

III 骨髄腫

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付けられる疾患である¹⁾。全悪性腫瘍の約 1%、全造血器腫瘍の約 10% を占め、わが国では人口 10 万人あたり約 6 人の発症率で、高齢化に伴い罹患者数は増加の傾向にある。一方で、年齢調整死亡率は、2004 年ごろをピークに徐々に低下しつつあり、本邦での死亡者数は年間 4,000 人程度である (国立がん研究センターがん情報サービス 多発性骨髄腫 :

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/26_mm.html) 2025 年 12 月 28 日閲覧)。国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group : IMWG) による診断基準が広く用いられている (表 1)^{2,3)}。

表 1 IMWG による形質細胞腫瘍の診断基準

Non-IgM MGUS 非 IgM 型意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症	①血清中非 IgM 型 M 蛋白 < 3 g/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免疫グロブリン血症	①血清中 IgM 型 M 蛋白 < 3 g/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免疫グロブリン血症	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 < 500 mg/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/軟部組織)	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

	<p>④臓器障害（CRAB）を認めない</p> <p>①～④のすべてを満たす</p>
<p>Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement of bone/of soft tissue</p> <p>微小骨髄浸潤を有する孤立性形質細胞腫（骨/軟部組織）</p>	<p>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</p> <p>②骨髄中のクローナルな形質細胞<10%</p> <p>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</p> <p>④臓器障害（CRAB）を認めない</p> <p>①～④のすべてを満たす</p>
<p>Smoldering（Asymptomatic） multiple myeloma</p> <p>くすぶり型（無症候性）多発性骨髄腫</p>	<p>①血清中 M 蛋白（IgG または IgA 型）≥ 3 g/dL または尿中 M 蛋白≥ 500 mg/24 時間</p> <p>②クローナルな骨髄中形質細胞が 10%以上で 60%未満</p> <p>③myeloma defining events（MDE）またはアミロイドーシスを認めない</p> <p>①または②に加えて③を満たす</p>
<p>（Symptomatic） multiple myeloma secretory/non-secretory</p> <p>（症候性）多発性骨髄腫（分泌型/非分泌型）</p>	<p>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</p> <p>②MDE の 1 つ以上，または biomarker の 1 つ以上を満たす（付表）</p> <p>①と②の両者を満たす</p> <p>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（多発性孤立性形質細胞腫）</p>
<p>multiple myeloma /multiple solitary plasmacytoma</p> <p>多発性骨髄腫/多発性孤立性形質細胞腫</p>	<p>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</p> <p>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</p> <p>③正常骨髄またはクローナルな形質細胞<10%</p> <p>④形質細胞腫病変以外の骨所見に異常を認めない</p> <p>⑤臓器障害（CRAB）を認めない</p> <p>①～⑤のすべてを満たす</p>
<p>Plasma cell leukemia</p> <p>形質細胞白血病</p> <p>（2021 年 IMWG 改訂⁴⁾</p>	<p>1 症候性多発性骨髄腫の条件を満たす。</p> <p>2 白血球分画中形質細胞比率$\geq 5\%$</p> <p>①と②の両者を満たす。</p>
<p>POEMS syndrome</p> <p>POEMS 症候群</p>	<p>POEMS 症候群の項参照</p>
<p>Systemic AL amyloidosis</p> <p>全身性 AL アミロイドーシス</p>	<p>全身性 AL アミロイドーシスの項参照</p>

（文献 3 より作成，一部改正）

付表：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, CRAB) 高カルシウム血症：血清 Ca > 11mg/dL または正常上限値よりも 1mg/dL を超えて増加 腎不全：CrCl < 40mL/min または血清 Cr > 2.0mg/dL 貧血：ヘモグロビン値 < 10g/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 (SLiM)
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

(文献 3 より作成)

このなか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。2014 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 ≥ 100 , または MRI で 2 カ所以上の 5 mm 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められた³⁾。これらは, 従来にくすぶり型 (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進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行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)。

表 2 治療前検査一覧

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
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
骨髓形質細胞の増加，形質細胞腫の証明 骨髓穿刺・骨髓生検 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
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 Diffusion-Weighted Imaging [DWI]-MRI） FDG-PET/CT 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） クレアチニンクリアランス 心臓超音波検査，NT-proBNP，トロポニン T
その他の検査（必要に応じ追加） 生検（皮下組織，骨髓，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

多発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）⁵⁾。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。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）⁶⁾。一方で，R-ISS においては半数以上の症例が Stage II に分類されてしまうことから，さらに細分化した分類の必要性が示唆されていた。2022 年に欧州連合（EU）の 1 万症例以上の大規模データをもとに 1 番染色体長腕の増加・増幅（1q+）を加味した R-ISS の改訂版として R2-ISS が開発され，R2-ISS は初発多発性骨髄腫の予後予測に有用であることが示された（表 5）⁷⁾。

さらに近年，分子ゲノム情報を基に予後因子に関するエビデンスが蓄積され，新たな多発性骨髄腫のリスク層別化を可能とする国際骨髄腫学会と国際骨髄腫ワーキンググループによるコンセンサスゲノムステーキング（CGS）が提案された⁸⁾。この CGS は，以下の異常のうち少なくとも 1 つを満たすものを高リスク多発性骨髄腫（high-risk multiple myeloma: HRMM）として定義している。(1) クローン分画が 20%を超える 17 番染色体短腕欠失

(del(17p)) および/または TP53 遺伝子変異, (2) 1q 増幅 (1q+) および/または 1p32 欠失 (del(1p32)) を伴う t(4;14), t(14;16), または t(14;20) などの IgH 転座, (3) 1q 増幅を伴う単アレル性 1p32 欠失または両アレル性 1p32 欠失, (4) 正常なクレアチニン値 (<1.2 mg/dL) で β_2 ミクログロブリン ≥ 5.5 mg/L。本基準の導入により, より精緻な予後予測や層別化が可能となり, 標準的治療を受けてもなお不良な転帰をたどる全体の約 20% に相当する高リスク患者群が抽出可能となる。本コンセンサスで提唱される CGS は, 次世代シーケンス (NGS) 検査による分子異常評価を前提としているが, 現時点では日本の一般診療において一律に実施することは必ずしも容易ではない。今後, 造血器腫瘍遺伝子パネル検査の臨床的位置づけおよび活用方法について, さらなる検討が望まれる。

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 < 3.5 mg/L 血清アルブミン ≥ 3.5 g/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 ≥ 5.5 mg/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 < 3.5 mg/L で血清アルブミン < 3.5 g/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 ≥ 3.5 mg/L かつ < 5.5 mg/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薬, 免疫調節薬) 登場前のデータに由来する。

Reprinted with permission from Greipp PR, et al., International Staging System for Multiple Myeloma, J Clin Oncol. 2005; 23 (15): 3412-3420.

(<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.242>) ; Copyright © 2005 American Society of Clinical Oncology.

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 ≥ 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 ≥ 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 from Palumbo A et al., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group, J Clin Oncol. 2015; 33 (26): 2863-2869. (<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.2267>) ; Copyright © 2015 American Society of Clinical Oncology.

表 5 Second revision of ISS (R2-ISS)

R2-ISS stage		Score	OS 中央値 (months)	PFS 中央値 (months)
I	low	0	未達	68
II	low-intermediate	0.5-1	109.2	45.5
III	intermediate-high	1.5-2.5	68.5	30.2
IV	high	3-5	37.9	19.9

ISS II +1 点, III +1.5 点, LDH high +1 点

del(17p) +1 点, t(4;14) +1 点, 1q+ +0.5 点 として算出

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^{9,10}。効果判定に必要な検査項目と判定規準を示す (表 6, 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 を用いた微小残存病変/測定可能残存病変 (minimal/measurable 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¹¹⁻¹³。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 (表 8)¹¹。

表 6 治療効果判定のために必要な検査

<p>M 蛋白量測定のための検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 β 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。ただし、24 時間蓄尿は患者負担が大きいため、血清遊離軽鎖の測定で代用可能である。

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 ≥ 1 g/dL

尿中 M 蛋白 ≥ 200 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 ≥ 10 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。

(文献 9 より作成)

表 7 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 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 100 mg/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、200 mg/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 < 1 g/dL, 尿中 M 蛋白 < 200 mg/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 < 10 mg/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 <ul style="list-style-type: none"> ・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。
PD (progressive disease) PFS/TTP 評価目的の計算に用いる。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。	下記の項目の 1 つあるいはそれ以上を満たす場合。 <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 0.5 g/dL 以上であること) (ベースライン値が 5 g/dL \geq であれば 1 g/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 200 mg/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 10 mg/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 \geq 11.5 mg/dL)

で、純粋に骨髄腫に起因すると判断される場合)

- ・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）。
- ・VGPR 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かかわらず、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 比をもとに判定する。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 6 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。

(文献 9,10 より作成)

表 8 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 (8-color 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

(文献 11 より作成)

2. 治療

症候性骨髄腫の前がん病態である意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS) や低リスクくすぶり型 (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, (症候性) 多発性骨髄腫に進行した時点で全身化学療法を開始する。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¹⁴⁾。疾患進行のリスク因子として, ①血清 M 蛋白濃度 1.5 g/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)¹⁵⁾。くすぶり型骨髄腫から (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¹⁶⁾。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 2g/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)¹⁷⁾。

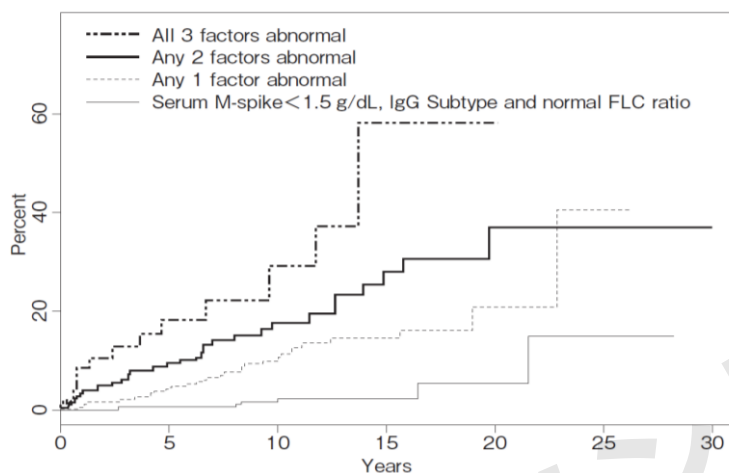
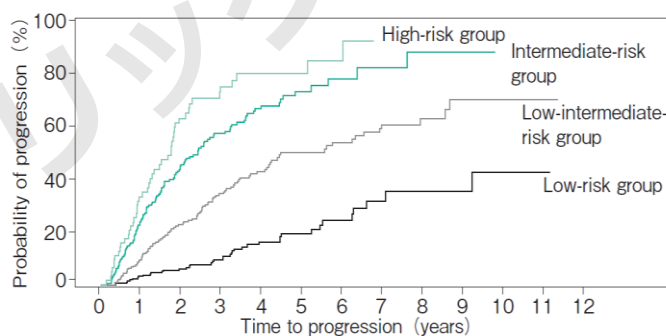


図 1 MGUS の進行リスク

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)

(文献¹⁵⁾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：骨髄中形質細胞比率 $> 20\%$, 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]

(文献¹⁷⁾より引用)

従来のくすぶり型骨髄腫のなかで、診断後2年以内に80%以上の確率で多発性骨髄腫へ進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 ≥ 100 、またはMRIで2カ所以上の5 mm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の範疇に含められた³⁾。1つ以上の高リスク因子(血清M蛋白3g/dL以上、IgA型M蛋白、M蛋白以外の2つの免疫グロブリン値の低下、血清遊離M蛋白型軽鎖比8以上100未満、骨髄単クローン性形質細胞50%を超え60%未満)を有するくすぶり型多発性骨髄腫患者に対し、皮下ダラツムマブ単剤療法を行う群と無治療経過観察を行う群とのランダム化第III相試験(AQUILA試験)が実施された。注意深い経過観察と比較しダラツムマブ皮下注単剤療法群が、活動性多発性骨髄腫への進行または死亡のリスクを有意に改善し、全生存率も良好であった¹⁸⁾。

(未治療のMGUS・くすぶり型骨髄腫：CQ2)

骨の孤立性形質細胞腫に対しては、5cm未満の場合には35-40 Gy、それ以上の大きさ、もしくは髄外性形質細胞腫に対しては40~50 Gyの分割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¹⁹⁾。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。

多発性骨髄腫の治療戦略は、初発症例に対する免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、ステロイドに抗体薬を併用する4剤併用導入療法、さらに再発・難治症例に対するキメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法や二重特異性抗体(bispecific antibody, BsAb)などの新規細胞療法による治療介入により、長期生存が期待できる疾患へと変貌しつつある。このため、疾患罹患者数は増加の傾向にあり、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、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CRの達成が長期のPFS、ひいては長期生存の代替えマーカーとなることが示されている^{20,21)}。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、さらにMRD陰性化達成割合の増加が示されており、それまでゴールドスタンダードであったMP療法(MEL, PSL)を凌ぐ生存期間の延長が期待できるようになった²²⁾。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PFSや生存期間の有意な延長が明らかにされている(微小残存病変の評価：CQ2)²³⁾。支持療法としては、デノスマブ(Dmab)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

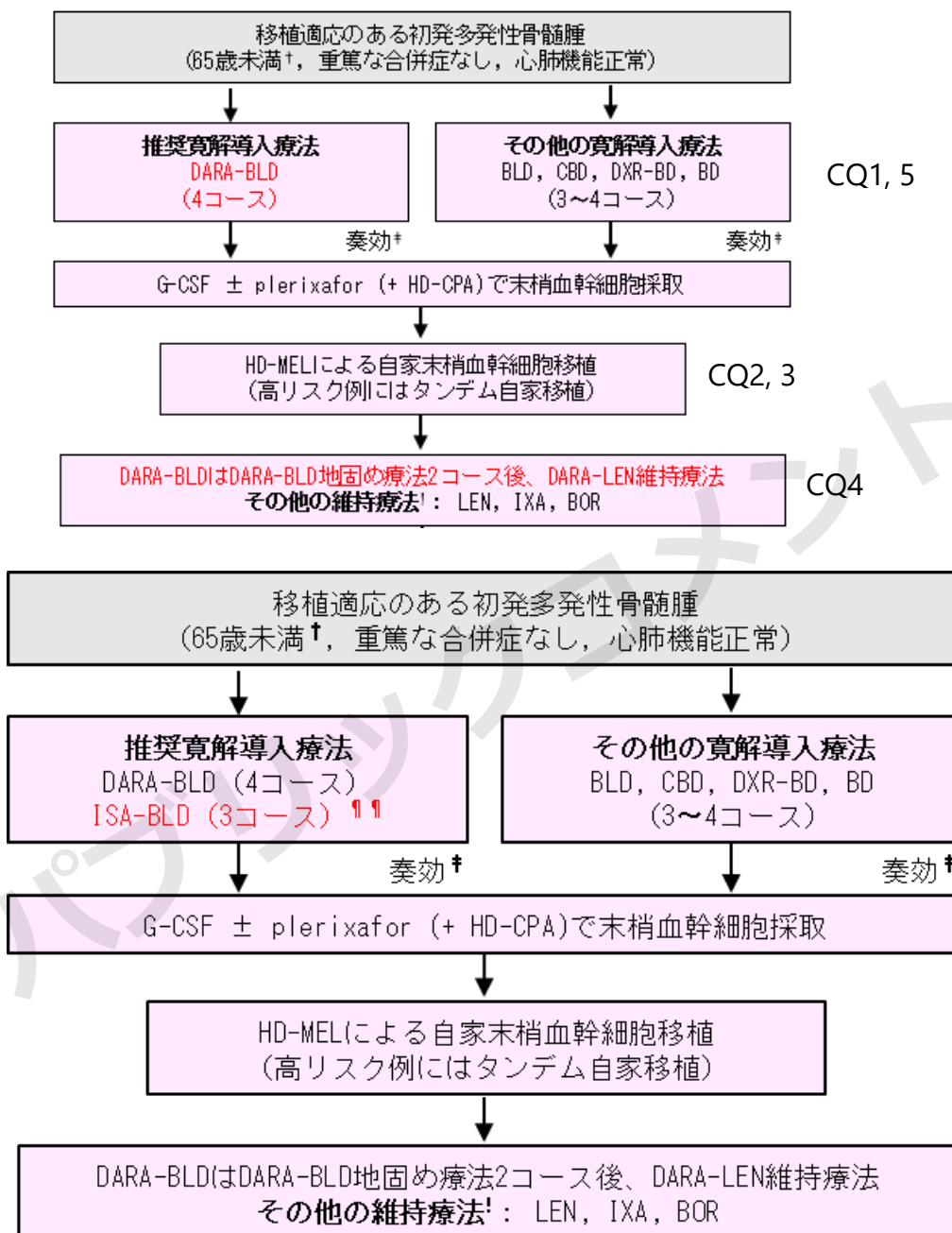
きるようになった^{24,25)} (多発性骨髄腫における溶骨病変・合併症の治療：CQ1)。また、腎障害のためにビスホスホネート製剤を使用しづらい場合にもヒト型抗 RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) モノクローナル抗体である Dmab は使用可能である} (溶骨病変・合併症の治療：CQ1)。Dmab は投与後に重篤な低カルシウム血症をきたすことがあるため、活性化ビタミン D 製剤とカルシウムの補充を予防的に行う。また、これらの薬剤は顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) などの特徴的な有害事象を有しており、治療介入により QOL を損なうことのないように適切な配慮が必要である。

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有害事象として現れやすい感染症、末梢神経障害や血栓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。特に、抗 CD38 抗体、B-cell maturation antigen(BCMA)や G-protein coupled receptor, family C, group 5 member D(GPRC5D)標的治療 (CAR-T 療法, BsAb) などに関連して発症する二次性低ガンマグロブリン血症においては、感染症リスクの増大に留意する必要がある。免疫グロブリンの予防的補充療法に加えて、反復性または重症感染症を認める症例では、補充療法の頻度・適応を個別に検討することが望ましい。(多発性骨髄腫における溶骨病変・合併症の治療：CQ4)

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緩和的放射線治療が有効である。

▶ アルゴリズム

1) 未治療で移植適応のある多発性骨髄腫



† 65歳で移植適応の可否を判断するのは目安であり、個々の患者ごとに判断する。

‡ 初回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する。

†† ISA-BLD療法はドイツ国内の臨床試験 (GMMG-HD7) において、寛解導入から移植までの治療法として有用性が示されたが、移植後療法は未だ確立されていない。

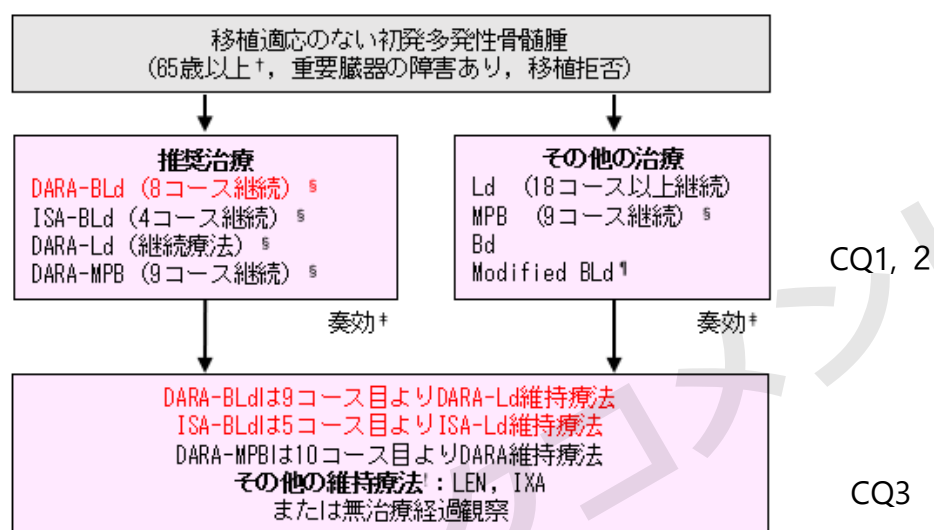
65歳未満で重要臓器機能の保持されている初発多発性骨髄腫患者に対しては、効果が迅速で深い奏効を期待でき、かつ自家造血幹細胞採取効率に悪影響を与えない導入療法を施行（未治療で移植適応のある多発性骨髄腫：CQ1,5）後、自家造血幹細胞移植を併用した大量MEL療法を実施することが推奨される（未治療で移植適応のある多発性骨髄腫：CQ2-3）。移植適応患者に対する導入療法としてメルファラン（MEL）などのアルキル化剤やレナリドミド（LEN）の長期投与を施行すると、造血幹細胞採取効率の低下につながる事が知られており、注意が必要である。導入療法3～4コース施行後に自家末梢血幹細胞採取と保存を行う。導入療法としては4剤療法であるDARA-BLd（BOR, LEN, DEX）療法もしくはISA-BLd療法が推奨されるが、腎障害などによりLENの使用が困難な例では、BCD療法（BOR, CPA, DEX）やBD療法（BOR, DEX）も選択肢となる。また、3剤併用療法としてBAD療法（BOR, DEX, 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などBORによる毒性が懸念される場合には、Ld療法（LEN, 低用量DEX）、VAD療法（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単独または大量CPA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プレリキサホルが承認され、G-CSFとの併用でより効率的に造血幹細胞採取が可能である。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 mg/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PFS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フロントラインで大量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（未治療で移植適応のある多発性骨髄腫：CQ2）。また、後方視的解析では、染色体高リスク患者に対するタンデム移植のPFSやOS改善効果が示されている（未治療で移植適応のある多発性骨髄腫：CQ3）。一方でCAR-T療法やBsAbなどの新規細胞療法の登場により、治療戦略は変化しつつある。現時点では、タンデム移植は高リスク症例における治療強化の選択肢の一つとして位置づけられるが、その適応は新規治療との比較を含め、個々のリスクや治療環境を踏まえて慎重に判断する必要がある。

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、ボルテゾミブ（BOR）、イキサゾミブ（IXA）、ダラツムマブ（DARA）併用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

れており、標準的治療と考えられる（未治療で移植適応のある多発性骨髄腫：CQ4）。なお、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考慮し、患者ごとに実施するかどうかを決定することも重要である。

2) 未治療で移植適応のない多発性骨髄腫



§ DARA-BLd 療法, ISA-BLd 療法, 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。MPB 療法の初期治療における投与コース数の至適化に関するエビデンスは存在しない。アルキル化薬を使用しており、二次がんのリスクも考慮して MPB 療法の第 III 相試験で実施された 9 コースを記載した。

† 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。

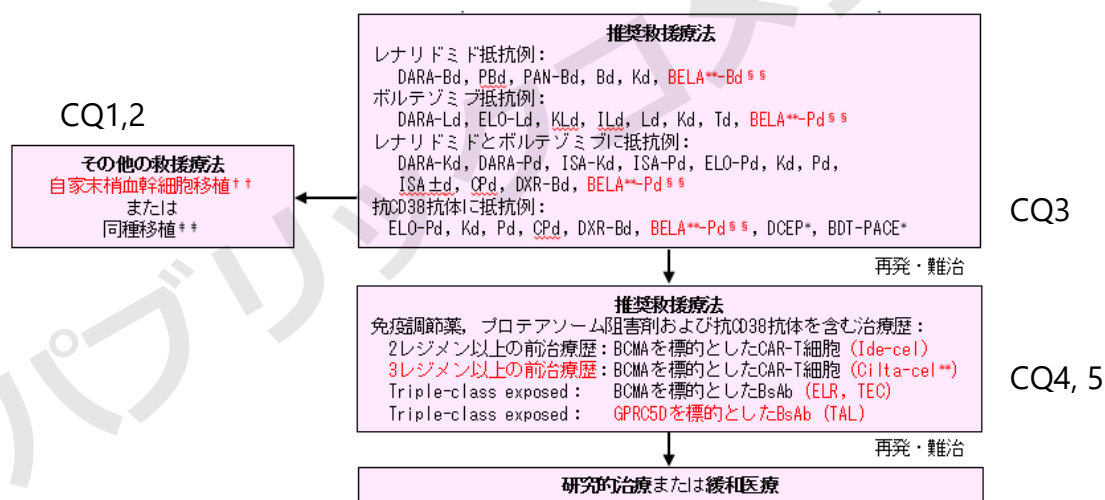
‡ 初回導入療法にて非奏効の場合は、導入療法の変更、あるいは再発・難治例に対する治療を選択する。

移植非適応患者に対する現在の標準治療は、DARA-BLd (BOR, LEN, DEX)療法, イサツキシマブ (ISA) -BLd 療法, DARA-Ld 療法 (DARA, LEN, 低用量 DEX), または DARA-MPB (DARA, MEL, PSL, BOR) 療法である。Ld 療法は、MP 療法 (MEL, PSL) よりも OS 延長効果を示した MPT 療法 (MEL, PSL, 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（未治療で移植適応のない多発性骨髄腫：CQ 1）。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、従来の 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。本邦においては薬剤を減量した modified BLd 療法も移植非適応患者の標準治療の一つと考えられる。また、高齢患者に対する大量デキサメタゾン (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、年齢に応じた減量や中止が勧められる (未治療で移植適応のない多発性骨髄腫：CQ2)。

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 コース目よりダラツムマブ (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 (未治療で移植適応のない多発性骨髄腫：CQ3)。LEN 維持療法や IXA 維持療法の 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。

3) 再発・難治性骨髄腫



[#] M 蛋白増加速度が速い、LDH 上昇など aggressive relapse や高リスク染色体病型は直ちに救済療法の導入が推奨される。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。

^{§§} BELA による眼有害事象が報告されており、眼科医との連携など対応に留意する必要がある。

^{††} 移植適応例で今まで自家移植未施行例、もしくは自家移植施行例で移植後維持療法の有無に関わらず 18-36 ヶ月以上の長期奏効が得られ、標準リスクで化学療法感受性が保たれている例に関しては考慮してもよい。

^{‡‡} 同種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。

初発多発性骨髄腫に対して、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬、抗 CD38 抗体を含む 3 剤または 4 剤併用療法が標準導入療法として用いられる背景から、再発時には、前治療にて使用した薬剤への抵抗性の有無、再発までの期間、細胞遺伝学的リスクを考慮し、未使用または感受性の残る薬剤クラスを組み合わせた治療が選択される。

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る、もしくは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への変更も検討される。（再発・難治性骨髄腫：CQ3-5）。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、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、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、意向や治療選好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）。

表 1 再発・難治性骨髄腫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
BCMA-targeted therapy CAR-T cells Ide-cel Cilta-cel Bispecific antibody (BsAb) Teclistamab Elranatamab Antibody-drug conjugate (ADC) BELA -combined regimens BELA/POM/DEX BELA/BOR/DEX	GPRC5D-targeted therapy Bispecific antibody (BsAb) Talquetamab Others (併用療法含む) Tec-Dara* Tec-Tal* Clinical Trial
High-dose CPA DEX/CPA/ETP*/CDDP* (DCEP) DEX/THAL/CDDP*/DXR/CPA/ETP* (DT-PACE) ± BOR (BDT-PACE) BEN*	

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。

*国内保険適用外

PI : proteasome inhibitor, IMiD : immunomodulatory drug, mAb : monoclonal antibody

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肢もあり、とく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）。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：CQ2）。

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、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬、抗 CD38 抗体の 3 クラスに曝露（triple-class exposed）し、かつ治療抵抗性または治療選択肢が限定される症例では、新規免疫療法の導入を検討する（再発・難治性骨髄腫：CQ4, 5）。

BCMA 標的 CAR-T 療法は、3 クラス既治療後の再発難治例において高い奏効率と深い奏効が期待される治療であり、全身状態および治療待機期間を考慮したうえで、早期に適応評価を行うことが望ましい。免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬および抗 CD38 抗体を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する例では、Ide-cel が使用可能であり、3 レジメン以上の前

治療歴を有する例においては, Cilta-cel*が承認となっている。(*Cilta-cel は治療提供体制の制約により, 本ガイドライン作成の現時点では実臨床において広く使用可能な状況には至っていない。) CAR-T 療法までの待機期間の確保が困難, あるいは実施施設へのアクセスが困難な場合には, BsAb や抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate, ADC) を橋渡し治療または代替治療として用いる。CAR-T 療法および BsAb では, T 細胞活性化に伴うサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome, CRS) および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) が特徴的な有害事象として認められる。CRS および ICANS の重症度評価には, ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) 基準²⁶⁾ が広く用いられ, CRS は発熱, 低血圧, 低酸素血症の程度により, ICANS は意識障害や神経症状を基に Grade 分類される。CAR-T 療法では CRS および ICANS, 治療後の遷延性血球減少の頻度・重症度が比較的高く, 二重特異性抗体では主に初回投与期に軽度～中等度の CRS の発症が報告されている。重症度に応じて, 抗 IL-6 受容体抗体, ステロイド治療などの介入, 感染予防薬を含む支持療法が推奨される²⁷⁾。

高リスク多発性骨髄腫 (CGS 高リスク, 早期再発, 髄外病変) では, 従来治療レジメンを用いた逐次治療よりも, 再発早期から CAR-T 療法または BsAb への移行, ADC を優先的に検討する戦略の有用性が示されつつある。一方, 高齢者や感染リスクの高い症例では, 治療効果と安全性のバランスを考慮し, BsAb や ADC の選択を含めた個別化治療が求められる。なお, 抗 CD38 抗体, CAR-T 療法, BsAb に関連して発症する二次性低ガンマグロブリン血症や感染症リスクに十分留意し, 必要に応じて免疫グロブリン補充療法を含む支持療法を併用する。(多発性骨髄腫における溶骨病変・合併症の治療: CQ4)。

参考文献

- 1) Kumar S, et al. Plasma cell myeloma/multiple myeloma. WHO Classification of Tumours . Haematolymphoid Tumours Part B. 2024; 625-630. (テキストブック)
- 2) International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121(5); 749-57. (コンセンサスレポート)
- 3) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12); e538-48. (コンセンサスレポート)
- 4) Fernandez de Larrea C, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 2021; 11(12); 192. (コンセンサスレポート)
- 5) Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15); 3412-20.
- 6) 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. (コンセンサスレポート)
- 7) D'Agostino M, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol 2022; 40(29); 3406-18.
 - 8) Avet-Loiseau H, et al. Erratum: International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2025; 43(22); 2553.
 - 9) Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9); 1467-73. (コンセンサスレポート)
 - 10) Rajkumar SV, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011; 117(18); 4691-5. (コンセンサスレポート)
 - 11) 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-e46. (コンセンサスレポート)
 - 12) 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. (A2)
 - 13) 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. (C3)
 - 14) 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. (C2)
 - 15) 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. (C2)
 - 16) Kyle RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 356(25); 2582-90. (C2)
 - 17) Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J 2020; 10(10); 102. (コンセンサスレポート)
 - 18) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med 2025; 392(18); 1777-88. (B1)
 - 19) Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 373-6. (テキストブック)
 - 20) Martinez-Lopez J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood 2011; 118(3); 529-34. (C1)

- 21) 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 IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(34); 5720-6. (C1)
- 22) 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. (C1)
- 23) 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. (A2)
- 24) 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. (A3)
- 25) Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9757); 1989-99. (A1)
- 26) Lee DW, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4); 625-38.
- 27) Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39(35); 3978-92.

(1) 未治療で移植適応のある多発性骨髄腫

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抗 CD38 モノクローナル抗体，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，抗 CD38 モノクローナル抗体 [ダラツムマブ（DARA），イサツキシマブ（ISA）]，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。

70 歳以下の移植適応症例に対し，寛解導入療法として DARA-BLD（DARA，BOR，LEN，DEX）後に ASCT を行う群と BLD 後に ASCT を行う群を比較した PERSEUS 試験では欧州と豪州の 14 カ国 115 施設から 709 例が登録され，DARA-BLD 群の 4 年 PFS は 84.3%であったのに対し BLD 群では 67.7%にとどまった¹⁾。また NGS を用いた MRD 解析で 10^{-5} レベルの MRD 陰性を 12ヶ月以上持続した割合は DARA-BLD 群で 64.8%であったのに対し BLD 群では 29.7%にとどまった。ドイツで行われた GMMG-HD7 試験では 70 歳以下を対象として寛解導入療法として ISA-BLD 後に ASCT を行う群と BLD 後に ASCT を行う群にランダム化し，さらに ASCT 後に ISA-LEN による維持療法と LEN による維持療法にランダム化が行われた²⁾。4 年 PFS は ISA-BLD 群で 74%，BLD 群で 64%であった。ASCT 後に NGF を用いた MRD 解析で 10^{-5} レベルの MRD 陰性を達成した割合は ISA-BLD 群で 66.2%であったのに対し BLD 群では 47.7%にとどまった。

前述の抗 CD38 モノクローナル抗体を含む寛解導入療法が承認される以前の標準的な寛解導入療法は BLD（BOR，LEN，DEX）であった。IFM2009 試験では，65 歳以下を対象としてフランス，ベルギーおよびスイスの 69 施設から 700 例が登録され，BLD による寛解導入後に ASCT を行う群と BLD 継続群をランダム化が行われた³⁾。ASCT 群の PFS は 50カ月，CR 以上の奏効割合は 59%，OS（4 年）は 81%であった。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。またアメリカで行われた DETRMINATION 試験では 66 歳以下の 722 例が BLD による寛解導入後に ASCT を行う群と BLD 継続群にランダム化され，IFM2009 試験では ASCT 後の LEN 維持療法が 2 年間であったのに対し本試験では病勢進行まで行われた⁴⁾。その結果，ASCT 群の PFS は 67.5カ月，CR 以上の奏効割合は 46.8%，NGS を用いた MRD 解析で 10^{-5} レベルの MRD 陰性割合は 54%であった。

以上より自家移植前の寛解導入療法として BLD も推奨されるが，PFS および MRD 陰性割合の観点から抗 CD38 モノクローナル抗体+BLD がより推奨される。

参考文献

- 1) Sonneveld P, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;390 (4): 301-13. (B1)
- 2) Mai EK, et al. Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43 (11): 1279-1288. (B3)
- 3) Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376 (14): 1311-20. (B1)
- 4) Richardson PG, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-47. (B1)

パブリックコメント用

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-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

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¹⁾。フランス、ベルギーおよびスイスの 69 施設から 700 例が登録され、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 ($p < 0.001$)、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、NGF による MRD 陰性率 (10^{-4} 未満) は ASCT 群で有意に高かった。DETERMINATION 試験は、IFM2009 試験と同様に BLD 後の upfront の ASCT と BLD 療法継続をランダム化した第Ⅲ相試験で、米国の 56 施設から 722 例が登録された²⁾。IFM2009 試験では LEN 維持療法が 2 年間であったのに対し、本試験では病勢進行まで継続された。その結果、ASCT 群の PFS は 67.5 ヶ月で BLD 群の 46.2 ヶ月に比して有意に良好であった ($p < 0.001$)。5 年 OS は ASCT 群 80.7%、BLD 群 79.2% で差を認めず、二次発癌の 5 年累積発症率は ASCT 群 10.8%、BLD 群 9.7% で差を認めなかった。

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、とくに 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 NGF による 10^{-5} レベルの MRD 陰性率および 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。現在行われている抗 CD38 モノクローナル抗体を含む 4 剤併用寛解導入療法によるランダム化試験の結果によっては、推奨される患者群が限定される可能性もある。また 4 剤併用寛解導入療法後に ASCT 群と CAR-T 細胞療法群にランダム化する臨床試験も進行中であり、その結果が待たれる。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) Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 16 (16): 1617-29. (B1)
- 2) Richardson PG, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-47. (B1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)

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および 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。後方視的解析ではあるが、新規薬剤登場後のタンデム ASCT の有効性を否定する報告も複数なされている。カナダのデータベースを用いた後方視的解析では2007年から2021年までに実施された t(4;14), t(14;16), del(17p)のいずれかを有する381例が解析されたが、PFS 中央値はシングル ASCT 群（242 例）とタンデム ASCT 群（139 例）でそれぞれ35.2ヶ月、35.3ヶ月で有意差を認めなかった⁴⁾。ドイツからのデータベースを用いた後方視的解析では1998年から2021年までに実施された12763例（シングル ASCT 8736 例、タンデム ASCT 4027 例）が解析されたが、OS および EFS におけるタンデム ASCT の有効性が確認されたのは初回 ASCT 後の奏効が CR 未満の症例に限定されており、t(4.14), del(17p), 1q 増幅のいずれかを有する症例においてもタンデム ASCT の優位性は示されなかった⁵⁾。また腎機能障害を有する症例や ISS III期の症例ではシングル ASCT 群で OS が良好であった。

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が、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。また、4 剤併用寛解導入療法、CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体が登場した現在においてはタンデム ASCT の有効性が期待できる対象は限定的と考えられる。

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. (A1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 4) 5. Venner CP, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Does Not Benefit High-Risk Myeloma Patients in the Maintenance Era: Real-World Results from The Canadian Myeloma Research Group Database. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(8):889-901. (C1)
- 5) Grieb N, et al. Single versus tandem autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(3):335-345. (C2)

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-1

自家移植後レナリドミド維持療法はPFS、OS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、有害事象や二次発がんに留意しつつ、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ISS stage IIIの症例やレナリドミド維持療法が困難な症例において選択肢となる。また、4剤併用で導入した場合には、抗CD38抗体とレナリドミド併用による維持療法が、今後、移植後維持療法の有力な選択肢となる可能性がある。

解説

免疫調節薬レナリドミド (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延長が示され、CALGB100104 試験ではOS延長も認められた。これら3つの試験のメタアナリシスでは、PFS・OSともにLEN維持療法群で有意に優れていたが、ISS stage IIIの症例ではOS延長は認められなかった⁵⁾。有害事象として、移植後LEN維持療法群で好中球減少・感染症の増加に加え、二次発癌の累積発症率が有意に高いことが報告されており注意を要する¹⁻⁶⁾。LEN投与期間について、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、期間については検討されていない。GMMG-MM5 試験ではLENを2年間投与する群 (LEN-2Y) とCR到達まで継続する群 (LEN-CR) にランダム化され、PFSに有意差はなかったが、LEN-CR群でOSの有意な短縮が認められた。本結果より、CRは中止の指標にならず、一定期間以上のLEN継続が望ましいと考えられる⁷⁾。以上より、LEN維持療法は少なくとも2年間継続し、可能であれば疾患進行までの投与が妥当である。なお、今後、MRDを指標とした前方視的研究の結果により、維持療法の期間が変化する可能性がある。

プロテアソーム阻害薬による維持療法としては、ボルテゾミブ (BOR) による維持療法の報告もあるが⁸⁾、寛解導入療法が統一されておらず、推奨レベルは高くない。

TOURMALINE-MM3 試験では、ASCT後にPR以上の症例が登録され、イキサゾミブ (IXA) 群とプラセボ群にランダム化され、最長2年間の維持療法が実施された⁹⁾。IXA群ではPFSが有意に延長したもののOSの延長は認められなかった。しかし、ISS stage III症例ではIXA群で有意なPFS延長が示されたことから、高リスク染色体異常を有する症例やLEN維持が困難な症例で選択肢となる。カルフィルゾミブ (CFZ) 単剤での維持療法は報告されていないが、LENとの併用維持療法 (FORTE 試験) で有用性が示され¹⁰⁾、ATLAS 試験ではKRd維持がLEN単剤維持と比べPFSを有意に延長した¹¹⁾。ただし、CFZは単剤・併用ともに維持療法としては保険適用外である。

抗 CD38 抗体による維持療法としては、LEN との併用療法の有用性が示されている。PERSEUS 試験において、D-BLd [ダラツムマブ(DARA)併用 BLd] 導入・DARA-LEN 維持療法 (MRD 陰性 12 カ月以上持続した時点でDARA 中止) を行った群は、BLd 導入・LEN 維持療法群と比較して、PFS、CR 到達率および持続 MRD 陰性化率のいずれも有意に良好であった¹²⁾。これらの結果より、抗 CD38 抗体と LEN の併用維持療法は、4 剤併用導入を受けた移植適応例における有力な選択肢となる可能性がある。一方で、GMMG-HD7 試験におけるイサツキシマブ (ISA) +BLd 導入・ISA+LEN 維持療法の最終成績は、現時点では報告されていない。

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. (B1)
- 2) McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 10 (19) : 1770-81. (B1)
- 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. (B1)
- 4) Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371 (10) : 895-905. (B1)
- 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. (B2, A2)
- 6) Jones JR, et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 62: 102099. (B4 相当、評価対象外)
- 7) 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. (B1)
- 8) 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. (B1)
- 9) 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. (B1)
- 10) 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. (B1)

- 11) Dytfeld D, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone or lenalidomide alone as maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (2) : 139-50. (B1)
- 12) Sonneveld P, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med.* 2024; 390 (4) : 301-13. (B1)

パブリックコメント用

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-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、4剤併用レジメンは、高リスク骨髄腫を含む移植適応患者における新たな標準的導入療法の有力候補である。また、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デム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、ISS stage III, R-ISS stage III, R2-ISS stage IV, 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 (extra-medullary disease: EMD) の存在, 原発性形質細胞白血病 (primary plasma cell leukemia: pPCL) などが挙げられる。治療強度の層別化を高リスク染色体異常のみに基づき行う明確な根拠は乏しいが、近年の多剤併用レジメンを含む臨床試験において、高リスク症例に対する有効性に関する知見が蓄積している。

PERSEUS 試験では、DARA -BLd 導入・自家移植 ASCT・DARA+LEN 維持と BLd 導入・ASCT・LEN 維持を比較し、サブグループ解析にて del(17p), t(4;14), t(14;16) を有する高リスク症例において Dara-BLd 群で PFS が有意に改善したことが示された¹⁾。

FORTE 試験では、KLd 導入・ASCT・KLd 地固め+KL 維持療法により高リスク染色体異常を1つ有する症例では標準リスクと同等の4年 PFS および持続 MRD 陰性率が得られた一方、2つ以上 (double-hit 以上) を有する超高リスク症例では依然として PFS・OS ともに不良であった²⁾。GMMG-CONCEPT 試験は、高リスク 定義 [ISS II/III かつ del(17p), t(4;14), t(14;16), 1q21 コピー数>3 のいずれか] を満たす症例のみを対象とした前向き試験であり、Isa-KRd 導入・地固め+Isa-KR 維持 (26 サイクル) により、深い奏効と持続的な MRD 陰性が示された³⁾。MASTER 試験では、Dara-KRd 導入・ASCT・Dara-KRd 地固め (最大8 サイクル) を行い、MRD2 回連続陰性で治療終了する治療戦略が検討された。高リスク染色体異常が0-1個の群では MRD 陰性率が高く長期予後も良好であったが、 ≥ 2 個 (double/triple hit) の群では MRD 陰性化しても再増悪率が高いことが明らかとなった⁴⁾。なお、導入・維持における CFZ を含むレジメンは本邦では保険適用外であるが、高リスク症例の予後を改善する可能性が示唆される。

EMD 症例の治療としては、EMD を有する 488 例を対象とした EBMT の後方視的解析が報告されている。高リスク染色体異常を 41% に認め、これらの群では PFS・OS ともに不良であった。一方、タンデム ASCT を実施した 84 例ではシングル ASCT (373 例) よりも PFS・OS が良好であった⁵⁾。さらに、Triple-class exposed の再発・難治性多発性骨髄腫に対するトアルクエタマブ+テクリスタマブ併用療法 (RedirectTT-1 試験) は、EMD

を有する症例 (N=18) でも ORR 61%, 18 か月奏効維持率 82%と良好であり (非 EMD 症例と同等), 現時点で未承認だが, EMD に対し有望な治療戦略となりうる⁶⁾。

pPCL に対する治療としては強力な多剤併用療法と移植戦略が重要だと考えられる。後方視的研究 (N=110) では, BLd または DARA ベース 4 剤併用が, BOR 標準併用または従来型化学療法よりも CR 率, PFS, OS が有意に良好であった (OS 未到達 vs 20 カ月)⁷⁾。また, upfront ASCT の有用性について, 症例集積研究では ASCT 実施例 (55 例) の OS 中央値は 35 カ月が, 非実施例 13 カ月に比べて有意に良好であった⁸⁾。前方視的試験では, BAD (BOR, DXR, DEX) と BCD (BOR, CPA, DEX) を交互に 4 コース実施し, その後タンDEM ASCT または ASCT/同種移植 (allo-SCT) を行い, OS 中央値 36.3 カ月が報告されている⁹⁾。EMN12/HOVON-129 試験では KRd 導入・2 回移植 [2 回目: ASCT・KRd 地固め維持, あるいは適合ドナーありなら同種移植]・CFZ/LEN 維持を行い, PFS 15.5 カ月, OS 28.4 カ月, MRD 陰性率 (評価可能 20 例) 80%であった。自家 2 回と自家→同種の比較では, PFS, OS はほぼ同等であり, 依然として長期予後改善には至っていない¹⁰⁾。

以上より, リスクによる治療の層別化を一律に推奨できるだけのエビデンスは現時点では乏しく, 各臨床試験の結果の解釈には慎重を要する。しかし, double-hit や triple-hit の高リスク染色体異常を有する症例, EMD を有する症例, pPCL に対しては, 4 剤併用による寛解導入後にタンDEM ASCT を含めた移植を行い, その後も地固め・維持療法を継続するなど治療強度の増強を考慮することが推奨される。

参考文献

- 1) Sonneveld P, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2024; 390 (4) : 301–13. (B1)
- 2) Mina R, et al. Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (1) : 64-76. (評価対象外)
- 3) Leyboldt, LP, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for the treatment of high-risk newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (1) : 26-37. (B4)
- 4) Costa LJ, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *J Clin Oncol.* 2022. 40 (25) : 2901–12. (B4)
- 5) 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. (C1)
- 6) Cohen YC, et al. Talquetamab plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2025; 392 (2) : 138-49. (評価しない)
 - 7) Katodritou E, et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group. *Am J Hematol.* 2023; 98 (5) :730-8. (C1)
 - 8) Jurczynszyn A, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol.* 2018; 18 (6) : 831-39. (C1)
 - 9) 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. (B4)
 - 10) van de Donk NWCJ, et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a nonrandomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncology.* 2023; 24 (10) : 1119–33. (B4)

(2) 未治療で移植適応のない多発性骨髄腫

CQ1 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

80歳以下で frail でない患者は ISA-BLd 療法，DARA-BLd 療法が推奨される。ISA-BLd および DARA-BLd が適応とならない患者は DARA-Ld 療法もしくは DARA-MPB 療法が推奨される。患者の状態に応じて Bd 療法，MPB 療法，Ld 療法，BLd-lite 療法を選択してよい。

解説

移植適応のない未治療多発性骨髄腫に対する治療としては，これまで DARA-Ld 療法 (DARA, LEN, 低用量 DEX)¹⁾，DARA-MPB 療法 (DARA, MEL, PSL, BOR)²⁾ が標準治療として広く用いられてきた。患者の状態や併存疾患に応じて Bd 療法，MPB 療法³⁾，Ld 療法⁴⁾，BLd-lite 療法⁵⁾などが選択されていた。MPB 療法については，日本人における至適投与量が JCOG1105 試験により検討されており，日本人患者に対するエビデンスが報告されている⁶⁾。

その後，抗 CD38 抗体を加えた 4 剤併用療法の有効性が明確となった。IMROZ 試験では，ISA-BLd (ISA, BOR, LEN, 低用量 DEX) 療法は BLd 療法と比較して，追跡期間中央値 59.7 カ月時点で MRD 陰性率が 55.5% 対 40.9% と高く，CR 以上の奏効も 74.7% 対 64.1% と優れていた⁷⁾。60 カ月時点の推定 PFS 率も 63.2% 対 45.2% (HR 0.60) であり，深い奏効と長期生存の両面で上乗せ効果が示された⁷⁾。安全性については，重篤な有害事象の明確な増加は認められず，三剤併用療法と同程度の忍容性であった⁷⁾。同様に，DARA-BLd (DARA, BOR, LEN, 低用量 DEX) 療法と BLd 療法を比較した CEPHEUS 試験でも，DARA-BLd 療法は MRD 陰性率 (60.9% 対 39.4%)，CR 以上 (81.2% 対 61.6%)，持続的 MRD 陰性 (48.7% 対 26.3%) といずれも優れており，病勢進行または死亡のリスクが 43% 低下 (HR 0.57) したことが報告された⁸⁾。これらの成績より，抗 CD38 抗体を含む BLd ベースの 4 剤併用療法は，移植非適応患者において高い有効性を示すことが確認された。

一方で，IMROZ 試験および CEPHEUS 試験はいずれも 80 歳超，ECOG PS 3 以上や重度腎機能障害 (eGFR <30 mL/min/1.73m²) を除外しており，このような患者に対するエビデンスは十分ではない。このため，高齢者や frail な患者では，MAIA 試験で有効性が確立した DARA-Ld 療法¹⁾が重要な選択肢となる。また，MEL を用いる治療が妥当な患者には DARA-MPB 療法²⁾を選択する。

以上より，80歳以下で frail でない患者では ISA-BLd 療法および DARA-BLd 療法が推奨される。これらが適応とならない場合には DARA-Ld 療法あるいは DARA-MPB 療法が

選択される。さらに、患者の全身状態や合併症を考慮し、Bd療法、MPB療法、Ld療法、BLd-lite療法などを選択してもよい。

参考文献

- 1) Facon T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380 (22): 2104-15. (B1)
- 2) Mateos MV, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (6): 518-28. (B1)
- 3) 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. (B1)
- 4) Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371 (10): 906-17. (B1)
- 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. (B4)
- 6) Maruyama D, et al. Randomised phase II study to optimise melphalan, prednisolone, and bortezomib in untreated multiple myeloma (JCOG1105). *Br J Haematol* 2021; 192: 531-541. (B3)
- 7) Facon T, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024; 391 (17): 1597-1609. (B1)
- 8) Usmani SZ, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025; 31(4): 1195-1202. (B3)

CQ2 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 (ISA-BLd, DLd, D-MPB), 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, PS および併存疾患などを考慮して治療法を選択し, 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, 病勢 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, さまざま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, 治療による血液学の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, 治療中断につな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 (MEL, PSL, BOR) 群に比べて D-MPB (DARA, MEL, PSL, BOR) 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 (LEN, 低用量 DEX) 群に比べて DLd (DARA, LEN, 低用量 DEX) 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, DLd 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 DLd 群において Grade 3/4 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⁾。IMROZ 試験においては, 追跡期間中央値 59.7ヶ月後, ISA-BLd 群は BLd 群と比較して, frail 患者において, PFS を有意に改善し (HR = 0.518; 95% CI: 0.294-0.912; P=0.0227), 有意に高い MRD 陰性達成率と CR 達成率を示した (OR=3.459; 95% CI: 1.495-8.006; P=0.0030)。また治療による有害事象の発現率は, frail の状態に関わらず, 両群間で同様であった⁷⁾。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 コース + 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⁸⁾。また, ISA-BLd の BOR と DEX を減量した REST 試験が報告された⁹⁾。70 歳以上の患者 51 名が登録され, 年齢中央値は 77 歳, PS \geq 2 が 16%, frail 患者が 45% であり, IMROZ 試験と比べて frail 患者の割合が多かった。追跡期間中央値 27.0 カ月で, MRD 陰性の CR は 37% の患者で観察され, 有害事象は IMROZ 試験と比べて増加していなかった。

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を示されているため, 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¹⁰⁾。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 (13): 2068-74. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (B1)
- 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): 785-98. (B1)
- 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. (B1)
- 7) Manier S, et al. Isatuximab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients: a frailty subgroup analysis of the IMROZ trial. *Haematologica*. 2025; 110 (9): 2139-50. (B1)
- 8) 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. (B1)

- 9) Askeland FB, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and limited dexamethasone in patients with transplant-ineligible multiple myeloma (REST): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2025; 12: e120–27. (B4)
- 10) 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. (コンセンサスレポート)

パブリックコメント用

CQ3 移植適応のない多発性骨髄腫に対する継続療法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-1

ISA-BLd 療法 4 コース後の ISA-Ld 継続療法, D-BLd 療法 8 コース後の DLd 継続療法, D-MPB 療法 9 コース後のダラツムマブ単剤継続療法および DLd 継続療法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することが推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2A

ダラツムマブを含まない Ld 継続およびレナリドミド維持療法は PFS を延長させるが, OS 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 年間のイキサゾミブ維持療法は PFS を延長させるが, OS の延長は得られておらず, 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 ISA-BLd 療法 (ISA, BOR, LEN, 低用量 DEX) 4 コース後の ISA-Ld 継続療法および D-BLd (DARA, BOR, LEN, 低用量 DEX) 療法 8 コース後の DLd 継続療法はどちらも BLd 療法後の Ld 継続療法と比べて PFS の延長および MRD 陰性率の上昇が示されている^{1,2)}。D-MPB 療法 (DARA, MEL, PSL, BOR) 9 コース後のダラツムマブ (DARA) 単剤継続療法は, MPB 療法 (MEL, PSL, BOR) 9 コースと比べて PFS, 特に OS の延長効果が示されている³⁾。また, DLd 継続療法 (DARA, LEN, 低用量 DEX) は Ld 継続療法 (LEN, 低用量 DEX) と比べて同様の結果が示されている⁴⁾。よって, 両療法とも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 カ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)⁵⁾。また, レナリドミド (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)⁶⁾。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)⁷⁾。よって, 18 コース以上の Ld の継続投与および LEN 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イキサゾミブ（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⁸⁾。PFSはIXA群で17.4カ月、プラセボ群で9.4カ月となり、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⁹⁾。

参考文献

- 1) Facon T, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024; 391(17):1597-1609. (B1)
- 2) Usmani SZ, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025; 31(4): 1195-1202. (B3)
- 3) 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. (B1)
- 4) 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. (B1)
- 5) 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. (B1)
- 6) Palumbo A, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366 (19) : 1759-69. (B1)
- 7) 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. (B1)
- 8) 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. (B1)
- 9) Dimopoulos MA, et al. (Final OS analysis from the TOURMALINE-MM3 and -MM4 RCTs of ixazomib maintenance in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2026; 16:15. (B1)

(3) 未治療の MGUS・くすぶり型骨髄腫

CQ1 MGUS やくすぶり型骨髄腫 (SMM) に対してどのようなモニタリングが勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

MGUS では最初の 1~2 年は 4~6 カ月ごとに M 蛋白量を測定し、その後は 6 カ月~2 年ごとのフォローを行う。

推奨グレード：カテゴリ-1

SMM から MM への進展リスクの評価には、血清 M 蛋白濃度 2 g/dL 以上、血清遊離軽鎖比 20 以上、骨髄中形質細胞比率 20%以上の 3 因子モデルあるいはこれらに染色体異常を加えた 4 因子モデルによる IMWG「20-2-20 モデル」が推奨される。低リスク群では 6 カ月ごと、中間リスク群では 3~6 カ月ごとにフォローを行う。高リスク群では 3 カ月ごとにフォローを行うか治療介入を考慮する。

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 (sFLC) 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 カ月ごとに M 蛋白量を測定する。その後は 6 カ月~2 年ごとのフォローを行う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 ≥ 3 g/dL、骨髄中形質細胞割合 10%以上、60%未満、CRAB 症状やバイオマーカーである SLiM で規定される骨髄腫診断事象を認めないものと定義される⁴⁾。MM 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⁾。診察や臨床検査のモニタリングは診断後 6~12 カ月間は 2~3 カ月ごとに行い、安定していれば 2 年目は 4~6 カ月ごとに、その後は 6~12 カ月ごとに行う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⁾。一方、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に応じた配慮が必要である。

国際骨髄腫作業グループ (IMWG) から 1,996 例の SMM 患者を対象に進行予測に有用な予後因子と予測モデルが提唱された⁸⁾。フォローアップ期間中央値 3 年で 815 例 (41%) の患者が骨髄腫あるいは関連疾患に進行した。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 年以内の進行リスク因子として、①血清 M 蛋白濃度 2 g/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 因子が抽出された (20-2-20 モデル)。多発性骨髄腫への 2 年進行率は、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, del 13q/monosomy 13 のいずれか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 年進行率は、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 年進行率は、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、有用な進行予測モデルと考えられる⁸⁾。低リスク群は 6 カ月ごと、中間リスク群は 3~6 カ月ごとにモニタリングする。高リスク群では 3 カ月ごとにモニタリングあるいはダラツムマブ単剤 3 年間の治療介入 (CQ2 参照) が考慮される⁹⁾。

参考文献

- 1) Kyle RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006; 354(13): 1362-69. (C3)
- 2) Kyle RA, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018; 378(3): 241-9. (C2)
- 3) 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)
- 4) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12): e538-48. (コンセンサスレポート)
- 5) Kyle RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007; 356(25): 2582-90. (C2)
- 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. (C2)
- 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. (コンセンサスレポート)

- 8) Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020; 10(10): 102. (C2)
- 9) Dimopoulos MA, et al. EHA-EMN evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025; 22(9): 680-700. (コンセンサスレポート)

パブリックコメント用

CQ2 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：カテゴリー 1

ダラツムマブ単剤療法は、無治療経過観察と比較して高リスクくすぶり型骨髄腫患者における症候性骨髄腫への進展または死亡リスクを有意に抑制することが示されており推奨される。一方で経過観察群であっても進展しない症例が約 4 割存在することから、本治療が有益となる対象症例は慎重に判断すべきであり、Mayo 2018 リスク分類の高リスク例などに限られるべきである。さらに本治療開始時には、患者・家族に骨髄腫に進展した際の治療選択肢を含めた十分なインフォームドコンセントが必要である。

解説

これまでのくすぶり型骨髄腫 (SMM) に対する標準治療は症候性多発性骨髄腫 (MM) への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、早期治療介入の検証が行われている。

1 つ以上の高リスク因子 (血清 M 蛋白 3 g/dL 以上, IgA 型 M 蛋白, M 蛋白以外の 2 つの免疫グロブリン値の低下, 血清遊離 M 蛋白型軽鎖比 8 以上 100 未満, 骨髄単クローン性形質細胞 50% を超え 60% 未満) を有する SMM 患者に対し、皮下ダラツムマブ

(DARA) 単剤療法を行う群と無治療経過観察を行う群とのランダム化第 III 相試験が実施された (AQUILA 試験)¹⁾。DARA 投与は 39 サイクル, 36 カ月間, 病勢進行が確認されるまでの、いずれか早い時点まで継続された。主要評価項目は無増悪生存期間で、MM への進展または全死因死亡までの期間とされた。771 例のうち基準を満たした 194 例が DARA 群, 196 例が経過観察群に割り付けられた。観察期間中央値 65.2 カ月の時点で、病勢進行または死亡のリスクは DARA 群の方が経過観察群よりも 51% 低値であった (HR 0.49, 95%CI 0.36-0.67, $P < 0.001$)。5 年無増悪生存率は DARA 群 63.1%, 経過観察群 40.8% であった。サブグループ解析では、Mayo 2018 リスク分類による差が顕著で、血清 M 蛋白 > 2 g/dL, 血清遊離軽鎖比 > 20 , 骨髄単クローン性形質細胞 $> 20\%$ の 3 項目のうち、0 項目の Low リスク群 (HR 0.59, 95%CI 0.24-1.45), 1 項目の Intermediate リスク群 (HR 0.70, 95%CI 0.43-1.14) に対し、2-3 項目の High リスク群 (HR 0.36, 95%CI 0.23-0.58) において、より著明な有意差が認められた^{1,2)}。DARA 群の全奏効割合は 63.4% (sCR 2.6%, CR 6.2%, VGPR 21.1%, PR 33.5%) であった。死亡例は DARA 群では 15 例 (7.7%), 経過観察群では 26 例 (13.3%) で、5 年全生存率は DARA 群 93.0%, 経過観察群 86.9% であった (HR 0.52, 95% CI 0.27-0.98)。最も高頻度の grade 3 または 4 の有害事象は高血圧であり、DARA 群の 5.7%, 経過観察群の 4.6% に認められた。DARA 群の 5.7% は有害事象により投与中止に至ったが、新たな安全性の懸念は認められなかった。本臨床試験では、皮下 DARA 単剤療法は無治療経過観察と比較し、高リスク SMM 患者における MM への進展または死亡のリスクを有意に抑制することが示されたことから、本邦において高リスク SMM に対して本治療が承認された。一方で経過観察群であっても 40.8% が 5 年間無増悪生存のままであった。また、CR 以上の奏効割合は 8.8% と低く、全

生存期間における有用性については不明である。したがって、本治療が有益となる対象症例は慎重に判断すべきであり、Mayo 2018 リスク分類の高リスク例などに限られるべきである。さらに本治療開始時には、患者・家族に多発性骨髄腫に進展した際の治療選択肢を含めた十分なインフォームドコンセントが必要である。

高リスク SMM に対する Ld 療法と経過観察を比較するランダム化比較試験 (QuiRedex 試験) では、観察期間中央値 12.5 年の時点で、TTP は Ld 群 9.5 年、経過観察群 2.1 年 (HR 0.28, 95%CI 0.18-0.44, $P < 0.001$) , OS は Ld 群未到達、経過観察群 8.5 年 (HR 0.57, 95%CI 0.34-0.95, $P < 0.032$) であり、Ld 療法のベネフィットが示されたが SMM の診断基準が異なっていることに注意が必要である³⁾。2014 年に再定義された SMM の中～高リスク患者に対する LEN 単剤と経過観察を比較するランダム化比較試験が行われ、LEN による早期治療介入が有効であることが示されている⁴⁾。そのほか、高リスク SMM 患者を対象に KLd 療法 (CFZ, LEN, 低用量 DEX) による非ランダム化第 II 相比較試験では、MRD 陰性 CR 割合が 70.4%、MM への 8 年 free from progression to MM が 91.2% であり、MM への進展を著明に遅延させる可能性が示唆されている⁵⁾。

参考文献

- 1) Dimopoulos MA, et al. Daratumumab or active monitoring for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2025; 392(18): 1777-88. (B1)
- 2) Lakshman A, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J.* 2018; 8(6): 59. (C2)
- 3) Mateos MV, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study. *Br J Haematol.* 2018; 182(4): 495-503. (B1)
- 4) Lonial S, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11): 1126-37. (B1)
- 5) 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. (B4)

(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（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

最近の 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）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 がある。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，日本の日常臨床では 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。IMWG の規準では 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^{6,7)}，自家移植片⁸⁾における MRD 評価も，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⁷⁾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量の細胞数（IMWG 規準では 5,000,000 個以上の細胞）を解析することが重要である⁵⁾。また，従来免疫固定法等による治療効果判定と MRD 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 規準では CR 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 CR 達成後に MRD 測定を行うことを推奨する。

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 CT⁹⁾，FDG-PET/CT¹⁰⁾，全身 MRI（whole-body MRI：WB-MRI）^{9,11)}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⁹⁾、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られている⁹⁾。ただし、FDG-PET/CT は腫瘍細胞の hexokinase-2 の発現が低い場合偽陰性となることが報告されており¹²⁾、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得るだけでなく、NGS、MFC では検出できないMRDを検出できる可能性がある¹³⁾が、日常臨床で検査を実施できる施設がないため、今回の推奨からは除外した。

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. (C3)
- 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. (C3)
- 3) Oliva S, et al. Prospective evaluation of minimal residual disease in the phase II FORTE trial: a head-to-head comparison between multiparameter flow cytometry and next-generation sequencing. *EClinicalMedicine* 2023; 60; 102016. (C1)
- 4) Yoroidaka T, et al. Prognostic value of minimal residual disease detected by EuroFlow next-generation flow cytometry and next-generation sequencing in patients with multiple myeloma achieving complete response and receiving lenalidomide maintenance after autotransplant: a prospective comparison study. *Haematologica* 2025; 110(9); 2160-70. (C1)
- 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-e46. (D)
- 6) Lasa M, et al. Ultrasensitive detection of circulating multiple myeloma cells by next-generation flow after immunomagnetic enrichment. *Blood* 2025; 146(8); 964-70. (C1)
- 7) 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. (C2)
- 8) 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. (C1)
- 9) Hillengass J, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019; 20(6); e302-e12. (D)
- 10) 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. (C1)

- 11) Messiou C, et al. Whole body MRI by MY-RADS for imaging response assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2025; 15(1); 122. (C1)
- 12) 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. (C2)
- 13) Derman BA, et al. Clinical applications of mass spectrometry in multiple myeloma. *Blood Adv* 2025. (D)

パブリックコメント用

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-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，PFS，OS 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 OS，PFS のサロゲートマーカーであることがメタアナリシスで報告されている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^{2,3)}。

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^{4,5)}。

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⁶⁾。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⁷⁾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，IMWG の規準では，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⁸⁾。

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. (B4)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 4) Zamagni E, et al. Impact of minimal residual disease standardised assessment by FDG-PET/CT in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma enrolled in the imaging sub-study of the FORTE trial. *EClinicalMedicine* 2023; 60; 102017. (C1)
- 5) Messiou C, et al. Whole body MRI by MY-RADS for imaging response assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2025; 15(1); 122. (C1)
- 6) Paiva B, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in

Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2020; 38(8); 784-92. (C1)

- 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. (B4)
- 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-e46. (D)

パブリックコメント用

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アナリシス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限定的である。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³⁻⁵⁾が報告されているが、今だに少数の報告であることに留意すべきである。また、MRD 陽性を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⁶⁾、とくに 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^{7,8)}。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方視的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. (C2)
- 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-E6. (C2)
- 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* 2021; JCO2101935. (C1)
- 4) Rosinol L, et al. Lenalidomide and dexamethasone maintenance with or without ixazomib, tailored by residual disease status in myeloma. *Blood* 2023; 142(18); 1518-28. (B1)
- 5) Terpos E, et al. Sustained bone marrow and imaging MRD negativity for 3 years drives discontinuation of maintenance post-ASCT in myeloma. *Blood* 2025; 145(20); 2353-60. (C2)
- 6) 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. (C1)
- 7) Rodriguez-Otero P, et al. Predicting long-term disease control in transplant-ineligible

patients with multiple myeloma: impact of an MGUS-like signature. *Blood Cancer J* 2019; 9(4); 36. (C2)

- 8) 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-e32. (C2)

パブリックコメント用

(5) 再発・難治性骨髄腫

CQ1 再発・難治性多発性骨髄腫に対する2回目の自家移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

再発・難治性骨髄腫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。

解説

従来、自家造血幹細胞移植後の再発・増悪に対する救済治療として、再寛解導入後の自家造血幹細胞移植は、適切な患者選択のもとで無増悪生存期間（PFS）を延長しうる有力な治療選択肢のひとつとされてきた。これを支持したランダム化試験として、NCRI Myeloma X Relapse 試験が挙げられる。本試験では、BAD療法（BOR, DXR, DEX）により再寛解導入後、十分な自家造血幹細胞を確保できた174例を対象に、自家移植群と経口シクロホスファミド（CPA）療法群にランダム化した。その結果、PFS中央値は19カ月 vs. 11カ月（ $p < 0.0001$ ）、全生存期間（OS）中央値は67カ月 vs. 52カ月（ $p = 0.022$ ）であり、いずれも自家移植群が有意に良好であった¹⁾。また、他の後方視的解析でも、初回移植から2回目移植までの期間が18~36カ月以上であること、および染色体高リスク群でないことが、PFSおよびOS延長に寄与する因子として報告されている²⁻⁴⁾。一方で、GMMG ReLApSE試験で、初回~3回目の再発骨髄腫患者を救済療法開始前にランダム化し、3コースのLd療法（LEN, 低用量DEX）後に自家移植+レナリドミド（LEN）維持療法を行う群と、Ld療法を増悪まで継続する群とを比較した結果、主要評価項目であるPFS中央値は20.7カ月 vs. 18.8カ月（ $p = 0.34$ ）、OS中央値は67.1カ月 vs. 62.7カ月（ $p = 0.44$ ）と、いずれも有意差を認めなかった。ただし、自家移植群の29%は疾患増悪や副作用により移植に至らず、非移植群でも35%が後治療として自家移植を受けていたことから、試験結果の解釈には注意が必要である⁵⁾。近年、再発・難治性骨髄腫の治療は急速に進歩・多様化しており、2回目の自家造血幹細胞移植の適応については、年齢・期待余命・併存症などの患者背景や、他治療法との比較検討を踏まえ、症例ごとに慎重に判断する必要がある。

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 randomised open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (7) : e340-51. (B1)
- 2) Michaelis LC, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19 (5) : 760-6. (C2)
- 3) 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.
(C2)

- 4) 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. (C2)
- 5) Baertsch MA, et al. Salvage autologous transplant in relapsed multiple myeloma: long-term follow-up of the phase 3 GMMG ReLApsE trial. Blood. 2025; 145(16):1780-7.(B1)

パブリックコメント用

CQ2 再発・難治性骨髄腫に対する同種造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー3

同種造血幹細胞移植は若年者で PFS 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。

同種移植の意義については、自家移植後再発 169 例を対象とし、移植ドナーの有無で予後を比較した研究がある。同研究においてドナーを有する 79 例中 72 例に骨髄非破壊的同種移植が実施された結果、7 年 PFS はドナー群 18% vs. 非ドナー群 0% ($p < 0.0001$)、7 年 OS は 31% vs. 9% ($p < 0.0001$) と、同種移植群で成績が良好であった。ただし、同種移植群の 5 年非再発死亡率 (NRM) は 27% と比較的高率であり、この点には留意が必要である¹⁾。また、自家移植後再発例を対象とした骨髄非破壊的同種移植の第 II 相試験では、HLA 適合群での 1 年後 NRM が 10% であったのに対し、非適合群では 53% と有意に高く ($p = 0.001$)、HLA 適合度が転帰に大きく影響していた²⁾。さらに、自家移植後再発例に対する 2 回目自家移植群 (137 例) と同種移植群 (152 例) の後方視的比較では、3 年 PFS は 12% vs. 6% ($p = 0.038$)、3 年 OS は 46% vs. 20% ($p < 0.001$)、3 年 NRM は 4% vs. 14% ($p = 0.038$) と、同種移植群で予後が不良であった³⁾。日本国内での解析では、再寛解導入後の治療効果、PS、初回移植から 2 回目移植までの期間をリスク因子として OS を比較した結果、中リスク群では自家移植群の方が OS が良好であったが、低リスク群・高リスク群では有意差を認めなかった⁴⁾。これらの結果から、骨髄非破壊的同種移植は、若年かつ救済療法に感受性のある早期再発例に選択すれば PFS 延長をもたらす可能性があるものの、NRM が高く、生存期間の延長効果は明確ではないと考えられる。近年、移植後シクロホスファミド+シクロスポロン (PT-Cy) を用いた GVHD 予防の有効性を検討した後方視的解析において、GVHD の発生率は許容範囲内であり、2 年後の OS、PFS、GVHD、再発・死亡のない生存期間 (GRFS)、NRM はそれぞれ、51%、26%、24%、19% で、ドナータイプ間に有意差は認められなかったことが報告されている。また、多変量解析では、HLA 半合致移植ドナーに比べ、HLA 一致血縁ドナーの使用が有意に良好な OS (HR 0.6 [0.38-0.95])、HLA 一致非血縁ドナーの使用が高い GRFS (HR 0.63 [0.42-0.97]) に関連することも示されている⁵⁾。PT-Cy を用いた同種移植の有用性についてはさらなるエビデンスの集積が待たれる。

参考文献

- 1) 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. (C2)

- 2) 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. (C2)
- 3) 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. (C2)
- 4) 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. (C2)
- 5) Sahebi F, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Multiple Myeloma Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: First Comparison by Donor Type. A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):999.e1-.e10. (C2)

CQ3 レナリドミド，CD38 抗体の一方あるいは両者に抵抗性の再発・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1B

レナリドミド抵抗性で CD38 抗体の感受性が期待される場合に DARA-Pd, DARA-Kd, ISA-Pd, ISA-Kd が推奨される。BELA-Pd, BELA-Bd も考慮される。CD38 抗体抵抗性でレナリドミド感受性が期待される場合に KLd, ELO-Ld, ILd が考慮される。レナリドミドおよび抗 CD38 抗体の双方に抵抗性の場合は BELA-Pd, ELO-Pd が考慮される。

解説

DARA-Pd (ダラツムマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン) は Pd に比べ無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長し (中央値 12.4 か月 vs 6.9 か月, HR 0.63, $p=0.0018$) , 全奏効割合 (ORR 69% vs 46%) や深い奏効の割合 (CR 以上 25% vs 4%, VGPR 以上 51% vs 20%) も改善し, 10^{-5} 感度での MRD 陰性割合も高かった (9% vs 2%)¹⁾。レナリドミド抵抗性患者においても Dara-Pd は PFS を有意に改善し (中央値 9.9 か月 vs 6.5 か月, HR 0.66) , 年齢や ISS 病期, 細胞遺伝学的リスク, 前治療ライン数, プロテアソーム阻害薬 (PI) 曝露の有無など多くのサブグループで一貫した優位性が示された。Dara-Kd (ダラツムマブ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン) は Kd に対し PFS 中央値が未到達で対照群は 11.1 か月 (HR 0.474) と有意に優れ, レナリドミド抵抗性を含む多くのサブグループ (年齢, ISS, 細胞遺伝学的高リスク, 前治療ライン数, PI 曝露など) で一貫した優位性が示された²⁾。ISA-Pd (イサツキシマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン) は Pd に比べ PFS 中央値を有意に延長 (11.5 か月 vs 6.5 か月, HR 0.596, $p=0.001$) し, レナリドミド抵抗性や PI 抵抗性, 高リスク染色体異常, 高齢者, 腎機能障害例など多くのサブグループで PFS 改善が示された³⁾。一方でグレード 3 以上の有害事象発現割合は高く (87%) , 好中球減少が顕著であった。輸注関連反応は高頻度 (約 38–46%) ながら多くは初回投与時にみられる可逆的で軽度の反応であった。呼吸器感染症や肺炎はやや増加したが治療関連死亡は稀であった。Isa-Kd (イサツキシマブ+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン) は Kd に比べ PFS を有意に改善 (HR 0.53) し, 中央値 PFS は未到達で対照群は約 19.2 か月, サブグループ解析でも一貫した有利性が示された。有害事象として心血管関連有害事象や二次性悪性腫瘍の増加は認められなかった⁴⁾

。KLd (カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン) は第 III 相 ASPIRE 試験で Ld に比べ PFS 中央値を 26.3 か月 vs 17.6 か月 (HR 0.69) と延長し, 24 か月 OS 率や ORR (87.1% vs 66.7%) , CR 以上の割合 (31.8% vs 9.3%) も有意に改善した⁵⁾。ELO-Ld (エロツズマブ+レナリドミド+デキサメタゾン) は ELOQUENT-2 試験で Ld に比べ PFS 中央値を 19.4 か月 vs 14.9 か月に延長 (HR 0.70) し, 1 年および 2 年の PFS 率の改善や追跡調査での OS 延長が示され, ORR や深い奏効割合も向上した⁶⁾。安全性はリンパ球減少・好中球減少・疲労・肺炎のグレード 3–4 や輸注関連反応が問題となる。全経口三剤併用の ILd (イキサゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン) は Ld に比べ PFS 中央値を

20.6 か月 vs 14.7 か月 (HR 0.74) と有意に延長し、ORR や VGPR 以上の割合も改善した⁷⁾。高リスク細胞遺伝学的異常例でも有効性が示されたが、長期追跡では OS 差は認められなかった。KLd, ELO-Ld, ILd の主要エビデンスは抗 CD38 抗体導入前のデータを含むため、現代の治療アルゴリズムや患者背景を考慮する必要がある。BELA-Pd (ベランタマブマホドチン+ポマリドミド+デキサメタゾン) は PBd (ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン) に比べ 12 か月無増悪生存率で 71%対 51% (HR 0.52, P<0.001) と PFS を有意に延長し、奏効割合や CR 割合も高く (ORR 77% vs 72%, CR 40% vs 16%), レナリドミド抵抗性の再発・難治例に対する有力な選択肢である⁸⁾。サブグループ解析では年齢、性別、ISS、細胞遺伝学的リスク、前治療ライン数、ボルテゾミブ抵抗性など多くのサブグループで BELA-Pd が優位であった。抗 CD38 抗体抵抗性やトリプルクラス (抗 CD38 抗体, 免疫調節薬, PI) 曝露群でも PFS 改善の傾向が見られた。安全性では BELA-Pd 群のグレード 3 以上有害事象発現割合が 94%と高く、特徴的な眼毒性が 89%に発現し、そのうち 43%がグレード 3-4 であった。多くは Bela の用量調整で可逆的に管理可能で治療中止割合は 9%にとどまった。感染症は BELA-Pd 群でより多かった (全体 82%、グレード 3 以上 49%)。感染対策と厳重なモニタリング、眼科との連携が必須である。BELA-Bd (ベランタマブマホドチン+ボルテゾミブ+デキサメタゾン) に関しては、BELA-Bd が DARA-Bd (ダラツムマブ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン) に比べ PFS を大幅に延長し (中央値 36.6 か月 vs 13.4 か月, HR 0.41, p<0.001), ORR や CR 以上の割合, MRD 陰性割合も高かった (ORR 83% vs 71%, CR 以上 35% vs 17%, CR かつ MRD 陰性 25% vs 10%)⁹⁾。グレード≥3 の有害事象, 眼毒性, 血小板減少, 肺炎の発現頻度が高く, 眼科的モニタリングと適切な用量管理が重要である。本試験は抗 BCMA 療法既治療例を除外し, また抗 CD38 抗体治療歴のある症例は少数であり, 初発で 4 剤 (抗 CD38 抗体, 免疫調節薬, PI, ステロイド) 併用療法が標準治療の 1 つとなった現在の治療環境を十分に反映していない点で, 臨床応用時の解釈には注意を要する。ELO-Pd (エロツズマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン) は, レナリドミドおよび PI 抵抗性の再発・難治性例に対し Pd に比べ PFS 中央値を 10.3 か月 vs 4.7 か月 (HR 0.54, P=0.008) に有意に延長し, 奏効割合も 53% vs 26%と改善した¹⁰⁾。重篤な有害事象の発現頻度は両群で大差なく (57% vs 60%), 主な有害事象は好中球減少や貧血であった。ELOQUENT-3 は Elo-Pd を評価した Phase 2 試験であり, 抗 CD38 抗体が標準治療として確立する以前に実施されたため, 現在の治療アルゴリズムとは異なる点に留意が必要である。Asian myeloma network の第 III 相試験では PCd (ポマリドミド+シクロホスファミド+デキサメタゾン) は Pd に比べ PFS, ORR, DOR (奏効持続期間) で有意に優れていた¹¹⁾。毒性は主に血液毒性和感染で, G-CSF や抗菌薬使用・デキサメタゾン減量により管理可能と考えられる。

Cilta-cel (本邦未承認) に関しては免疫調節薬とプロテアソーム阻害剤を含む前治療 1~3 レジメンの患者を対象とし, 対照群 (DARA-Pd または PBd) と比較した第 III 相試験 (CARTITUDE-4) が行われた (DARA 抵抗性の症例は 22%, トリプルクラス治療後の症例は 26%)¹²⁾。Cilta-cel 群は対照群と比較して病勢進行または死亡のリスクが有意に低く (HR : 0.26, P<0.001), PFS 中央値は未達 vs. 11.8 か月であった (観察期間中央値 :

15.9 カ月における解析)。なお、12 カ月時点における PFS は 75.9% vs. 48.6%であった。全奏効割合 (ORR 85% vs 67%) や深い奏効の割合 (CR 以上 73% vs 22%, 10^{-5} 感度での MRD 陰性割合 61% vs 16%) も高かった。

Tec-DARA (テクリスタマブ+ダラツムマブ) (本邦未承認) は、前治療が 1~3 レジメンの患者 (前治療 1 レジメンではレナリドミド抵抗性が必須) を対象とした第 III 相試験において、対照群 (DARA-Pd または DARA-Bd) と比較して無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長し (36 カ月時点での PFS 83.4% vs 29.7%, HR 0.17, $p < 0.001$)、全奏効割合 (ORR 89% vs 75%) や深い奏効の割合 (CR 以上 82% vs 32%, 10^{-5} 感度での MRD 陰性割合 58% vs 17%) も高かった¹³⁾。本試験の Tec-Dara 群では 4.6%において感染症による死亡が報告されており、BCMA 標的三重特異性抗体治療における感染症マネジメントの重要性が示唆される。国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 免疫療法委員会は、二重特異性抗体治療中の患者に対して、血清 IgG 値が 400 mg/dL 未満の場合に予防的免疫グロブリン補充療法を行うことを推奨している¹⁴⁾。なおこの際に指標とする IgG 値については、IgG 型骨髄腫である場合、クローナルな IgG を除いた正常 IgG 値で評価することが望ましい。

参考文献

- 1) 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 Jun;22(6):801-812. (B1)
- 2) Dimopoulos MA, 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: 186–97. (B1)
- 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: 2096–107. (B1)
- 4) Moreau P, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2361–71. (B1)
- 5) Stewart AK, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;372(2):142-52. (B1)
- 6) Lonial S. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621–631. (B1)
- 7) Moreau P, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634. (B1)

- 8) Dimopoulos MA, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 20;391(5):408-421. (B1)
- 9) Hungria V, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(5):393-407. (B1)
- 10) Dimopoulos MA, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811–1822. (B1)
- 11) Kim JS, et al. Randomized Phase 3 study of pomalidomide cyclophosphamide dexamethasone versus pomalidomide dexamethasone in relapse or refractory myeloma: an Asian Myeloma Network study (AMN003). *Blood Cancer J.* 2025;15(1):155. (B1)
- 12) San-Miguel J, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 389(4); 335–47. (B1)
- 13) Costa LJ, et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2514663. Epub ahead of print. PMID: 41363801. (B1)
- 14) Rodriguez-Otero P, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2024; 25(5); e205–e16. (D)

CQ4 トリプルクラス治療後・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

<p>推奨グレード：カテゴリ－1</p> <p>BCMA 標的 CAR-T 細胞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。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ－2A</p> <p>BCMA 標的 二重特異性抗体および GPRC5D 標的 二重特異性抗体は高い効果が示されており推奨される。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ－2A</p> <p>BCMA を標的とした抗体薬物複合体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。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ－2A</p> <p>ポマリドミド，カルフィルゾミブを含む併用療法は上記の治療の対象とならない症例に対して推奨される。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリ－2B</p> <p>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得る。</p>

解説

トリプルクラス（免疫調節薬，プロテアソーム阻害剤，抗 CD38 モノクローナル抗体製剤）の治療歴がある患者の予後は不良であり，これらのクラスすべてに抵抗性を示すトリプルクラス抵抗性の患者の予後はさらに不良であるとされてきた^{1,2)}。

トリプルクラス治療後・抵抗性症例を対象とした治療として，B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen：BCMA）を標的とした CAR-T 細胞療法，BCMA を標的とした二重特異性抗体，G タンパク質共役型受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D（G protein-coupled receptor, family C, group 5, member D：GPRC5D）を標的とした二重特異性抗体の高い効果が示されている。また，トリプルクラス治療後・抵抗性症例におけるエビデンスには乏しいものの，BCMA を標的とした抗体薬物複合体併用療法の効果が期待される。これら新規治療の対象とならない症例については，ポマリドミド，カルフィルゾミブを含む併用療法が推奨されるほか，患者の状態によっては従来の化学療法も選択肢となり得る。

BCMA を標的とした CAR-T 細胞療法には Ide-cel と Cilta-cel がある。Ide-cel については，トリプルクラスを含む 2～4 レジメンの前治療歴を有する症例を対象として標準治療と比較した第 III 相試験（KarMMa-3）が行われた^{3,4)}。ORR，CR 率は Ide-cel 群，標準治療群においてそれぞれ 71% vs. 42%，44% vs. 5%と Ide-cel 群が優れていた。主要評価項目である PFS の中央値についても 13.8 カ月 vs. 4.4 ヶ月と Ide-cel による有意な延長が認められた。

Cilta-cel は、トリプルクラス抵抗性または3ライン以上の治療歴のある症例を対象とした第II相試験 (CARTITUDE-1) において、ORR 97.9%、sCR率 82.5%と高い奏効率を示した^{5,6)}。観察期間中央値 27.7カ月の時点においてPFS、OSの中央値には到達せず、27カ月PFSは54.9%、OSは70.4%であった。免疫調節薬とプロテアソーム阻害剤を含む1~3レジメンの治療後の症例 (トリプルクラス治療後の症例は26%) を対象とし、標準治療と比較した第III相試験 (CARTITUDE-4)⁷⁾ については、CQ3を参照されたい。

BCMA 標的二重特異性抗体にはエルラナタマブとテクリスタマブがある。エルラナタマブについては、トリプルクラス治療後の症例を対象とした第II相試験 (MagnetisMM-3) の結果が報告されている^{8,9)}。本試験において前治療ライン数は設定されていないが、登録された患者の前治療ライン数の中央値は5 (2-22) と前治療1ラインの症例は含まれていない。ORR 61.0%、CR以上達成率 37.4%と高い奏効率を示し、PFS中央値 17.2カ月、OS中央値 24.6カ月であった。テクリスタマブについては、トリプルクラスを含む前治療3ライン以上の症例を対象とした第II相試験 (MajesTEC-1) の結果が報告されている¹⁰⁾。ORR 63.0%、CR以上達成率 39.4%と高い奏効率を示した。PFS中央値 11.3カ月、OS中央値 18.3カ月であった。COVID-19感染症による死亡が10.9%に認められており¹¹⁾、BCMA 標的二重特異性抗体治療における感染症マネジメントの重要性が示唆される。予防的免疫グロブリン補充療法については、CQ3に記載したので参照されたい。

GPRC5Dを標的とした二重特異性抗体であるトアルクエタマブについては、トリプルクラスの前治療歴のある前治療3ライン以上の症例を対象とした第II相試験 (MonumentAL-1) の結果が報告されている¹²⁾。0.4mg/kgの週1回投与と0.8mg/kgの2週に1回投与の2つの投与方法が検討されており、週1回投与方法によるORR、PFS中央値はそれぞれ74%、7.5カ月 (観察期間中央値: 25.6カ月)、2週に1回投与方法によるORR、PFS中央値はそれぞれ69%、11.2カ月 (観察期間中央値: 19.4カ月) であった。なおトアルクエタマブについては、味覚障害を含む口腔毒性、皮膚障害、爪障害などの特徴的な有害事象があり、これらのマネジメントを適切に行うことが重要である。

骨から独立した髄外病変 (いわゆる「真の」髄外病変) については、トリプルクラスに含まれる治療のみならず、CAR-Tや二重特異性抗体による治療においても治療抵抗性を示す因子であることが知られている。トリプルクラス治療後、かつ骨から独立した髄外病変を有する症例を対象として行われた第II相試験 (RedirecTT-1) では、テクリスタマブとトアルクエタマブの併用療法の効果が検討された。なお本試験にはBCMA 標的 CAR-T治療歴、他標的の二重特異性抗体治療歴のある症例がそれぞれ20%、9%含まれていた。全体として奏効率は79% (95%CI: 69-86)、CR以上の奏効率が54%、PFS中央値は15.4カ月と高い有効性が示されている (本邦未承認)¹³⁾。

BCMAを標的とした抗体薬物複合体 (ベランタマブマホドチン、BELA) とボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法 (BELA-Bd) およびBELAとポマリドミド、デキサメタゾンの併用療法 (BELA-Pd) の詳細については、CQ3を参照されたい。(なお本CQの対象となっているトリプルクラス治療後・抵抗性症例におけるデータは限られているため、本CQにおける推奨グレードはカテゴリ-2Aとした)。

ポマリドミド、カルフィルゾミブを含む併用療法は、上記の治療を検討した第 III 相試験において標準治療として行われているものであり、患者状態等により上記治療の対象とならない症例に対して推奨される。

また、BD (T) -PACE 療法 (BOR, DEX, THAL, CDDP, DXR, CPA, ETP) や DCEP 療法 (DEX, CPA, ETP, CDDP) といった従来の化学療法、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についても、病勢を含む患者状態等により上記した治療の対象とならない症例に対する選択肢となり得る。ただしこれらの治療法に関する報告は第 II 相試験あるいは後方視的解析が多く^{14,15)}、トリプルクラス治療後・抵抗性症例におけるエビデンスは限られている。なお、わが国では BDT-PACE 療法や DCEP 療法に使用される薬剤の一部 (ETP, CDDPエトポシド, シスプラチン) は多発性骨髄腫に保険適用されないため注意が必要である。

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. (C1)
- 2) Mateos MV, et al. LocoMMotion: a study of real-life current standards of care in triple-class exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma - 2-year follow-up (final analysis). *Leukemia* 2024; 38(12); 2554–60. (B4)
- 3) Rodriguez-Otero P, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 388(11); 1002–14. (B1)
- 4) Ailawadhi S, et al. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. *Blood* 2024; 144(23); 2389–401. (B1)
- 5) Berdeja JG, 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. (B4)
- 6) Martin T, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023; 41(6); 1265–74. (B4)
- 7) San-Miguel J, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 389(4); 335–47. (B1)
- 8) Lesokhin AM, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29(9); 2259–67. (B4)
- 9) Tomasson MH, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. *Hemasphere* 2024; 8(7); e136. (B4)
- 10) Moreau P, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*

2022; 387(6); 495–505. (B4)

- 11) van de Donk N, et al. Impact of COVID-19 on outcomes with teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the phase 1/2 MajesTEC-1 study. *Blood Cancer J* 2024; 14(1); 186. (B4)
- 12) Chari A, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24); 2232–44. (B4)
- 13) Kumar S, et al. Dual Targeting of Extramedullary Myeloma with Talquetamab and Teclistamab. *N Engl J Med* 2025; doi: 10.1056/NEJMoa2514752. Epub ahead of print. PMID: 41358582. (B4)
- 14) Griffin PT, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2015; 121(20); 3622–30. (C1)
- 15) 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. (C1)

CQ5 どのような患者に CAR-T 細胞療法，二重特異性抗体，ADC は勧められるか，また，BCMA 標的治療後の再発・難治例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-2B

CAR-T 細胞療法，二重特異性抗体，ADC を前方視的に比較した研究はない。それぞれの適応については，個々の症例における治療歴や全身状態等に応じて検討することが推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

BCMA 標的 CAR-T 後，BCMA 標的 ADC 後の再発・難治例に対して BCMA 標的の二重特異性抗体は一定の効果が示されており選択肢となり得る。

推奨グレード：カテゴリ-2B

BCMA 標的 CAR-T 後の再発・難治例に対して GPRC5D 標的の二重特異性抗体は一定の効果が示されており選択肢となり得る。

解説

トリプルクラス治療後の再発・難治性症例を対象とした治療として，B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen：BCMA）を標的とした CAR-T 細胞療法 [イデカブタゲンビクルユーセル (ide-cel)，シルタカブタゲンオートルユーセル(cilta-cel)]，BCMA を標的とした二重特異性抗体（テクリスタマブ，エルラナタマブ），G タンパク質共役型受容体ファミリーC グループ5 メンバーD（GPRC5D）を標的とした二重特異性抗体（テクリスタマブ）の高い奏効が報告され，本邦でも承認されている（CQ4 参照）。BCMA を標的とした抗体薬物複合体（ADC）については，ベランタマブマホドチン（BELA）と，ボルテゾミブ+デキサメタゾン（BELA-Bd），ポマリドミド+デキサメタゾン（BELA-Pd）との併用療法について，有意に良好な結果が報告され，本邦においても1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者に対して，上記2種類の併用療法が承認された（CQ3 参照）。CAR-T 細胞療法，二重特異性抗体，ADC を前方視的に比較した研究はなく，それぞれの適応については，個々の症例における治療歴や全身状態等に応じて検討することが推奨される。

承認の根拠となった臨床試験では除外されたフレイル症例，腎障害合併症例での各治療の忍容性に関して，大規模な後方視的解析（リアルワールド研究）結果を含め，下記に概説する。米国の Center for International Blood and Marrow Transplant Research registry(CIBMTR)から2025年に報告された Ide-cel を投与した821例の後方視的解析では，77%が KarMMa 試験不適格であったが，ORR73%（CR25%），PFS 中央値8.8カ月（観察期間中央値11.6カ月）と KarMMa 試験と同等の奏効が報告された。安全性については，CRS、ICANS、感染症の発症率はそれぞれ80%（grade3以上：3%），28%（grade3以上：5%），45%であった¹⁾。同様に Cilta-cel においても，255例（55%が CARTITUDE-1 不適格）の後方視的解析において，ORR89%（CR70%），観察期間中央

値 13 か月において PFS 中央値は未到達と良好な成績が報告された。CRS75% (grade3 以上: 5%) , ICANS14% (grade3 以上: 4%) , delayed neurotoxicity (DNT) 10%、感染症 47% であった²⁾。

BCMA を標的とした二重特異性抗体については、IMWG 免疫療法 WG 委員会内施設から、テクリスタマブ投与 210 例についての後方視的解析において、クレアチニンクリアランス 30ml/min 未満の腎障害合併症例においても治療成績は劣らない事が報告された (6 か月 PFS ; 62% vs 52%)。米国 myeloma immunotherapy consortium からは、509 例 (89% が MajesTEC-1 不適格) の大規模の後方視的解析が報告され、PR 以上の奏効 53%

(VGPR 以上 45%) , PFS 中央値 5.8 カ月 (観察期間中央値 10.1 カ月) と MajesTEC-1 試験と同等の奏効と忍容性 (CRS54% (grade3 以上: 1.4%) , ICANS11% (grade3 以上: 2.2%) , 感染症 42%) が示されている³⁾。また、テクリスタマブ投与例の検討において、高齢者(75 歳以上)でも安全に投与可能で同等の奏効が期待できることが報告されている⁴⁾。以上より、CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体は、臨床試験では除外されたフレイル症例、腎障害合併症例にも一定の奏効が期待できるが、各患者の状態に合わせて適切に治療選択がなされるべきである。

BCMA を標的とした治療後再発の際の次治療選択についての報告を以下に述べる。米国の Center for International Blood and Marrow Transplant Research registry(CIBMTR)から 2025 年に報告された Ide-cel を投与した 821 例の後方視的解析では、6 か月以内あるいは 6 か月以上前に先行して BCMA 標的治療 (ほとんどが ADC で二重特異性抗体が投与された症例は 3 例しか含まれていない) が行われた症例の PFS はそれぞれ 4.9 カ月、5.9 カ月と、先行する BCMA 標的治療が行われていない症例の PFS9.7 か月と比較して有意に短かった¹⁾。Cilta-cel 投与例の後方視的解析において、PFS は BCMA 標的の前治療歴 (ADC;16 例, bsAb;8 例, CAR-T ; 6 例, ADC+CAR-T;2 例, ADC+bsAb;1 例) を有する症例で短縮し、6 か月以内に BCMA 標的治療を受けた症例の PFS は 6.2 カ月であった²⁾。トリプルクラス治療後かつ BCMA 標的治療後の症例コホートを対象とした Cilta-cel を用いた前向き第 II 相試験 (CARTITUDE-2) 試験においても、BCMA 標的 ADC 治療後 (13 例) ,BCMA 標的 二重特異性抗体治療後(7 例) の PFS 中央値が、それぞれ 9.5 カ月、5.3 カ月であった事が報告されている⁵⁾。これらの結果は、症例数が少ないことに注意が必要ではあるが、BCMA 標的治療後の再発・難治例については、BCMA 標的 CAR-T 療法の効果が限定的である可能性を示唆している。ただし、治療間隔を十分あけることで奏効が得られるかどうかについては今後の検討が待たれる。

BCMA を標的とした二重特異性抗体テクリスタマブ投与例についての後方視的解析において、BCMA 標的治療後症例の 6 か月時点での PFS は、治療歴無しの 63%に対して、CAR-T(42 例), ADC(27 例), 二重特異性抗体後(6 例)についてそれぞれ 46%, 53%, 17%であった⁶⁾。また、別の報告 [計 509 例のうち 236 例が BCMA 標的治療歴あり (Ide-cel ; 93 例, BELA ; 59 例, Ide-cel+BELA ; 32 例など)] において、テクリスタマブの奏

功率は、BCMA 標的治療歴無しの 58%に対して、9 カ月以内あるいは9 か月以上前に BCMA 標的治療歴有りの患者ではそれぞれ 39%、56%であった³⁾。

BCMA 標的治療後の再発・難治例においては、治療標的が異なることから GPRC5D 標的の二重特異性抗体による効果が期待され、トリプルクラスの前治療歴のある前治療 3 ライン以上の症例を対象とした第 II 相試験 (MonumenTAL-1) において報告されている。BCMA 標的 CAR-T 後の症例(57 例)における奏効率が 74%、PFS 中央値が 13.0 か月、BCMA 標的 二重特異性抗体後の症例(26 例)における奏効率は 58%、PFS 中央値は 3.9 か月であった⁷⁾。Talquetamab に特徴的な有害事象である味覚障害、皮膚障害、爪障害が半数以上の患者で見られたがほとんどは Grade1-2 であった (G3:1-5%, G4:0%)。

以上のようにいくつかの示唆的なデータは存在するものの、BCMA 標的治療後の再発・難治例に対する治療に関しては、現時点では十分なデータがまだ揃っておらず今後の検討が待たれる。また、各製剤にそれぞれ特徴的な有害事象があることから、有効性に加え忍容性、QOL にも配慮した治療選択が必要となる。

参考文献

- 1) Sidana S, et al. Standard-of-care idencabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2025; 146(2); 167–77. (C1)
- 2) Sidana S, et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2025; 145(1); 85–97. (C1)
- 3) Razzo BM, et al. Real-World Experience with Teclistamab for Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma from the U.S. Myeloma Immunotherapy Consortium. *Blood Cancer Discov* 2025. (C1)
- 4) Pasvolsky O, et al. Outcomes of elderly patients with relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) treated with teclistamab: a multicenter study from the U.S. Multiple Myeloma Immunotherapy Consortium. *Blood Cancer J* 2025; 15(1); 92. (C1)
- 5) Cohen AD, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 2023; 141(3); 219–30.(B4)
- 6) Tan CR, et al. Real-world evaluation of teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): an International Myeloma Working Group Study. *Blood Cancer J* 2025; 15(1); 53.(C1)
- 7) Chari A, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol* 2025; 12(4); e269–e81. (B4)

(6) 多発性骨髄腫における溶骨病変・合併症の治療

CQ1 多発性骨髄腫の骨関連事象の予防には骨吸収抑制薬は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ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 カ月 (範囲: 8.9-28.5 カ月), ZOL 群 17.6 カ月 (範囲: 9.4-28.1 カ月) 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 grade2 までであった³⁾。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の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⁴⁾。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⁴⁾、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。

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。ただし本邦では、デノスマブと ZOL の保険適用は骨病変を

有する多発性骨髄腫とされている。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; 376:1989-1999. (A1)
- 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: 401-419. (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):370-381. (B3)
- 4) 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):725-736.(B1)

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製剤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。また医師、歯科医師、薬剤師による患者情報の共有と連携（医歯薬連携）が、顎骨壊死予防に重要である。

解説

顎骨壊死に関しては、ビスホスホネート製剤によるものは bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)、デノスマブによるものは denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ)、この両者を合わせて antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) と呼ばれていたが、新たにベバシズマブ (bevacizumab) やスニチニブ (sunitinib) を含む血管新生阻害薬等による顎骨壊死が報告され、薬剤関連顎骨壊死 (medication related ONJ: MRONJ) と名称が変更された¹⁾。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、①ビスホスホネートおよびデノスマブによる治療歴がある、②8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、あるいは口腔外から骨を触知出来る瘻孔を8週間以上認める、③原則として、顎骨への放射線照射歴がない、また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移ではないことが確認できる、これらの3項目を満たした場合に MRONJ と診断する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 ONJ の発症率は同等であった²⁾。

口腔内予防処置が MRONJ 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 MRONJ の発症を有意に減少させたと報告している (ONJ 発症率: 口腔内予防処置あり vs なし, 6.7% vs 26.3%)³⁾。3,491 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 ONJ 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 MRONJ 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 MRONJ 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⁾

デノスマブや ZOL の投与開始前に、必要な侵襲的歯科治療を終えていることは MRONJ の発症予防に効果的である⁵⁾。がん患者にベバシズマブと ZOL を併用した症例において、予防的歯科治療を行った結果、MRONJ の発症率は有意に減少したとの報告もある⁶⁾。骨吸収抑制剤の投与開始前の歯科治療では、顎骨の感染性疾患は可能な限り取り除いておくことが重要で、抜歯をはじめとする侵襲的歯科治療は、可能な限り骨吸収抑制剤の投与開始前に終えておくことが望ましい¹⁾。

また骨病変に対する治療を継続しながら、MRONJを予防するためには、医師、歯科医師、薬剤師の連携（医歯薬連携）が極めて重要である¹⁾。医歯薬連携のためには、医師は歯科医師の、歯科医師は医師の役割や治療の重要性を十分理解する必要があり、薬剤師は、医師、歯科医師および患者を繋ぐ重要な役割を担っている。各職種間での患者情報の共有がMRONJの発症予防には必要不可欠である。

参考文献

- 1) 岸本裕充, 他. 薬剤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 2023. (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):370-381. (A2)
- 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. (C2)
- 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):246-254. (C2)
- 5) Vandone AM, Donadio M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 23: 193-200, 2012. (C2)
- 6) Troeltzsch M, Cagna D, et al: Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 44: 1945-1951, 2016. (C2)

CQ3 免疫調節薬を投与中の多発性骨髄腫における静脈血栓塞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

免疫調節薬を含む化学療法では、低用量アスピリン（81～100 mg/日）の予防内服が静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）の発症の予防に推奨される。VTE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）、レナリドミド（LEN）、ポマリドミド（POM）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、深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: 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、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カ月間における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。

また多発性骨髄腫では、血小板減少を認めるため、血小板減少時の血栓予防薬の投与は注意が必要である。2022年のポジションペーパーでは、血小板数<2万/ μ Lでは、血栓予防は出血リスクが高いために絶対的禁忌であり、血小板2～5万/ μ Lでは、相対的禁忌とされている⁶⁾。

近年、免疫調節薬投与中の骨髄腫患者におけるアピキサバンやリバーロキサバンなどのVTE予防効果も報告されている。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では、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カ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⁷⁾。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用はないが、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) Gerotziafas G, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: Clinical practice guidelines on behalf of the European Myeloma Network. *Hemasphere*. 2025;9(8):e70177. (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.(B3)
- 3) Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32.(B1)
- 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.(B3)
- 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.(B1)
- 6) De Stefano V, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica.* 2022; 107(11): 2536-2547.
- 7) Cornell RF, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2020;190(4):555-561.(C3)

III 骨髄腫

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な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 : 高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変) 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な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。診断時に既存の画像評価にて検出されない病変も FDG-PET 検査にて検出可能となった症例も報告されており、true solitary disease であるかの判断は、その後の予後判断に重要となるため、注意を要する。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低いものの、骨の孤立性形質細胞腫は多発性骨髄腫への進展率が高いことが報告されている²⁾。67 研究、3487 例を対象としたメタ解析にて孤立性形質細胞腫診断後 5 年の OS、DFS はそれぞれ 79.6% と 55.0% であり、骨型では 5 年で約半数が多発性骨髄腫へ移行していた²⁾。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であり、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 1992~2004 年の間に診断された孤立性形質細胞腫患者 1,543 例 (骨の孤立性形質細胞腫 658 例、髄外性形質細胞腫 474 例、その他・不明 411 例) の予後を解析した報告では、5 年生存割合は骨の孤立性形質細胞腫 76.8% (60 歳未満) と 53.3% (60 歳以上)、髄外性形質細胞腫 78.9% (60 歳未満) と 70.5% (60 歳以上) で、いずれも 60 歳以上の例が有意に不良であった³⁾。

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は少ない。International Lymphoma Radiation Oncology Group からは、骨の孤立性形質細胞腫に対し、最大径 < 5 cm の場合は総線量 35~40 Gy、 ≥ 5 cm の場合は総線量 40~50 Gy、髄外性形質細胞腫に対しては総線量 40-50 Gy の分割照射が推奨されている⁴⁾。予後良好因子として、若年者および腫瘍径 5cm 未満⁵⁾ であることが、また多発性骨髄腫への進展を示唆する因子とし

て、骨髄内クローン性形質細胞陽性、蛋白分画での M 蛋白の存在, free light chain (FLC) ratio 異常, dFLC>5 mg/dL 等が報告されている^{2,6)}。

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) Charalampous C, et al. Solitary plasmacytoma: single-institution experience, and systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Blood Adv* 2025; 9(7); 1559-70. (B2)
- 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. (C1)
- 4) Tsang RW, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101(4); 794-808.
- 5) Knobel D, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2006; 6; 118.
- 6) Holland J, et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992; 69(6); 1513-7. (C2)

(2) AL アミロイドーシス

▶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、臓器障害をきたす疾患である。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 分類第 5 版（2022）では両者をまとめて免疫グロブリン関連 AL アミロイドーシスとしている^{1,2)}。また、病変の広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³⁾。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 カ月、特に心病変を有する症例は予後不良である。ALアミロイドーシスの治療効果判定は、多発性骨髄腫とは異なり、血液学的奏効と臓器奏効とにわけて行われる（表 1）^{4,5)}。治療目標は臓器機能の改善・温存と生存期間の延長にある。このため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することが重要で、少なくとも血液学的最良部分奏効（VGPR）、できれば完全奏効（CR）を達成することが治療目標となる。未治療の全身性 ALアミロイドーシスに対して DARA-BCD 療法は現時点の標準治療に位置づけられる⁶⁾。また、自家造血幹細胞移植も標準治療であり、移植適応となる症例では移植前治療後の奏効を評価した上で自家造血幹細胞移植を考慮すべきである⁷⁻¹⁰⁾。

表 1^{4,5)}

血液学的奏効	効果判定基準
CR（完全奏効）	FLC κ/λ 比正常，血清・尿免疫固定法陰性
VGPR（最良部分奏効）	dFLC < 40 mg/L
PR（部分奏効）	dFLC > 50%減少
NR（不変）	PR 未満

FLC: 遊離軽鎖，dFLC: involved FLC と uninvolved FLC の差

臓器奏効	効果判定基準
心臓	NT-proBNP の改善(ベースラインで ≥ 650 ng/L の場合, $> 30\%$ かつ > 300 ng/L の低下)または NYHA 分類の改善(ベースラインで3 または 4 度の場合, ≥ 2 段階の低下)
腎臓	24 時間尿蛋白の 50%減少(少なくとも 0.5 g/日)(治療前の尿蛋白は > 0.5 g/日であること) クレアチニンかつクレアチニンクリアランスはベースラインから 25%超悪化してはならない
肝臓	ALP 50%の減少 X 線画像で肝臓の大きさが 2cm 以上縮小
末梢神経系	筋電図における神経伝導速度の改善

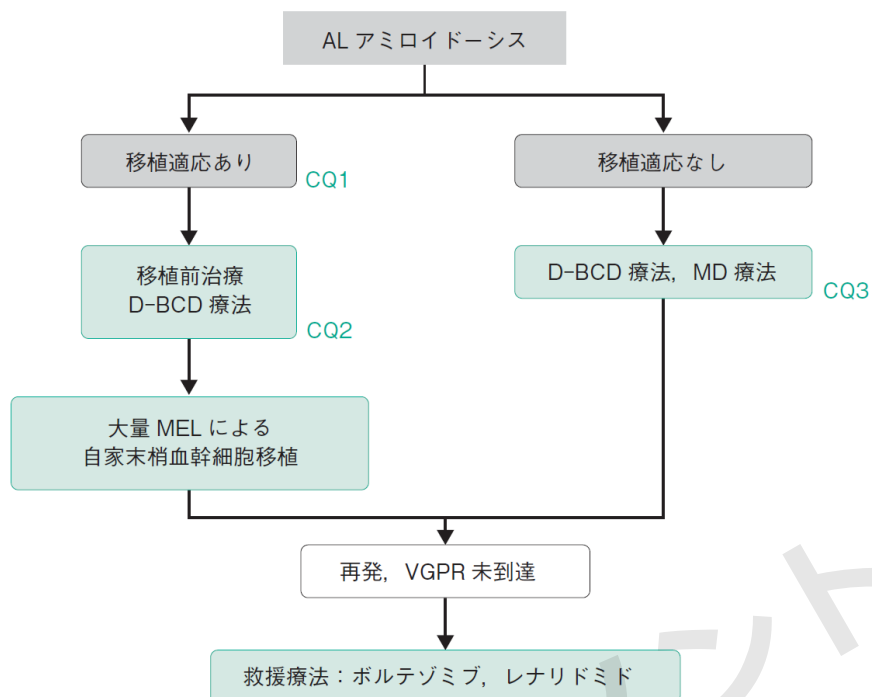
参考文献

- 1) Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720-1748. (Textbook)
- 2) 難病情報センター「全身性アミロイドーシス (指定難病 28)」. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/45>.
- 3) 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.
- 4) Palladini G, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4541-4549. (C1)
- 5) Comenzo RL, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012; 26: 2317-2325. (Review)
- 6) Kastiris E, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021; 385(1): 46-58. (B3)
- 7) Jaccard A, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 357(11): 1083-93. (A1)
- 8) Dispenzieri A, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood*. 2004; 103(10): 3960-3. (B4)
- 9) Sidiqi MH, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1323-29. (C1)
- 10) Fuchida S, et al. Retrospective analysis of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: A study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for

- Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28(2): 76-82. (C1)
- 11) Santhorawala V, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid.* 2022; 29(1): 1-7. (ガイドライン)

パブリックコメント用

▶ 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（MEL）の減量も考慮して実施する（本邦未承認）。自家移植前には D-BCD 療法（DARA, BOR, CPA, DEX）による移植前治療を実施する（AL：CQ2，エビデンスレベル 2B）。移植適応のない場合は、標準治療として D-BCD 療法が推奨される（AL：CQ3，エビデンスレベル 1）。その他の治療としては MD 療法（MEL, DEX）が推奨される（本邦未承認）。再発時あるいは VGPR 未到達時はボルテゾミブ（BOR），レナリドミド（LEN）などの新規薬剤を検討する（本邦未承認）。

CQ1 AL アミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植はどのような症例に勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

①70 歳以下，②左室駆出率 40%以上，③NT-proBNP 5000 pg/mL 以下，④総ビリルビン 2 mg/dL 以下，⑤臥位での収縮期血圧 90 mmHg 以上，⑥Ccr 30 mL/min.以上，⑦ECOG PS 0~2，⑧New York Heart Association (NYHA) class I または II，などを基準に適応患者を選択する必要がある。

解説

適切な症例選択がなされるようになり，移植前後の全身管理が向上したことから，専門施設での近年の移植後早期死亡率は約 5%前後まで低下している^{1,2)}。施設によって若干異なるものの移植適応基準としては，①70 歳以下，②左室駆出率 40%以上，③NT-proBNP 5000 pg/mL 以下，④総ビリルビン 2 mg/dL 以下，⑤臥位での収縮期血圧 90 mmHg 以上，⑥Ccr 30 mL//min.以上，⑦ECOG PS 0~2，⑧New York Heart Association (NYHA) class I または II，が挙げられる³⁾。大量メルファランはリスクに応じて投与量を減量するが，減量基準は施設によって異なる（本邦未承認）^{4,5)}。

D-BCD 療法により速やかに血液学的奏効が得られるようになったことから，移植関連合併症を回避する目的で移植前治療後に完全奏効を含む深い奏効が得られた場合には自家造血幹細胞移植を血液学的再発まで延期することも提案されている⁶⁾。

参考文献

- 1) Sidiqi MH, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1323-29. (C1)
- 2) Fuchida S, et al. Retrospective analysis of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: A study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(2): 76-82. (C1)
- 3) Varga C, et al. High-dose melphalan and stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis in the era of anti-plasma cell therapy: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(4): 508-18. (レビュー)
- 4) Perfetti V, et al. Long-term results of risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica*. 2006; 91(12): 1635-43. (B4)
- 5) Cibeira MT, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011; 118(16): 4346-52. (C1)
- 6) Sanchorawala V, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022; 29(1): 1-7. (ガイドライン)

CQ2 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 D-BCD 療法による移植前治療が推奨される。

解説

有効な治療法が開発され、自家移植後の奏効を深めるためにも移植適応の症例では移植前治療が推奨される。D-BCD 療法 (DARA, BOR, CPA, DEX) は ANDROMEDA 試験で高い有効性と許容される毒性が示され、移植前治療に適していると思われる。本試験において D-BCD 群で自家移植へ進んだ症例は 6.7%と限定的であり、移植前に行うべき D-BCD 療法のコース数、移植前の適切な奏効、移植後の維持療法等に関しては不明な点が多い¹⁾。BD 療法 (BOR, DEX) による移植前治療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ランダム化比較試験では、1 年血液学的奏効 (86% vs. 54%)、CR 率 (68% vs. 36%) で移植前治療群が優れた結果であった。さらに 2 年 OS (95% vs. 69%)、2 年 PFS (81% vs. 51%) で移植前治療群が優れていた (本邦未承認)²⁾。50 例の移植適応症例で自家移植前の BD 療法による移植前治療の効果を検討した第 II 相試験では、治療関連毒性による脱落が多かった (30%) (本邦未承認)³⁾。これは経験の少ない施設が含まれていたことと、週 2 回ボルテゾミブ (BOR) 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 (DARA) が投与できない場合は BCD 療法 (BOR, CPA, DEX) が推奨される (本邦未承認)⁴⁾。週 2 回の BOR 投与は毒性が強いため推奨されない³⁾。

参考文献

- 1) Kastiris E, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(1): 46-58. (B3)
- 2) 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. (B3)
- 3) 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. (B4)
- 4) Basset M, et al. Sequential response-driven bortezomib-based therapy followed by autologous stem cell transplant in AL amyloidosis. *Blood Adv.* 2020; 4(17): 4175-79. (B4)

CQ3 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-1

移植非適応症例には D-BCD 療法が推奨される。

解説

D-BCD 療法 (DARA, BOR, CPA, DEX) は ANDROMEDA 試験で高い有効性と許容される毒性が示された。ANDROMEDA 試験では Stage III B を除く 388 例の未治療 AL アミロイドーシスが D-BCD 群と BCD 群にランダムに割り付けられた。血液学的奏効率 (HR) ・ CR 率ともに D-BCD 群で有意に良好であった (HR 92% vs. 77%, CR 53% vs. 18%)。6 カ月時点の心と腎の臓器奏効率も D-BCD 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-BCD 群で 8%, BCD 群で 4% であった¹⁾。この結果から、本邦でも 2021 年 8 月、ダラツムマブ (DARA) 皮下注とボルテゾミブ (BOR) が、シクロホスファミド (CPA) + デキサメタゾン (DEX) との併用療法、D-BCD 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-BCD 療法が推奨される。

なんらかの理由でダラツムマブ (DARA) が使用できない場合は、BCD 療法が推奨される。欧州における 230 例の後方視的解析では 43% が VGPR を達成した (本邦未承認)²⁾。

その他の治療としては、MD 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 カ月と早く、臓器効果も 48% にみられている³⁾。MD 療法は忍容性が高く、その後の長期観察結果では平均 OS 5.1 年、PFS 3.8 年であった (本邦未承認)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. (B3)
- 2) Palladini G, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015; 126(5): 612-5. (C1)
- 3) 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. (B4)
- 4) Palladini G, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produce long-term remission in AL amyloidosis. *Blood.* 2007; 110(2): 787-8. (B4)

(3) POEMS 症候群

▶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、わが国において多くの報告がある。2012 年 4 月～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～80 歳代と広く分布し、発症年齢中央値は約 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 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 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 V λ 1 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 1^{6,7)} に示す。

POEMS 症候群の診断には、これまで、エキスパートオピニオンをもとに提唱された Mayo Clinic 診断基準⁷⁾ が広く用いられてきたが、診断項目の妥当性については検証がなされていなかった。本邦における POEMS 症候群と診断確定した症例のデータベースをもとに、CIDP、多発性骨髄腫や MGUS を疾患対照として、診断基準を構成するのに最適な項目 (臨床症状、検査所見) を抽出し、新たな診断基準を提唱⁶⁾している。

Mayo Clinic 診断基準では必須項目として多発末梢神経障害、モノクローナル形質細胞増殖性疾患を有し、さらにキャッスルマン病、骨硬化性病変、VEGF 上昇のいずれか 1 項目以上を満たし、かつ minor criteria のうち 1 項目以上を満たすこととしている。本邦の診断基準では、大基準 3 項目①多発ニューロパチー (必須項目) , ②血清 VEGF 上昇 (1000 pg/mL 以上) , ③血清又は尿中 M 蛋白血症 (免疫固定法により確認) に加え、小基準 (骨硬化性病変, キャッスルマン病, 臓器腫大, 浮腫胸水・腹水・心嚢水, 内分泌異常, 皮膚異常,

乳頭浮腫,血小板増多)のうち2項目以上満たした場合としている。いずれの診断基準においても、糖尿病、甲状腺機能異常は合併頻度が高く、診断項目に採用していない。

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が、原因が明確でない高度の浮腫、胸水・腹水・心嚢水貯留、血小板増多、血管腫や色素沈着、女性化乳房等を認める際には、M 蛋白・胸腹骨盤 CT 検査、血清 VEGF 値を確認することが早期診断に重要である。

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。

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 (MEL, PSL) 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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。また、POEMS 症候群では血小板数増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。

治療効果は、神経学的症状を含むあらゆる臨床症状、血液学的、VEGF 値、画像所見に基づき判定する。

POEMS 症候群の患者は末梢神経障害の進行により PS 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

本邦基準 ⁶⁾	Mayo Clinic 基準 ⁷⁾
大基準 (必須)	大基準 (必須)
多発神経炎 (脱髄性障害が典型的)	多発神経炎 (脱髄性障害が典型的)
モノクローナル形質細胞増殖	モノクローナル形質細胞増殖
VEGF 上昇	
	その他の大基準
	キャッスルマン病 ^{a)}
	骨硬化性病変
	VEGF 上昇

小基準

臓器腫大 (肝脾腫, リンパ節腫脹)
血管外体液貯留 (浮腫, 胸水, 腹水)
皮膚異常 (色素沈着, 多毛, 糸球体様血管腫, 先端チアノーゼ, 紅潮, 白状爪)
骨硬化性病変

小基準

臓器腫大 (肝脾腫, リンパ節腫脹)
血管外体液貯留 (浮腫, 胸水, 腹水)
皮膚異常 (色素沈着, 多毛, 糸球体様血管腫, 先端チアノーゼ, 紅潮, 白状爪)
内分泌異常 (副腎, 甲状腺^{b)}, 下垂体, 性腺, 副甲状腺, 膵臓^{b)})
乳頭浮腫
血小板増多/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 B₁₂ 低値

診断基準

大基準を 3 項目とも満たし,かつ小基準を 2 項目以上満たす

- モノクローナル形質細胞の増加を認めない POEMS 症候群の Castleman variant が存在する。
- 糖尿病と甲状腺機能異常は有病率が高いため, 単独では小基準としない。
- 約 50%の症例が MGUS や骨髄腫と鑑別可能な骨髄所見を有する。通常キャッスルマン病の合併が無い限り, 貧血や血小板減少は伴わない。

診断基準

2つの必須大基準に加え, その他の大基準 1 項目と小基準 1 項目を満たす

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); 311-22.
- 2) Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019; 93(10); e975-e83. (C1)
- 3) Watanabe O, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347(9002); 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) Suichi T, et al. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(2); 133-7.
- 7) Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and

management. Am J Hematol 2021; 96(7); 872-88.

- 8) Kuwabara S, et al. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63(3); 385-7.
- 9) 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. (C1)
- 10) Humeniuk MS, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. Blood 2013; 122(1); 68-73.

パブリックコメント用

CQ1 POEMS 症候群に対してどのような寛解導入療法が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

サリドマイド，レナリドミド，ボルテゾミブとデキサメタゾンの併用療法が推奨される。移植非適応例においては MD 療法が試みられる。

(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⁾，移植適応例で移植前の血清 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，移植適応症例においては，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。65 歳以上または臓器障害を有する移植非適応患者に対しては，多発性骨髄腫に準じた化学療法や新規薬剤が試みられる。

サリドマイド (THAL) 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，Td 療法 (THAL, 低用量 DEX) 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³⁾。本邦における THAL 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，25 例の自家移植非適応の POEMS 症候群患者を 24 週間の THAL (100~300 mg/day, 連日内服) +DEX 12 mg/m² (day 1~4, 28 日ごと) (Td) 療法群とプラセボ+DEX 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，血清 VEGF 値の改善が示された⁴⁾。神経伝導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。有害事象としての感覚性末梢神経障害の発現は軽度であったが，一方で洞性徐脈の発症を認めており，注意が必要である。これらの研究成果により，2021 年 2 月に THAL 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 (LEN) は THAL 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。低用量 LEN (10 mg/day, day 1~21, 経口投与) とデキサメタゾン (DEX) の併用療法に関する報告では⁵⁾，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り，3 年の推定 OS 90%，PFS 75% と良好な成績であった⁵⁾。Royer らは 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⁶⁾，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 の有意な減少を認めていた。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⁷⁾。以上の様に，有効性が期待される Len 療法であるが，移植適応症例においては幹細胞採取効

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。

BD療法 (BOR, DEX) の有用性についても、中国のグループから報告されている^{8,9)}。ボルテゾミブ (BOR) 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を示した⁹⁾。BOR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症例にも良い選択肢となる。

さらに、初発 POEMS に患者に対するイキサゾミブ (4 mg/day, day 1, 8 and 15)、シクロホスファミド (300 mg/day, day 1, 8 and 15)、デキサメタゾン (20 mg/day, weekly) 併用レジメンを12例に行い、VEGF 奏功を100%、神経学的奏功を83.3%と良好な効果が報告された¹⁰⁾。PFS 53.2か月、1例で感染症死亡を認めるも OS 中央値は not reached であり、移植非適応症例については、今後、有効な選択肢となる可能性がある。

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 (MEL) (10 mg/m², day 1~4, 経口投与) + デキサメタゾン (DEX) (40 mg/日, day 1~4, 経口投与) (MD) 療法が初発患者に有効であると報告した。31例中27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¹¹⁾。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。

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とどまり、有用性、安全性は不明な点が多い。

なお、現時点では、THAL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.
- 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. (C1)
- 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. (C2)
- 4) 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. (B3)
- 5) 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. (B4)
- 6) Royer B, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013; 88(3); 207-12. (C3)
 - 7) 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); 748-55. (B4)
 - 8) Gao XM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as first-line therapy for patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2021; 100(11); 2755-61. (C1)
 - 9) 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. (C2)
 - 10) He H, et al. An open-label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of ixazomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Br J Haematol* 2024; 205(2); 478-82. (C1)
 - 11) Li J, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011; 117(24); 6445-9. (C3)

CQ2 POEMS 症候群に対して自家造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード

自家造血幹細胞移植：C1

多発性骨髄腫に準じた移植適応基準を用いて移植適応を検討し、適格と判断した場合には自家造血幹細胞移植は推奨される。本疾患に特徴的な末梢神経障害によって移植直前の 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。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。

移植後維持療法：推奨なし

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 (MEL) 療法の有用性が報告されるようになり、2004 年に Mayo クリニックより 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 クリニックより 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 OS 94%、5 年 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においても³⁾、年齢中央値は 50 歳 (26～69 歳)、移植関連有害事象として生着症候群の発現が 23%と高く、3 年 PFS と OS は 84%と 94%と良好な結果であったが、5 年 PFS と OS は 74%と 89%であった。

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り、移植前治療の有用性が示唆された。

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)、MD 療法 (MEL, DEX) (79 例)、Ld 療法 (LEN, 低用量 DEX) (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⁵⁾。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。

以上のように、移植適格性を満たす症例においては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。

一方で、International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)のデータベースを用いた331例のPOEMS症候群症例を対象とした多施設後方視的研究においても、自家造血幹細胞移植の有用性を示す結果であったが、多変量解析にて、移植時高年齢（60歳以上）であることがOS不良の独立した予測因子として抽出されており⁶⁾、同様に9か国15施設が参加した108名の症例を対象とした多施設共同後方視的研究においても、同様に移植の有用性は示されるも、貧血、血小板減少、60歳以上がリスク因子として抽出されており⁷⁾、60歳以上の症例の移植適応については、慎重な判断を要する。

また、導入療法にて血清 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⁸⁾。治療効果としても、血液学的奏効と血清 VEGF 奏効の両方を達成した例では、良好な PFS と相関していた。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⁹⁾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¹⁰⁾、血清 VEGF 奏効、全身状態の改善後の採取処置が望ましい。

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が、移植時年齢 60 歳以上においては、リスクベネフィットを考慮し、慎重に判断する。また、移植後再燃抑止のためのレナリドミドやイクサゾミブ維持療法の有用性は未だ不明な点が多く、再発リスクの高い症例では考慮してもよいが、エビデンスは限定的であり、症例ごとに個別に判断する。

自家移植後のレナリドミドやイクサゾミブによる維持療法は、単施設の検討で移植後の予後改善に寄与しているとの報告もあり¹¹⁾、再発リスクの高い症例では考慮されるが、エビデンスは限定的であり、症例ごとに個別判断とする。

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. (C1)
- 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. (C1)

- 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 subcommittee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102(1); 160-7. (C1)
- 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. (C1)
- 5) 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. (C1)
- 6) Kansagra A, et al. Outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation in POEMS syndrome and comparison with multiple myeloma. *Blood Adv* 2022; 6(13); 3991-5. (C1)
- 7) Jurczynski A, et al. POEMS Syndrome: Real World Experience in Diagnosis and Systemic Therapy - 108 Patients Multicenter Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22(5); 297-304. (C1)
- 8) 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. (C2)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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. (C3)
- 11) Gao XM, et al. Long-term outcomes of newly diagnosed POEMS syndrome patients who received first-line lenalidomide-based therapy. *Haematologica* 2024; 109(11); 3776-80. (C1)

CQ3 再発難治 POEMS 症候群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C

過去の治療歴，治療反応性，再発再燃までの治療奏効 期間，臓器機能障害の有無などを考慮し，サリドマイド，レナリドミドなどの免疫調節 薬，プロテアソーム阻害薬とデキサメタゾン併用，抗体製剤の併用療法が勧められる。移植適応例で初回移植後長期寛解を得ていた後の再発時には2度目の自家移植も考慮される。

(サリドマイド以外の薬剤は保険適用外)

解説

POEMS 症候群の再発例エビデンスが乏しく，症例報告・小規模後方視的研究が中心である。再発再燃の形態としても，VEGF 値の正常値からの逸脱かつ上昇傾向の持続，神経症状や浮腫・皮膚症状などの症状悪化をとらえて，次治療の適応と判断することが多い。治療選択には，移植歴を含む前治療歴，治療反応性や奏効期間，臓器機能障害の有無などを考慮し，サリドマイド(THAL)，レナリドミド (LEN) などの免疫調節薬，プロテアソーム阻害薬とデキサメタゾン併用などの治療法が検討される。さらに再燃治療によっても制御困難な場合には抗体製剤の併用療法，2度目の自家移植が検討される。

再発難治症例に対する LEN とデキサメタゾン (DEX) 併用療法は高齢者の再発難治症例においても，その有効性が報告されており¹⁾，さらに中国のグループより低用量 LEN (10 mg/day, day 1~21, 経口投与) と DEX の併用療法についても報告されている²⁾。本報告では12例中8例(67%)で神経学的奏効，91%で血清 VEGF 奏効を認めるも，重篤な有害事象の発現はなく，LEN 未治療例においては検討される治療法である。

寛解導入療法にて用いられるサリドマイド (THAL) やボルテゾミブ (BOR) と DEX 併用療法も，多発性骨髄腫の治療戦略に準じて再発難治性 POEMS 症候群に対しても用いられるが，まとまった報告はない。

イキサゾミブ (IXA) (4 mg/day, day1, 8 and 15) ,LEN (5-25mg/day, day1-21), DEX(20mg/day, weekly) 療法 (IRd) 療法の有用性についても単施設，少数例の検討であるが報告がなされている³⁾。好中球減少・悪心などの有害事象により減量・中止を要した症例を6例中3例に認めたが，4例で臨床症状の改善を認めた。

また，いずれも単施設の報告であるが，これらの先行治療後のさらなる再発再燃に対して抗体薬の有用性が報告されている。本邦からは Bd, Ld, ポマリドミド(POM)・DEX (Pd) にダラツマブ併用，または Pd にエロツズマブ併用療法が報告されており⁴⁾，62%で臨床的奏効が得られた。Mayo クリニックからもダラツマブもしくはエロツズマブにカルフィルゾミブ，ポマリドミド併用療法が報告されている⁵⁾。ダラツマブ初回投与時の infusion reaction を16例中3例に認め，肺炎や体液過剰による入院管理を要した症例がそれぞれ7例，4例であったことから，投薬導入は慎重に行う必要がある。

また，初回自家末梢血幹細胞移植後の再発に対して，2回目の自家移植を行った4症例について報告がなされている⁶⁾。全例で2回目の移植後に完全寛解が得られ，無治療生存期

間中央値 30 カ月であった。4 例中 3 例は、その後再燃を来し、そのうちの 1 例は 3 回目の移植が行われていた。長期予後は不明であるが、移植後寛解到達効果は高く、治療選択肢となり得るものと考えられる。

参考文献

- 1) Royer B, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013; 88(3); 207-12. (C3)
- 2) 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); 325-30. (C1)
- 3) Suichi T, et al. Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. *Intern Med* 2022; 61(17); 2567-72. (C3)
- 4) Suichi T, et al. Daratumumab (anti-CD38)- and elotuzumab (anti-SLAMF7)-based treatments for refractory POEMS syndrome: a single-center case series. *Hematology* 2025; 30(1); 2519896. (C3)
- 5) Vaxman I, et al. Daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide for the treatment of POEMS syndrome: The Mayo Clinic Experience. *Blood Cancer J* 2023; 13(1); 91. (C3)
- 6) Shibamiya A, et al. Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(2); 517-20. (C2)