23 – 29.0)	63.1%	63 (9.1%)

図 2 くすぶり型骨髄腫の進行リスク

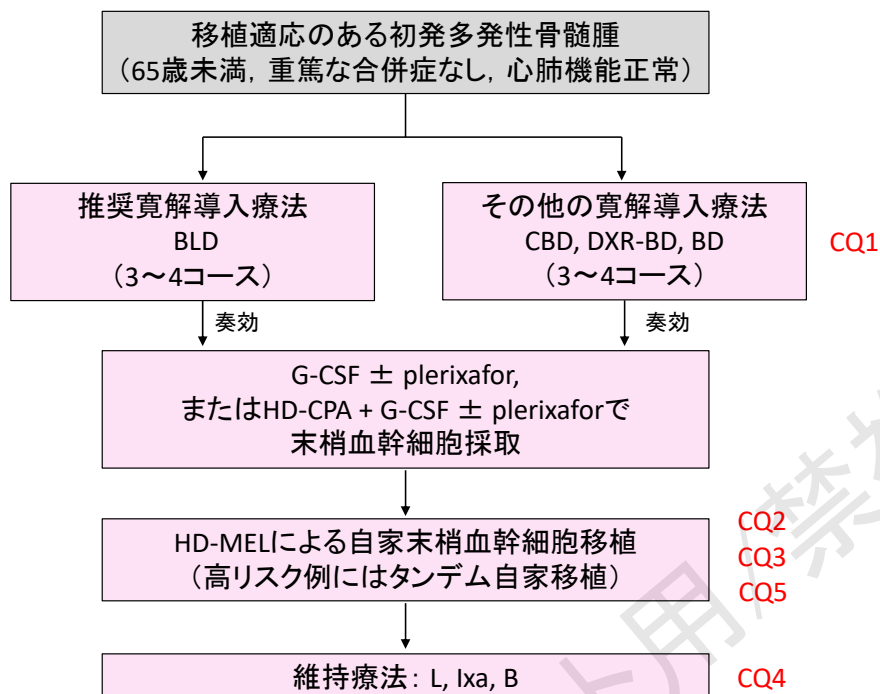
リスク因子：骨髄中形質細胞割合 $> 20\%$, 血清 M 蛋白濃度 > 2 g/dL, 血清遊離軽鎖比率の異常 (κ/λ 比： < 0.05 または > 20), 予後不良の染色体異常[t(4;14), t(14;16), +1q, and/or del 13q]
(Mateos MV, et al. Blood Cancer J 2020; 10:102 より引用)

参考文献

- 1) McKenna RW, et al. Plasma cell neoplasms. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2017 : pp241-53. (テキストブック)
- 2) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multi-ple myeloma and related disorders : a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003 ; 121 (5) : 749-57.
- 3) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 ; 15 (12) : e538-48.
- 4) Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 ; 23 (15) : 3412-20.
- 5) Palumbo A, et al. Revised international staging system for multiple myeloma : a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 ; 33 (26) : 2863-9.
- 6) Durie BGM, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006 ; 20 (9) : 1467-73.
- 7) Rajkumar SV, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials : report of the International Myeloma Working Consensus Panel 1. Blood. 2011 ; 117 (18) : 4691-5.
- 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 (8) : e328-46.
- 9) Munshi NC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma : a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017 ; 3 (1) : 28-35.
- 10) Takamatsu H, et al. Prognostic value of sequencing-based minimal residual disease detection in patients with multiple myeloma who underwent autologous stem-cell transplantation. Ann Oncol . 2017 ; 28 (10) : 2503-10.
- 11) Kyle RA, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 ; 346 (8) : 564-9.
- 12) Rajkumar SV, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2005 ; 106 (3) : 812-7.
- 13) Kyle RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007 ; 356 (25) : 2582-90.
- 14) Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for

- smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020;10(10):102.
- 15) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 (12) : e538-48.
 - 16) Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005 ; 373-6.
 - 17) Martinez-Lopez J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011 ; 118 (3) : 529-34.
 - 18) Harousseau JL, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy : Long-term analysis of the IFM99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27 (34) : 5720-6.
 - 19) Gay F, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents : analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011 ; 117 (11) : 3025-31.
 - 20) Munshi NC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020; 4 (23): 5988-5999.
 - 21) Berenson JR, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med.* 1996 ; 334 (8) : 488-93. (1iDiii)
 - 22) Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010 ; 376 (9757) : 1989-99. (1iiA)
 - 23) Raje N, et al. Comparison of denosumab with zoledronic acid for the treatment of bone disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma ; An international, randomized, double blind trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (3) : 370-81. (1iDiii)

アルゴリズム



導入療法にて非奏効の場合は、導入療法の変更、あるいは再発・難治例に対する治療を選択

B: bortezomib, L: lenalidomide, D: dexamethasone, C (CPA): cyclophosphamide, DXR: doxorubicin, M (MEL): melphalan, Ixa: ixazomib,

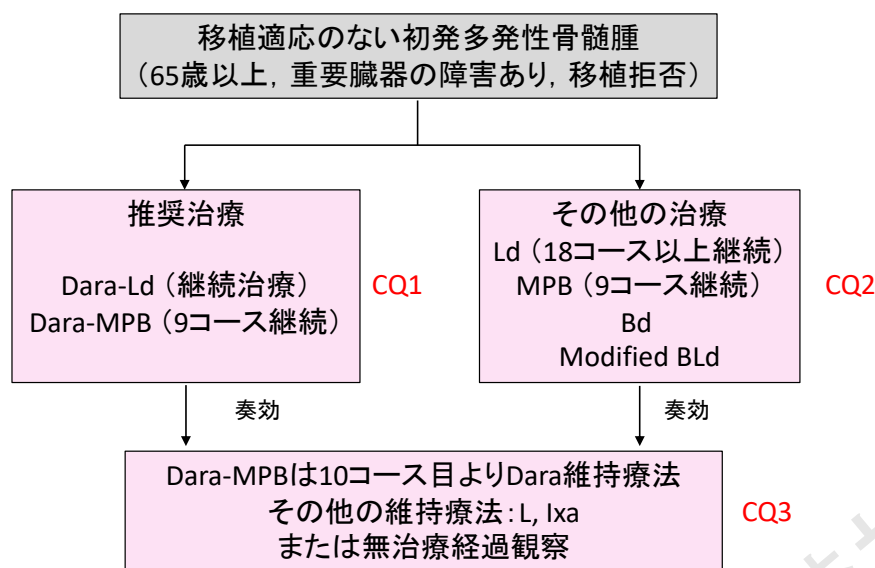
1) 未治療で移植適応のある多発性骨髄腫

65歳未満で重要臓器機能の保持されている初発骨髄腫患者に対しては、効果が迅速で深い奏効を期待でき、かつ自家造血幹細胞採取効率に悪影響を与えない導入療法を施行（移植適応患者：CQ1，エビデンスレベル 1iiDiv）後、自家造血幹細胞移植を併用した大量メルファラン（MEL）療法を実施することが推奨される（移植適応患者：CQ2～3，エビデンスレベル 1iiA）。移植適応患者に対する導入療法として MEL などのアルキル化剤やレナリドミド（LEN）の長期投与を施行すると、造血幹細胞採取効率の低下につながる事が知られており注意が必要である。推奨導入療法としては、高い奏効割合が期待できるボルテゾミブ（BOR），LEN とデキサメタゾン（DEX）併用の導入療法（BLD 療法）があり、3～4 コース施行後に自家末梢血幹細胞採取と保存を行う。腎障害などにより LEN の使用が困難な例では、BCD 療法 [BD+シクロホスファミド（CPA）] や BD 療法も選択肢となる。また、3 剤併用療法として DXR-BD 療法 [BD+ドキシソルビシン（DXR）] があるが、同時に毒性も増強することに留意すべきである。腎障害を伴っていても BOR は使用しやすい薬剤である。しかし、肺の間質影や末梢神経障害が存在する場合などの BOR による

毒性が懸念される場合には、Ld (LEN+少量 DEX) 療法, VAD 療法 [ビンクリスチン (VCR), DXR, DEX] や大量 DEX 療法 (high-dose dexamethasone : HDD) なども選択肢となる。

自家末梢血造血幹細胞は、G-CSF 単独または CPA 大量療法に G-CSF を併用して採取し、CD34 陽性細胞で 2×10^6 個/患者体重 (kg) 以上の造血幹細胞を得ることを目標とし凍結保存しておく。わが国においても、CX chemokine receptor 4 (CXCR4) と stromal derived factor-1 alpha (SDF-1 α) の相互作用を阻害する plerixafor (Mozobil) が承認され、G-CSF との併用でより効率的に造血幹細胞採取が実施できるようになった。また再発時の救済療法としての 2 回目の自家造血幹細胞移植に備えて、2 回分の造血幹細胞を凍結保存しておくことも選択肢となるが、使用期限を含めた凍結幹細胞の質的保証体制など施設の現状に合わせた運用が必要である。大量 MEL 療法は通常 $200\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間に分けて投与するが、腎障害がある場合には 70%に減量する。2 日目の大量 MEL 投与の翌々日に凍結しておいた自家末梢血造血幹細胞を輸注する。早期からの新規薬剤の使用により大量 MEL 療法を行うことなく同等の無増悪生存期間が得られるかどうかの臨床試験が複数行われているが、これまでに報告された試験結果からは大量 MEL 療法を組み込むことが 65 歳未満の患者に対する標準治療である (移植適応患者 : CQ2, エビデンスレベル 1iiDiii)。また、新規薬剤時代の一部の臨床試験で、染色体高リスク患者に対するタンデム移植の PFS 延長効果が示されている (移植適応患者 : CQ5, エビデンスレベル 2Diii)。

最近の欧米の臨床試験では、1 回目の移植後の地固め療法や維持療法として LEN, BOR, イキサゾミブ (IXA) などの新規薬剤が使用されており PFS の延長効果、そして一部の臨床試験においては OS の延長効果も示されている (移植適応患者 : CQ4, エビデンスレベル 1iiDiii)。しかし、いずれの薬剤を用いた場合も至適投与方法 (投与量, 投与レジメンや投与期間など) は確立されておらず、今後の検討課題である。日常臨床においての地固め療法や維持療法は、薬剤耐性化や二次がんの発症を含めた有害事象のリスクと患者利益、そして医療経済的な側面をよく考えて、患者ごとに実施するかどうかを決定する必要がある。



Dara-Ld 療法, Dara-MPB 療法の投与期間に関するエビデンスはない。

Ld 療法は 18 コース以上, MPB 療法は 9 コース継続する。

移植非適応患者に対し毒性軽減を目的として modified BLd 療法の開発がなされているが, ランダム化試験は実施されていない。

導入療法にて非奏効の場合は, 導入療法の変更, あるいは再発・難治例に対する治療を選択

B: 間質性肺炎, 重篤な末梢神経障害を有する場合は不適

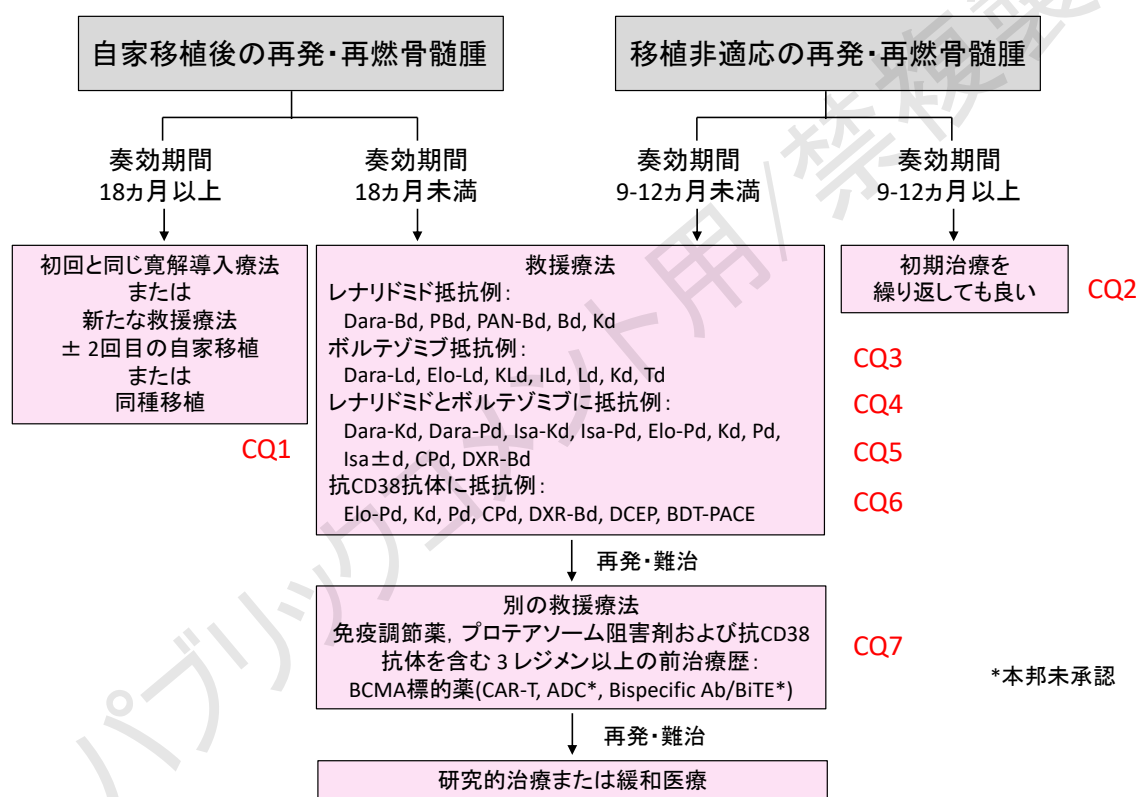
L: 血栓症や進行性の腎障害を有する場合は不適

2) 未治療で移植適応のない多発性骨髄腫

移植非適応患者に対する現在の標準治療は, Dara-Ld 療法 (DARA, LEN, 少量 DEX) または Dara-MPB 療法 (DARA, MEL, プレドニゾロン (PSL), BOR) である。Ld 療法は, MP 療法よりも OS 延長効果を示した MPT 療法 (MEL, PSL, サリドマイド (THAL)) とのランダム化比較試験において, PFS および OS の延長効果を示した。MPB 療法は, 40 年以上にわたって標準治療であった MP 療法 (MEL, PSL) に比して PFS の延長効果のみでなく OS の延長効果も示した。さらに, Dara-Ld 療法は Ld 療法に比して, Dara-MPB 療法は MPB 療法に比して, PFS の延長効果を示した (移植非適応の未治療骨髄腫: CQ1, エビデンスレベル 1iiA)。患者年齢や末梢神経障害, 血栓症などのリスクや肺の間質影の合併の有無などを考慮して, 従来 of Ld 療法, MP 療法や MPB 療法, Bd 療法などの化学療法の選択肢もある。Ld 療法の継続投与は, 18 コースで終了した場合に比較して PFS の延長が示されている。MPB 療法は, 通常 9 コースまで継続することを目標とするが, 治療継続期間を比較検討した臨床試験は存在しない。また, 米国では BLd 療法 (BOR, LEN, DEX) が移植非適応患者における標準治療と位置づけられている¹⁾。しかし, その根拠となる SWOG S0777 試験における登録患者の 57% が 65 歳未満の患者であること, そして BLd 療法を受けた患者のおよそ 1/3 で Grade 3 の末梢神経障害を認めたことから, わが国における移植非適応患者の標準治療と位置づけることは困難であるが, その後,

薬剤を減量した modified BLd 療法の有効性と安全性が報告されており、選択肢の一つと考えられる。また、高齢患者に対する大量 DEX の投与は感染症、血栓症や白内障を誘発することが示されており、年齢に応じた減量が勧められる（移植非適応の未治療骨髄腫：CQ2，エビデンスレベル 1iiA）。

移植非適応患者に対する導入療法後の維持療法については，Dara-Ld 療法は継続療法であり，Dara-MPB 療法は 10 コース目より Dara 維持療法に移行するが，いずれも OS 延長効果が示されており，推奨される（移植非適応の未治療骨髄腫：CQ2，エビデンスレベル 1iiA）。LEN 維持療法や IXA 維持療法（2 年間）については OS 延長効果については明らかでなく，患者の利益と不利益を考慮して決定することが望ましい。



- ・ M 蛋白増加速度が速い，LDH 上昇など劇症型再発や高リスク染色体病型は直ちに救援療法を導入することを推奨する。M 蛋白増加速度が緩やかな biochemical relapse は，4～6 週ごとに経過観察しつつ治療開始時期を判断する。
- ・ 救援療法の選択：①初回治療終了時から 9～12 カ月以上経過後の再発・再燃であれば，初回治療と同じキードラッグを用いた救援療法を試みてもよい。②初回治療終了時から 9～12 カ月未満の再発・再燃に対しては，キードラッグとなる新規薬剤を変更した救援療法を選択する。
- ・ 救援療法としての自家造血幹細胞移植は，18 カ月以上の初回移植後奏効期間が得られた染色体標準リスク患者で有効性が高い。
- ・ 同種造血幹細胞移植は，移植片対骨髄腫効果が期待できるが，治療関連死亡のリスクも高く，研究的治療との位置づけである。

3) 再発・難治性骨髄腫患者

再発・難治例に対しては、初回治療の最終投与日から 9～12 カ月以上経過してからの再発・再燃であれば初回導入療法に対する感受性を有している場合も多く、初回導入療法で用いたキードラッグ（プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬）を含む 2～3 剤併用の救援療法を試みてもよいし、初回に使用していないキードラッグを含む治療レジメンに変更してもよい（再発・難治性骨髄腫：CQ1～2，エビデンスレベル 1Diii または 1A）。初回治療終了後 9～12 カ月未満の再発・再燃や治療中の進行や増悪の場合には、初回治療で使用していないキードラッグを含む救援療法の選択が推奨される（表 1）。薬剤選択においては、既治療レジメン内容や患者の有する合併症や臓器機能障害の有無などを考慮する必要がある。一般にプロテアソーム阻害薬または免疫調節薬と DEX の 2 剤併用療法は、外来で実施しやすく患者の負担が少ない。また、3 剤併用療法の方が一般的に臨床的効果は高いが毒性も増強することがあり、前治療薬に対する抵抗性や個々の患者の状態を把握した上で治療レジメンを決定する（再発・難治性骨髄腫：CQ3～6，エビデンスレベル 1iiDiii または 1iiA）。

移植適応のある 65 歳未満の患者においては、救援療法が奏効した場合には 2 回目の自家造血幹細胞移植併用の大量 MEL 療法を行うという選択もあり、特に染色体標準リスクで初回移植後に 18 カ月以上の長期の奏効期間を示した患者で有効性が高い（再発・難治性骨髄腫：CQ1，エビデンスレベル 1iiDiii）。同様に救援療法が奏効して HLA 適合ドナーがいる場合には、同種造血幹細胞移植という選択肢もあるが、移植後早期の死亡率が高く再発・再燃も高頻度であることから、臨床試験の範疇で行われることが望ましい（再発・難治性骨髄腫：CQ1）。

その後の再発・再燃に対しても主に前治療薬に対する感受性の有無に基づきレジメンを選択するが、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗 CD38 抗体を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する例では、B-cell maturation antigen (BCMA) に対する chimeric antigen receptor (CAR) T 細胞療法も候補となる（CQ7）。BCMA を標的としたその他の薬剤として、antibody-drug conjugate (ADC) や bispecific antibody/BiTE など開発中であるが、本邦未承認である。

表 1 再発・難治性骨髄腫患者に対する新規薬剤を中心とした救援療法

PI-based	IMiD-based
BOR	LEN/DEX
BOR/DEX	LEN/CPA/DEX
BOR/CPA/DEX	LEN/DXR/DEX
BOR/DEX/PAN	THAL
CFZ 20-56/DEX	THAL/DEX
CFZ 20-70 weekly/DEX	THAL/DEX/CPA
	POM/DEX

PI/IMiD-based	mAb-alone/combination
BOR/LEN/DEX	DARA/LEN/DEX
BOR/THAL/DEX	DARA/POM/DEX
BOR/POM/DEX	DARA/BOR/DEX
CFZ/LEN/DEX	DARA/CFZ/DEX
CFZ/POM/DEX	ELO/LEN/DEX
IXA/LEN/DEX	ELO/POM/DEX
	ISA
	ISA/DEX
	ISA/POM/DEX
	ISA/CFZ/DEX
その他	
High-dose CPA	
DEX/CPA/ETP*/CDDP* (DCEP)	
DEX/THAL/CDDP*/DXR/CPA/ETP* (DT-PACE) ± BOR (BDT-PACE)	
Bendamustine*	

上記の救援療法の中で、わが国における推奨投与量や安全性・有効性の確立していないレジメンについては臨床試験の範疇で実施されることが望ましい。

*PLD, ETP, CDDP, Bendamustine : 国内保険適用外

PI : proteasome inhibitor, IMiD : immunomodulatory drug, mAb : monoclonal antibody, BOR (B) : bortezomib, LEN (L) : lenalidomide, THAL (T) : thalidomide, DEX (D) : dexamethasone, PLD : pegylated liposomal doxorubicin, DXR (A) : doxorubicin, CPA (C) : cyclophosphamide, ETP (E) : etoposide, CDDP (P) : cisplatin, PAN : panobinostat, POM : pomalidomide, CFZ : carfilzomib, IXA : ixazomib, DARA : daratumumab, ELO : elotuzumab, ISA : isatuximab

参考文献

- 1) Durie BG, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777) : a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 ; 389 (10068) : 519-27. (1iiDiii/1iiA)

(1) 未治療で移植適応のある多発性骨髄腫に対する治療

CQ1 移植適応の未治療多発性骨髄腫に対する寛解導入療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

移植を前提とした寛解導入療法としてボルテゾミブを含むレジメン、レナリドミドを含むレジメンが推奨される。

解説

自家造血幹細胞移植（ASCT）適応症例における初期治療として、ボルテゾミブ（BOR）やレナリドミド（LEN）などの新規薬剤を用いた寛解導入療法が推奨される。65歳以下を対象として、BLd（BOR, LEN, DEX）による寛解導入後にASCTを行う群とBLd継続群を比較したIFM2009試験ではASCT群のPFSは50ヶ月、CR以上の奏効割合は59%、OS（4年）は81%であった¹⁾。本試験の結果はBLdがASCT適応症例における標準的な寛解導入療法として認識される根拠となった。SWOG S0777試験では初発時に upfront settingでASCTを希望しない患者群を対象とした研究ではあるが、BLdとLd（LEN, DEX）との比較では、CR率はBLdで高くPFS、OSともにBLdが優れていたが初期治療中の有害事象による中止率はBLd群で高かった²⁾。Bd（BOR, DEX）はVAD（VCR, DXR, DEX）との比較で寛解導入およびASCT後のVGPR以上の奏効割合が有意に優れていた³⁾。BCd（BOR, CPA, DEX）とBAD（BOR, DXR, DEX）の比較では、寛解導入療法後のVGPR以上の奏効割合で有意差を認めず、重篤な有害事象はBCd群で少なかった⁴⁾。BCDとBTd（BOR, THAL, DEX）の比較では、PRあるいはVGPR以上の奏効割合は有意にBTdが優れていた⁵⁾。未治療例に対して保険適用ではないカルフィルゾミブ（CFZ）についても複数の報告がなされている。KLd（CFZ, LEN, DEX）とKCd（CFZ, CPA, DEX）を比較したFORTE試験では、寛解導入療法後のVGPR以上の奏効割合はKLd群で有意に高かった⁶⁾。やはり保険適用ではないが、ドラツムマブ（DARA）をBLdに上乗せしたDARA-BLdとBLdを比較したGRIFFIN試験では、地固め療法後のsCRはDARA-BLd群で有意に良好であり、幹細胞採取効率にも影響はみられなかった⁷⁾。DARA-BLd群ではBLd群に比して最終観察時の微小残存腫瘍（MRD）陰性（ 10^{-5} 未満）率も有意に高く、そのPFSも長い傾向があった。このように今後は奏効率の指標としてのMRD陰性も求められるかもしれない。以上より2022年時点での保険適用を鑑みて、自家移植前の寛解導入療法としてはBLdが推奨されるが、状況に応じてBd, BCd, BTd, BAD, Ldも推奨される。

参考文献

1) Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation

- for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376 (14): 1311-20. (1iiDiii)
- 2) Durie BG, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10068): 519-27. (1iiDiii)
 - 3) Harousseau JL, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM2005-01 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (30): 4621-9. (1iiDiv)
 - 4) Mai EK, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (Pad) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015; 29 (8): 1721-9. (1iiDiv)
 - 5) Moreau P, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016; 127 (21): 2569-74. (1iiDiv)
 - 6) Gay F, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (12): 1705-20. (3iiiDiv)
 - 7) Voorhees PM, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020; 136 (8): 936-45. (3iiiDiv)

CQ2 移植適応の多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植は再発時よりも寛解導入後早期の実施が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

65歳未満で重要臓器機能の保持されている初発多発性骨髄腫に対する寛解導入後早期の自家造血幹細胞移植は無増悪生存期間を延長し、一部の患者群では全生存期間も延長させることから推奨される。

解説

レナリドミド (LEN) + 減量デキサメタゾン (Ld) による寛解導入療法後に地固め療法としてタンデム ASCT 群とメルファラン (MEL) + プレドニゾロン (PSL) + LEN (MPL) 6 コース群にランダム化した第Ⅲ相試験では、地固め療法開始時からの PFS (43 ヶ月 vs. 22.4 ヶ月) および OS は有意に ASCT 群で良好であった¹⁾。IFM2009 試験はボルテゾミブ (BOR) と LEN を含む 3 剤併用療法による寛解導入療法 (BLd) の後の upfront の ASCT と BLd 療法継続をランダム化した代表的な第Ⅲ相試験である²⁾。ASCT 群では 3 コースの BLd 後に ASCT を行い、BLd 2 コースを追加した後に LEN 維持療法を行われ、BLd 群では計 8 コースの BLd 後に LEN 維持療法を行われた。PFS 中央値 (50 ヶ月 vs. 36 ヶ月) は有意に ASCT 群で優れていたが、4 年 OS では有意差はみられなかった (81% vs. 82%)。BLd 群の再発例のうち 79% がサルベージの ASCT を受けており、OS に有意差がみられなかった理由のひとつと考えられた。一方で CR 率、MRD 陰性率 (10^{-4} 未満) は ASCT 群で有意に高かった。EMN02/HO95 試験では、4 コースの BOR+シクロホスファミド (CPA) + DEX (BCd) 後に 1 回目の割り付けとして ASCT 群と BOR+MEL+PSL (BMP) にランダム化され、その後 2 回目の割り付けとして BLd による地固め療法群と無治療群にランダム化され、最終的に全例が LEN 維持療法を病状進行まで継続された³⁾。PFS 中央値は ASCT 群が BMP 群に比して有意に良好 (56.7 ヶ月 vs. 41.9 ヶ月) であり、5 年 OS は両群で有意差を認めなかったが、高リスク染色体を有する群では ASCT 群で OS が良好 (HR 0.66, p=0.042) で、特に del(17p) を有する場合にはその差が顕著であった (HR 0.48, p=0.014)。カルフィルゾミブ (CFZ) は本邦では未治療例に対して保険適用となっていないが、CFZ を寛解導入療法に用いた試験も報告されている。FORTE 試験では、CFZ+LEN+DEX (KLd) 4 コース後に ASCT を行い KLd を 4 コース追加する群、KLd を 12 コース継続する群、CFZ+シクロホスファミド (CPA) + DEX (KCd) 4 コース後に ASCT を行い KCd を 4 コース追加する群にランダム化が行われ、更に CFZ+LEN または LEN 単剤の維持療法に 2 回目のランダム化が行われた⁴⁾。PFS は KLd+ASCT 群と KLd12 サイクル群の比較では KLd+ASCT 群で有意に良好であった (HR 0.61, p=0.0084)。また MRD 陰性 (10^{-5} 未満) 率および 1 年以上の MRD 陰性持続率は KLd+ASCT 群が最も高かった。以上より、現時点では移植適応の多発性骨髄腫に対し、寛解導入療法後早期に

ASCT を行うことは無増悪期間の延長，また一部の患者群では全生存期間の延長も期待できることから推奨される。現在保険適用となっていないモノクローナル抗体を含む 4 剤併用療法が未治療例に対して実施可能となった場合には，推奨される患者群が限定される可能性もある。移植適応と判断する年齢については，実臨床においては 65～70 歳でも重要臓器機能が保たれている場合には ASCT を考慮する場面に遭遇すると思われるが，多くのランダム化試験の適格基準は 65 歳までとなっており，ガイドライン上は 65 歳までとすることが妥当である。

参考文献

- 1) Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371 (10): 895-905. (1iiDiii)
- 2) Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 16 (16): 1617-29. (1iiDiii)
- 3) Cavo M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomized open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (6): e456-68. (1iiDiii)
- 4) Gay F, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (12): 1705-20. (1iiDiv)

CQ3 移植適応の多発性骨髄腫に対するタンデム自家移植はシングル自家移植よりも生存期間の延長に有用か

推奨グレード：カテゴリ-3（染色体高リスク症例ではカテゴリ-2B）

移植適応の多発性骨髄腫に対するタンデム自家移植は、特に染色体高リスクの症例に対しては治療選択肢となる。一方で染色体標準リスクの症例に対する有用性は明らかでない。

解説

導入療法に新規薬剤を使用しない時代のシングル ASCT とタンデム ASCT を比較した試験は複数報告されているが、全生存期間（OS）でタンデム ASCT が優れていたのは IFM94 試験¹⁾のみであった。IFM94 試験では、特に初回 ASCT で VGPR に到達しなかった症例においてタンデム ASCT の有用性が明らかにされた。新規薬剤の時代においてシングル ASCT とタンデム ASCT を比較した試験として EMN02/HO95 試験の結果が報告されている²⁾。本試験では施設方針としてタンデム ASCT を行っている施設においてシングル ASCT 209 例とタンデム ASCT 210 例にランダム化が行われ、寛解導入療法としては BCd が 4 コース行われた。タンデム ASCT はシングル ASCT と比べて PFS（HR 0.74, p=0.036）、OS（HR 0.62, p=0.022）ともに優れており、症例数が少なく有意差はないものの高リスク染色体異常を有する群、特に del(17p)を有する群でタンデム ASCT が優れている傾向がみられた。BMT CTN 0702 試験は、登録時にタンデム ASCT 群（247 例）、シングル ASCT +BLd 群（254 例）、シングル ASCT 群（257 例）にランダム化され、結論としては 3 群で PFS、OS ともに有意差を認めなかった³⁾。しかし寛解導入療法の種類および期間が統一されていないことと、タンデム ASCT 群にランダム化されながらも実際に 2 回目の ASCT に進んだ症例は 68%に過ぎないことから、タンデム ASCT の有用性を検証する試験としては根拠に乏しい。本試験の長期フォローアップについては学会報告のみで論文化されていないが、高リスク染色体異常を有する群において 6 年 PFS がタンデム ASCT 群で有意に良好であったことが報告されており、今後の論文化が待たれる。以上より、タンデム ASCT は、特に染色体高リスクの症例に対しては治療選択肢となり得る。一方で染色体標準リスクの症例に対してはタンデム ASCT は過剰な治療となる可能性がある。

参考文献

- 1) Attal M, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349 (26): 2495-502. (IiiA)
- 2) Cavo M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomized open-label,

phase 3 study. Lancet Haematol. 2020; 7 (6): e456-68. (1iiDiii)

- 3) Stadtmauer EA, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol. 2019; 27 (7): 589-97. (AiiDiii)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ4 移植適応の多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植後の維持療法は勧められるか。また、いつまで継続するか

推奨グレード：カテゴリー1

自家移植後レナリドミド維持療法は無増悪生存期間，全生存期間を延長するため推奨される。投与期間については少なくとも2年間の継続が推奨されるが，有害事象や二次発癌に留意しつつ疾患進行まで継続することも考慮される。イキサゾミブ維持療法はISSⅢ期の症例やレナリドミド維持療法が困難な症例においては選択肢となる。

解説

免疫調節薬による維持療法としてサリドマイド（THAL）維持療法とレナリドミド（LEN）維持療法があるが，THAL維持療法については多くが前治療としてボルテゾミブ（BOR）やLENを含まない時代の試験であり，現在これを適用することは困難である。LEN維持療法については，IFM2005-02試験¹⁾，CALGB100104試験^{2,3)}，RV-MM-PI-209試験⁴⁾でランダム化比較が行われ，すべての試験でPFS延長が認められたが，OSの延長を認めたのはCALGB100104試験のみであった。これら3つの試験のメタ解析では，PFS，OSともLEN維持療法群で有意に優れていたが，国際病期分類（ISS）Ⅲ期の症例においてはOSの延長は認められなかった⁵⁾。一方でLEN維持療法群で二次発癌（SPM）の累積発症率が高かったとする報告があり注意を要する¹⁻³⁾。LEN維持療法の期間について，これらの3つの試験では疾患進行もしくは有害事象による中止まで継続とされており，期間についてのランダム化は行われていなかった。GMMG-MM5試験では寛解導入療法としてBAD（BOR，DXR，DEX）とBCd（BOR，CPA，DEX）にランダム化され，更にASCT後の維持療法としてLEN維持療法を2年間行う群（LEN-2Y）とLEN維持療法をCR到達まで継続する群（LEN-CR）にランダム化が行われた。この結果，PFSは両群で有意差を認めなかったもののLEN-CR群は有意にOSが短縮しており，奏効に関わらず一定期間以上のLEN維持療法継続が望ましいことが示唆された⁶⁾。

プロテアソーム阻害剤による維持療法としてはBORによる維持療法の報告もあるが⁷⁾，異なる寛解導入療法による比較であり推奨レベルは高くない。TOURMALINE-MM3試験にはASCT後にPR以上の症例が登録され，イキサゾミブ（IXA）群およびプラセボ群にランダム化が行われ，最長で2年間の維持療法が実施された⁸⁾。IXA群で有意にPFSを延長したもののOSの延長は認められなかったが，ISSⅢ期の症例でIXA群において有意にPFS延長が認められており，PFSの観点からは高リスク染色体異常を有する症例を含めIXA維持療法が有用である。カルフィルゾミブ（CFZ）による維持療法については，単剤での維持療法は報告されていないが，第Ⅱ相試験であるFORTE試験においてLENとの併用による維持療法の有用性が報告されている⁹⁾が，CFZは単剤でもLENとの併用においても維持療法としての使用は保険適用外であることに注意が必要である。

以上より、LEN 維持療法は PFS および OS の延長に寄与するため少なくとも 2 年間の投与が推奨されるが、有害事象や SPM の発症に留意しつつ疾患進行までの投与も考慮される。なお将来的には MRD を指標とした前向き研究の結果により推奨期間も変化しうる。2 年間の IXA 維持療法は ISS III 期の症例や有害事象により LEN 投与が困難な症例においては選択肢となる。

参考文献

- 1) Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366 (19): 1782-91. (1iDiii)
- 2) McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 10 (19): 1770-81.(1iDiii)
- 3) Holstein SA, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4 (9): e431-42.(1iDiii)
- 4) Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371 (10): 895-905.(1iiDiii)
- 5) McCarthy PL, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (29): 3279-89. (3iA)
- 6) Goldschmidt H, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia.* 2020; 34(7): 1853-65. (1iiDiv)
- 7) Sonneveld P, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2021; 30 (24): 2946-55. (1iiDiii)
- 8) Dimopoulos MA, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem-cell transplantation (tourmaline-MM3): a double-blind randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10168): 253-64. (1iDiii)
- 9) Gay F, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (12): 1705-20. (1iiDiv)

CQ5 移植適応の高リスクの多発性骨髄腫や原発性形質細胞白血病に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー3

染色体リスクによる治療の層別化は現時点では推奨されない。しかし double-hit や triple-hit の高リスク染色体異常を有する症例、髄外病変を有する症例および原発性形質細胞白血病に対してはタンDEM自家移植を含めた治療強度の増強が推奨される。

解説

高リスクと判断すべき因子として、国際病期分類（ISS）Ⅲ期，改訂国際病期分類（R-ISS）Ⅲ期，高リスク染色体異常 [t(4;14), t(14;16), del(17p), +1q]，血清 LDH 高値，髄外病変の存在，原発性形質細胞白血病（pPCL）などが挙げられる。染色体リスクによって層別化治療を行う根拠は乏しく，現時点では高リスク染色体の存在だけでは治療強度を高めることは推奨されない。しかし，2つ以上（double-hit）もしくは3つ以上（triple-hit）の高リスク染色体異常を有する場合にはタンDEM ASCT を考慮するなど治療強度を高めることが推奨される。髄外病変（EMD）を有した 488 症例について，EBMT より後方視的解析が報告されている。何らかの高リスク染色体異常を有する症例は 41%含まれておりこれらの群では PFS, OS ともに不良であり，またタンDEM ASCT が行われた 84 例ではシングル ASCT を行われた 373 例に比して PFS, OS ともに良好であった²⁾。髄外病変の定義も明確ではなく症例集積研究であることからエビデンスレベルは高くないが，EMD を有する症例に対するタンDEM ASCT は選択肢となる。pPCL に対して BAD と BCD を交互に 4 サイクル実施し，タンDEM ASCT，タンDEM ASCT/同種移植（allo-SCT）を行う前向き研究が報告されている。39 例中 7 例がタンDEM ASCT，16 例がタンDEM ASCT/allo-ASCT を行われたが OS 中央値は 36.3 ヶ月であった²⁾。比較的多数例の pPCL の症例集積研究では 117 例中 98 例が新規薬剤による治療を受けており，upfront の ASCT を行われた 55 例の OS 中央値は 35 ヶ月で ASCT を行われなかった群の 13 ヶ月と比べて有意に良好であった³⁾。新規薬剤の使用と upfront の ASCT のみでは治療成績は十分とはいえず，タンDEM ASCT や allo-SCT も考慮されるが臨床試験として行うことが望ましい。EMD を有する症例や pPCL に対しては VTD-PACE などの化学療法も有効であると考えられるが，未治療例に対するエビデンスは乏しいため奏効が不十分な場合にのみ考慮すべきである。

以上より，染色体リスクによる治療の層別化は推奨できるエビデンスに乏しいが，double-hit や triple-hit の高リスク染色体異常を有する症例，髄外病変を有する症例，原発性形質細胞白血病に対してはタンDEM ASCT を含めた治療強度の増強が推奨される。

参考文献

1) Gagelmann N, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves

outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the chronic malignancies working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(11): 2134-42. (3iiiA)

- 2) Royer B, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (18): 2125-32.(3iiiDiii)
- 3) Jurczynski A, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol.* 2018; 180 (6): 831-39.(3iiA)

パブリックコメント用 / 禁複製

(2) 未治療で移植適応のない多発性骨髄腫に対する治療

CQ 1 移植適応のない未治療多発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

新規薬剤を用いた D-MPB 療法 (DARA, MEL, PSL, BOR) もしくは, D-Ld 療法 (DARA, LEN, 低用量 DEX) が推奨される。患者の状態に応じて Bd (BOR, 低用量 DEX) 療法, MPB 療法, Ld 療法, BLd lite 療法 (BOR, LEN, 低用量 DEX) を選択してもよい。

解説

移植適応のない未治療多発性骨髄腫に対する治療は, MPB 療法 (MEL, PSL, BOR) および Ld 療法²⁾ (LEN, 低用量 DEX) が標準療法として使用されていた。

その後, 2017 年に BLd 療法 (BOR+Ld) と Ld 療法と比較した SWOG S0777 試験が報告され³⁾, BLd 療法の無増悪生存期間 (PFS) (中央値: 41 カ月 vs 29 カ月; HR=0.742, p=0.003) および全生存期間 (OS) (中央値: 未到達 vs 69 カ月; HR=0.709, p=0.0114) の有益性が示された⁴⁾。しかし 65 歳以上の症例が 43% しか含まれておらず, Grade 3 以上の有害事象 (特に末梢神経障害や神経性疼痛) や治療中止例が多く, 年齢別の OS の解析では 65 歳以上では有意差を認めず, 高齢者における BLd 療法の有益性は乏しいと考えられる。そこで, 2018 年に減量した BLd lite 療法が報告された⁵⁾。50 例を対象とした第 II 相試験で全奏効割合 86%, PFS 中央値 35.1 カ月, 50% 生存期間未達であり, 有害事象も少なく高齢者には有用と報告しており, 選択肢の一つと考えられる。

さらに MPB 療法と D-MPB 療法 (MPB+DARA) のランダム化第 III 相試験が実施され⁶⁾, PFS 中央値で 36.4 カ月 vs 19.3 カ月 (HR=0.42, p<0.0001), 3 年 OS で 78.0% vs 67.9% (HR=0.60, p=0.0003) と D-MPB 療法の有益性が示された⁷⁾。G3 以上の有害事象では好中球減少, 血小板減少, 感染症・肺炎の増加が示されている^{6,7)}。

同様に, Ld 療法と D-Ld 療法 (Ld+DARA) のランダム化第 III 相試験が実施され⁸⁾, PFS 中央値で未到達 vs 34.4 カ月 (HR=0.53, p<0.001), 5 年 OS で 66.3% vs 53.1% (HR=0.68, p=0.0013) と D-Ld 療法の有益性が示された⁹⁾。Grade 3 以上の有害事象では好中球減少および肺炎の増加が示されている^{8,9)}。

以上より, D-MPB 療法および D-Ld 療法は, 現在, 保険適用となっており, 移植適応のない未治療多発性骨髄腫に対する標準療法として推奨される。しかし, D-MPB 療法および D-Ld 療法が使用できない場合は, 患者の状態に応じて MPB 療法, Ld 療法または BLd lite 療法を選択してもよい。

参考文献

- 1) San Miguel JF, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359(9): 906-17. (1iiDiii/1iiA) PMID: 18753647
- 2) Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371(10): 906-17. (1iiDiii) PMID: 25184863
- 3) Durie BG, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10068): 519-27. (1iiDiii) PMID: 28017406
- 4) Durie BG, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 53. (1iiDiii) PMID: 32393732
- 5) O'Donnell EK, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018; 182(2): 222-30. (3iiiDiv) PMID: 29740809
- 6) Mateos MV, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 378(6): 518-28. (1iiDiii) PMID: 29231133
- 7) Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10218): 132-41. (1iiDiii) PMID: 31836199
- 8) Facon T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380(22): 2104-15. (1iiDiii) PMID: 31141632
- 9) Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11): 1582-96. (1iiDiii) PMID: 34655533

CQ 2 移植適応のない未治療高齢者(frail)多発性骨髄腫に対する薬剤の減量は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

治療強度を下げた推奨療法 (D-MPB, D-Ld), 3 剤併用療法 (MPB, BLd-lite) または 2 剤併用療法 (Ld, Bd) を選択することが望ましい。Frail の評価に基づいた薬剤用量変更ガイドラインが提唱されているが、エビデンスに基づいた規準でないため慎重に用いるべきである。

解説

高齢者 (frail) の治療において、患者の年齢、パフォーマンスステータス (PS) および併存症などを考慮して治療法を選択し、生活の質 (QOL) を維持することが重要である。深い奏効の達成は年齢にかかわらず重要な目標であるが、治療関連毒性のリスクがあり、QOL を維持するために、病状進行を防ぎ、症状緩和を目標としなければならない場合もある。よって frail の評価は非常に重要である。Frail の評価法として主に IMWG frailty index¹⁾, revised myeloma comorbidity index(R-MCI)²⁾または Mayo frailty index³⁾が用いられている。最近では、simplified frailty scale⁴⁾が提唱され、様々な臨床試験の評価に用いられている。

FIRST 試験では、先述の simplified frailty scale での評価にて、non-frail に比べ frail 患者で PFS および OS の低下を認めた。治療中断率も全経過で frail 群が多く、治療による血液学的および非血液学的毒性も frail 群が高かったと報告されている⁴⁾。ALCYONE 試験では、FIRST 試験と同様の評価法にて、non-frail に比べ frail 患者で PFS および OS の低下を認めたが、治療中断に繋がりやすい有害事象である肺炎や末梢神経障害は non-frail と frail 患者間で差がなく、frail 患者でも MPB に比べて D-MPB 群において死亡リスク (48% vs 34%)、再発リスク (64% vs 49%) を減少させ、深い奏効が得られたと報告している⁵⁾。さらに、MAIA 試験においても同様の評価法にて non-frail に比べ frail 患者で PFS および OS の低下を認めたが、frail 患者でも Ld 群に比べて D-Ld 群において死亡・再発リスクを 38% 減少させ、深い奏効が得られた。一方、Frail 患者においては腎機能低下にて LEN<25mg にて開始された場合や ISS stage III の場合は D-Ld 群の PFS における有益性は認められなかった。また Frail 患者では D-Ld 群において G3/4 の好中球減少や肺炎が多い傾向がみられたと報告している⁶⁾。上記のように、サブ解析として frail を評価した臨床試験はいくつか報告されているが、frail-adapted な臨床試験はほとんどなかった。しかし、最近、intermediate fit 患者を対象に Ld 導入療法 9 サイクル+LEN 低用量維持療法 (Ld-L 療法) と Ld 継続療法とが比較され、治療効果はほぼ同等で、Ld-L 療法の方が EFS (event は grade 4 の血液学的毒性, grade 3 以上の非血液学的毒性, LEN 中断, 疾患増悪および死亡) が長く、DEX の毒性が軽減されたと報告されている⁷⁾。

以上より， frail 患者においては毒性により， 減量および治療中断が生命予後につながる
ことが示されているため， European Myeloma Network (EMN)から， frail の程度による
薬剤用量変更ガイドラインが提唱されている⁸⁾。これはエビデンスに基づいた規準ではな
く幾人かの専門家による経験的なものであるため， エビデンスに基づく規準が利用可能と
なるまでは， 慎重に用いるべきである。

参考文献

- 1) Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015; 125: 2068-74. (3iA) PMID: 25628469
- 2) Engelhardt M, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017; 102(5): 910-21. (3iA) PMID: 28154088
- 3) Milani P, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016; 91(11): 1129-34. (3iiA) PMID: 27508522
- 4) 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(1): 224-33. (1ii/2Div) PMID: 31427722
- 5) Mateos MV, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(11): 785-798. (1iiDiii/2iv) PMID: 34344638
- 6) Facon T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022; 36(4): 1066-77. (1iiDiii/2iv) PMID: 34974527
- 7) Larocca A, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021; 137(22): 3027-36. (1iiDi) PMID: 33739404
- 8) Larocca A, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*. 2018 ; 32(8): 1697-712. PMID: 29880892

CQ 3 移植適応のない多発性骨髄腫に対する継続治療や維持療法は勧められるか。また、いつまで継続するか

推奨グレード：カテゴリー1

D-MPB 療法 (DARA, MEL, PSL, BOR) 9 サイクル後の DARA 単剤継続療法, もしくは D-Ld 継続療法 (DARA, LEN, 低用量 DEX) は疾患増悪もしくは許容できない有害事象が出現するまで継続治療が推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2A

DARA を含まない Ld 継続および LEN 維持療法は無増悪生存期間を延長させるが, 全生存期間を延長したというエビデンスはなく, いつまで継続するかは患者ごとに状況を鑑みて決定することが望ましい。また, 初期治療導入後奏効した症例に対する 2 年間の IXA 維持療法は無増悪生存期間を延長させるが, 全生存期間の延長はまだ得られておらず, 2 年以上の継続の効果に関しては不明である。

解説

未治療で移植適応のない多発性骨髄腫に対する推奨治療である D-MPB 9 サイクル後の DARA 単剤継続療法は MPB 療法 9 サイクル, および D-Ld 継続療法は Ld 継続療法と比べて PFS, 特に OS の延長効果が示されており^{1,2)}, 疾患増悪もしくは許容できない有害事象が出現するまで継続することが推奨される。

DARA を含まない Ld 継続療法は, Ld を 18 ヶ月で終了する療法と比べて PFS の延長は得られたが (HR=0.70; 95%CI, 0.60-0.81), OS の延長は得られなかった (HR=1.02; 95%CI, 0.86-1.20)³⁾。また, LEN 維持療法については大規模な第Ⅲ相比較試験として MM-015 試験と MyelomaXI 試験がある。MM-015 試験では, MPL 導入療法+LEN 維持療法 (MPL-L 療法) と MPL 療法とが比較され, MPL-L 療法が MPL 療法と比べて PFS の延長は得られたものの (HR=0.40, p<0.001), OS の延長は得られていない (HR=0.79, p=0.25)⁴⁾。また, Myeloma XI 試験では CTD/CLD 導入療法後, LEN 維持療法と無治療経過観察が比較され, LEN 維持療法が無治療経過観察と比べて MM-015 試験と同様に PFS の延長が得られたものの (HR=0.44, p<0.0001), OS の延長は得られていない (HR=1.02, p=0.88)⁵⁾。よって 18 コース以上の Ld の継続投与およびレナリドミド維持療法に関しては, 無治療による毒性および費用負担の軽減と継続治療による増悪遅延のどちらを優先するのか, そして患者ごとに利益と不利益を考慮して継続期間を決定することが望ましい。

プロテアソーム阻害薬である IXA は経口投与が可能で維持療法における有用性が注目されている。移植適応のない多発性骨髄腫の初期治療導入後奏効した症例を対象に 2 年間の IXA 単剤投与とプラセボを比較した TOURMALINE-MM4 試験が報告された⁶⁾。PFS は IXA 群で 17.4 ヶ月, プラセボ群で 9.4 ヶ月となり, IXA 群で進行と死亡のリスクを 34%

減少させた (HR=0.659; p<0.001)。Grade 3 以上の治療に起因する有害事象は、IXA 群で 36.6%、プラセボ群で 23.2%であった。初期治療導入療法後奏効例に対する IXA 単剤維持療法は PFS において有益性があるが、OS に関してはまだ延長効果は示されておらず、2 年以上の維持療法の効果については不明である。

参考文献

- 1) Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10218): 132-41. (1iiDiii) PMID: 31836199
- 2) Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(11): 1582-96. (1iiDiii) PMID: 34655533
- 3) Facon T, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018; 131(3): 301-10. (1iiDiii) PMID: 29150421
- 4) Palumbo A, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366(19): 1759-69. (1iiDiii) PMID: 22571200
- 5) Jackson GH, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 57-73. (1iiDiii) PMID: 30559051
- 6) Dimopoulos MA, et al. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(34): 4030-41. (1iDiii) PMID: 33021870

(3) 未治療の MGUS・くすぶり型骨髄腫に対する治療

CQ1 MGUS やくすぶり型骨髄腫 (SMM) に対してどのようにモニタリングを行うか

推奨グレード：カテゴリー2A

MGUS では最初の 1~2 年は 4~6 か月毎に M 蛋白量を測定し、その後は 6 か月~2 年毎のフォローを行う。SMM では診断後 6~12 か月間は診察および臨床検査を 2~3 か月毎に行い、安定していれば 2 年目は 4~6 か月毎に、その後は 6~12 か月毎に行うが、進展リスクに基づいて個々に検討すべきである。

解説

意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) は 50 歳以上で 3.2%、70 歳以上で 5.3%に認められる¹⁾。MGUS から多発性骨髄腫 (MM) に進展するリスクは、10 年で 10%、20 年で 18%、35 年で 36%、40 年で 36%であり、年に 1%が MM に進展する。非 IgM MGUS から MM に進展するリスク因子として血清 M 蛋白 1.5g/dL 以上および血清遊離軽鎖比の異常が挙げられる。MGUS の MM への 20 年進展率は、リスク因子のない群で 7%、1 因子を有する群で 20%、2 因子を有する群で 30%であった。MGUS 診断後の適切な検査モニタリング頻度については明らかではないが、最初の 1~2 年は 4~6 か月毎に M 蛋白量を測定する。その後は 6 か月~2 年毎のフォローを行う²⁾。高リスクの非 IgM MGUS 患者では、診断時に MM の鑑別のために全身 CT 検査が推奨される。経過中は骨痛などの症状や検査値の増悪がなければフォローアップの画像検査は推奨されない³⁾。

SMM は無症候性の形質細胞性疾患で、血清 M 蛋白 >3g/dL、骨髄内形質細胞割合 10%以上、60%未満、CRAB 症状やバイオマーカーである SLiM で規定される Myeloma defining event を認めないものと定義される⁴⁾。多発性骨髄腫への進展までの期間中央値は約 5 年であり、最初の 5 年では年 10%、次の 5 年では年 3%、その後は年 1%の割合で進展する⁵⁾。しかし、進展速度には個人差があるため、モニタリングは個々の進展リスク因子に応じた配慮が必要である。診察や臨床検査のモニタリングは診断後 6~12 か月間は 2~3 か月毎に行い、安定していれば 2 年目は 4~6 か月毎に、その後は 6~12 か月毎に行う⁶⁾。画像評価は、診断後最初の 5 年間は年に 1 回の全身 MRI 検査を行うことが望ましい。PET/CT 検査は全身 CT 検査あるいは MRI 検査が施行できない場合の代替評価法として用いる。また、症状や臨床検査モニタリングで進展が疑われた場合には低線量 CT 検査や MRI 検査を考慮しても良い⁷⁾。

文献

- 1) Kyle RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-69.(3iDiii)

- 2) Kyle RA, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241-9.(3iDiii)
- 3) Hillengass J, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20:e302-12. (ガイドライン)
- 4) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-48. (ガイドライン)
- 5) Kyle RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2582-90.(3iDiii)
- 6) Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24(6):1121-27.(ガイドライン)
- 7) Musto P, et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Haematologica.* 2021;106(11):2799-812.(ガイドライン)

CQ2 くすぶり型骨髄腫の進展予測に有用な予後因子は何か

推奨グレード：カテゴリー2A

血清 M 蛋白量 (2g/dL 以上), 血清遊離軽鎖比 (20 以上), 骨髄中形質細胞割合 (20%以上) に加えて、FISH 解析による t(4;14), t(14;16), +1q, del13q/monosomy 13 のいずれかの染色体異常、の 4 つの予後因子による進展モデルや、血清 M 蛋白量やヘモグロビン濃度の動態を指標とした進展予測モデルが有用とされるが、十分な検証は行われていない。

解説

くすぶり型骨髄腫から多発性骨髄腫あるいは全身性アミロイドーシスへの進行は、診断後 5 年間は年 10%, 次の 5 年間は 3%, 10 年を超えると年 1% に認められる¹⁾。進展のリスク因子として①骨髄中形質細胞比率 10%以上, ②血清 M 蛋白濃度 3g/dL 以上, ③血清遊離軽鎖の大きな異常 (κ/λ 比で 0.125 以下もしくは 8.0 以上) の 3 つが挙げられ, 3 因子を用いた予測モデルが提唱されている²⁾。最近, IMWG から 1996 名のくすぶり型骨髄腫患者を対象に進展予測に有用な予後因子と予測モデルが提唱された²⁾。フォローアップ期間中央値 3 年で 815 名 (41%) の患者が骨髄腫あるいは関連疾患に進展した。TTP 中央値は 6.4 年で、2 年、5 年、10 年の進行リスクは 22%、42%、64%であった。診断から 2 年以内の進展リスク因子として、①血清 M 蛋白量 2g/dL 以上, ②血清遊離軽鎖比 20 以上, ③骨髄中形質細胞比率 20%以上, の 3 因子 (2/20/20) が抽出された。多発性骨髄腫への 2 年進展率は、いずれのリスク因子のない低リスク群で 6%、1 因子を有する中間リスク群で 18%、2 つ以上の因子を有する高リスク群で 44%であった。さらに、FISH 解析による t(4;14), t(14;16), +1q, del13q/monosomy 13 の染色体異常をリスク因子として加えた 4 因子で検討した 2 年進展率は、リスク因子のない低リスク群では 6%、1 つのリスク因子を有する低中間リスク群では 23%、2 つのリスク因子を有する中間リスク群では 46%、3 つ以上のリスク因子を有する高リスク群では 63%であった。また、これら 4 因子をスコア化した予測モデルでの 2 年進展率は、1~4 点で 3.8%、5~8 点で 26%、9~12 点で 51%、13 点以上で 73%であり、有用な進展予測モデルと考えられる²⁾。

血清 M 蛋白量やヘモグロビン濃度の経時的变化を指標とした進展予測モデルが提唱されている³⁾。診断から 2 年以内の進展リスク因子として、①診断から 6 ヶ月以内で 10%以上、あるいは、12 ヶ月以内で 25%以上の血清 M 蛋白量あるいは疾患関連免疫グロブリン値の増加 (eMP)、②診断から 12 ヶ月以内で 0.5g/dL 以上のヘモグロビン濃度の低下 (eHb)、③骨髄中形質細胞割合 20%以上、の 3 因子が示された。多発性骨髄腫への 2 年進展率は、eMP のみで 63.8%、eHb のみで 64.6%、eMP および eHb を有する群では 81.5%、3 因子を有する群では 90.5%であった。本邦でも同様の検討が行われ、血清 M 蛋白の増加率が 2mg/dL/日以上患者では 5 年以内に全例が多発性骨髄腫に進展することが報告されている⁴⁾。

以上の進展予測モデル研究から高リスク群を同定できると考えられるが、検証は十分ではないため注意を要する。

文献

- 1) Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.(ガイドライン)
- 2) Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 2020;10:e102.(3iDiii)
- 3) Ravi P, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6:e454.(3iDiii)
- 4) 高松泰ら. 日本におけるくすぶり型骨髄腫の後方視的研究-症候性骨髄腫へのリスク因子を中心に-. *臨床血液*. 2015;56(8):1005-9.(3iDiii)

CQ3 高リスクのくすぶり型骨髄腫に対する治療介入は推奨されるか

推奨グレード：

高・中間リスクのくすぶり型骨髄腫に対する早期治療介入の研究では、多発性骨髄腫への進展抑止や生存期間延長が示されており、今後推奨される可能性はある。一方で、治療により有害事象を伴うこと、至適な治療法が定まっていないこと、高リスクであっても進展しない例もあることなどから、実診療での治療介入を推奨することは時期尚早である。

解説

現在のくすぶり型骨髄腫（SMM）に対する標準治療は多発性骨髄腫（MM）進展までの注意深い経過観察である。しかしながら、高・中間リスクの SMM 患者の多くは MM に進展するため、早期治療介入の妥当性の検証が行われている。QuiRedex 試験は経過観察群に対するレナリドミド+デキサメタゾン(Ld)療法の有効性と安全性を検証したランダム化比較試験である¹⁾。Ld 群では Ld 療法を 9 サイクル施行後 2 年間のレナリドミド維持療法を受けた。観察期間中央値 40 か月の時点で主要評価項目の MM 進展までの期間（TTP）は Ld 群未到達、経過観察群 21 か月であり、有意に MM 進展を抑制した（ハザード比 0.18; 95%信頼区間 0.09-0.32; $P < 0.001$ ）。観察期間中央値 75 か月時点の解析では、Ld 療法により MM へ進展する患者割合は有意に減少（Ld 群 39% vs 経過観察群 86%）し、全生存期間の有意な延長を示した。また、次治療開始からの生存期間も両群間で差を認めなかったことから、Ld 療法は治療抵抗性クローンの選択を誘導しないことが示唆された。一方、Ld 群に認められた主なグレード 3 以上の有害事象は、感染症（6%）、無力症（6%）、好中球減少（5%）、皮疹（3%）であり、1 例が呼吸器感染症により死亡した²⁾。高リスクの SMM に対して Ld 療法による早期治療介入により MM への進展抑制のみならず生存期間延長をもたらしたことは注目に値する。一方で、この試験は現在の SMM 診断基準の改訂前に診断された患者が対象となっていたため解釈には注意を要する。また、高・中間リスクの SMM を対象としたレナリドミド単剤によるランダム化比較試験も行われた³⁾。レナリドミドは疾患進行あるいは許容できない毒性出現まで投与された。観察期間中央値 35 か月の時点で、主要評価項目の PFS はレナリドミド群で有意に延長していた（ハザード比 0.28; 95%信頼区間 0.12-0.62; $P = 0.002$ ）。レナリドミド群ではグレード 3/4 の非血液毒性が 28% に認められた。その他に、カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン療法やダラツムマブ単剤による第 II 相試験が行われ、いずれも MM 進展を遅延させることが示唆されている^{4,5)}。

高・中間リスクの SMM に対する早期治療介入により MM への進展を遅らせることが示されているが、治療により有害事象を伴うこと、高リスク SMM の中でも MM に進展しない例もあること、そもそも高リスクの定義が報告により異なること、至適な治療法が定まっていないことなどから、現時点では実診療での治療介入を推奨するのは時期尚早である。

されない。

参考文献

- 1) Mateos MV, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369(5):438-47.(1iiDiii)
- 2) Mateos MV, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1127-36.(1iiDiii)
- 3) Lonial S, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;38(11):1126-37.(1iiDiii)
- 4) Kazandjian D, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by lenalidomide maintenance for prevention of symptomatic multiple myeloma in patients with high-risk smoldering myeloma. A phase 2 nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1678-85.(2Diii)
- 5) Landgren CO, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS). *Leukemia.*2020;34(7):1840-52.(2Div)

CQ4 MGUS やくすぶり型骨髄腫に対するビスホスホネート製剤やデノスマブの投与は推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー4

MGUS やくすぶり型骨髄腫に対するビスホスホネート製剤やデノスマブの投与は、多発性骨髄腫への進展時の骨関連事象の合併頻度を減少させるが、多発性骨髄腫に至るまでの期間や生存期間を延長させる効果は認められず、投与は推奨されない。

解説

くすぶり型骨髄腫患者を対象としたゾレドロン酸 4mg を月 1 回で 1 年間投与する群と経過観察する群のランダム化第Ⅲ相比較試験と、パミドロネート 60～90mg を月 1 回で 1 年間投与する群と経過観察する群のランダム化第Ⅲ相比較試験が行われた^{1,2)}。主要評価項目の多発性骨髄腫への進展までの期間 (TTP) や全生存期間 (OS) は両群間で有意差は認められなかったが、多発性骨髄腫への進展時の骨関連事象の発現率はビスホスホネート製剤投与により有意に減少することが示された (ゾレドロン酸投与群 55.5% vs 経過観察群 78.8% ; p=0.041, パミドロネート投与群 39.2% vs 経過観察群 72.7% ; p=0.009)。

骨粗鬆症や骨量が減少した MGUS 患者を対象に、ゾレドロン酸投与による骨密度の改善を検証する第Ⅱ相試験が行われた。ゾレドロン酸 4mg を 0、6、12 ヶ月目に投与し、13 ヶ月目に骨密度の評価を行なったところ、有意な骨密度の増加が認められた³⁾。このような MGUS 患者に対するゾレドロン酸投与が骨折防止に有効な可能性はあるが、単アームであるため比較試験での検証が必要である。

また、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤デノスマブによるくすぶり型骨髄腫の多発性骨髄腫への進展抑制効果は現時点では明らかではないためビスホスホネート製剤と同様に推奨されない。

参考文献

- 1) Musto P, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113(7):1588-95.(1Diii)
- 2) D’Arena G, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk & Lymphoma*. 2011;52(5):771-5.(1Diii)
- 3) Berenson JR, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19):6289-95.(2Div)

(4) 微小残存病変の評価

CQ1 多発性骨髄腫に対する微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) の評価にはどのような方法が勧められるか (画像検査も含む)

推奨グレード：カテゴリ1 (骨髄検査)、カテゴリ2A (画像検査)

MRD 測定の方法として、骨髄検体を用いたマルチパラメーターフローサイトメトリー、次世代シーケンサー、画像診断として FDG-PET/CT、MRI、特に拡散強調全身 MRI が推奨される。

解説

MRD の測定法では、骨髄検体を用いた測定法として、マルチパラメーターフローサイトメトリー (multiparametric flow cytometry: MFC)、次世代シーケンサー (next-generation sequencing: NGS)、症例特異的プライマーを用いた定量 PCR が報告されている。骨髄腫細胞の表面抗原等を用いた解析である MFC は 8-color 以上の MFC が主に用いられている。本邦の検査会社 (SRL¹⁾、BML²⁾ で実施される MFC も世界標準とされる EuroFlow-NGF 法と同等の 10^{-5} 以上の感度であることが報告され、日常臨床で保険診療として実施されている。骨髄腫細胞の核酸量を測定する方法として NGS、定量 PCR がある。以前は、症例特異的なプライマーを設計した定量 PCR が実施されていたが、症例特異的プライマーの設計が困難な症例も認められた。NGS を用いた MRD の測定は、MFC とほぼ同等の感度を示すこと、結果がよく相関することが報告されている^{3,4)}が、現状では保険適用はない。以上から日本の実臨床では EuroFlow-NGF もしくは同等の感度で測定できる MFC、clonoSEQ[®] もしくは同等の NGS が推奨される。International Myeloma Working Group (IMWG) の基準では MFC と NGS の MRD カットオフは 1×10^{-5} である⁵⁾。

骨髄検体以外に、末梢血検体⁶⁾、自家移植片⁷⁾における MRD の存在も、生存期間を予測し得ることが報告されている。今までの多くの臨床研究は骨髄検体を用いた MRD 測定の結果を用いた検討であったこと、骨髄検体と末梢血検体を比較した MRD 測定の検討では骨髄検体を用いた MRD 測定の方が高感度であったこと⁸⁾を考慮し、現時点では骨髄検体を用いた MRD 測定を推奨する。なお、骨髄検体を用いた MRD の測定は、採取した骨髄液の質に大きく左右されるため、骨髄穿刺時に最初に採取した骨髄液を用いることや十分な細胞数 (IMWG 基準では 5,000,000 個以上の細胞) を解析することが重要である⁵⁾。

多発性骨髄腫では髄外病変を有することがあることに加え、骨髄中の病変分布も一樣でないため、治療効果判定および疾患のモニタリングには画像検査が必要である。低線量 CT⁸⁾、FDG-PET/CT⁹⁾、全身 MRI (whole-body MRD)^{8,10)}による全身的な画像評価も併用することが重要であり、画像評価にて病変が検出されない場合に PFS や OS が延長することが報告されている。IMWG は、低線量 CT、FDG-PET/CT、WB-MRI を推奨しており⁸⁾、

特に拡散強調全身 MRI [diffusion-weighted whole-body MRI (DW-MRI)] は FDG-PET/CT が実施できない場合の代替法として挙げている⁸⁾。ただし、FDGPET/CT は腫瘍細胞の hexokinase2 の発現が低い場合偽陰性となることが報告されており¹¹⁾、FDG-PET/CT での効果判定が不向きな症例があることには注意が必要である。

その他、Mass Spectrometry(MS)は血清中の微量な M 蛋白の検出法であり、生存期間のサロゲートマーカーとなりうるだけでなく、NGS、MFC では検出できない MRD を検出できる可能性があり、IMWG からコンセンサスレポートがでているが¹²⁾、実臨床で検査を実施できる施設が少ないことが想定されるため、今回の推奨からは除外した。

従来の免疫固定法等による治療効果判定と MRD 結果の相関については、M 蛋白の半減期のために、VGPR、PR でも MRD が陰性になる症例が存在することが報告されているが、IMWG 基準では完全奏効達成後の MRD 測定を推奨しており⁵⁾、本ガイドラインにおいても完全奏効達成後に MRD 測定を行うことを推奨する。

参考文献

- 1) Takamatsu H, et al. Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol.* 2019; 109(4): 377-81. (3iiiDiv)
- 2) Sato K, et al. Minimal residual disease detection in multiple myeloma: comparison between BML single-tube 10-color multiparameter flow cytometry and EuroFlow multiparameter flow cytometry. *Ann Hematol.* 2021; 100(12): 2989-95. (3iiiDiv)
- 3) Kriegsmann K, et al. Comparison of NGS and MFC Methods: Key Metrics in Multiple Myeloma MRD Assessment. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8): 2322. (3iiiDiv)
- 4) Medina A, et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020; 10(10): 108. (3iiiDiv)
- 5) Kumar S, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e328-46. (コンセンサスレポート)
- 6) Sanoja-Flores L, et al. Blood monitoring of circulating tumor plasma cells by next generation flow in multiple myeloma after therapy. *Blood.* 2019; 134(24): 2218-22. (3iiiDiii)
- 7) Takamatsu H, et al. Prognostic value of sequencing-based minimal residual disease detection in patients with multiple myeloma who underwent autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2503-10. (3iiiDiii)
- 8) Hillengass J, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.*

2019; 20(6): e302-12. (コンセンサスレポート)

- 9) Moreau P, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2911-8. (3iiiA)
- 10) Belotti A, et al. Predictive role of diffusion-weighted whole-body MRI (DW-MRI) imaging response according to MY-RADS criteria after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and combined evaluation with MRD assessment by flow cytometry. *Cancer Med.* 2021; 10(17): 5859-65. (3iiiA)
- 11) Abe Y, et al. Low hexokinase-2 expression-associated false-negative (18)F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(6): 1345-50. (3iiDiii)
- 12) Murray DL, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J.* 2021; 11(2): 24. (コンセンサスレポート)

CQ2 多発性骨髄腫に対する MRD の評価は生存期間のサロゲートマーカーとして有用か

推奨グレード：カテゴリー1

MRD 陰性は、病期、MRD 測定方法、カットオフ値、免疫固定法の結果、治療法、染色体リスクによらず、無増悪生存期間、全生存期間のサロゲートマーカーとして有用である。

解説

MRD 陰性は、初発・再発 MRD 測定法、カットオフ値、免疫固定法の結果、治療法、染色体リスクによらず全生存期間、無増悪生存期間のサロゲートマーカーであることがメタ解析で報告されている¹⁾。ただし、ハイリスク染色体異常、特に double hit や triple hit myeloma のようなウルトラハイリスク染色体異常の患者においては、MRD 陰性であったとしても予後不良であるという報告も存在する³⁻⁴⁾。

腫瘍クローンに対する MRD 測定(MFC, NGS など)と腫瘍分布に対する MRD 測定(FDG-PET-CT, WB-MRI など)を併用することで、より精密に生存期間を予測することができる可能性がある⁵⁻⁶⁾。

MRD 測定において、検出される MRD 量が少ない方が、生存予後がより良好である⁷⁾。MRD 陰性は1回だけでなく MRD 陰性を維持することが生存期間延長に寄与することが報告されている⁸⁾が、その至適な MRD 陰性維持期間については議論の余地がある。なお、International Myeloma Working Group(IMWG)の基準では、1年間以上 MRD 陰性を維持することを「継続的 MRD 陰性」と定義している⁹⁾。

参考文献

- 1) Munshi NC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020; 4(23): 5988-99. (1iiA)
- 2) Costa LJ, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021; JCO2101935. (3iiiA)
- 3) Rawstron AC, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2540-7. (3iiiA)
- 4) Belotti A, et al. Predictive role of diffusion-weighted whole-body MRI (DW-MRI) imaging response according to MY-RADS criteria after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and combined evaluation with MRD assessment by flow cytometry. *Cancer Med.* 2021; 10(17): 5859-65. (3iiiDiii)
- 5) Rasche L, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for

monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia*. 2019; 33(7): 1713-22. (3iiiDiii)

- 6) Paiva B, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(8): 784-92. (3iiiDiii)
- 7) San-Miguel J, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022; 139(4): 492-501. (3iiiDiii)
- 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(8): e328-46. (コンセンサスレポート)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 多発性骨髄腫に対する MRD の評価に基づいた治療の変更は勧められるか

推奨グレード：該当なし

現時点では、MRD の評価のみで治療を変更することは推奨されない。

解説

MRD 測定は生存期間のサロゲートマーカーとなることがメタ解析で報告されているが、MRD 陰性で計画的に治療を中止した臨床研究は含まれていない。MRD 陰性により治療強度を減弱^{1,2)}、中止した治療戦略の有用性³⁾が報告されているが、長期経過観察のデータではないことに留意すべきである。また、MRD 陽性が持続している患者の予後は、MRD 陰性から陽性転化した患者と比較して PFS が良好であること⁴⁾、特に MGUS like phenotype の患者については予後良好である可能性が報告されている⁵⁾。MRD 陰性を達成した患者がモニタリング目的の骨髄検体を用いた MRD 測定で陽性化した場合に、先制攻撃的に治療を開始する、もしくは治療を変更する前向き臨床試験の結果も報告されていない。現在進行中の臨床試験の結果を待つ必要があり、現時点では MRD 評価のみで治療を変更することは推奨されない。

参考文献

- 1) Martinez-Lopez J, et al. Making clinical decisions based on measurable residual disease improves the outcome in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 126. (3iiiDiii)
- 2) Korde N, et al. Tailored treatment to MRD response: A phase I/II study for newly diagnosed multiple myeloma patients using high dose twice-weekly carfilzomib (45 and 56 mg/m²) in combination with lenalidomide and dexamethasone. *Am J Hematol*. 2021; 96(6): E193-6. (3iiiDiv)
- 3) Costa LJ, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*; JCO2101935. (3iiiA)
- 4) Gu J, et al. Longitudinal Flow Cytometry Identified "Minimal Residual Disease" (MRD) Evolution Patterns for Predicting the Prognosis of Patients with Transplant-Eligible Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(12): 2568-74. (3iiA)
- 5) Diamond B, et al. Dynamics of minimal residual disease in patients with multiple myeloma on continuous lenalidomide maintenance: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8(6): e422-32. (3iiiDiii)

(5) 再発・難治性骨髄腫に対する治療

CQ 1 再発・難治性骨髄腫患者に対する自家造血幹細胞移植や同種造血幹細胞移植は生存期間を延長させるか

推奨グレード：カテゴリ 2B

再発・難治性骨髄腫患者に対する自家造血幹細胞移植は適切な患者選択を行うことで生存期間の延長が期待できる。

推奨グレード：カテゴリ 3

同種造血幹細胞移植は若年患者で無増悪生存期間の延長をもたらす可能性はあるが、非再発死亡率が高く生存期間の延長は明らかでない。

解説

自家造血幹細胞移植後に再発し、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾン (PAD)による再寛解導入療法後に十分な自家造血幹細胞が確保できた患者 174 名を対象に自家移植と経口シクロホスファミド (CPA) 療法にランダム化した英国の NCRI Myeloma X Relapse 試験が実施された。主要評価項目の TTP 中央値と PFS 中央値はともに 19 ヶ月 vs 11 ヶ月と自家移植群が有意に優れていたが ($P < 0.0001$)、染色体高リスク群を有する患者においては自家移植群の優越性は示されなかった¹⁾。自家移植群の非再発死亡率は 1%であった。長期観察において、OS も 67 ヶ月 vs 52 ヶ月と自家移植群が有意に優れていた ($P = 0.022$)。初回~3 回目の再発骨髄腫患者を救援療法開始前にランダム化して、3 サイクルのレナリドミド+デキサメタゾン (Ld) 療法後に自家移植を実施しレナリドミド維持療法を増悪まで継続する群と Ld 療法を増悪まで継続する群に割り付けて PFS を比較したドイツの GMMG ReLapsE 試験が実施された²⁾。PFS 中央値は、20.7 ヶ月 vs 18.8 ヶ月と有意差は認められなかった ($P = 0.34$)。しかし、自家移植群に割り付けられた 29%の患者は疾患増悪や副作用のために自家移植を受けることができなかった。自家移植を受けた患者における移植時点と Ld 療法 5 サイクル後からのランドマーク解析において、自家移植群は Ld 療法群に比して PFS 中央値 (23.3 ヶ月 vs 20.1 ヶ月: $P = 0.09$) と OS 中央値 (未到達 vs 57 ヶ月: $P = 0.046$) と OS の有意な延長が示された。自家移植に伴う治療関連死亡は認めず、二次性悪性腫瘍の発症頻度は両群で差を認めなかった。自家移植後再発患者に対する 2 回目の自家移植に関する後方視的解析においても、1 回目の自家移植から 2 回目の移植までの期間が 18~36 ヶ月以上であること、そして染色体高リスク群でないことなどが PFS や OS の延長に寄与することが示されている^{3,5)}。一方、自家移植の有効性は、初回化学療法に感受性を有する群と抵抗性を示した群との比較において、1 年 PFS では化学療法感受性群が 83%、治療抵抗群が 70%と有意差を認めなかった ($p = 0.65$)⁶⁾。また、全生存期間 (OS) においても有意差を認めなかったことから、自家移植は化学療法抵抗例において

も有効な治療法であると考えられる。

同種移植の意義について、自家移植後の再発 169 例において移植ドナーの有無によりその後の経過を比較した報告では、ドナーを有した 79 例中 72 例が骨髄非破壊的同種移植を施行し、7 年 PFS ではドナーを有した群が 18%、ドナーを有さなかった群 90 例では 0% で、同種移植群が優れていた ($p < 0.0001$)⁷⁾。同種移植群の 5 年間の非再発死亡率は 27% であった。7 年生存割合ではドナーを有した群が 31% に対し、ドナーを有さなかった群が 9% であった ($p < 0.0001$)。同様に、自家移植後再発例における骨髄非破壊的同種移植の第 II 相試験における HLA 適合度による比較では、1 年後の非再発死亡率は HLA 非適合群の 53% に対し、HLA 適合群では 10% と有意に低かった ($p = 0.001$)⁸⁾。しかし、自家移植後の再発例に対する 2 回目の自家移植群 137 例と同種移植群 152 例の後方視的比較においては、3 年 PFS で 12% vs 6% ($P = 0.038$)、3 年 OS で 46% vs 20% ($P < 0.001$)、3 年非再発死亡率 4% vs 14% ($P = 0.038$) と同種移植が予後不良因子であった⁹⁾。我が国における自家移植後再発に対する 2 回目の自家移植群 334 例と同種移植群 192 例の比較においては、再寛解導入療法後の治療効果、PS、初回移植から 2 回目の移植までの期間をリスク因子として OS を比較した場合、中リスク群では自家移植群が同種移植群よりも OS が良好であったが、低リスク・高リスク群では有意差を認めなかった¹⁰⁾。このように、骨髄非破壊的同種移植は、若年患者で救済療法に感受性のある早期再発期に選択すれば無増悪生存期間の延長をもたらす可能性はあるが、非再発死亡率が高く生存期間の延長効果は明らかではない。

参考文献

- 1) Cook G, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(7): e340-51. (1iiDiii/1iiA)
- 2) Goldschmidt H, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApSE. *Leukemia.* 2021; 35(4): 1134-44. (1iiDiii)
- 3) Michaelis LC, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(5): 760-6. (3iii)
- 4) Singh Abbi KK, et al. Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 468-72. (3iii)
- 5) Cook G, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(11): 1638-45. (3iii)

- 6) Kumar S, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004 ; 34(2): 161-7. (3iiiDiii)
- 7) Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a donor versus no-donor comparison in patients with multiple myeloma in first relapse after failing autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(2): 406-9. (3iii)
- 8) Kröger N, et al. Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2010 ; 148(2): 323-31. (3iiiDiii)
- 9) Freytes CO, et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(3): 416-21. (3iii)
- 10) Ikeda T, et al. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2019 ; 37(5) : 586-94. (3iii)

CQ 2 初回再発時の骨髄腫患者に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬を含む3剤併用療法は、2剤併用療法よりも無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2B

初回治療の最終投与日から9～12ヶ月以上経てからの再発には初回治療と同種の薬剤（プロテアソーム阻害薬または免疫調節薬）を用いた治療レジメンが推奨されるが、短期間で再発した場合には主要薬剤を変更した治療レジメンが推奨される。

解説

初回治療でボルテゾミブ + デキサメタゾン(Bd)療法が奏効した場合に、最終投与から6ヶ月以上経た後の再発に対しては、Bd療法の再投与での奏効率が50%と良好であった¹⁾。初回再発時の治療レジメン選択においては、この報告に基づき9～12ヶ月以上の十分な無治療期間が得られた場合には初回治療と同種の薬剤を含む治療レジメンの実施が推奨されている。一方、6～9ヶ月以内に再発した場合には、プロテアソーム阻害薬から免疫調節薬、あるいは免疫調節薬からプロテアソーム阻害薬を主体とした治療レジメンへの変更が望ましい。

1. 2剤併用 (doublet) 療法

再発・再燃骨髄腫患者を対象に、無増悪期間 (TTP) を主要評価項目として当時の標準治療である大量デキサメタゾン療法との様々なランダム化第III相比較試験が実施された。レナリドミド + デキサメタゾン(Ld)療法 (中央値 11.1 vs 4.7 ヶ月、 $P < 0.001$; 11.3 vs 4.7 ヶ月、 $P < 0.001$)^{2,3)}、ボルテゾミブ療法 (中央値 6.22 vs 3.49 ヶ月、 $P < 0.001$)⁴⁾ は何れも大量デキサメタゾン療法に対する優越性が示された。再発・再燃患者を対象に、PFS を主要評価項目として Bd 療法とサリドマイド + デキサメタゾン(Td)療法を比較したランダム化第3相試験においてはほぼ同等 (中央値 7.2 vs 9.0 ヶ月) との結果であったが⁵⁾、我が国におけるランダム化第2相試験では Bd 療法の方が優れた傾向 (1年 PFS 割合 45.5% vs 31.8%、中央値 10.9 vs 3.2 ヶ月) が示された⁶⁾。カルフィルゾミブ + デキサメタゾン (Kd) 療法は、ボルテゾミブ + デキサメタゾン (Bd) 療法とのランダム化比較試験において無増悪生存期間 (PFS) の延長効果が示された (18.7 vs 9.4 ヶ月、 $P < 0.0001$)⁷⁾。

2. 3剤併用 (triplet) 療法

Bd 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第III相比較試験において、ダラツムマブ + Bd (DBd) 療法 (中央値 観察期間中央値 7.4 ヶ月時点で NR vs 7.2 ヶ月、 $P < 0.001$)⁸⁾、ポマリドミド + Bd (PBd) 療法 (中央値 11.2 vs 7.1 ヶ月、 $P < 0.0001$)⁹⁾、

パノビノスタット + Bd (PAN-Bd)療法 (中央値 11.99 vs 8.08 ヶ月、 $P < 0.0001$) など 3 剤併用レジメンの優越性が示された¹⁰⁾。Ld 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第Ⅲ相比較試験において、ダラツムマブ + Ld (D-Ld) 療法 (中央値 観察期間中央値 13.5 ヶ月時点で NR vs 17.7 ヶ月、 $P < 0.0001$)¹¹⁾、エロツズマブ + Ld (E-Ld) 療法 (中央値 19.4 vs 14.9 ヶ月、 $P = 0.0004$)¹²⁾、カルフィルゾミブ + Ld (KLd) 療法 (中央値 26.3 vs 17.6 ヶ月、 $P = 0.00001$)¹³⁾、イキサゾミブ + Ld (ILd) 療法 (中央値 20.6 vs 14.7 ヶ月、 $P = 0.01$)¹⁴⁾ など 3 剤併用レジメンの優越性が示された。Kd 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第Ⅲ相比較試験において、ダラツムマブ + Kd (DKd) 療法 (中央値 観察期間中央値 17 ヶ月時点で NR vs 15.8 ヶ月、 $P = 0.0027$)¹⁵⁾ やイサツキシマブ + Kd (IKd) 療法 (中央値 観察期間中央値 20.7 ヶ月時点で NR vs 19.15 ヶ月、 $P = 0.0007$)¹⁶⁾ など抗 CD38 抗体薬との 3 剤併用レジメンの優越性が示された。ただし、一般的に 3 剤併用療法は 2 剤併用療法に比して、グレード 3 以上の有害事象、特に血球減少や感染症が高頻度に認められるため、適切な減量が必要となる。上記の理由からフレイルな患者においては、2 剤併用療法も選択される。

上記のランダム化比較試験においては一般的に、既治療レジメン数 1 つの場合には 2 つ以上の場合に比して、試験治療群、標準治療群ともにより長い PFS 中央値を示すことが報告されている。

参考文献

- 1) Petrucci MT, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;160(5):649-59. (3iiiDiv)
- 2) Weber DM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2133-42. (1iDiii)
- 3) Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32. (1iDiii)
- 4) Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005; 352(24): 2487-98. (1iiDiii)
- 5) Hjorth M, et al. Thalidomide and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol.* 2012; 88(6): 485-96. (1iiDiii)
- 6) Iida S, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2018; 109(5): 1552-61. (3iiiDiii)
- 7) Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma

- (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(1):27-38. (1iiDiii)
- 8) Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66. (1iiDiii)
 - 9) Richardson PG, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6): 781-94. (1iiDiii)
 - 10) San-Miguel JF, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Onco.l* 2014; 15(11): 1195-206. (1iDiii)
 - 11) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-31. (1iiDiii)
 - 12) Lonial S, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373(7):621-31. (1iiDiii)
 - 13) Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372(2):142-52. (1iiDiii)
 - 14) Moreau P, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374(17):1621-34. (1iDiii)
 - 15) Dimopoulos M, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2020; 396(10245):186-97. (1iiDiii)
 - 16) Moreau P, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10292):2361-71. (1iiDiii)

CQ 3 レナリドミドに抵抗性の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

プロテアソーム阻害薬を含む3剤併用療法やポマリドミドを含む3剤併用療法は、無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

解説

レナリドミド (Len) 抵抗性となった再発・難治性多発性骨髄腫に対しては、主要薬剤をプロテアソーム阻害薬にスイッチした治療レジメン、またはポマリドミドを含む治療レジメンが推奨される。レナリドミド含有レジメンで9～12ヶ月以内に増悪を認めた場合には、プロテアソーム阻害薬レジメンへの変更が望ましい。3剤併用療法は2剤併用療法に比べて無増悪生存期間 (PFS) の延長効果が示されており、全身状態の良好な Fit な患者に対しては3剤併用療法が推奨される。

1. 2剤併用 (doublet) 療法

プロテアソーム阻害薬レジメンとしては、カルフィルゾミブ + デキサメタゾン (Kd) 療法とボルテゾミブ + デキサメタゾン (Bd) 療法の PFS を主要評価項目としたランダム化第 III 相試験において、Kd 療法の優れた結果が示されている (中央値で 18.7 vs 9.4 ヶ月、 $P < 0.0001$; Len 抵抗性例では 8.6 vs 6.6 ヶ月)^{1,2)}。カルフィルゾミブを $70\text{mg}/\text{m}^2$ に増量し週 1 回投与としてデキサメタゾンと併用した once-weekly Kd 療法は、カルフィルゾミブ $56\text{mg}/\text{m}^2$ 週 2 回投与レジメンとの直接比較は成されていないが、既治療レジメン数 2～3 で Len 抵抗性例を 78% 含む 240 名の患者に対して PFS 中央値 11.2 ヶ月という優れた結果を示した³⁾。Len 抵抗性または不耐容であった再発・難治性骨髄腫患者を対象に、ポマリドミド + デキサメタゾン併用 (Pd) 療法と大量デキサメタゾン (HDD) 療法を比較したランダム化第 III 相試験では、主要評価項目である PFS 中央値は Pd 療法群が優れていた (4.0 ヶ月 vs 1.9 ヶ月、 $P < 0.0001$)^{4,5)}。すなわち、プロテアソーム阻害薬含有レジメンとしては週 2 回 Kd 療法 ($56\text{mg}/\text{m}^2$)、または週 1 回 Kd 療法 ($70\text{mg}/\text{m}^2$) が推奨されるが、心血管障害などのリスクのある患者では Bd 療法または Bor 単剤療法も選択できる。Len 含有既治療レジメンが長期に奏効した患者に対しては、Pd 療法も選択肢となる。

2. 3剤併用 (triplet) 療法

Bd 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第 III 相比較試験において、ダラツム Mab + Bd (DBd) 療法 (中央値 16.7 vs 7.2 ヶ月、 $P < 0.0001$; Len 抵抗性例では 7.8 vs 4.9 ヶ月)⁶⁾、ポマリドミド + Bd (PBd) 療法 (中央値 11.2 vs 7.1 ヶ月、 $P < 0.0001$; Len 抵抗性例では 9.5 vs 5.6 ヶ月)⁷⁾、パノビノスタット + Bd (PAN-Bd) 療法 (中央値 11.99 vs 8.08 ヶ月、 $P < 0.0001$) など 3 剤併用レジメンの優越性が示された⁸⁾。Kd 療法を

対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第Ⅲ相比較試験において、ダラツムマブ + Kd (DKd) 療法 (中央値 観察期間中央値 17 ヶ月時点で NR vs 15.8 ヶ月、P=0.0027; Len 抵抗性例では 28.1 vs 11.1 ヶ月)^{9,10)}やイサツキシマブ + Kd (IKd) 療法 (中央値 観察期間中央値 20.7 ヶ月時点で NR vs 19.15 ヶ月、P=0.0007)¹¹⁾など抗 CD38 抗体薬との 3 剤併用レジメンの優越性が示された。Pd 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第Ⅲ相比較試験において、ダラツムマブ + Pd (DPd) 療法 (中央値 12.4 vs 6.9 ヶ月、P=0.0018; Len 抵抗性例では 9.9 vs 6.5 ヶ月)¹²⁾、イサツキシマブ + Pd (ISA-Pd) 療法 (中央値 11.53 vs 6.47 ヶ月、P=0.001; ISA-Pd 群の登録患者の 94%は Len 抵抗性)¹³⁾、またランダム化第Ⅱ相試験が実施されたエロツズマブ + Pd (EPd)療法 (中央値 10.3 vs 4.7 ヶ月、P=0.008 ; EPd 群の登録患者の 98%は Len 抵抗性) など 3 剤併用レジメンの優越性が示された¹⁴⁾。すなわち、抗 CD38 抗体に抵抗性でなければ抗 CD38 抗体療法と Kd 療法や Pd 療法との 3 剤併用療法が推奨されるが、抗 CD38 抗体に抵抗性の場合には doublet の Kd 療法、triplet の PBd 療法や EPd 療法が推奨される。

参考文献

- 1) Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38. (1iiDiii)
- 2) Moreau P, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia.* 2017; 31(1): 115-22. (1iiDiii/2Diii)
- 3) Moreau P, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):953-64. (1iiDiii)
- 4) San Miguel JF, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1055-66. (1iiDiii)
- 5) San Miguel JF, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(10):1334-9. (1iiDiii/2Diii)
- 6) Palumbo A, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66. (1iiDiii)

- 7) Richardson PG, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6): 781-94. (1iiDiii)
- 8) San Miguel JF, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1195-206. (1iDiii)
- 9) Dimopoulos M, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2020; 396(10245):186-97. (1iiDiii)
- 10) Usmani SZ, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 ; 23(1) : 65-76. (2Diii)
- 11) Moreau P, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10292):2361-71. (1iiDiii)
- 12) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812. (1iiDiii)
- 13) Attal M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107. (1iiDiii)
- 14) Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018; 379(19): 1811-22. (3iiiDiii)

CQ 4 ボルテゾミブに抵抗性の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

免疫調節薬を含む 3 剤併用療法やカルフィルゾミブを含む 3 剤併用療法は、無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

解説

ボルテゾミブ (Bor) 抵抗性となった再発・難治性多発性骨髄腫に対しては、主要薬剤を免疫調節薬にスイッチした治療レジメン、またはカルフィルゾミブ (CFZ) を含む治療レジメンが推奨される。Bor 含有レジメンで 9~12 ヶ月以内に増悪を認めた場合には、免疫調節薬レジメンへの変更が望ましい。3 剤併用療法は 2 剤併用療法に比べて無増悪生存期間 (PFS) の延長効果が示されており、全身状態の良好な Fit な患者に対しては 3 剤併用療法が推奨される。

1. 2 剤併用療法 (doublet)

レナリドミド + デキサメタゾン併用(Ld)療法の第Ⅲ相試験において、既治療のボルテゾミブ療法は Ld 療法の効果に影響しなかったことが示されている¹⁾。Bor 抵抗性例に対するサリドマイド (+ デキサメタゾン) (Td) 療法のエビデンスは示されていないが、作用機序からは一定の効果を有すると考えられる。カルフィルゾミブ(CFZ) 70mg/m²の週 1 回投与 + デキサメタゾン併用(once-weekly Kd)療法と CFZ 27mg/m²週 2 回投与 + デキサメタゾン併用(twice-weekly Kd)療法群において無増悪生存期間 (PFS) を比較したランダム化第Ⅲ相試験では、PFS (中央値 11.2 vs 7.6 ヶ月、P<0.0001 ; Bor 抵抗性例に対する中央値 10.3 vs 7.4 ヶ月、P=0.0440) と Weekly Kd 療法群が優れていた^{2,3)}。

2. 3 剤併用療法 (triplet)

免疫調節薬レジメンとしては、PFS を主要評価項目としてダラツムマブ + レナリドミド + デキサメタゾン(Dara-Ld)療法とレナリドミド + デキサメタゾン (Ld) 療法とのランダム化第Ⅲ相試験において、無増悪生存期間(PFS)は Dara-Ld 療法で優れた結果が示されている (観察期間中央値 25.4 ヶ月における PFS 中央値 未到達 vs 17.5 ヶ月、P<0.0001; Bor 抵抗性例では 26.1 vs 11.3 ヶ月、P=0.0051)^{4,5)}。エロツズマブ + Ld (E-Ld) 療法と Ld 療法との PFS を比較したランダム化第Ⅲ相試験において、E-Ld 療法で優れた結果が示されており (中央値 19.4 vs 14.9 ヶ月、P=0.0004)、Bor 既治療例に対しても有意な PFS 延長効果が示されている^{6,7)}。

CFZ + Ld (KLd) 療法と Ld 療法との PFS を比較したランダム化第Ⅲ相試験において、KLd 療法で優れた結果が示されており (中央値 26.3 vs 17.6 ヶ月、P=0.00001)、Bor 既治療例に対しても有意に良好な PFS が示されている⁸⁾。Bor 抵抗性例に対しても PFS の延長

を認めたが、有意差は示されていない⁹⁾。経口薬レジメンであるイキサゾミブ + Ld (ILd) 療法と Ld 療法との PFS を比較したランダム化第 III 相試験において、ILd 療法で優れた結果が示されており (中央値 20.6 vs 14.7 ヶ月、P=0.01)、Bor 既治療例に対しても PFS の有意な延長が示されている^{10,11)}。

Kd 療法を対照群として PFS を主要評価項目としたランダム化第 III 相比較試験において、ダラツムマブ + Kd (DKd) 療法 (中央値 28.6 vs 15.2 ヶ月、P<0.0003; Bor 抵抗性例では 13.1 vs 8.7 ヶ月)^{12,13)} やイサツキシマブ + Kd (IKd) 療法 (中央値 観察期間中央値 20.7 ヶ月時点で NR vs 19.15 ヶ月、P=0.0007)¹⁴⁾ など抗 CD38 抗体薬との 3 剤併用レジメンの優越性が示された。

すなわち、抗 CD38 抗体に抵抗性でなければ抗 CD38 抗体と Ld 療法との併用または Kd 療法との併用による 3 剤併用療法が推奨されるが、抗 CD38 抗体に抵抗性の場合には ELd 療法、KLd 療法や ILd 療法が推奨される。Unfit な患者には、doublet の Ld 療法や Td 療法、そして Kd 療法も選択できる。

参考文献

- 1) Weber DM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2133-42. (1iDiii)
- 2) Moreau P, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7): 953-64. (1iDiii)
- 3) Dimopoulos MA, et al. Once-versus twice weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020; 10(3): 35. (2Diii)
- 4) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-31. (1iDiii)
- 5) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018 ; 103(12) : 2088-96. (2Diii)
- 6) Lonial S, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373(7):621-31. (1iDiii)
- 7) Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018; 124(20): 4032-4043. (2Diii)
- 8) Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372(2):142-152. (1iDiii)

- 9) Dimopoulos MA, et al. Response and progression-free survival; according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1):49. (2Diii)
- 10) Moreau P, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374(17):1621-34. (1iDiii)
- 11) Mateos MV, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica.* 2017; 102(10): 1767-75. (2Diii)
- 12) Dimopoulos M, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2020; 396(10245):186-97. (1iiDiii)
- 13) Usmani SZ, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 ; 23(1) : 65-76. (2Diii)
- 14) Moreau P, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10292):2361-71. (1iiDiii)

CQ 5 レナリドミドとボルテゾミブの両者に抵抗性 (double-refractory) の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A ポマリドミドを含む併用療法は無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。
推奨グレード：カテゴリー2B カルフィルゾミブを含む併用療法や抗 CD38 抗体医薬治療は無増悪生存期間の延長効果が示唆されており推奨される。
推奨グレード：カテゴリー2B 従来の化学療法または化学療法とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法は一定の奏効率が示されており選択肢となりえる。

解説

MM-003 試験は、既治療レジメン数 2 以上でボルテゾミブ (Bor) とレナリドミド (Len) を含む治療に難治性、再発難治性または不耐容であった再発・難治性骨髄腫患者 455 名をポマリドミド + デキサメタゾン併用 (Pd) 療法と大量デキサメタゾン (HDD) 療法に 2:1 にランダム化して無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目として比較した結果、PFS 中央値は、4.0 ヶ月 vs 1.9 ヶ月 (P<0.0001) と Pd 療法群が優れていた¹⁾。既治療レジメン数 2 つ以上でプロテアソーム阻害薬と Len を含む治療歴を有する再発・難治性骨髄腫患者を対象に、エロツズマブ + Pd (EPd) 療法と Pd 療法を比較したランダム化第 II 相試験における double-refractory (D-R) 例でのサブグループ解析では EPd 療法の方が優れた PFS を示した (中央値 10.2 vs 4.7 ヶ月)²⁾。同様の対象患者に、抗 CD38 抗体薬であるイサツキシマブ + Pd (ISA-Pd) 療法と Pd 療法を比較したランダム化第 III 相試験における D-R 例での PFS 中央値は 11.2 vs 4.8 ヶ月と有意に ISA-Pd 群で優れていた³⁾。既治療レジメン数 1 つ以上の再発・難治性骨髄腫患者を対象に、ダラツムマブ皮下注 + Pd (DPd) 療法と Pd 療法を比較したランダム化第 III 相試験におけるプロテアソーム阻害薬と Len に対する D-R 例の PFS 中央値は 7.7 vs 6.1 ヶ月であり有意な延長は示されなかった⁴⁾。Len 抵抗性で 70% 以上が Bor 抵抗性の患者 80 例を対象にシクロホスファミド + Pd (CPd) 療法と Pd 療法について奏効率を主要評価項目として比較したランダム化第 II 相試験においては、奏効率 64.7% vs 38.9%、PFS 中央値 9.5 vs 4.4 ヶ月という結果が報告されている⁵⁾。以上から、ポマリドミド含有レジメンは D-R 患者に対する有効性が示されている。

プロテアソーム阻害薬と免疫調節薬を含む既治療レジメン数 3 つ以上の症例、または D-R に該当し CD38 抗体投与歴のない再発・難治性症例を対象にダラツムマブ(DARA)単剤 16mg/kg 静脈内投与で治療された第 II 相試験における D-R 例における奏効率は 29.7%であった⁶⁾。同様の患者を対象に DARA 皮下注射製剤と静脈内注射製剤を比較した第 III 相試験では主要評価項目の奏効率、副次的評価項目の PFS において非劣性が示された⁷⁾。我が国で同様の対象に対してイサツキシマブ(ISA)単剤を 20mg/kg の用量で投与した第 II 相試験

においては 78.6%の患者が D-R であったが、奏効率 36.4%、PFS 中央値で 4.7 ヶ月であった⁸⁾。欧州でランダム化第Ⅱ相試験として実施された、ISA 20mg/kg + デキサメタゾン (ISA-d) 療法は 76.4%の D-R 例を含む 55 例に対して、奏効率 43.6%、PFS 中央値 10.2 ヶ月の結果が示された⁹⁾。抗 CD38 抗体未使用例においては、DARA および ISA の有効性が期待できる。

前治療レジメン数 2~3 でプロテアソーム阻害薬と免疫調節薬の投与歴のある再発・難治性骨髄腫患者を対象とした週 2 回のカルフィルゾミブ + デキサメタゾン (Kd) 27mg/m²療法と週 1 回の Kd 70mg/m²療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験において、週 1 回投与群 240 名のうち 46%が Bor 抵抗性で 78%が Len 抵抗性であった¹⁰⁾。D-R 例の割合は未報告であるが、主要評価項目の PFS は中央値で 11.2 ヶ月であった。既治療レジメン数 1~3 の再発・難治性骨髄腫患者を対象に、週 2 回のカルフィルゾミブ 56mg/m² + デキサメタゾン (Kd) 療法に抗 CD38 抗体であるダラツムマブを併用 (DARA-Kd 療法)¹¹⁾またはイサツキシマブを併用 (ISA-Kd 療法)¹²⁾した 3 剤併用療法について、Kd 療法と PFS を比較したランダム化第Ⅲ相試験が行われた。それぞれの試験での PFS 中央値は、観察期間中央値 17 ヶ月で未到達 vs 15.8 ヶ月 (P=0.0027) と、観察期間中央値 20.7 ヶ月で未到達 vs 19.15 ヶ月 (P=0.0007) と抗 CD38 抗体併用群で優れていた。すなわち、抗 CD38 抗体医薬とカルフィルゾミブ併用レジメンは一定の有効性が期待できるが、D-R 例に対する PFS 延長効果については客観的なエビデンスに乏しい。

Mayo Clinic で、74.5%の D-R 例を含む再発・難治性骨髄腫患者 141 名を対象に BD(T)-PACE (ボルテゾミブ、デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド) レジメンの臨床試験が実施された。その結果、54.5%の奏効率と PFS 中央値で 3.1 ヶ月の効果が示された¹³⁾。H Lee Moffit がんセンターにおいて、D-R 例を 54%、41%、63%含む 52 例、22 例、33 例の患者コホートに対する DCEP (デキサメタゾン、シクロホスファミド、エトポシド、シスプラチン) 療法、BDT-PACE 療法と CVAD (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾン) 療法の後方視的解析が実施された。その結果、奏効率は全体で 55% (DCEP 療法 52%、BDT-PACE 療法 73%、CVAD 療法 49%) であり、全体の PFS 中央値は 4.5 ヶ月であった¹⁴⁾。D-R 患者に対して従来の化学療法 (とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法) は治療選択肢となりえる。

参考文献

- 1) San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1055-66. (1iiDiii)
- 2) Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for

- multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 379(19): 1811-22. (3iiiDiii)
- 3) Attal M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394(10214): 2096-107. (1iiDiii)
 - 4) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO) : an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22(6) : 801-12. (1iiDiii)
 - 5) Baz RC, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood.* 2016; 127(21): 2561-8. (3iiiDiv)
 - 6) Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS) : an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1551-60. (3iiiDiv)
 - 7) Mateos MV, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomized, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(5): e370-80. (1iiDiii)
 - 8) Sunami K, et al. Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: a Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. *Cancer Sci.* 2020; 111(12): 4526-39.(3iiDiv)
 - 9) Dimopoulos MA, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2021; 137(9): 1154-1165. (3iiiDiv)
 - 10) Moreau P, et al. Once weekly versus twice weekly calfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 953-64. (1iiDiii)
 - 11) Brincken S, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus calfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1): 65-76. (1iiDiii)
 - 12) Moreau P, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10292): 2361-2371. (1iiDiii)
 - 13) Lakshman A, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of

- relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018; 93: 179-186. (3iiiDiv)
- 14) Griffin P, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2015; 121(20): 3622-30. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ 6 抗 CD38 抗体に抵抗性の再発・難治性多発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

ポマリドミド、カルフィルゾミブ、またはパノビノスタット+ボルテゾミブを含む併用療法は無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2B

従来の化学療法、または化学療法とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法は一定の奏効率が示されており選択肢となりえる。

推奨グレード：カテゴリー2A

B 細胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen: BCMA) に対するキメラ抗原受容体導入 T 細胞 (chimeric antigen receptor-T cell: CAR-T) 療法、二重特異性抗体や抗体薬物複合体などの高い効果が示されており、我が国で承認されれば推奨される。

解説

米国の 14 施設において、抗 CD38 抗体に抵抗性となった 275 例の骨髄腫患者の予後が解析された。診断から抗 CD38 抗体抵抗性となるまでの期間中央値は 50.1 ヶ月であり、抗 CD38 抗体抵抗性となつてからの無増悪生存期間(PFS)と全生存期間 (OS) 中央値はそれぞれ 3.4 ヶ月と 8.6 ヶ月に過ぎなかった。さらに、抗 CD38 抗体、プロテアソーム阻害薬 2 剤と免疫調節薬 2 剤に抵抗性となった (penta-refractory) 患者の OS 中央値は 5.6 ヶ月と報告されている¹⁾。

抗 CD38 抗体抵抗性例に対する解析データはないが、CQ5 で示したようにポマリドミド抵抗例でなければ、doublet としてポマリドミド + デキサメタゾン併用 (Pd) 療法²⁾、または triplet として抗 SLAMF7 抗体であるエロツズマブ + Pd (EPd) 療法が推奨される³⁾。Eloquent-3 ランダム化第 II 相試験において、レナリドミド (Len) とプロテアソーム阻害薬の 2 剤抵抗性 (double-refractory : DR) 例に対するサブグループ解析での EPd 療法と Pd 療法の PFS 中央値はそれぞれ 10.2 vs 4.7 ヶ月であった³⁾。Len 抵抗性でかつ 71%が Bor 抵抗性、38%が CFZ 抵抗性となった 34 例を対象とした第 II 相試験において、シクロホスファミド + Pd (CPd) 療法は奏効率 64.7%、PFS 中央値 9.5 ヶ月という結果であった⁴⁾。

A.R.R.O.W.試験の週 1 回 70mg/m² のカルフィルゾミブ + デキサメタゾン (once-weekly Kd) 療法群 240 名においては 78%の患者が Len 抵抗性であったが、その内 Bor 抵抗性に対する PFS 中央値は 10.3 ヶ月であった^{5,6)}。

Bor 抵抗性の 55 名を対象として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であるパノビノスタット + ボルテゾミブ + デキサメタゾン併用 (PAN-Bd) 療法を行った第 II 相試験において、98.2%が Len 投与歴を有していたが、奏効率 34.5%、PFS 中央値 5.4 ヶ月と Bor 抵抗性を一部克服しうる可能性が示された⁷⁾。またボルテゾミブ + ドキソルビシン + デキサメタゾン

ン併用 (PAD) 療法の第Ⅱ相試験においては 64 名の登録患者中 75%にサリドマイドの投与歴、27%の患者が Bor の投与歴を有していたが、奏効率 67% で 1 年無イベント生存割合 34%と優れた効果が認められた⁸⁾。

Mayo Clinic において、74.5%が double-refractory (D-R)、8.5%がダラツムマブまたはイサツキシマブ抵抗性であった再発・難治性骨髄腫患者 141 名を対象に実施された BD(T)-PACE レジメンの臨床試験では、54.5%の奏効率と PFS 中央値で 3.1 ヶ月の効果が示された⁹⁾。H Lee Moffit がんセンターにおいて、D-R 例 54%、41%、63%を含む 52 例、22 例、33 例の患者コホートに対する DCEP 療法、BDT-PACE 療法、CVAD 療法の後方視的解析が施行された。その結果、奏効率は全体で 55% (それぞれ 52%、73%、49%) であり、全体の PFS 中央値は 4.5 ヶ月であった¹⁰⁾。抗 CD38 抗体での治療歴は報告されていないが、抗 CD38 抗体を含む 3 剤以上の抵抗性例に対して従来の化学療法 (とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法) は治療選択肢となりえる。

BCMA を標的とした CAR-T 療法、二重特異性抗体、抗体薬物複合体についての概要を述べる (CQ7 参照)。治療 94%が抗 CD38 抗体抵抗性例でプロテアソーム阻害薬と免疫調節薬を含む triple-refractory (T-R) 84%、penta-refractory (P-R) 26%からなる再発・難治性骨髄腫患者 140 例を対象とした Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121)の第Ⅱ相試験において Ide-cel 投与例 128 例における奏効率は 73% (CR 以上 33%)、PFS 中央値 8.8 ヶ月であった¹¹⁾。また 97%が抗 CD38 抗体抵抗性例でプロテアソーム阻害薬と免疫調節薬を含む T-R 88%、P-R 42%からなる再発・難治性骨髄腫患者 113 例を対象とした Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel)の第Ⅰ b/Ⅱ相試験において Cilta-cel 投与例 97 例における奏効率は 97% (sCR 67%)、1 年 PFS は 77%であった¹²⁾。98%が抗 CD38 抗体抵抗性、T-R 83%、P-R 38%からなる再発・難治性骨髄腫患者 219 例を対象とした BCMA と CD3 に対する二重特異性抗体である Teclistamab の第Ⅱ相試験の推奨用量 1,500 μ g/kg の投与を受けた 40 例での奏効率は 65% (58%が VGPR 以上) であった¹³⁾。既治療 3 以上でプロテアソーム阻害薬と免疫調節薬に D-R かつ抗 CD38 抗体抵抗性又は不耐容の患者 196 例を対象とした抗 BCMA 抗体-MMAF (monomethyl auristatin F) の抗体薬物複合体である Belantamab mafodotin (Belamaf) ランダム化第Ⅱ相試験において、2.5mg/kg と 3.4mg/kg の投与群における奏効率と奏効率は 31%と 34%、PFS 中央値は 2.9 ヶ月と 4.9 ヶ月であったが、grade 3 以上の角膜障害を 27%と 21%、血小板減少を 20%と 33%に認めた¹⁴⁾。

また我が国では未承認であるが、exportin 1 阻害薬である Selinexor とデキサメタゾンとの併用療法の D-R かつ penta class-exposure 122 例を対象とした第Ⅱ相試験における P-R 83 例のサブグループ解析において、奏効率 25.3%、PFS 中央値 3.8 ヶ月であった¹⁵⁾。

参考文献

- 1) Gandhi UH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-

- targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019; 33(9): 2266-75. (3iiiA)
- 2) San Miguel JF, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1055-1066. (1iiDiii)
 - 3) Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 379(19): 1811-1822. (3iiiDiii)
 - 4) Baz RC, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016; 127(21): 2561-2568. (3iiiDiv)
 - 5) Moreau P, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7): 953-964. (1iiDiii)
 - 6) Dimopoulos MA, et al. Once-versus twice weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J*. 2020; 10(3): 35. (2Diii)
 - 7) Richardson PG, et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013; 122(14): 2331-7.(3iiiDiV)
 - 8) Palumbo A, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2008; 19(6): 1160-5. (3iiiDiv)
 - 9) Lakshman A, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2018; 93(2): 179-86. (3iiiDiv)
 - 10) Griffin P, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2015; 121(20): 3622-30. (3iiiDiv)
 - 11) Munshi N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 705-716. (3iiiDiv)
 - 12) Berdeja J, et al. Ciltacabtagene autoleucel. A B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple mieloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021; 398(10297): 314-24. (3iiiDiV)
 - 13) Usmani SZ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet*. 2021; 398(10301): 665-74. (3iiiDiV)
 - 14) Lonial S, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma

(DREAMM-2): a two-arm, randomized, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 207-221. (3iiiDiV)

- 15) Chari A, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 381(8): 727-738. (3iiiDiV)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ7 再発・難治性多発性骨髄腫に対するキメラ抗原受容体導入 T 細胞(CAR-T)療法の適応基準は何か。どのような効果が期待されるか

推奨グレード：

既存の骨髄腫治療薬に抵抗性を示し、中枢神経病変がなく、過去に同種造血幹細胞移植や BCMA CAR-T 療法を受けておらず、形質細胞性白血病や他の骨髄腫関連疾患が否定できる症例に対し腫瘍縮小効果が期待される。

解説

広義の免疫療法には抗体療法、および抗体薬物複合体 (ADC) 等が含まれるが、T 細胞による標的抗原特異的な免疫療法としては、キメラ抗原受容体導入 T 細胞 (CAR-T) 療法と二重特異性抗体が積極的に開発されている。2022 年 3 月現在、これらのうち国内での製造販売承認を取得しているのは Idecaptagene cicleucel (Ide-cel)のみである。

Idecaptagene cicleucel (Ide-cel)は、BCMA を標的とし 4-1BB の細胞内ドメインを用いた CAR-T 細胞でレンチウイルスを用いて作製される。免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 ライン以上の治療歴を有し、直近の治療不応(60 日以内の再燃)の RRMM 140 例 (治療歴の中央値 6(3-16)ライン、triple-class refractory 84%、penta-drug refractory 26%) を対象として行われた臨床試験の結果は以下の通りであった¹⁾。観察期間の中央値 13.3 ヶ月において、投与 128 例中 94 例(73%)が治療奏効し、33% (42/128) は CR 以上(33 例・26%は MRD 陰性)であり、PFS の中央値は 8.8 か月であった。主要な副作用は好中球減少(91%)、貧血(70%)、血小板減少(63%)で、CRS は 84%(grade3/4 は 5%)、神経毒性は 18%(grade3 は 3%、grade4 は 0%)に出現した。

これらの結果をもとに、我が国における投与の適応も、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した再発・難治性多発性骨髄腫とされており、治療回数は 1 回とされている。治療適応の詳細については、最適使用推進ガイドラインを参照頂きたい²⁾。

BCMA を標的とした別の CAR-T 細胞である Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)の臨床試験の報告がなされているので参考までに記載する。3 ライン以上の治療歴を有する、または、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤両方に対する不応性で、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による治療歴があり、直近の治療不応(12 ヶ月以内の再燃)の RRMM 113 例 (治療歴 median 6(4-8)ライン、triple-class refractory 88%、penta-drug refractory 42%) を対象として行われた臨床試験の結果は以下の通りであった³⁾。観察期間の中央値 12.4 ヶ月において、投与 97 例中 94 例(97%)が治療奏効し、67% (65/97) は sCR だった。12 ヶ月 PFS は 77%(median PFS : not reached)だった。主要な副作用は好中球減少(grade3-4 : 95%)、貧血(grade3-4 : 68%)、血小板減少(grade3-4 : 60%)、リンパ球減少(grade3-

4 : 50%)で、CRSは95%(grade3-4は4%、1例 grade5)、神経毒性は21%(grade3-4は9%)に出現した。

ただし、この分野は日進月歩であり、本記述はあくまで2022年8月時点のものであると理解し、常に最新の情報を得られるよう努力して頂きたい。

参考文献

- 1) Munshi N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021; 384(8): 705-716. (3iiiDiv)
- 2) 厚生労働省 令和4年4月 最適使用推進ガイドライン イデカブタゲン ビクルユーセル (販売名アベクマ点滴静注) 多発性骨髄腫
<https://www.pmda.go.jp/files/000246231.pdf>
- 3) Berdeja J, et al. Ciltacabtagene autoleucel. A B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021; 398(10297): 314-24. (3iiiDiV)

(6) 多発性骨髄腫における溶骨病変・合併症の治療

CQ1 骨病変を有する多発性骨髄腫の骨関連事象の予防にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

骨病変を有する未治療骨髄腫患者に対し、化学療法開始時からデノスマブもしくはゾレドロン酸を投与することが推奨される。デノスマブは腎毒性が低いため、腎障害例ではデノスマブがより推奨されるが、低カルシウム血症には注意が必要である。

解説

ゾレドロン酸 (ZOL) はこれまでに大規模臨床試験において、化学療法に加え3~4週間ごとのZOLの投与により、症候性骨髄腫における骨病変の進行を抑制させることが明らかにされている。MRC myeloma IX 試験では、新規発症骨髄腫患者 1,960 名を対象に、自家移植群と非自家移植群に分け、またそれぞれの群を骨病変の有無にかかわらず、初回治療時からZOL投与群と経口のクロドロネート投与群 (本邦未承認) とに分けてその効果を検討した。患者はZOL投与群 (981 名) とクロドロネート投与群 (979 名) とに割り付けられ、ZOL投与群では骨関連事象発症が少なく、全生存率、無進行生存率の改善を認めた¹⁾。

デノスマブは、破骨細胞形成に必須の因子である RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) に特異的に結合し、その活性を阻害する完全ヒト型モノクローナル IgG2 抗体である。ビスホスホネート製剤が、骨吸収を営む成熟した破骨細胞に作用するのに対し、デノスマブはRANKを発現する前破骨細胞やその前駆細胞にも作用し、破骨細胞の生存・機能を強力に阻害する²⁾。デノスマブとZOLの効果を比較する目的で、骨病変を有する未治療骨髄腫患者を対象とした国際共同大規模第Ⅲ相試験 (デノスマブ群 859 名, ZOL 群 859 名) が行われた。観察期間中央値はデノスマブ群 17.3 か月 (範囲: 8.9~28.5 か月), ZOL 群 17.6 か月 (範囲: 9.4~28.1 か月) であり、デノスマブ群とZOL群とで、骨関連事象の発症抑制効果は同等であった³⁾。有害事象として、腎障害の発症および腎機能の増悪はZOL群の方が多かった³⁾。一方で低カルシウム血症はデノスマブ群で多かったが (デノスマブ群 17%, ZOL 群 12%), ほとんどは grade 2 までであった³⁾。

以上から、未治療骨髄腫患者に対するデノスマブは、ZOL と同等の骨病変の発症抑制効果を有することが示された。骨髄腫患者は腎障害を合併していることがしばしばあり、腎機能悪化が危惧される場合にはZOLよりもデノスマブの投与が優先される。一方で、デノスマブ投与後の副作用として低カルシウム血症が問題となるため、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の補充などの支持療法が必要である。

参考文献

- 1) Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9757):1989-99. (1iiA)
- 2) Lacey DL, et al. Bench to bedside:elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(5): 401-19. (レビュー)
- 3) Raje N, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81. (1iDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ2 多発性骨髄腫に対する骨吸収抑制薬による顎骨壊死の予防にはどのような処置が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ2A

静脈注射用ビスホスホネートやデノスマブなどの骨吸収抑制薬の投与前には、歯科医師による口腔内病巣の有無に関してチェックを受け、必要な歯科処置を行う。投与開始後は、口腔内ケアを行うと同時に侵襲的歯科処置を避けることで、顎骨壊死の発症が抑制できる。

解説

ビスホスホネート製剤およびデノスマブ投与に起因する顎骨壊死を骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) と呼ぶ。顎骨壊死検討委員会が提唱しているポジションペーパーによると ARONJ は定義として、1) ビスホスホネートおよびデノスマブの投与歴がある、2) 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる、3) 8 週間以上持続して口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める、または口腔内あるいは口腔外の瘻孔から触知出来る骨を 8 週間以上認める。これらの 3 項目を満たした場合に診断する¹⁾。また骨病変を有する未治療骨髄腫患者に対するゾレドロン酸(ZOL)とデノスマブの国際共同第Ⅲ相試験では、両群間での ARONJ の発症率は同等であった²⁾。

口腔内予防処置が ARONJ を予防するかどうかについて、ZOL を投与予定の骨髄腫患者 128 名を対象に行われた前方視的検討では、口腔内予防処置が、ZOL 投与後の ARONJ の発症を有意に減少させた³⁾と報告している (ARONJ 発症率：口腔内予防処置あり vs なし、6.7% vs 26.3%)³⁾。3491 名の骨転移を有する悪性腫瘍患者 (骨髄腫 580 名含む) において ZOL 投与後 3 年間の ARONJ 発症率を追跡した前方視的検討では、骨髄腫は他の癌種と比較して ARONJ 発症率は高かった (3 年累積発症率 4.3%)。また本研究において ARONJ 発症のリスク因子として、残歯数の少なさ、義歯の使用、喫煙歴などを抽出しており、口腔内病巣の評価の重要性が示された⁴⁾。

これらの結果から、ポジションペーパーでは骨吸収抑制薬投与前に主治医が患者に歯科受診により口腔内衛生状態を改善するように依頼し、また全ての歯科治療は骨吸収抑制薬治療開始の 2 週間前までに終わっておくことが望ましいことを推奨している¹⁾。骨吸収抑制薬治療中は歯科医師による定期的な口腔内診察を患者に対して推奨し、歯科医師は口腔内衛生状態を主治医に連絡することで、ARONJ 発生の減少に努めるべきである。

参考文献

- 1) 米田俊之, 他. 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016. (レビュー)
- 2) Raje N, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly

diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-81. (1iDiv)

- 3) Dimopoulos MA, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-20. (3iiiC)
- 4) Van Poznak CH, et al. Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):246-54. (3iDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 多発性骨髄腫に対する骨吸収抑制薬の投与は生存期間の延長に有用か

推奨グレード：カテゴリー2A

新規発症の骨髄腫患者に対して、骨吸収抑制薬の投与は、骨関連事象を減少させるとともに無増悪生存率を改善させた。また骨病変を有する未治療骨髄腫症例に対するデノスマブ投与は、自家移植併用大量化学療法 of 適応例やプロテアソーム阻害薬を含む 3 剤併用化学療法を受けた症例に関しては、ゾレドロン酸投与より無増悪生存率を改善させたため、デノスマブの投与が勧められる。

解説

MRC myeloma IX 試験では、新規発症骨髄腫患者 1960 名を対象に、骨病変の有無にかかわらず初回治療時から ZOL 投与群と経口のクロドロネート投与群（本邦未承認）とに分けその効果を検討した。ZOL 投与群では、骨関連事象発症が少ないだけでなく、全生存率・無進行生存率などの改善も認められた。骨関連事象の発生を補正した解析により ZOL の生存率の改善効果は、骨関連事象の発症抑制に加え、ZOL の抗骨髄腫効果を反映していると考えられる。

骨病変を有する未治療骨髄腫患者を対象とした国際共同大規模第Ⅲ相試験では、観察期間中央値はデノスマブ群 17.3 か月（範囲：8.9-28.5 か月）、ZOL 群 17.6 か月（範囲：9.4-28.1 か月）であり、デノスマブ群と ZOL 群とで、全生存率は 2 群間で有意差はなかったが、無増悪生存期間は、デノスマブ群の方が優れていた（中央値：デノスマブ群 vs ZOL 群、46.1 か月 vs 35.4 か月、 $p=0.036$ ）²⁾。また本研究のサブ解析結果が、2021 年に報告され、自家移植併用大量化学療法 of 適応群やプロテアソーム阻害薬を含む 3 剤併用レジメンを投与された症例群で、無増悪生存期間が延長していた³⁾。本研究では、骨髄腫治療に関しては規定がないため、治療レジメンごとの比較は困難だが、大半の症例で、初回治療にプロテアソーム阻害薬（主にボルテゾミブ）が使用されており³⁾、骨芽細胞分化誘導機能を持つプロテアソーム阻害薬と破骨細胞やその前駆細胞の活性化を強力に抑制するデノスマブとの併用が抗骨髄腫効果を増強させた可能性が示唆された。

近年、新規抗骨髄腫薬が次々と臨床応用されており、これらとの併用下での ZOL やデノスマブの有用性や生存率への影響を前方視的に検討すべきであり、特に再発難治の骨髄腫症例を対象とした臨床試験が今後望まれる。

参考文献

- 1) Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9757):1989-99. (1iiA)
- 2) Raje N, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly

diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-81. (1iDiv)

- 3) Terpos E, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv.* 2021;5(3):725-36.(1iDiii)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ4 プロテアソーム阻害剤を投与中の多発性骨髄腫における帯状疱疹の予防にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

プロテアソーム阻害薬投与中の患者に対するアシクロビル予防内服は帯状疱疹の予防に有効であり，推奨される。

解説

ボルテゾミブ（BTZ）投与中の患者では，帯状疱疹の発症が多いことが指摘されている。再発難治性骨髄腫を対象としたAPEX試験では，BTZ投与群では331例中42例（12.7%）に帯状疱疹が発症したのに対し，デキサメタゾン（DEX）単独群では，332例中15例（4.5%）とBTZ投与群で帯状疱疹の発症率が有意に高かった¹⁾。また帯状疱疹の発症時期（中央値）は，BTZ投与群31日に対しDEX単独群51日とBTZ投与群では早期に出現した¹⁾。未治療骨髄腫を対象としたVISTA試験において，BTZにMP療法を追加した群では，MP療法群と比較して帯状疱疹の発症率が有意に高かった（13.2% vs 4.2%）²⁾。またBTZ投与群のうちアシクロビル（ACV）の予防投与を行った90例においては帯状疱疹の発症は3例（3.3%）のみであり，ACVの予防内服の有効性が示された²⁾。これらの結果も踏まえカルフィルゾミブやイキサゾミブなどの臨床試験でもACVの予防内服が行われている。本邦では前方視的試験はないものの，ACV 200 mg/日やバラシクロビル 500 mg/日の予防内服が帯状疱疹の発症を減少させたという報告があり^{3,4)}，公知申請されているACVの予防内服が頻用されている。しかし，抗ウイルス薬の長期投与による腎障害には注意が必要であり，投与期間に定まったエビデンスがなく，今後の課題である。

参考文献

- 1) Chanan-Khan A, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784-90. (1iiA)
- 2) San Miguel JF, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-17. (1iiDiii/1iiA)
- 3) Aoki T, et al. Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200 mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients: a report from retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(7):876-81. (3iiiC)
- 4) Fukushima T, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of Varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res.* 2012;32(12):5437-40. (3iiiC)

CQ5 免疫調節薬を投与中の多発性骨髄腫における深部静脈血栓症の予防にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

免疫調整薬を含む化学療法では、低用量アスピリン（81-100 mg/日）の予防内服が深部静脈血栓症（DVT）の発症の予防に推奨される。DVTの既往やその危険因子を有する症例ではその予防策が必要である。

解説

サリドマイド（THAL）やレナリドミド（LEN）などの免疫調節薬を投与中の骨髄腫患者では静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）をきたしやすく、特に高用量デキサメタゾン（DEX）との併用でその発症リスクは上昇する。また VTE 発症の危険因子としては、高齢、DVT の既往、中心静脈カテーテルの使用、併存疾患（糖尿病、感染症、心臓疾患）なども挙げられる¹⁾。未治療骨髄腫症例に対する THAL と DEX の併用療法と DEX 単独投与療法とを比較した臨床第Ⅲ相試験において、VTE 発症率は THAL 群 17% に対して DEX 単独群 3% と前者が有意に高かった²⁾。再発難治性骨髄腫に対する LEN+DEX 療法と DEX 単独療法を比較した MM010 試験では、深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）の発症率は LEN+DEX 療法群 11.4%、DEX 単独療法群 4.6% と前者が有意に高かった³⁾。また未治療骨髄腫を対象とした THAL を含む寛解導入療法を行った前方視的検討において、アスピリン予防内服（100 mg/日）が最初の 6 か月間における DVT、心血管イベント、突然死などの発症率を 6.4% にまで低下させた⁴⁾。再発難治性骨髄腫に対するポマリドミド（POM）+DEX 療法と DEX 単独療法とを比較した MM003 試験では、血栓リスクのない場合には POM 投与期間中に低用量アスピリンの予防内服を、血栓リスクの高い場合には低分子ヘパリンの予防投与を行い、DVT の発症率はいずれも低下している⁵⁾。これらの結果から本邦でも免疫調節薬患者では血栓予防が行われており、利便性からアスピリンが頻用されている。

また免疫調節薬投与中の骨髄腫患者におけるアピキサバンの VTE 予防に関して検討した前方視的試験が報告されている⁶⁾。LEN もしくは POM を投与されている骨髄腫患者 50 例を対象にアピキサバン 5 mg/日を投与したところ、開始 6 か月以内に症候性および無症候性の VTE を発症した患者はなく、軽微な出血を 3 例認めたのみであった⁶⁾。本邦においてアピキサバンは VTE や DVT の既往のない患者には保険適応はないが、低用量アスピリンとの比較も踏まえて、その有効性・安全性についてエビデンスの確立が望まれる。

参考文献

- 1) Palumbo A, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*.2008;22(2):414-23.(レビュー)

- 2) Rajkumar SV, et al. Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin. Oncol.* 2006;24(3):431-6.(1iiA)
- 3) Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32.(1iA)
- 4) Palumbo A, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986-93.(1iiA)
- 5) San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-66.(1iiA)
- 6) Cornell RF, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2020;190(4):555-61.(2C)

2 多発性骨髄腫の類縁疾患

(1) 孤立性形質細胞腫

総論

国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group : IMWG) の分類では、骨または軟部組織の孤立性形質細胞腫は、①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在、②骨髄中にクローナルな形質細胞を認めない、③孤立性形質細胞腫病変以外には骨 X 線、椎体および骨盤 MRI (または CT) で異常を認めない、④臓器障害 (CRAB) を認めない、の 4 項目すべてを満たす疾患と定義されている¹⁾。また骨または軟部組織の微小骨髄浸潤を有する孤立性形質細胞腫は、①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在、②骨髄中のクローナルな形質細胞 < 10%、③孤立性形質細胞腫病変以外には骨 X 線、椎体および骨盤 MRI (または CT) で異常を認めない、の 4 項目すべてを満たす疾患である¹⁾。

軟部組織の孤立性形質細胞腫は鼻腔、副鼻腔、消化管、肺、甲状腺、眼窩、リンパ節などに発生する。80%以上が上部気道や上部消化管に分布し、上部気道では副鼻腔が多い。初発症状や臨床像は腫瘍の発生部位で異なる。軟部組織の孤立性形質細胞腫の経過は一般に緩慢で、多発性骨髄腫への進展は稀であるが、骨の孤立性形質細胞腫は多発性骨髄腫に進展しやすい。比較的最近の報告では、骨の孤立性形質細胞腫診断後 5 年の全生存割合 (OS)、無病生存割合 (DFS) はそれぞれ 70%と 46%であり、5 年で約半数が多発性骨髄腫へ移行していた²⁾。多発性骨髄腫へ移行した時期は診断から平均 21 カ月であったとされている。いったん多発性骨髄腫へ進展するとその予後は、多発性骨髄腫の予後と同等に悪くなる。一般に多発性骨髄腫への進展が予後を決めると考えられる。また、米国で 1998～2004 年の間に診断された孤立性形質細胞腫患者 1,472 例の予後を解析した報告では、若年群ほど OS、疾患特異的生存割合ともに高く、骨の孤立性形質細胞腫と軟部組織の孤立性形質細胞腫の予後を比較すると OS、疾患特異的生存割合ともに骨の孤立性形質細胞腫のほうが予後不良である³⁾。疾患特異的生存割合は、骨の孤立性形質細胞腫が 50%、軟部組織の孤立性形質細胞腫が 80%でプラトーになっており、両病型の間で治癒率に大きな差があることが示されている。

局所療法として放射線療法と外科的切除が主に行われる。また、病変の部位や治療経過により化学療法も検討される。一般に放射線感受性が高い腫瘍と考えられているが、症例が少ないこともあり放射線療法の至適照射量などの十分な検討が少なく、標準治療は確立されていない。予後良好因子として、若年者および腫瘍径 5cm 未満であること⁴⁾が、また多発性骨髄腫への進展を示唆する因子として、診断時の腫瘍の大きさや蛋白分画での M 蛋白の存在等が挙げられている⁵⁾。

参考文献

- 1) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 (12) : e538-48.
- 2) Knobel D, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone : a multicenter Rare Cancer Net-work study. *BMC Cancer.* 2006 ; 6 : 118. (3iiiA)
- 3) Dores GM, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma : incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009 ; 144 (1) : 86-94. (3iA)
- 4) Nanni C, et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmocytoma of bone. *In Vivo.* 2008 ; 22 (4) : 513-7. (3iiDiv)
- 5) Holland J, et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer.* 1992 ; 69 (6) : 1513-7. (3iiiDiv)

(2) AL アミロイドーシスに対する治療

総論

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナルな免疫グロブリン(M 蛋白)の軽鎖(L 鎖)に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器に沈着し、臓器障害を来す疾患である。免疫グロブリン重鎖(H 鎖)に由来するものはAH アミロイドーシスと呼ばれ、両者をあわせて免疫グロブリン性アミロイドーシスと呼ぶ。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症など基礎疾患を伴わない場合を原発性、基礎疾患に伴う場合を二次性 AL アミロイドーシスと呼ぶ。しかし、実際には両者の鑑別困難な症例がみられ、WHO 分類(2017)では両者をまとめて原発性アミロイドーシスとしている¹⁾。また病変の拡がりによって全身性と限局性とに大別される。本疾患は稀な疾患であり、2014年に実施された全国疫学調査では、2012～2014年のAL アミロイドーシス推定患者数は3,200例であった²⁾。アミロイド蛋白の沈着は心臓、腎臓、肝臓、消化管、末梢神経など多臓器にわたり、多彩な臨床症状を呈する。確定診断は病理学的所見に基づき、Congo red 染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示すことが必須である。さらに抗免疫グロブリン軽鎖抗体を用いた免疫染色でアミロイドの病型を確定する。病型診断が困難な場合は、アミロイド沈着部位をレーザーマイクロダイセクションで採取し、質量解析を行う。M 蛋白の検出には血清・尿の蛋白電気泳動、免疫電気泳動のほか、遊離軽鎖(free light chain: FLC)の測定は感度が高く有用である。本症の予後は不良であり、無治療例での診断からの50%生存期間はおよそ13か月、特に心病変を有する症例は予後不良である。治療目標はアミロイド蛋白の原因となっているモノクローナルな FLC の産生を速やかに抑制し、臓器機能を温存することにある。自家末梢血幹細胞移植は臓器障害のため治療関連死亡が高いので適応を慎重に検討し、リスクに応じた前処置の減量を考慮し実施することが重要である^{3)~5)}。

参考文献

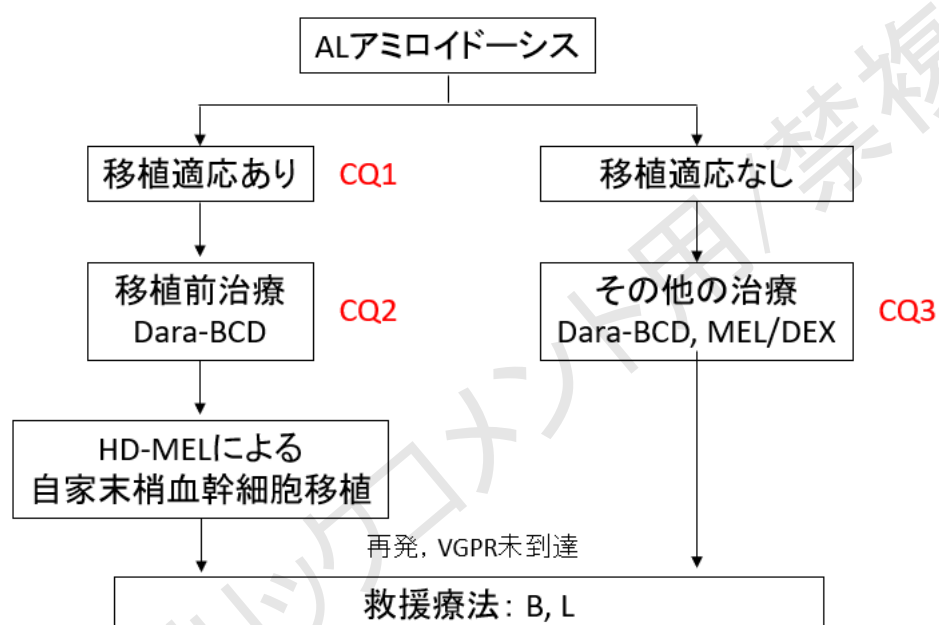
- 1) McKenna RW, et al. Plasma cell neoplasms. Swerdlow SH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2017: pp254-5.
- 2) 安東由喜雄. アミロイドーシスに関する調査研究 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究 平成 27 年度総括研究報告書. pp1-23, 2016.
- 3) Jaccard A, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2007; 357(11): 1083-93. (1iiA)
- 4) Comenzo R, et al. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood. 2002; 99(12): 4276-82.

- 5) Skinner M, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in the patients with AL amyloidosis: An 8-year study. Ann Intern Med. 2004; 140(2): 85-93. (3iiiA)

パブリックコメント用 / 禁複製

アルゴリズム

まず、自家移植の適応があるか否かを慎重に検討する(AL: CQ1, エビデンスレベル2B)。自家移植の適応があればリスクに応じてメルファランの減量も考慮して実施する。自家移植前には Dara-BCD による寛解導入療法を実施する(AL: CQ2, エビデンスレベル 2B)。移植適応のない場合は、標準療法として Dara-BCD が推奨される(AL: CQ3, エビデンスレベル 1)。そのほかの治療としてはメルファラン+デキサメタゾン療法(MEL/DEX)が推奨される。再発時あるいは VGPR 未到達時はボルテゾミブ・レナリドミドなどの新規薬剤を検討する。



CQ1 ALアミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植の適応基準は何か

推奨グレード：カテゴリー2B

トロポニン T < 0.06 ng/ml、収縮期血圧 > 90 mmHg、腎機能(eGFR >50 mL/min/1.73 m²)、年齢(<70 歳)や performance status(<2)などを基準に適応患者を選択する必要がある。

解説

移植適応症例の選択基準を厳格化することで自家造血幹細胞移植の治療関連死亡 (treatment related mortality; TRM)が 10.5%から 1.1%まで低下したことが報告されている¹⁾。Mayo Clinic からの報告ではトロポニン T \geq 0.06 ng/ml をカットオフ値とした場合、高値群では 100 日以内の死亡率が 28%であったのに対し低値群では 7%であり、トロポニン T 高値の症例は移植適応とすべきではない²⁾。収縮期血圧 \leq 90mmHg の低血圧と performance status (ECOG > 2)の症例は TRM が高いと報告されており移植すべきではない³⁾。また腎機能障害を有する症例では、30 日以内に透析が必要となるリスクが高いことが報告されており、移植適応を慎重に検討する必要がある^{4,5)}。

参考文献

- 1) Gertz MA, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2013;48(4): 557-61. (3iiiA)
- 2) Gertz MA, et al. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. Leuk Lymphoma. 2008; 49(1): 36-41. (3iiiB)
- 3) Mollee PN, et al. Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis: the impact of selection criteria on outcome. Bone Marrow Transplant. 2004; 33(3): 271-7. (3iiiB)
- 4) Leung N, et al. The impact of dialysis on the survival of patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31(8): 1284-9. (3iiiB)
- 5) Palladini G, et al. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood. 2020; 136(23): 2620-7. (Review)

CQ 2 移植適応のALアミロイドーシスに対してどのような移植前治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

移植適応症例には全例に自家移植前寛解導入療法が推奨される。現状ではダラツムマブ+ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン療法(Dara-BCD)による寛解導入療法が推奨される。

解説

有効な治療法が開発された現状では、自家移植後の奏効を深めるためにもすべての症例で寛解導入療法が推奨される。ボルテゾミブ+デキサメタゾンによる寛解導入療法後に自家移植を行う群と自家移植のみの群とを比較した小規模単施設の無作為比較試験では、1年血液学的奏効(86% vs 54%)、完全奏効率(68% vs 36%)で寛解導入療法群が優れた結果であった。さらに2年全生存率(95% vs 69%)、2年無進行生存率(81% vs 51%)で寛解導入療法群が優れていた¹⁾。50人の移植適応症例で自家移植前のボルテゾミブ+デキサメタゾンによる寛解導入療法の効果を検討した第2相試験では、治療関連毒性によるdropoutが多かった(30%)²⁾。これは経験の少ない施設が含まれていたことと、twice-weeklyでボルテゾミブが投与されたことが影響したものと思われる。ダラツムマブ+ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン療法(Dara-BCD)はANDROMEDA試験で高い有効性と許容される毒性が示され、移植前の寛解導入療法に適していると思われる³⁾。ダラツムマブが投与できない場合はボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン療法が推奨される。twice-weeklyのボルテゾミブ投与は毒性が強いため推奨されない²⁾。

参考文献

- 1) Huang X, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. BMC Med. 2014;12: 2. (1iiA)
- 2) Minnema MC, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. Haematologica 2019; 104(11): 2274-82. (3iiiD)
- 3) Kastritis E, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med. 2021; 385(1): 46-58. (1iiDiv)

CQ 3 移植適応のないALアミロイドーシスに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

移植非適応症例にはダラツムマブ+ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン療法(Dara-BCD)が推奨される。

解説

ダラツムマブ+ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメタゾン療法(Dara-BCD)は ANDROMEDA 試験で高い有効性と許容される毒性が示され、移植前の寛解導入療法に適していると思われる¹⁾。ANDROMEDA 試験では StageⅢB を除く 388 人の未治療 AL アミロイドーシスが D-CyBorD 群と CyBorD 群に無作為に割り付けられた。血液学的奏効率(HR)・完全奏効率(CR)ともに D-CyBorD 群で有意に良好であった(HR, 92% vs 77%; CR, 53% vs 18%)。6 か月時点の心と腎の臓器奏効率も D-CyBorD 群が良好であった(心, 42% vs 22%; 腎, 54% vs 27%)。有害事象に大きな差はみられなかったが、肺炎は D-CyBorD 群で8%、CyBorD 群で4%であった。この結果から本邦でも 2021 年 8 月 25 日ダラツムマブ皮下注とボルテゾミブが、シクロホスファミド+デキサメタゾンとの併用療法、D-CyBorD 療法として全身性 AL アミロイドーシスに対する承認を取得した。移植非適応の AL アミロイドーシスに対する治療としては D-CyBorD 療法が推奨される。

そのほかの治療としてはメルファラン+デキサメタゾン療法(MEL/DEX)が 96 例を対象とした試験で 67%に PR 以上の HR がみられ、効果発現は 4.5 か月と早く、臓器効果も 48%にみられている²⁾。MEL/DEX は忍容性が高く、その後の長期観察結果では平均生存期間 5.1 年、無増悪生存期間 3.8 年であった³⁾。MEL/DEX と自家移植とのランダム化比較試験でもその有用性が確認されている⁴⁾。

参考文献

- 1) Kastritis E, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(1): 46-58. (1iiDiv)
- 2) Palladini G, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 103(8): 2936-8. (3iiiDiv)
- 3) Palladini G, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produce long-term remission in AL amyloidosis. *Blood.* 2007; 110(2): 787-8. (3iiiDiv)
- 4) Jaccard A, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(11): 1083-93. (1iiA)

(3) POEMS 症候群に対する治療

総論

POEMS 症候群は、多発神経障害(Polyneuropathy)、臓器腫大(Organomegaly)、内分泌障害(Endocrinopathy)、M 蛋白血症(M protein)、皮膚症状 (Skin change)などの多彩な兆候を呈する全身性疾患である。1980 年に Bardwick らが主要徴候の頭文字をとって POEMS 症候群と提唱¹⁾し、本邦では 1984 年に中西らがクロウ・深瀬症候群として報告した。現在、本邦においてはクロウ・深瀬症候群、欧米では POEMS 症候群と呼ばれることが多く、このほか高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれるが、すべて同一の疾患である。

欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患である。疫学としては、深瀬らの報告以来、我が国において多くの報告がある。2012 年 4 月から 2015 年 3 月に行われた全国調査²⁾にて国内患者数 392 名、罹患率は 10 万人に 0.3 人と報告されている。発症に地域差はなく、男性は女性に比して 1.5 倍の発症を認め、発症時年齢は 20 歳代から 80 歳代と広く分布し平均年齢は約 54 歳と多発性骨髄腫より若年であった。多発神経炎により活動性が著しく障害され、末期には多臓器不全で死に至ることもあるため、早期の診断・治療介入が予後改善に重要である。2015 年に厚生労働省指定難病（行政病名：クロウ・深瀬症候群）に認定されている。

POEMS 症候群の病態は十分に解明されていないが、1996 年に、本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子 (VEGF : vascular endothelial growth factor) が異常高値となっていることが報告³⁾されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。また、本症候群における M 蛋白量は微量であるが、ほぼ全例で λ 型である。この λ 型再構成軽鎖は VL1 subfamily に属し、2 種類のみ胚細胞遺伝子に由来することが示されており⁴⁾、さらにその後の世界からの追試にて、人種を超えた普遍的な異常であることが報告されている。また POEMS 症候群の形質細胞における遺伝子変異や遺伝子発現プロファイルは、多発性骨髄腫や意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症とは異なっており、特異的なモノクローナル形質細胞が病態に関与している可能性が示唆されている⁵⁾。

本症候群の診断基準を表 1⁶⁾に示す。多発神経障害とモノクローナル形質細胞増殖（ほぼ全例で λ 型軽鎖）が必須であり、さらに VEGF 増加等の所見が必要である。治療効果判定基準としては、血液学的奏効に加え、VEGF 奏効や臨床症状の改善などを加味した治療効果判定基準が提唱されている。多発神経障害は全例にみられる特徴的な徴候であるが、その他の主症状である臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白血症、皮膚症状は高頻度ながら必ずしも全例で認める徴候ではない点に注意を要する。

POEMS 症候群の治療として、副腎皮質ステロイド療法が主に行われていた 1980 年代までは平均生存期間は 33 カ月と不良であり、1990 年代以降には MP 療法が導入され、平均生存期間は 5~10 年と改善がみられたが、治療効果は不十分であった⁷⁾。部分奏効が得られ

たとしても早期に再燃し、長期使用による二次性骨髄異形成症候群の発症頻度も高かった。近年、多発性骨髄腫に準じた形質細胞を治療標的とする自家造血幹細胞移植やサリドマイドなどの新規薬剤の有効性が報告され、治療成績や予後が著しく改善している。特に自家移植可能症例における予後の改善が示されている⁸⁾。限局性の形質細胞腫が存在する場合は、放射線照射もしくは外科的切除の有効性が報告されている⁹⁾。また、POEMS 症候群では血小板数增多や血小板の活性化を認め、初発時から脳血管障害などの血栓事象が懸念されるため、アスピリンなどの抗血小板薬の併用が推奨される。

また、診断、治療効果のモニタリングに有用な VEGF は血漿と血清で測定可能であるが、血漿 VEGF よりも血清 VEGF で、より正確に病勢を反映することが示されており、血清 VEGF の測定が推奨される。2021 年 6 月より保険適用にて検査可能である。

POEMS 症候群の患者は末梢神経障害の進行により performance status (PS) が不良となるが、治療が奏効すると末梢神経障害の改善に伴って PS も改善する。治療適応や治療方針の決定の際には、その点も考慮する必要がある。

表 1 POEMS 症候群の診断基準⁶⁾

大基準 (必須)
1 多発神経炎 (脱髄性障害が典型的)
2 モノクローナル形質細胞増殖 (ほぼ常に λ 型M蛋白)
その他の大基準 (1つ以上を満たす)
3 キャッスルマン病 ^{a)}
4 骨硬化性病変
5 VEGF 上昇
小基準
6 臓器腫大 (脾腫, 肝腫, リンパ節腫脹)
7 血管外体液貯留 (浮腫, 胸水, 腹水)
8 内分泌異常 (副腎, 甲状腺 ^{b)} , 下垂体, 性腺, 副甲状腺, 膵臓 ^{b)})
9 皮膚異常 (色素沈着, 多毛, 糸球体様血管腫, 先端チアノーゼ, 顔面紅潮, 爪床蒼白)
10 乳頭浮腫
11 血小板增多/多血症 ^{c)}
その他の症状・徴候
ばち指, 体重減少, 多汗, 肺高血圧/拘束性肺疾患, 血栓性素因, 下痢, ビタミンB ₁₂ 低値

注) POEMS 症候群の診断には、必須大基準の両者に加え、その他の大基準 1つ以上、かつ小基準 1つ以上を満たす必要がある。

a) モノクローナル形質細胞増殖が明らかではないキャッスルマン病バリエントが存在する。

b) 糖尿病と甲状腺機能異常は有病率が高いため、単独では小基準を満たさない。

c) 通常キャッスルマン病の合併がなければ、貧血や血小板減少は伴わないことが多い。

参考文献

- 1) Bardwick PA, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980; 59(4): 311-322.
- 2) Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology*. 2019; 93(10): e975-83. (3iiiA)
- 3) Watanabe O, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet*. 1996; 347(902): 702.
- 4) Abe D, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood*. 2008; 112(3): 836-9.
- 5) Nagao Y, et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia*. 2019; 33(7): 1723-35.
- 6) Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2021; 96(7): 872-88. (レビュー)
- 7) Kuwabara S, et al. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(3): 385-387. (3iiA)
- 8) Kourelis TV, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol*. 2016; 91(6): 585-9. (3iiiDiv)
- 9) Humeniuk MS, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood*. 2013; 122(1): 68-73. (3iiiDiv)

CQ1 POEMS 症候群に対する自家造血幹細胞移植の適応基準は何か

推奨グレード：該当なし

多発性骨髄腫に準じた移植適応基準を用いて選択を行うが、本疾患に特徴的な末梢神経障害によって移植前の PS が不良であっても、移植後の神経症状改善により PS の改善が期待される場合には不適格とせず、慎重に判断することが必要である。新規薬剤等による寛解導入療法を行い、全身状態の改善、血清 VEGF 値の低下の後に、自家末梢血幹細胞採取・移植を行うことが望ましい

解説

2000 年頃より 65 歳未満の症例において自家造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法の有用性が報告されるようになり、2004 年に Mayo Clinic より 16 例の報告がなされた¹⁾。評価可能 14 例全例に神経学的改善を認め、移植前に車椅子を必要とした 9 例全例が自力歩行可能となるなど著明な PS の改善を認めたが、治療経過中に 1 例が移植関連死亡、6 例が ICU 管理を要した。症状出現時から診断までの期間中央値 42 カ月、さらに診断から移植までの期間中央値 5 カ月と、移植までの期間がいずれも長期に及んでおり早期診断、早期治療介入が重要と考えられた。その後 2012 年に Mayo Clinic より 59 例の自家造血幹細胞移植症例の長期成績が報告され²⁾、5 年全生存割合 (OS) 94%、5 年無増悪生存率(PFS) 75%と良好な結果が示された。EBMT における 1997～2010 年の 127 例の移植例の後方視的解析³⁾においても、年齢中央値は 50 歳 (26～69 歳)、3 年 PFS と OS は 84%と 94%と良好な結果であったが、移植関連有害事象として生着症候群の発現が 23%と高いことが報告された。

日本造血細胞移植学会データベースを用いた後方視的解析では⁴⁾、2000～2011 年に 95 例で自家移植が施行されており、年齢中央値は 53 歳 (28～72 歳)、3 年 PFS と OS はそれぞれ 78.3%と 88.8%であり、移植前に PS 不良であっても、移植後の神経学的所見の改善により PS は有意に改善していた。生着症候群は 11 例 (15.7%) に認め、欧米からの報告と比して低い傾向にあった。

以上のように、自家移植による生命予後、PS の改善は明らかであり、推奨される治療といえる。しかし、移植後合併症として生着症候群に注意が必要である。発症時には、より早期からの積極的なステロイド治療による介入を検討する⁵⁾。

Zhao らは、単一施設の 347 例を対象として、自家造血幹細胞移植 (165 例)、メルファラン+デキサメタゾン (MDex) 療法 (79 例)、レナリドミド+デキサメタゾン (Ld) 療法 (103 例)の 3 種類の初回治療を行った初発 POEMS 患者を後方視的に解析した⁶⁾。血液学的寛解率、VEGF 寛解率ともに自家移植群が最も優れる結果であり、3 年 PFS は移植群で 87.6%、Ld 群で 64.9%と移植群で有意に良好であったが、神経学的改善、3 年 OS については 3 群間で有意差は認めなかった。年齢 50 歳以上、肺高血圧、胸水貯留、および eGFR

< 30 mL/min/1.73m²の1項目以上を満たす症例においては、自家移植が他の治療法よりも治療効果、PFSともに優れており、このようなリスク因子を有する症例に対する自家移植の有用性が示された。

また、導入治療にて血清 VEGF 奏効を認めた症例では、移植後の合併症の発症頻度が少ない傾向が示されている⁷⁾。治療効果としても、血液学的奏効と血清 VEGF 奏効の両者の達成例では、良好な PFS と関連していた。多変量解析により、年齢 50 歳以上、症状出現から移植までの期間が5年以上、胸水貯留がリスク因子として抽出された。さらに単一施設における後方視的検討⁸⁾においても同様に、移植前の血清 VEGF 値が 1,000 pg/mL 未満に制御されていた群では、制御されていなかった群に比して移植後 PFS は有意に良好であり、OS も同様の傾向を認めたことから、移植前の病勢制御の重要性が示されている。

末梢血幹細胞採取はシクロホスファミドもしくは G-CSF 単独レジメンが用いられることが多いが、同様に採取時の体液貯留に関連した合併症の出現も報告されており、血清 VEGF 奏効、全身状態の改善後の採取処置が望ましい⁹⁾。

以上より、より安全かつ治療効果が期待される移植適格基準としては、既報の多発性骨髄腫患者と同様の適格性がほぼ踏襲されるものの、移植前に PS 不良であっても移植後に改善が期待できるため、PS 不良のみにて移植治療の可能性を排除せず、寛解導入療法を行い、全身状態の改善・血清 VEGF 値の低下を達成したタイミングでの幹細胞採取、移植治療を行うことが望ましい。移植時年齢 50 歳以上、体液貯留傾向の強い高リスク患者では、自家造血幹細胞移植が他治療よりも有用である可能性がある。

参考文献

- 1) Dispenzieri A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood*. 2004; 104(10): 3400-7. (3iiDiv)
- 2) D'Souza A, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012; 120(1): 56-62. (3iiA)
- 3) Cook G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder sub-committee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017; 102(1): 160-7. (3iiA)
- 4) Kawajiri-Manako C, et al. Efficacy and Long-Term Outcomes of Autologous Stem Cell Transplantation in POEMS Syndrome: A Nationwide Survey in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(6): 1180-6. (3iiiA)
- 5) Dispenzieri A, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*. 2008; 80(5):

397-406. (3iiDiv)

- 6) Zhao H, et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia*. 2019; 33(4): 1023-9. (3iiiA)
- 7) Li J, et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*. 2017; 31(6): 1375-81. (3iiDiv)
- 8) Ohwada C, et al. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2018; 131(19): 2173-6. (3iiA)
- 9) Muto T, et al. Safety and Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Monotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Collection in POEMS Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(2): 361-3. (3iiDiv)

CQ2 移植適応の POEMS 症候群に対する寛解導入療法は何が推奨されるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

サリドマイド+デキサメタゾン療法、短期間のレナリドミド+デキサメタゾン療法、ボルテゾミブ+デキサメタゾン療法が推奨される。

(サリドマイド以外の薬剤は保険適用外)

解説

POEMS 症候群の診断時には、末梢神経障害により PS 不良、体液貯留傾向を認めることが多い。血清 VEGF 値は治療効果に対する有効なバイオマーカーであり¹⁾、移植前の血清 VEGF 値が高値のまま移植を行った際には、移植合併症のみならず再発も多いと報告されている²⁾。したがって、多発性骨髄腫と同様に診断後に寛解導入療法を行い、全身状態の改善・血清 VEGF 値の低下後に幹細胞採取、移植治療を設定することが望ましい。これまで移植非適応・再発難治例に対するサリドマイド等の新規薬剤を用いた寛解導入療法の有効性が報告されており³⁾、移植適応例においても同様の治療が用いられることが多い。

サリドマイド+デキサメタゾン療法では、サリドマイドは 100 mg/日から開始し、効果・副作用により投与量を調節する。有害事象としての感覚性末梢神経障害の発現は軽度にとどまることが多いが、一方で洞性徐脈の発症頻度は高く注意が必要である。CQ3 に後述するように、2021 年 2 月にサリドマイドは本邦で POEMS 症候群に適用を取得した。レナリドミドについては、低用量レナリドミド (10 mg/day, day 1-21, 経口投与) + デキサメタゾン療法の有用性が報告⁴⁾されており、治療中の重篤な有害事象、治療関連毒性の発現を認めず、安全に治療可能であった。3 年の推定 OS 90%、PFS 75%であった。ただし、幹細胞採取効率を低下させないように 3~4 コースの短期間の治療にとどめる必要がある。

ボルテゾミブ+デキサメタゾンの有用性についても、上海のグループから報告されている⁵⁾。ボルテゾミブは有害事象としての末梢神経障害の発現頻度が高く、神経症状の悪化が懸念されたが、低用量 (1.0 mg/m², day 1, 4, 8, 11) を用いることで有害事象よりも神経学的有効性が上回る結果であった。ボルテゾミブは腎機能障害時にも投与可能であり、体液貯留傾向が急速に進行して腎障害を伴うような症例にも良い選択肢となる。現時点では、サリドマイドを除き、これらの新規薬剤は POEMS 症候群に対し国内保険適用外である。

参考文献

- 1) Misawa S, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(11): e009157. (3iiDiv)

- 2) Ohwada C, et al. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2018; 131(19): 2173-6. (3iiA)
- 3) Kuwabara S, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1255-7. (3iiDiv)
- 4) Li J, et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol*. 2018; 93(6): 803-9. (2Div)
- 5) He H, et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *Br J Haematol*. 2018; 181(1): 126-8. (3iiiDiv)

CQ3 移植適応のない POEMS 症候群に対する治療は何が推奨されるか

推奨グレード：カテゴリー2B

サリドマイド，レナリドミド，ボルテゾミブ等の新規薬剤とデキサメタゾンの併用療法、メルファラン+デキサメタゾン療法が試みられる。

解説

65 歳以上または臓器障害を有する移植非適応患者や再発・難治例に対する標準治療は確立していない。多発性骨髄腫に準じて化学療法や新規薬剤が試みられている。

古典的化学療法として、低用量または高用量のアルキル化剤を用いた治療の有用性が報告されている。Li らはメルファラン (10 mg/m², day 1-4, 経口投与)+デキサメタゾン (MDex) 療法が初発患者に有効であると報告した¹⁾。31 例中 25 例 (80.6%) に血液学的奏効を認め、全例で神経学的改善と血清 VEGF 値の低下を認めた。観察期間中央値 21 カ月の段階では、全例が神経学的再発なく生存していたが、長期的な効果については明らかではない。

新規薬剤については、わが国を中心にサリドマイドの有効性が検証され、その後レナリドミド、ボルテゾミブの有効性も報告されている。

サリドマイドは強力な VEGF 産生抑制作用を有し、本症候群の治療に理論的に適する薬剤である。Kuwabara らは移植非適応患者に対し、サリドマイド+デキサメタゾン (Td) 療法を行い、血清 VEGF 値の低下、末梢神経障害 (PN) の改善などの良好な成績を得た²⁾。その後、本邦におけるサリドマイドの適応拡大を目指した医師主導多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験 (J-POST 試験) が行われた。25 名の自家移植非適応の POEMS 症候群患者を 24 週間のサリドマイド (100-300mg/day, 連日内服) +デキサメタゾン 12mg/m² (day1-4, 28 日毎) (Td) 療法群とプラセボ+デキサメタゾン群に割り付け、主要評価項目である 24 週後の血清 VEGF 減少率を検証した。途中、プラセボ群における増悪例は Td 療法群に移行した。24 週後の血清 VEGF 減少率は、Td 療法群で有意に良好であり (95% CI: 0.02-0.80; p=0.04)、血清 VEGF 値の改善が示された³⁾。神経電動速度の評価においては 24 週時点では有意な変化を認めなかったが、オープンラベルとなった 72 週時点で改善を認めた。有害事象として、23%に感覚性末梢神経障害を認めたが軽度にとどまった。また、Td 療法群にて高率に洞性徐脈を認めており、注意が必要である。これらの研究成果により、2021年2月にサリドマイドは世界に先駆けて本邦で POEMS 症候群に適用を取得した。

レナリドミドはサリドマイドよりも PN の発現頻度は低く、VEGF や IL-6 等のサイトカインの産生調整作用や血管新生作用を有することから POEMS 症候群に対する有効性が報告されている。Royer らはレナリドミド+デキサメタゾン (Ld) 療法を受けた初発例 4 例を含む 20 例について後方視的に解析した⁴⁾。VGPR 以上の奏効は 68%の患者に認められ、

評価可能 17 例全例において、血清 VEGF の有意な減少が認められた。また、Nozza らは Ld 療法単群の前方視的臨床試験を行い、18 例中 13 例（72%）に神経学的または臨床的改善を認め、3 年 PFS は 59%であったと報告した⁵⁾。再発難治症例に対しても、同様の低用量レナリドミドの有用性が示されている⁶⁾。

ボルテゾミブは PN の頻度が高く、POEMS 症候群における PN を増悪させることが懸念されるが、有効性も報告されている。その他の抗 CD38 抗体薬を含む新規薬剤の有用性は現時点ではわずかな症例報告に留まり、有用性、安全性は不明な点が多い。

参考文献

- 1) Li J, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*. 2011; 117(24): 6445-9. (2Div)
- 2) Misawa S, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15(11): 1129-37. (1iDiv)
- 3) Kuwabara S, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1255-7. (3iiDiv)
- 4) Royer B, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*. 2013; 88(3): 207-212. (3iiiDiv)
- 5) Nozza A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol*. 2017; 179(5): 748-755. (2Div)
- 6) Cai QQ, et al. Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2015; 95(4): 325-330. (3iA)