

## 多発性骨髄腫治療と微小残存病変 (MRD)

田上 奈海<sup>1)</sup> 風間 啓敬<sup>1)</sup>  
白井 丙午郎<sup>1)</sup> 高松 博幸<sup>2)</sup>

### 要約

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、化学療法に対する反応性が不良で治癒困難な疾患であったが、自家造血幹細胞移植が確立し、さらに MM の分子病態と発症機序の解明が進むとともに新規治療薬が相次いで開発されたことで、治療環境は大きく変わり、予後が改善された。MM 治療における国際奏効基準は、国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group : IMWG) によって、完全奏効 (complete response : CR) に加え、より深い奏効基準である stringent CR (sCR) が定義されているが、全生存期間 (OS) 延長を早期に評価するために、より微量の残存がん細胞である微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) がサロゲートマーカーとなりうるかどうかの検証結果が求められた。MRD 陰性化は無増悪生存期間 (PFS) および OS の延長と関連することが報告されており、MM における新たな治療目標となっている。

本総説では、MRD とその予後予測因子としての有用性を概説するとともに、現在の一般的な評価法、検討中の最新の評価法、および新規の治療レジメンによる MRD 陰性率を紹介し、今後の展望について述べる。

### はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は骨髄中にある形質細胞が腫瘍化し、増殖することによって引き起こされる疾患である。本疾患に対する治療の中心は長年、メルファランとブレドニゾロンの併用 (MP 療法) であったが、自家造血幹細胞移植が確立し、さらに 2000 年代になってプロテアソーム阻害薬 (proteasome inhibitor : PI)、免疫調整薬 (immunomodulatory drugs : IMiDs)、抗 CD38 モノクローナル抗体等の新規薬剤の登場によって、治療環境は大きく変わり、予後が改善された<sup>1)</sup>。このような変化に加えて、疾患に対する科学的理解と診断技術の発展により、MM 治療における国際奏効基準は、国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group : IMWG) によって 2006 年に改定された<sup>2)</sup>。この改定によって、免疫固定法にて血清と尿中の単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) がともに陰性化すること、および骨髄中 clonal plasma cell (PC) が 5% 未満まで減少することによる完全奏効 (complete response : CR) に加え、より深い奏効基準として、血清 FLC (free light chain) の  $\kappa/\lambda$  比が正常化することが追加された stringent CR (sCR) が定義された。治療成績の向上に伴い、全生存期間 (overall survival : OS) 延長を早期に評価するため、従来の奏効評価法で検出できないレ

**Key words** : Multiple myeloma (MM), Minimal residual disease (MRD), MRD negativity

<sup>1)</sup> サノフィ株式会社 サノフィジェンザイムメディカル本部 科学系

<sup>2)</sup> 金沢大学附属病院血液内科/融合研究域融合

ベルのさらに深い奏効と長期のアウトカムを評価することが求められるようになり、より微量の残存がん細胞である微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) を測定する必要性が高まった。Allele-specific oligonucleotide-polymerase chain reaction (ASO-PCR), マルチパラメーターフローサイトメトリー (multiparameter flow cytometry : MFC), 次世代シーケンサー (next-generation sequencing : NGS) による MRD 評価法が開発され、MRD が CR 判定よりも優れた評価法となる可能性が見出されたことにより<sup>3)</sup>, 2016 年の IMWG コンセンサスにおいて MRD 評価基準が記載されたが、治療効果の評価基準である従来法を用いた標準奏効基準とは別項になっており、CR 達成後の追加基準にとどまった<sup>4)</sup>。MRD 陰性が無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) および OS の延長と関連することが報告されたことを受けて<sup>5)</sup>, 2017 年には、MRD こそが MM における新たなエンドポイントになるべきであると、JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 誌上で提言された<sup>6)</sup>。本総説では、予後因子としての MRD とその評価法を概説するとともに、最新の検出技術と今後の展望について述べる。

## I 多発性骨髄腫における MRD

### 1 MRD の評価方法

現在の一般的な MRD の評価方法は MFC 法および NGS 法である。MFC 法は、骨髄中の形質細胞の表面もしくは細胞質内抗原を染色し、フローサイトメトリーで解析する手法であり、腫瘍特異的な表面形質を同定し腫瘍細胞を検出する方法である<sup>7)</sup>。IMWG の MRD 基準で定義されている Flow MRD-negative は、世界標準となっている EuroFlow™ next generation flow (EuroFlow-NGF) もしくは EuroFlow-NGF との同等性が確認された  $1 \times 10^{-5}$  以上の感度をもつ MFC により、異常な抗原発現を示すクローナルな形質細胞が検出されないことと定義されている<sup>4)</sup>。日本では EuroFlow-NGF による評価法とは一部異なるが、費用を抑えた MFC 法が

MRD の評価法として保険適用されている<sup>8)</sup>。

NGS 法は、サンプルに含まれるすべての免疫グロブリン重鎖の VDJ 領域のクロノタイプを NGS により決定し、腫瘍細胞特異的な免疫グロブリン重鎖クロノタイプを定量化する方法で、その検出感度は  $1 \times 10^{-6}$  以上である<sup>9)</sup>。IMWG の MRD 基準による sequencing MRD-negative は、最小感度  $1 \times 10^{-5}$  以上の NGS 法を用いて、同一配列の検出が 2 つ未満となることと定義されている<sup>4)</sup>。米国では Adaptive Biotechnologies 社が開発した clonoSEQ® assay が FDA により承認されている<sup>10)</sup>。

一方で、骨髄病変は不均一に分布しているため、骨髄穿刺を伴うこれらの MRD 評価法のみでは偽陰性の可能性が否定できないという課題がある。このため、MFC 法または NGS 法で MRD 陰性となることに加えて、PET/CT を含む画像診断も併せて実施することが提唱されている<sup>4)</sup>。IMWG の MRD 基準で定義されている imaging plus MRD-negative は、MFC 法または NGS 法による MRD 陰性に加え、ベースライン PET/CT 検査で認められたトレーサーの取り込み増加領域が消失、またはトレーサーの集積度である SUV (standard uptake value) が縦隔血液プールもしくは周辺の正常組織の SUV 未満に低下することである<sup>4)</sup>。

また、IMWG の MRD 基準では sustained MRD-negative も定義されており、これは骨髄における MFC 法と NGS 法のどちらか一方、またはその両方による MRD 陰性に加えて画像検査による陰性が 1 年以上間隔をあけた評価で持続している必要がある<sup>4)</sup>。臨床試験からも、MRD 陰性が 12 ヶ月間以上持続することで PFS の延長が望めることが明らかになっている<sup>11)</sup>。

### 2 予後予測因子としての MRD

MRD 陰性を達成することは PFS や OS の延長と相関し、欧州骨髄移植学会 (European Group for Blood and Marrow Transplantation : EBMT) 基準の完全奏効と比較して予後予測マーカーとして優れており<sup>5)</sup>、いくつかの大規模メタ解析からも MRD 評価の有用性が示され

ている。

2016年までに実施された初発のMM患者を対象とした14試験のメタ解析で、MRD陰性を達成することは有意にPFSを延長(hazard ratio [HR] 0.41, 95% CI 0.36~0.48,  $p < 0.001$ )させ、また12試験を対象としたメタ解析で、MRD陰性の達成によって有意にOSは延長(HR 0.57, 95% CI 0.46~0.71,  $p < 0.001$ )した。一方で、MRD陽性の場合CRとVGPR(very good partial response)のPFSは同程度であることが示された<sup>12)</sup>。またこの解析とは別に、2019年までに実施された試験を対象としたメタ解析では、移植適応、移植非適応、および再発/難治のMM患者を対象とした44試験の解析により、MRD陽性患者と比較してMRD陰性患者ではPFSが改善(HR 0.33, 95% CI 0.29~0.37,  $p < 0.001$ )すること、および23試験の解析でMRD陽性患者と比較してMRD陰性患者ではOSが改善(HR 0.45, 95% CI 0.39~0.51,  $p < 0.001$ )することが、それぞれ報告された<sup>13)</sup>。特に移植適応患者においてMRDの評価は有用であることから<sup>5)</sup>、初回治療においてMRD評価は重要と考えられる。実臨床(real-world evidence)においても、MRD陰性がPFSの延長と相関することが示されている<sup>14)</sup>。

このようにMRD陰性化はOSとPFSの延長に寄与することから、欧州血液学会(European Hematology Association: EHA)および欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO)によるガイドラインでは、MRDは初発のMM患者にとってはPFSの代替エンドポイントとなり、新規医薬品の開発を加速する可能性があるとして示されている<sup>15)</sup>。初発のMM患者を対象とした最近の臨床試験では、主要評価項目にMRDを設定しているものもある(表1)<sup>16~24)</sup>。MRDを評価することの意義は明らかになってきてはいるものの、現在の国内外のガイドラインではMRD評価に基づく治療の層別化までは推奨されておらず<sup>4,25)</sup>、MRDを評価する最適なタイミングや、その解釈については今後明らかになることが期待される。

### 3 高リスク群に対するMRDの予後予測効果

2005年にIMWGによりMMの国際病期分類ISS(International Staging System)<sup>26)</sup>が、2015年には高リスク染色体異常の有無と、増殖能を反映する血清LDH濃度を追加した改訂版のR-ISS(Revised ISS)が発表され、リスクの低いほうからI期、II期、III期とされた<sup>27)</sup>。高リスク染色体異常は、間期核FISH(interphase fluorescence in situ hybridization: iFISH)法においてdel(17p)かつ/またはt(4;14)かつ/またはt(14;16)である。R-ISSにおけるIII期は血清 $\beta$ -2ミクログロブリン $\geq 5.5$  mg/Lに追加して、高リスク染色体異常または血清LDH高値とされた。

初発のMM患者を対象としたPETHEMA/GEMの3試験のプール解析では、ISS III期患者において、MRD陰性を達成することはPFS(HR 0.32, 95% CI 0.20~0.51,  $p < 0.001$ )およびOS(HR 0.35, 95% CI 0.20~0.62,  $p < 0.001$ )を改善させることが示された<sup>5)</sup>。同様に、高リスク染色体異常を有する患者においても、MRD陽性患者と比較してMRD陰性患者ではPFS(HR 0.30, 95% CI 0.16~0.58,  $p < 0.001$ )およびOS(HR 0.21, 95% CI 0.09~0.50,  $p < 0.001$ )が改善することが示された<sup>5)</sup>。また、地固め療法の意義を示したヨーロッパのEMN02/HOVON95 MM試験では、高リスク染色体異常のサブグループ解析で、MRD陽性患者のPFS中央値は15ヵ月であったのに対し、MRD陰性患者では53ヵ月であり(HR 0.18, 95% CI 0.09~0.35,  $p < 0.001$ )、OSはそれぞれ44ヵ月と未到達であった(HR 0.23, 95% CI 0.11~0.51,  $p < 0.001$ )<sup>28)</sup>。同様にISS III期のサブグループ解析では、MRD陽性患者のPFS中央値は7ヵ月であったのに対し、MRD陰性患者では67ヵ月であり(HR 0.12, 95% CI 0.05~0.31,  $p < 0.001$ )、OSはそれぞれ18ヵ月と未到達であった(HR 0.14, 95% CI 0.05~0.37,  $p < 0.001$ )<sup>28)</sup>。

PETHEMA/GEM2012MENOS65試験では高リスク染色体異常を有するMM患者90人のサブグループ解析において、MRD陰性患者では、

表 1 MRD を主要評価項目に設定している初発多発性骨髄腫患者を対象とした主な臨床試験

試験名	フェーズ	対象患者	治療ステージ	試験デザイン	MRD 評価時期/方法	試験登録番号
GMMG-CONCEPT <sup>16)</sup>	2	移植適応/非適応患者 (高リスク)	導入療法, 地固め療法, 維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isa-KRd (導入療法/地固め療法)</li> <li>Isa+KR (維持療法)</li> </ul>	地固め療法後/EuroFlow-NGF	NCT03104842
MASTER <sup>17),18)</sup>	2	移植適応患者	導入療法, 地固め療法, 維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>D-KRd (導入療法/地固め療法)</li> <li>R (維持療法)</li> </ul>	導入治療後, ASCT 後, 地固め療法後/NGS	NCT03224507
GMMG-HD <sup>19),20)</sup>	3	移植適応患者	導入療法, 移植後維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isa-VRd vs VRd (導入療法)</li> <li>Isa-R vs R (移植後維持療法)</li> </ul>	導入療法後/EuroFlow-NGF	NCT03617731
IsKia <sup>21)</sup>	3	移植適応患者	導入療法, 移植後地固め療法	Isa-KRd vs KRd (導入療法/移植後地固め療法)	地固め療法後/NGS	NCT04483739
AURIGA <sup>22)</sup>	3	移植適応患者	移植後維持療法	DR vs R (移植後維持療法)	ベースラインから維持療法終了後 1 年 / NGS	NCT03901963
CEPHEUS <sup>23)</sup>	3	移植非適応患者	導入療法	D-VRd vs VRd (導入療法)	無作為化後 PD となる前/NGS	NCT03652064
MIDAS <sup>24)</sup>	3	移植適応患者	導入療法, 地固め療法, 維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isa-KRd (導入療法)</li> <li>ASCT+Isa-KRd vs tandem ASCT vs Isa-KRd (地固め療法)</li> <li>Isa-Iberdomide or Len (維持療法)</li> </ul>	ベースラインから 6 ヶ月後・1 年後・2 年後・3 年後/NGS	NCT04934475

ASCT: autologous stem-cell transplantation (自家造血幹細胞移植), D: daratumumab, d: dexamethasone, Isa: isatuximab, K: carfilzomib, NGF: next generation flow, NGS: next-generation sequencing (次世代シーケンサー), PD: progressive disease (進行), R/Len: lenalidomide, V: bortezomib

高リスク染色体異常を有する患者と標準リスク患者の 36 ヶ月時点の PFS 率および OS 率が同程度であることが報告されている。PFS 率は高リスク染色体異常群では 97%であったのに対し、標準リスク群は 91%、同様に OS 率はそれぞれ 100%および 96%であった<sup>29)</sup>。高リスクの MM 患者についても MRD 陰性を達成することで予後の改善が示唆されたことから、高リスクの患者においても、MRD 陰性を治療目標とすることの重要性が明らかになっている。

## II 臨床試験における MRD 陰性率

過去の臨床試験における MRD の評価につい

ては Paiva らの総説に記載がされている<sup>3)</sup>。ここでは、2020 年以降に発表された臨床試験で取り扱っている MRD について概説する。

再発・難治性 MM 患者を対象とした臨床試験では、POLLUX 試験において追跡期間中央値である 54.8 ヶ月の時点で MRD 陰性率 (有核細胞  $10^5$  細胞あたり腫瘍細胞 1 細胞以下、以後  $10^{-5}$  閾値とする) は D-Rd (daratumumab/lenalidomide/dexamethasone) 投与群で 32.5%であり、Rd (lenalidomide/dexamethasone) 投与群では 6.7%であった ( $p < 0.000001$ )<sup>11)</sup>。同様に CASTOR 試験において、追跡期間中央値である 50.2 ヶ月の時点で MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) は

D-Vd (daratumumab/bortezomib/dexamethasone) 投与群で 15.1%であり, Vd (bortezomib/dexamethasone) 投与群は 1.6%であった ( $p < 0.000001$ )<sup>11)</sup>。CANDOR 試験では, 12 ヶ月時点で MRD 陰性 ( $10^{-5}$  閾値) かつ CR を達成した患者の割合は D-Kd (daratumumab/carfilzomib/dexamethasone) 投与群で 13% (95% CI 9.0~16.7), Kd (carfilzomib/dexamethasone) 投与群で 1% (95% CI 0.2~4.6) であった ( $p < 0.0001$ )<sup>30)</sup>。また, IKEMA 試験では, Isa-Kd (isatuximab/carfilzomib/dexamethasone) 投与群の MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) は 30%であり, 対照群である Kd 投与群の 13%と比較してほぼ 2 倍 ( $p = 0.0004$ ) であった<sup>31)</sup>。

初発の移植非適応 MM 患者を対象とした ALCYONE 試験では, MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) は D-VMP (daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone) 投与群で 28%, VMP (bortezomib/melphalan/prednisone) 投与群で 7%であり D-VMP 投与群で 4 倍高くなり ( $p < 0.0001$ ), MRD 陰性を少なくとも 12 ヶ月間継続することは PFS および OS の延長と相関した<sup>32)</sup>。FORTE 試験では, 維持療法前の MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) は KRd (carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone) 導入療法-自家造血幹細胞移植 (autologous stem-cell transplantation: ASCT)-KRd 地固め療法, KRd 12 サイクル, KCd (carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone) 導入療法-ASCT-KCd 地固め療法でそれぞれ 62%, 56%, 43%であり, この試験では ASCT の有用性も示されている<sup>33)</sup>。GRIFFIN 試験は, VRd (bortezomib/lenalidomide/dexamethasone) 導入療法-ASCT-VRd 地固め療法-R (lenalidomide) 維持療法を行う群と, それらに daratumumab を上乗せした群を比較した第 2 相試験であり, 追跡期間中央値 22.1 ヶ月における MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) は, D-VRd (daratumumab/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone) 投与群が 51.0%であり, VRd 投与群は 20.4%であった ( $p < 0.0001$ )<sup>34)</sup>。MASTER 試験においては, D-KRd (daratumumab/carfilzo-

mib/lenalidomide/dexamethasone) による導入治療後, ASCT 後, D-KRd による地固め療法後の MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) はそれぞれ 34%, 70%, 80%であった<sup>17,18)</sup>。GMMG-HD7 試験は, 移植適応 MM 患者を対象に Isa-VRd (isatuximab/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone) 投与群と VRd 投与群を比較した第 3 相試験であり, 導入治療後の MRD 陰性率はそれぞれ 50.1%と 35.6% (odds ratio [OR] 1.83, 95% CI 1.34~2.51,  $p < 0.001$ ) であった<sup>19,20)</sup>。

試験ごとに患者背景および MRD を評価する方法やタイミングは異なるため, 試験間の比較はできないものの, 初発および再発・難治性の MM 患者を対象とした各新規治療レジメンではより深い奏効が示されているといえる。

### Ⅲ 今後の展望

#### 1 末梢血を用いた MRD 測定

現在の MRD 評価は骨髓由来サンプルを使用した MFC 法と NGS 法により行われているが, 侵襲性が高く, サンプルング技術やサンプルのクオリティーにばらつきが出ることが課題であり, また骨髓病変の不均一な分布に起因する偽陰性の可能性も示唆されている<sup>35)</sup>。これらの課題を克服する可能性がある新たな評価法として, 末梢血 (peripheral blood: PB) サンプルに由来する MRD (PB MRD) の評価法が検討されている。この方法は, 循環腫瘍細胞 (circulating tumor plasma cells: CTPC), cell-free DNA, もしくは質量分析法 (mass spectrometry: MS) による M 蛋白の評価に基づくものである<sup>35)</sup>。

CTPC を用いた試験としては, 初発の MM 患者を対象に血液中の CTPC を EuroFlow-NGF により評価し, 予後への影響を調査したものがあ<sup>36)</sup>。血液由来の CTPC が陽性であった患者はすべて, 従来の骨髓サンプルに由来する MRD (BM MRD) 測定で陽性であったことから, 治療後の CTPC は BM MRD を評価する代替マーカーとなり得る可能性が示唆された。一方で, 40%の患者では CTPC は陰性であったものの BM MRD は陽性であったことから, CTPC は

BM MRD よりも感度が低いといえる。予後の観点からは、患者全体および CR 以上を達成した患者において、CTPC 陰性患者と比較して CTPC 陽性患者では PFS が悪化することから (患者全体 HR 5.1, 95% CI 2.9~8.9,  $p < 0.0001$ ; CR 以上を達成した患者 HR 7.4, 95% CI 3.0~18.2,  $p < 0.0001$ ), CTPC を評価することは PFS の予後予測因子となることが示唆された。

MS を用いる方法の一つは血清中の M 蛋白をトリプシンで処理した後、M 蛋白の相補性決定領域に固有のペプチドを代替マーカーとして LC-MS (liquid chromatography MS) で解析するものであり、その検出限界は 0.001 g/dL である。この方法では、患者に固有の M 蛋白をあらかじめ同定し、それを標的とする<sup>37)</sup>。もう一つの方法は、MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight MS) と呼ばれるものであり、LC-MS で行われる液体クロマトグラフィー操作のかわりにマトリックスと呼ばれるイオン化促進剤を使用するため解析時間が短い<sup>37)</sup>。臨床試験では、18 サイクルの KRd 療法を行った初発の移植適応 MM 患者を対象に、18 サイクル時の NGS による BM MRD 評価、MALDI-TOF、あるいは、より感度の高い LC-MS による PB MRD の評価と PFS の関連が調べられた。追跡期間の中央値が 56 ヶ月の時点で、NGS 陰性と MALDI-TOF 陰性は PFS の延長と有意な関連がみられなかった。一方で、LC-MS 陰性患者は、LC-MS 陽性患者と比較して PFS に有意差がみられたことから、LC-MS による評価は優れた予測因子である可能性が示唆された<sup>38)</sup>。また、NGS による BM MRD 評価とのカッパ係数による一致度は、MALDI-TOF-MS ではかなりの一致 ( $\kappa = 0.667$ ), LC-MS ではますますの一致 ( $\kappa = 0.348$ ) とされた<sup>38)</sup>。臨床試験においても、MS による PB MRD 評価を取り入れているものがあり、BM MRD 評価の適切なタイミングを予測するための新たな評価法となる可能性も示唆されている<sup>39)</sup>。今後 PB MRD 評価は、BM MRD 評価の欠点を克服し、早期再発の指標および予後予測

のマーカーとして補完的な役割を果たすことが期待される。

## 2 MRD directed treatment decision

MRD 評価を試験デザインに組み入れ、MRD 評価に基づいて次治療もしくは休薬を検討する試験が進行している (表 2)<sup>17,18,24,40~48)</sup>。たとえば、ノルウェーの REMNANT 試験は初発の移植適応 MM 患者を対象として MRD 陰性化と再発の関連性を直接評価するデザインとなっており、第 2 相試験での主要評価項目は 地固め療法後の EuroFlow-NGF 法による MRD 陰性率 ( $10^{-5}$  閾値) および CR 率であり、第 3 相試験では第 2 相試験で MRD 陰性を達成した患者について、MRD が陽性になった時点で D-Kd 治療を行う群と、IMWG 基準で進行 (progressive disease : PD) になった時点で治療介入を行う群に無作為に分けている<sup>40,41)</sup>。米国の MASTER 試験では、D-KRd 後に ASCT を行い、各段階で MRD 陰性 ( $10^{-5}$  閾値) が連続して 2 回確認できた場合には、地固め療法を含め以後の治療を中止している<sup>17,18)</sup>。フランスで行われている MIDAS 試験では、Isa-KRd の導入療法後に NGS による MRD 評価 ( $10^{-5}$  閾値) に基づいて治療を層別化している。MRD 陽性だった群は ASCT 後に Isa-KRd もしくは Tandem ASCT を行い、MRD が陰性となった群は 6 サイクルの Isa-KRd もしくは ASCT 後の Isa-KRd を行っている<sup>24)</sup>。英国の RADAR 試験では、リスクごとに ASCT 後の維持療法を割り付け、高リスク患者では、Isa-VRd または VRd を含む地固め療法を PD まで行い、標準リスク患者では MRD 評価に基づいて維持療法の割り付けを行った後、12 ヶ月後に陰性が継続していた場合には治療の継続と中止に無作為に割り付けている<sup>47,48)</sup>。今後、これらの試験のエビデンスに基づき、治療選択における MRD 評価の有用性が示されることが期待される。

## ま と め

MM は新規治療薬の開発に伴って予後が劇的に改善しており、従来の奏効基準よりもさら

表 2 初発多発性骨髄腫患者を対象とし、MRD 評価を試験デザインに組み入れた主な臨床試験

試験名	フェーズ	MRD 評価による層別化	対象患者	試験デザイン	MRD 評価方法	試験登録番号
REMNANT <sup>(40), (41)</sup>	2/3	MRD 陰性患者を MRD が陽性になった時点で二次治療を行う群と、IMWG 基準で PD になった時点で二次治療を行う群に無作為に 1:1 で割り付け	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>VRd (導入療法/地固め療法)</li> <li>D-Kd (二次治療)</li> </ul>	EuroFlow-NGF	NCT04513639
DRAMMATIC/SWOG s1803 <sup>(42), (43)</sup>	3	一次無作為化された維持療法で MRD 陰性となった患者は二次無作為化として維持療法の継続または中止に割り付け	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>D-R vs R (維持療法)</li> </ul>	NGS	NCT0407145
PERSEUS <sup>(44)</sup>	3	維持療法中に MRD 陰性が 12 ヶ月継続し、少なくとも 24 ヶ月以上維持療法を継続した場合に、daratumumab 投与を中止	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>D-VRd vs VRd (導入療法/地固め療法)</li> <li>D-R vs R (維持療法)</li> </ul>	記載なし	NCT03710603
MASTER <sup>(17), (18)</sup>	2	MRD 評価に基づいて D-KRd の地固め療法の実施もしくは治療の中断を決定する	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>D-KRd (導入療法/移植後地固め療法)</li> <li>R (維持療法)</li> </ul>	NGS	NCT03224507
NCT02969837 <sup>(45), (46)</sup>	2	Elo-KRd を 8 または 12 サイクル投与後の MRD 評価に基づき Elo-Rd に移行	移植適応/非適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elo-KRd</li> <li>Elo-Rd (MRD 評価後)</li> </ul>	NGS	NCT02969837
MIDAS <sup>(24)</sup>	3	導入療法後の MRD 評価が陰性の患者は、6 サイクルの Isa-KRd または ASCT 後に Isa-KRd に無作為に 1:1 で割り付け、陽性の患者は、ASCT 後に Isa-KRd または Tandem ASCT に無作為に 1:1 で割り付ける	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isa-KRd (導入療法)</li> <li>ASCT+Isa-KRd vs Tandem ASCT vs Isa-KRd (地固め療法)</li> <li>Isa-Iberdomide or Len (維持療法)</li> </ul>	NGS	NCT04934475
RADAR <sup>(47), (48)</sup>	2/3	導入療法-ASCT 後に高リスク患者は VRd+R と Isa-VRd+Isa-R に無作為に 1:1 で割り付け、標準リスク患者は MRD 評価を行い、陽性であれば R, Isa-R, VRd+R または Isa-VRd+Isa-R に割り付け、陰性であれば Isa 単剤投与を行い 12 ヶ月後に陰性が継続していた場合に治療の継続と中止に無作為に割り付ける	移植適応患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cy-VRd (導入療法)</li> </ul> 高リスク患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>VRd+R vs Isa-VRd+Isa-R (維持療法)</li> </ul> 標準リスク患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>R vs Isa-R vs VRd+R vs Isa-VRd+Isa-R (維持療法)</li> </ul>	記載なし	EudraCT2019-001258-25

ASCT : autologous stem-cell transplantation (自家造血幹細胞移植), Cy : cyclophosphamide, D : daratumumab, d : dexamethasone, Elo : elotuzumab, IMWG : International Myeloma Working Group, Isa : isatuximab, K : carfilzomib, MRD : minimal residual disease (微小残存病変), NGF : next generation flow, NGS : next-generation sequencing (次世代シーケンサー), PD : progressive disease (進行), R/Len : lenalidomide, V : bortezomib

に深い奏効を評価するために MRD 評価が用いられている。MRD 陰性化は OS と PFS の延長に寄与することから、MM 治療において新たな治療目標となっている。高リスクの患者においても同様に、MRD 陰性を治療目標とすることの重要性が明らかになっている。

臨床試験においては、MRD 評価法として NGS 法が主に用いられているが、国内の実臨床では MFC 法が保険適用されている。現在の一般的な MRD 評価法には偽陰性の可能性を否定できないという課題があるため、画像診断を同時に行う必要があり、また、骨髄穿刺は侵襲性が高いため、末梢血由来の MRD 評価法の確立が探索的に進められている。

現在進行中の臨床試験の試験デザインには、MRD 評価に基づいて治療レジメンを変更するものや、MRD 陰性化を治療中断の指標とするものもあり、MRD を評価する最適なタイミングや、その解釈については今後明らかになることが期待される。エビデンスの蓄積に伴い、持続的な MRD 陰性といった指標を目的とする治療、さらには治療中止という選択肢が検討されうると考えられる。

### Expert Opinion

本総説に記載されているように、骨髄腫細胞の骨髄内不均一分布のために BM MRD 評価では偽陰性の可能性があるため、全身の腫瘍量を反映した評価法の開発が切望されていた。画像診断ではこれまでの PET/CT に加えて拡散強調全身 MRI 検査の高い病変検出能が報告された。また、EuroFlow-NGF による BM MRD 陰性患者でも LC-MS による PB MRD 評価によって PFS が層別化できるという非常に興味深い結果が最近報告された。しかも、この LC-MS による MRD 評価は少量の血清で比較的安価に実施が可能である。今後は、骨髄を用いずに末梢血を使用した MRD 評価によって患者予後を正確に予測できる可能性があると期待している。

**【利益相反】** 本総説の著者である田上奈海、風間啓敬、白井丙午郎はサノフィ株式会社の社員である。高松博幸

は、ヤンセンファーマ株式会社とブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から研究費を、株式会社エスアールエルからコンサルタント料を、およびヤンセンファーマ株式会社とアダプティブ・バイオテクノロジーズから講演料を取得した。

**【謝 辞】** 本総説の執筆費用はサノフィ株式会社が提供し、inScience Communications の河合成道氏に執筆をサポートいただいた。

## 文 献

- 1) 中世古知昭. 多発性骨髄腫治療における最近の進歩. 日本内科学会雑誌 2020;109:987-94.
- 2) Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
- 3) Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3059-68.
- 4) Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e46.
- 5) Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdán L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETH-EMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:2900-10.
- 6) Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Minimal residual disease negativity is a new end point of myeloma therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2863-5.
- 7) Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31:2094-103.
- 8) Takamatsu H. Clinical value of measurable residual disease testing for multiple myeloma and implementation in Japan. *Int J Hematol* 2020;111:519-29.
- 9) Avet-Loiseau H. Minimal residual disease by next-generation sequencing: Pros and Cons. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e425-30.
- 10) ClonoSEQ cleared for residual cancer testing. *Cancer Discov* 2018;8:OF6.
- 11) Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, et al. Evaluation of sustained minimal residual disease negativity with daratumumab-combination regimens in relapsed and/or



- refractory multiple myeloma: Analysis of Pollux and Castor. *J Clin Oncol* 2021;39:1139-49.
- 12) Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28-35.
  - 13) Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, 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;8:5988-99.
  - 14) Martinez-Lopez J, Wong SW, Shah N, Bahri N, Zhou K, Sheng Y, et al. Clinical value of measurable residual disease testing for assessing depth, duration, and direction of response in multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4:3295-301.
  - 15) Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemisphere* 2021;5:e528.
  - 16) ClinicalTrials.gov Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104842> (2021年11月24日閲覧)
  - 17) Costa LJ, Chhabra S, Godby KN, Medvedova E, Cornell RF, Hall AC, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (Dara-KRd) induction, autologous transplantation and post-transplant, response-adapted, measurable residual disease (MRD)-based Dara-Krd consolidation in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood* 2019;134(Supplement\_1):860.
  - 18) ClinicalTrials.gov Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma (MASTER). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224507> (2021年11月24日閲覧)
  - 19) Goldschmidt H, Mai EK, Nievergal E, Fenk R, Bertsch U, Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma patients: The Phase III GMMG-HD7 Trial. *ASH* 2021;Abstract:463.
  - 20) ClinicalTrials.gov Trial on the Effect of Isatuximab to Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG HD7). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617731> (2021年11月24日閲覧)
  - 21) ClinicalTrials.gov Isa-KRd vs KRd in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL) (IsKia). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483739> (2021年11月24日閲覧)
  - 22) ClinicalTrials.gov A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant (AURIGA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901963> (2021年11月24日閲覧)
  - 23) ClinicalTrials.gov A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03652064> (2021年11月24日閲覧)
  - 24) ClinicalTrials.gov Minimal Residual Disease Adapted Strategy (MIDAS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04934475> (2021年11月24日閲覧)
  - 25) 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版Ⅲ. 骨髄腫. <http://www.jshem.or.jp/guidemali/table.html> (2021年11月24日閲覧).
  - 26) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
  - 27) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
  - 28) Oliva S, Bruinink DHO, Rihova L, D'Agostino M, Pantani L, Capra A, et al. Minimal residual disease assessment by multiparameter flow cytometry in transplant-eligible myeloma in the EMN02/HOVON 95 MM trial. *Blood Cancer J* 2021;11:106.
  - 29) Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, Burgos L, Cordon L, Vidriales MB, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood* 2021;137:49-60.
  - 30) Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, 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.
- 31) Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2361–71.
  - 32) Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCY-ONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:132–41.
  - 33) Gay F, Musto P, Scalabrini DR, Galli M, Belotti A, Zamagni E, et al. Survival analysis of newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients in the Randomized Forte Trial. *Blood* 2020;136 (Supplement 1):35–7.
  - 34) Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136:936–45.
  - 35) Costa LJ, Derman BA, Bal S, Sidana S, Chhabra S, Silbermann R, et al. International harmonization in performing and reporting minimal residual disease assessment in multiple myeloma trials. *Leukemia* 2021;35:18–30.
  - 36) Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Puig N, Contreras-Sanfeliciano T, Pontes R, Corral-Mateos A, et al. Blood monitoring of circulating tumor plasma cells by next generation flow in multiple myeloma after therapy. *Blood* 2019;134:2218–22.
  - 37) Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J* 2021;11:24.
  - 38) Derman BA, Stefka AT, Jiang K, McIver A, Kubicki T, Jasieliec JK, et al. Measurable residual disease assessed by mass spectrometry in peripheral blood in multiple myeloma in a phase II trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone and autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2021;11:19.
  - 39) Puig N, Contreras T, Paiva B, Cedena MT, Martinez-Lopez J, Oriol A, et al. Analysis of treatment efficacy in the GEM-CESAR trial for high-risk smoldering multiple myeloma patients: Comparison between the standard and IMWG MRD criteria and QIP-MS including FLC (QIP-FLC-MS). *J Clin Oncol* 2020;38 (15\_suppl):8512.
  - 40) Askeland FB, Rasmussen AM, Schjesvold F. Relapse from MRD negativity as indication for treatment in multiple myeloma—the Remnant Study. *Blood* 2020;136(Supplement 1):21–2.
  - 41) ClinicalTrials.gov The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04513639> (2021年11月24日閲覧)
  - 42) ClinicalTrials.gov S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration (DRAMMATIC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04071457> (2021年11月24日閲覧)
  - 43) Krishnan A, Hoering A, Hari P, Sexton R, Orlovski RZ. Phase III Study of Daratumumab/rhuph20 (nsc- 810307) + Lenalidomide or Lenalidomide As Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients with Multiple Myeloma (mm) Using Minimal Residual Disease To Direct Therapy Duration (DRAMMATIC study): SWOG s1803. *Blood* 2020;136(Supplement 1):21–2
  - 44) ClinicalTrials.gov Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma (Perseus). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710603> (2021年11月24日閲覧)
  - 45) Derman BA, Zonder JA, Kansagra AJ, Grinblatt DL, Narula S, Rayani S, et al. Interim analysis of a phase 2 minimal residual disease (MRD)-adaptive trial of elotuzumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Elo-KRd) for newly diagnosed multiple myeloma (MM). *ASCO2021;Presentation 8011*.
  - 46) ClinicalTrials.gov Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969837> (2021年11月24日閲覧)
  - 47) EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001258-25/GB> (2021年11月24日閲覧)
  - 48) UK MYEROMA RESEARCH ALLIANCE. UK Myeloma Trial update. [https://www.ukmf.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/RP-UKMF21\\_Trials-update.pdf](https://www.ukmf.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/RP-UKMF21_Trials-update.pdf) (2021年11月24日閲覧)

## Multiple Myeloma Treatment and Minimal Residual Disease

Nami Tagami<sup>1)</sup>, Hirotaka Kazama<sup>1)</sup>, Heigoroh Shirai<sup>1)</sup>  
and Hiroyuki Takamatsu<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Oncology Medical, Sanofi Genzyme, Sanofi K.K.*

<sup>2)</sup>*Department of Hematology, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences/  
Faculty of Transdisciplinary Science, Institute of Transdisciplinary Sciences, Kanazawa University*

Previously, multiple myeloma was poorly responsive to chemotherapy and was assumed to be an intractable disease. However, with the development of autologous hematopoietic stem cell transplantation and novel therapeutic agents, along with an improved understanding of the molecular pathogenesis and pathogenic mechanism, there has been a substantial change in the treatment landscape and an improvement in prognosis. The International Myeloma Working Group (IMWG) has defined stringent complete response (sCR) as a deeper response category than complete response. In association with the greater treatment outcome, there was a need to establish a method for assessing minimal residual disease (MRD), which refers to the small number of cancer cells that remain in the body even after achieving CR. Studies have demonstrated that MRD negativity is associated with prolonged progression-free survival and overall survival, and MRD negativity has become a new therapeutic target in multiple myeloma.

This article reviews the usefulness of MRD as a biomarker and provides an overview of the current standard assessment methods, emerging assessment techniques, and the recently reported MRD negativity rates with new regimens ; it also discusses future directions.

<2022年1月13日 受稿>