

## 多発性骨髄腫の治療効果判定国際統一基準 International uniform response criteria for multiple myeloma

Leukemia (2006) 20, 1467–1473

BGM Durie<sup>1</sup>, J-L Harousseau<sup>2</sup>, JS Miguel<sup>3</sup>, J Blade<sup>4</sup>, B Barlogie<sup>5</sup>, K Anderson<sup>6</sup>, M Gertz<sup>7</sup>, M Dimopoulos<sup>8</sup>, J Westin<sup>9</sup>, P Sonneveld<sup>10</sup>, H Ludwig<sup>11</sup>, G Gahrton<sup>12</sup>, M Beksac<sup>13</sup>, J Crowley<sup>14</sup>, A Belch<sup>15</sup>, M Boccadaro<sup>16</sup>, I Turesson<sup>17</sup>, D Joshua<sup>18</sup>, D Vesole<sup>19</sup>, R Kyle<sup>7</sup>, R Alexanian<sup>20</sup>, G Tricot<sup>5</sup>, M Attal<sup>21</sup>, G Merlini<sup>22</sup>, R Powles<sup>23</sup>, P Richardson<sup>24</sup>, K Shimizu<sup>25</sup>, P Tosi<sup>26</sup>, G Morgan<sup>27</sup> and SV Rajkumar<sup>7</sup> on behalf of the International Myeloma Working Group<sup>29</sup>

<sup>1</sup>Aptium Oncology, Inc., Cedars-Sinai Outpatient Cancer Center, Los Angeles, CA, USA; <sup>2</sup>Institute de Biologie, Nantes, France; <sup>3</sup>University of Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>4</sup>Hospital Clinica, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>MIRT UAMS, Little Rock, Arkansas, USA; <sup>6</sup>DFCI, Boston, MA, USA; <sup>7</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>8</sup>Alexandra Hospital, Athens, Greece; <sup>9</sup>University of Gothenberg, Gothenberg, Sweden; <sup>10</sup>Rotterdam, The Netherlands; <sup>11</sup>Wilhelminenspital Der Stat Wien, Vienna, Austria; <sup>12</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>13</sup>Ankara University, Turkey; <sup>14</sup>Cancer Research and Biostatistics, Seattle, WA, USA; <sup>15</sup>Cross Cancer Institute, Canada; <sup>16</sup>University of Torino, Torino, Italy; <sup>17</sup>University of Malmo, Malmo, Sweden; <sup>18</sup>Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; <sup>19</sup>St Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York, NY, USA; <sup>20</sup>MD Anderson, Houston, TX, USA; <sup>21</sup>Purpan Hospital, Toulouse, France; <sup>22</sup>University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>23</sup>The Leukemia and Myeloma Program, Wimbledon, UK; <sup>24</sup>Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; <sup>25</sup>Nagoya City Midori General Hospital, Nagoya, Japan; <sup>26</sup>University of Bologna, Bologna, Italy and <sup>27</sup>Royal Marsden Hospital, London, UK

### 【抄録】

骨髄腫において臨床的治療結果を適切に評価するためには新しい効果判定の統一基準が必要です。新しい包括的な評価システムを提供するために、欧州血液骨髄移植グループ/国際骨髄移植登録の効果判定基準を拡張し明確にして刷新しました。厳密な完全寛解と非常に良い部分寛解の分類が追加されています。Mタンパク微分泌性患者の評価が可能なように血清フリーライト分析検査が含まれています。治療効果と病勢進行の確認を実施し易くするとともに、以前の評価基準における矛盾点を明確にしています。最重要の評価項目として事象発生までの時間と効果持続期間に特に重点が置かれています。最終的な評価項目として全生存期間を使用するために必要な要件について議論されています。この多発性骨髄腫の国際効果判定基準は将来の骨髄腫臨床試験に広く使用されることが期待されています。

### はじめに

多発性骨髄腫では治療効果を正確に評価するために、広く受け入れられる再現可能な評価基準の必要性が高まっています[1, 2]。現在、数種類のシステムが使用されていますが、正確に比較できるものではありません。例えば、MRC(イギリス)[3]やIFM(フランス)[4]などのいくつかのヨーロッパのグループと同じように、米国の共同研究グループのECOGとSWOGには異なったシステムがあります。更に、ヨーロッパ血液骨髄移植グループ/国際骨髄移植登録/アメリカ骨髄移植登録(EBMT/IBMTR/ABMTR)は、一般にEBMT基準[5]と呼ばれ、広く利用されている評価基準を開発しています。しかし、以下で議論するように、先に述べた評価基準を刷新する必要性があります。

新しい効果判定統一基準の必要性はいくつかの要因(表1)によってもたらされています。新しい治療戦略間の正確な比較を容易にする評価基準の必要性が最も差し迫っています。また、個々の患者レベルでの臨床用途に、もっと優れた評価基準もまた必要です。このような状況では、完全寛解(CR)の明確化が特に重要です。より有効な薬剤が利用可能になるにつれて、効果があるかどうかだけでなく、正確な効果の大きさを評価する必要があります。M成分レベルの減少などの代理的な評価項目と、身体機能状態や内臓器機能、治療効果の長さ、全生存期間などのより臨床的な評価項目とを区別しようとする認識が高まっています[6]。

一般に使用されている評価基準の多くがCRを厳密に定義していません。EBMT基準では、CRは単クローン性(M)形質細胞が存在しないことではなく、骨髓サンプルで形質細胞が5%以下に減っていることとされています。このことは必然的に、骨髓中に正常な多クローン性形質細胞しかないはずの完全寛解の患者と、まだ単クローン性形質細胞が残存している患者が混同することになります。後者は、カップ/ラムダ型の免疫染色検査、またはフローサイトメトリー法を使った免疫蛍光検査で容易に検出されます。ある程度の厳密さを持った固有のCR分類によって、より精度の良いCR定義が可能となり、新しい薬を含むさまざまな治療法の有効性の比較が可能になり、そして、再発の検出とモニターをより正確に行うことができます。既存の評価基準は十分な正確さを欠いており、その結果、研究者の裁量を大幅に許し、奏効率の見積の不正確さにつながります。例えば、EBMT基準では、各効果判定分類には明確なMタンパクレベルの減少が必要ですが、正確な効果判定をするのに必要な血清と尿中の最低のMタンパクレベルについては規定されていません。同様に、尿中のMタンパクレベルが測定できない患者について、どのように効果判定のモニターを行うべきか、前述の評価基準では明確ではありません。

最後に、現在の評価基準では微分泌性又は非分泌性の骨髓腫患者では限られた効果判定しかできません[7]。現在これらの患者の効果判定には、高感度の血清フリーライトチェーン（遊離軽鎖；FLC）分析法（商標フリーライト、The Binding Site 社）を使った評価が可能です。骨髓腫の効果判定基準に血清FLC検査を取り入れることによって、これらの患者を臨床試験に加えて評価ができるようになります。

## 新しい治療効果判定基準と再発判定基準の開発

国際骨髓腫ワーキンググループは、新しい標準診断基準[8]と新しい多発性骨髓腫国際病期分類システム(ISS)[9]を開発し、これらは診断と病期分類の現標準として広く受け入れられています。本稿で提案する新しい効果判定基準の開発は、2005年4月10-14日にシドニーで行われた第10国際骨髓腫ワークショップ期間中に、国際骨髓腫ワーキンググループ(委員メンバーは本稿の最後に記載)の会議で始められました。この会議で行われた議論と決定に基づいて、本基準は、2人の著者(BGM Durie とSV Rajkumar)によって策定・草案され、ワーキンググループのメンバーに回覧し校正されました。2005年12月に米国ジョージア州のアトランタで行われたアメリカ血液学会の年次会議の国際骨髓腫ワーキンググループ会議で最終承認が行われ、その後この論文のレビューが行われました。

新しい基準と既存のシステムにおける重要な変更点について、概要を表2に示します。血清と尿中のMタンパクレベルが測定できる患者については、完全寛解および部分寛解の定義が病勢進行と同じくEBMT基準(ブラーデ基準)で使用されたものと一致するという点を指摘しておくことは重要です。したがって、重要な明確化は加えられますが、実際には、病気の治療効果や進行が測定可能な患者だけを含む臨床試験においては、新しい国際骨髓腫ワーキンググループ基準を使って報告される評価値は、EBMT基準を使用したものと同じになるでしょう。これにより、EBMT基準を使用した臨床試験で報告された奏効率を新しい基準を使用した臨床試験と簡単に比較することができるようになるでしょう。新しい基準における最も重要な変更点は、(1)治療法の急速な進歩を考慮すると極めて重要なことである、厳密なCRの新しい分類の追加、(2)測定可能病変がないために、これまで臨床試験から除外されていた多く患者が臨床試験に参加し評価されることができるようになる、血清FLC検査を解釈に含める効果判定基準の追加、(3)CRだと考えられる患者と同様な予後かもしれない、優れた効果があった患者を区別することができる、非常に良い部分寛解(VGPR)の分類の正式な追加です。

## 多発性骨髓腫の診断基準

初診時に明確な診断基準が必要なことを過度に強調しすぎることはありません。国際骨髓腫ワーキンググループによる最近の3つの論文では、病気のサブタイプの識別と同様に、鑑別診断、診断時の病期分類、および予後分類のための推奨手法を取り入れていきます[1, 8, 9]。これらのシステムにより、臨床試験に参加する患者の特徴が明確に記述できるようになります。表3に活動性骨髓腫の診断基準の概要を示します。

## 治療効果判定分類

M成分のレベル変化は効果判定に使用される最も重要な指標です[6]。M成分は代理マーカーであり、骨髓腫細胞のM成分産生の多様性と同様に、マーカーの合成、代謝または放出の変動性を含んでいるため、このような使用を潜在的に損う可能性があるというすべての欠点があるが、その使用に付随することに注意することが重要です[10]。主要な効果判定分類には、完全寛解(CR)、部分寛解(PR)、病態安定(SD)、病勢進行(PD)、およびCRからの再発を含んでいます(表5と表6参照)。

追加のサブ分類が多く研究者によって使用されています[3, 11]。新しい評価基準には、ほぼ完全寛解(nCR)とVGPRのサブ分類は、[VGPR]と呼ばれる単一のサブ分類に統合されました。重要なことは、「病態

安定」という用語は、治療効果の判定としての使用には推奨されないことです。例えば特定の治療による病態の安定化を強調する必要があるときは、代わりに無増悪期間(TTP)と効果持続期間の評価値(下記参照)を使用すべきです。無増悪期間(TTP)は治療開始から計算し、臨床試験に参加するすべての患者を含んでいません。効果持続期間(DOR)は、個別の効果レベル、すなわち、PR、VGPR、CRまたはsCR(表5参照)に到達したことが最初に記録された時点から計算され、効果があった患者だけが含まれます。効果の記録には確認検査が必要ですが、DORの開始時点は効果が最初に認められた日です。

## 治療効果判定の重要な側面

表4に効果判定における重要な実務的詳細をまとめています。特に2つのポイントを強調しなければなりません。第一点目は、新しい治療法の評価において、導入療法各治療サイクル毎にM成分レベルをチェックすることは、効果が現れる早さを調べるのに非常に重要なことです。それは臨床的に意味があるかもしれません。例えば、いくつかの新しい治療法では、効果が速やかに現れ、1-2か月以内に満足できるものになる場合があります[12, 13]。第二点目は、新しい基準は、現在効果判定の検査に要求されている6週間隔での連続した確認検査の必要性を排除するということです。6週間のDORは大きな臨床的意味を持ちませんし、効果の持続性の評価の代わりとはなりません。主な懸念事項は検査ミスやその他のミスをなくすことです。これは、なんらかの新しい治療法や非プロトコル治療の前に行われる最初の検査に続いて、いつでも確認検査の必要性によって実施することができます。治療効果の重要性、すなわち、効果の持続性は、TTPとDORのデータを報告することによって強調すべきです。したがって、TTP及び/又はDORを明示することによって、プラトー期間を記録することができます。

血清FLC検査に関して3つ側面を強調しなければなりません。まず第一に、血清FLC検査(フリーライト、英国バーミンガムのThe Binding Site社)は、完全な免疫グロブリンから遊離した循環血中の軽鎖の高感度のマーカーであり、FLC比は優れたクローン性の指標です[14]。したがって、血清FLC比の正常化は、より厳密なCRの指標であり、効果の持続期間延長と良く相関するかもしれません[15] (Kumar S 他、Blood 2005; 106: 971a, abs 3479)。腎不全の患者では、カップ型とラムダ型の双方のレベルが高いままかもしれませんが、CRになればその比率は正常になることに注意してください。第二点目として、誤差を最小にするために、初診時に10mg/dl(100mg/l)未満の低い血清FLC値で治療を始める患者については、FLCの効果判定はできません。第三点目として、血清FLC検査は非

常に信頼性の高い検査ですが、検査結果の変化を注意してモニターすることが重要です[16]。血清FLC検査キットの利用回数については厳格なガイドラインが必要です。また、血清FLC検査は、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)において最近報告された予後的意義[17]を考慮すると、将来、血清及び/又は尿中にM成分が測定できる患者にも、予後や治療効果の評価に有用かもしれないことに注意すべきです。

## 国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定統一基準

国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定統一基準を表5に記載します。CRの下にCRと厳密な(sCR)という2つの分類が採用されています。CR分類は、広い用途に利用可能であり、過去のシステムとの連続性を提供します。しかし、sCR(より厳密な分類)は、新しい治療法のより正確な評価を可能にします。多くの骨髄腫研究グループが既にこの後者の分類を採用しています。現在、どの分類が使用されているかをはっきり特定し、明確に記載することが可能です。その主な目的は、厳密なCRと効果の持続性や生存延長の厳密なCRとの相関性を評価する研究を促進することです。

IFMの臨床試験で定義されたVGPRは、nCRと呼ばれる分類を含むように少し修正が加えられました。VGPRの使用は、90%以上減少の閾値に依存することなど、いくつかの利点があり、評価が検査担当者に依存する免疫固定法で陽性対陰性の判定を使用するよりも実施が簡単です。更に、VGPRに達しないことと予後不良との相関性があります[1]。評価可能な病態でない患者のサブグループにFLC検査を採用することを除いて、PRの定義はEBMT基準と同じです。血清又は尿のいずれかでMタンパク値が測定できる患者では、FLC検査を効果判定に使用すべきではないことに注意することは重要なことです。そのような患者は標準の効果判定基準を使用して評価すべきです。血清軽鎖検査は、血清中のMタンパクが1g/dl以上か、尿中のMタンパクが200mg/日以上いずれでもない患者にだけ適用可能です。PRより下は、SDとして分類されます。SDは、臨床的に意味がある場合がありますが、新しい治療法の臨床試験では治療効果の指標としては十分ではありません。意義のあるPRより下の効果判定分類であるSDを報告することは、新しい薬剤の臨床試験では推奨されません。全体的に強調しているのは簡易性と再現性であり、非常に優れた識別法がしばしば信頼性に欠け、臨床的に意義が認められないという認識です。

PDとCRからの再発の判定基準は表6に記載しています。臨床的再発の分類は、臨床試験における任意の評価と実際の臨床用途のために加えられています。再

発又は病勢進行について標準的なM成分の（及び、関連の）基準が合致する患者を特定するために病勢進行の分類は存続するでしょう。病勢進行は臨床試験で無増悪期間(TTP)と無進行生存期間(PFS)を計算するのに使用される評価項目であり、EBMT基準を反映しています。問題点の1つは、これらの判定基準を使用して定義された進行が、治療（又は、新しい治療法）の必要性を反映するかどうか分からないことです。本当の症候性再発が何カ月後あるいは何年後まで現れないかもしれないので、早期の治療再開は必要でない場合があります、不要な副作用をもたらして、過去の治療の効果を過小評価する可能性があります。したがって、医療介入を必要とする再発や進行を特定するためには、個々の「イベント分類」が必要です。これらの「イベント」は骨髄腫の診断に使用されているCRAB分類とほぼ同じです。再発の状況での使用に関連する様々な微妙な違いや詳細については表6に概説しています。したがって、可能なら再治療までの時間、及び/又は、臨床的再発までの時間について報告することは役に立つでしょう。また、先に述べたように、これらの定義も実際の臨床では役に立つでしょう。

骨髄腫関連事象を評価する際の困難性と微妙な違いはよく知られています。骨髄腫がその事象の原因であるはずだと、ことさら強調することは重要なことです。骨髄腫の関連性を確認するのに必要ないかなる追加検査も強く推奨されます。これにはMRI(磁気共鳴映像法)、CT(コンピュータ断層撮影法)、及び/又は、FDG-PET(フルオロ18-デオキシグルコース/ポジトロン放射線断層撮影法)による画像検査を含めても良いでしょう(Walker R 他. Blood 2004; 104: 217a, abs 758) [18, 19]。

## 生存性の評価項目

PFS、TTP、及びDORなどの評価項目により、最終的には全生存期間を予測することができます(Tricot G et al. Blood 2004; 104: 265a, abs 926) [6, 20-22]。治療効果や効果の持続時間を算定するために、いくつかの異なる方法が使われています。

- **PFS**: PFSは治療開始から病気が進行するか死亡するまでの時間です。これはすべての患者を包含し、全生存期間の代理マーカーであると考えられています。これは臨床試験の結果を示すのに推奨される評価方法です。
- **イベントフリー生存(EFS)**: EFSの定義は「イベント」がどのように定義されるかによります。いくつかの研究では、PFSと同じ場合があります。また、EFSは、重度な薬物毒性などの、死亡以外に重要であると考えられる付加的なイベントを含む場合があります。EFSは、明確に定義されない限り、付加的な「イベント」の細かい点に関し

て混乱が起こる場合があるので、一般的な使用には推奨されません。PFSは好んで使用されています。

- **TTP**: これは、治療開始から、カウントされないが感知される増悪以外の原因による死亡を含む、病気が進行するまでの時間です。これは治療効果の持続性を評価するのに有用な方法です。
- **無病生存(DFS)**: DFSは、CRの患者に適用され、CRの始まりからCRから再発するまでの時間を測定します。このパラメータは現在のところ、骨髄腫では価値が制限されています。
- **DOR**: DORは表5の判定基準で少なくともPRに達した患者に適用され、PRに到達して(確認検査前にPRが最初に認められた時点)から、カウントされないが感知される増悪以外の原因による死亡を含む、病気が進行するまでの時間を測定します。これは新しい薬剤、及び/又は、新しい包括的な治療戦略の評価で考慮される付加的なパラメータです。DORとTTPは、効果の持続性の評価法を確立する推奨される方法です。

## 全生存期間

最近の多くの骨髄腫の臨床試験では、第一評価項目として奏効率、及び/又は、無増悪期間(TTP)を評価しています。しかし、全生存期間とクオリティ・オブ・ライフは、治療の全ての影響を反映しています。下記のようないくつかの要因が最終的な評価項目としての全生存期間の使用を制限しています。

- 効果を判定するのに5年以上のフォローアップが必要なこと。
- 初期の効果とTTPは全生存利益に言い換えられるかどうか分からないこと。
- 導入療法、強化療法/移植、及び/又は、維持療法の一部として使用される新しい薬剤は、臨床試験の「対照」(非使用)群が再発した時に頻繁に使用されること。そのため、早期に使用するか、後で使用するかを比較することになっており、これを制御するための広く受け入れられるプランや枠組みが全くないこと。
- 現在次々に新しい薬剤が導入されており、更に治療結果の評価に影響を与える得ること。

関連する問題がいくつかの臨床試験で明らかになりました[23-29]。アーカンソーの研究グループが報告した最近の臨床試験では[27]、TT-2の一部として臨床試験対象の一群にサリドマイドが使用され、かなり高いCR率と無病期間が達成されましたが、全生存期間は改善されませんでした。しかし、サリドマイド投与群に含まれなかった83%の患者が再発時にサリドマイド治療を受けたことに注目することが重要です。したがって、本研究は、計画されていなかった治療介

入（この場合はサリドマイド）の早期使用対後期使用の比較を示しています。より小規模な例では、最近の発表されたメルファラン/プレドニゾン(MP)療法対MPサリドマイド療法の臨床試験[28]の試験結果における問題もこれでした。生存期間を評価するために計画された新しい臨床試験では、この種の複雑さに対応しなければなりません。これらの詳細については、最近公開したレビュー[1]でさらに深く議論されています。

## 結論

この論文で概説された効果判定基準は、将来の骨髄腫の臨床試験で広く使用されることが予想されます。本効果判定基準へ新しく追加された大きな項目は、厳密なCRとVGPRの分類と微分泌性病態の患者を評価するために、FLC検査を組み入れたことです。さらに、本効果判定基準は、過去の効果判定基準におけるいくつかの矛盾点を明確にし、基準からそれることなく、より簡単に治療効果と病勢進行の確認が行えるようになっていくとともに、治療結果の評価に重要なイベント発生までの時間の評価項目を定義しています。

## 表1：治療効果判定統一基準開発の理論的根拠

- 臨床試験において新しい治療戦略間の有効性に関して正確な比較を容易にすること。
- 微分泌性および非分泌性病態<sup>a</sup>の患者の評価を含めるために、血清FLC検査を取り入れること。
- より厳密なCRの定義を行うこと。
- 明確な説明を与え、詳細な点を改良し、以前の効果判定基準における矛盾点を修正すること。

略語： CR（完全寛解）；FLC（フリーライトチェーン；遊離軽鎖）

<sup>a</sup> 微少分泌性および非分泌性の骨髄腫には、治療効果をモニターするのに十分なM成分が血清及び/又は尿中にない患者が分類されます(表4: 測定可能病変の定義を参照)。

## 表2：新しい治療効果判定統一基準に関するEBMT/IBMTR基準との類似性と導入された個別の変更点に関する概要

- 血清及び尿中の単クローン性タンパク質レベルが測定可能な患者については、CR、PR、およびPD(病勢進行)の基準は変更無し(表5と表6)
- 重要な効果判定の実務の詳細の明確化と改定(表4)
  - 寛解達成を確認するのに強制的な6週間の待ち時間の除去
  - 再発及び/又は病勢進行についても同様の時間に依存しない確認の導入
  - 効果持続期間評価の「開始時点」の明確化
  - 新薬の臨床試験の効果判定要件としての $\geq$ PRの必要条件
  - Mタンパク測定が利用できないか、あるいは信頼性に欠ける患者において定量的免疫グロブリンレベルの使用を認めること。
- 新しい効果分類(表5)のsCRとVGPRの導入
  - 小効果(MR)分類の削除
- 非分泌性、微分泌性病態の患者でも効果判定を可能にする血清FLC検査の効果判定基準への編入(表5と表6)
- 病勢進行の判定基準は、(「CRからの再発」の判定基準よりむしろ)CR状態の患者の進行までの時間および無進行生存期間の計算に使用されることの明確化。CRからの再発の判定基準は、DFSが計算され報告されている場合にだけ使用されること。
- 臨床的再発又は病勢進行(表6)の新しい分類の導入。
  - 新しい任意の評価項目として臨床的再発の導入。

略語： CR（完全寛解）；DFS（無病生存期間）；EBMT（ヨーロッパ血液骨髄移植グループ）；FLC（遊離軽鎖）；IBMTR（国際骨髄移植登録）；PR（部分寛解）；sCR（厳密な完全寛解）；VGPR（非常に良い部分寛解）

**表3 : 全身的治療が必要な多発性骨髄腫の診断基準**

血清及び/又は尿中のM成分の存在に加えて、骨髄中のクローン性形質細胞の存在、及び/又は、クローン性形質細胞腫が認められること。

加えて下記の1つ以上が必要<sup>b</sup>

- カルシウム高値(> 11.5mg/dl)[> 2.65mmol/l]
- 腎不全(クレアチニン> 2mg/dl)[177 $\mu$ mol/l以上]
- 貧血(ヘモグロビン < 10g/dl、又は 2g/dl < 正常値)  
(ヘモグロビン < 12.5 mmol/l<sup>d</sup>、又は 1.25mmol/l < 正常値)
- 骨病変(溶解性病変又は骨量減少)

<sup>a</sup> M成分が検出できない患者では、血清FLC検査での血清FLC比の異常が代わりにこの基準を満たすことができます。血清又は尿中にM成分がなく血清FLC比が正常な患者では、診断時に骨髄中に $\geq 10\%$ のクローン性形質細胞がなければなりません。これらの患者は「非分泌性骨髄腫」と呼ばれます。生検で確認されたアミロイドーシス、及び/又は、全身性軽鎖沈着症(LCDD)の患者は、 $\geq 30\%$ の形質細胞がある場合、及び/又は、骨髄腫関連骨病変がある場合は、それぞれ、「アミロイドーシス併発骨髄腫」又は「LCDD併発骨髄腫」に分類すべきです。  
<sup>b</sup> 内在する形質細胞病変に起因しなければなりません。  
<sup>c</sup> 注意：10g/dlのヘモグロビンは12.5mmol/l<sup>d</sup>又は、100g/l<sup>d</sup>です。

**表4 : 実務的治療効果判定の詳細**

**Mタンパク測定**

血清Mタンパクレベルは、ベータ領域が移動するIgA型単クローンタンパクをもつ患者などのように、SPEP検査の信頼性が低いと感じられるケースを除いて、SPEP検査の密度計測を使って定量されます。治療中の定期的なMタンパク定量で、SPEP検査が利用可能でないか、あるいは信頼性に欠けると感じられる場合(例えば、IgA型骨髄腫のいくつかの例では、ネフェロメトリー又はタービドメトリー(両者とも比濁法)による免疫グロブリンレベル定量を認めることができます。しかし、これを明示して報告しなければなりません。そして、効果判定を行うためにその患者にはネフェロメトリーしか使用することができませんし、SPEP検査とネフェロメトリーの結果は互換性を持って使用することはできません。尿中のMタンパク測定は、24時間蓄尿UPEP検査のみを使用して評価されます。ラムダ型とカッパ型の軽鎖レベルを測定する無作為又は24時間蓄尿検査は、信頼性に欠け推奨されません。

**測定可能な病態の定義**

CR以外の治療効果のすべての分類とサブ分類の効果判定基準は、下記の3つの検査値の少なくとも1つが該当することによって定義された「測定可能な」病態の患者にだけ適用可能です。

血清Mタンパク質 $\geq 1g/dl$ ( $\geq 10g/l$ )[10g/l]

尿Mタンパク質 $\geq 200mg/24h$

血清FLC検査：関連する血清FLCレベル $\geq 10mg/dl$ ( $\geq 100mg/l$ )、検体血清FLC比が異常

CRの効果判定基準は、上記の3つの検査値のうちの1つに異常がある患者に適用可能です。上記の測定可能な病態のいずれの基準にも該当しない患者は、厳密CRについてのみ評価することができますが、他の効果判定分類のいずれについても評価することができませんので注意してください。

**PR又はSDの基準に適合するための追跡調査**

治療を受ける患者は、新しい治療の初年度は毎月、その後は隔月毎に追跡調査されることが推奨されます。

上記に定義した測定可能な病態の患者は、効果判定と効果分類のためにSPEP検査とUPEP検査の両方でフォローアップされる必要があります。

CRの評価を除いて、測定可能な病態がSPEP検査に限定されている患者は、SPEP検査だけでフォローアップされる必要があるでしょう。同様に、測定可能な病態がUPEP検査に限定されている患者もUPEP検査だけでフォローアップされる必要があるでしょう<sup>a</sup>。

SPEP検査又はUPEP検査のいずれか、あるいはその両方で測定可能な病態の患者は、FLC検査ではなく、これらの2つの検査だけを基にして効果判定が評価されるでしょう。FLC検査の効果判定基準は、血清又は尿で測定可能な病態でない患者にのみ適用可能であり、厳密CRの分類の必要条件を満たすために適用可能です。

CRであると考えするためには、血清と尿の免疫固定法を共に実施する必要があります。診断時の血清又は尿中のMタンパクの量にかかわらず、検査結果が陰性でなければなりません。治療前にUPEP検査値が陰性であった患者でも、CRを確認して、軽鎖又はベンスジョーンズ蛋白型への移行を除外するために、まだUPEP検査が必要です。

骨サバイブは、臨床的に必要でなければ、効果判定の評価に必要ではありません。しかし、実際の臨床では1年に一回行うことが推奨されます。骨髄検査はCRの分類、及び非分泌性の患者にのみ必要です。

略語： CR (完全寛解) ; FLC (遊離軽鎖) ; PR (部分寛解) ; SD (病勢安定化) ; SPEP (血清タンパク質電気泳動法) ; UPEP (尿タンパク質電気泳動法)

<sup>a</sup>臨床診療の上では、患者は定期的にUPEP検査又は血清FLC検査を行い、軽鎖型への移行を検査すべきです。

表5 ; 国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定統一基準： CRと他の効果分類

効果サブ分類	効果判定基準 <sup>a</sup>
<b>sCR</b> (厳密完全寛解)	以下に定義されたCR基準を満たすとともに、FLC比が正常で、免疫組織化学検査又は免疫蛍光検査で骨髄中にクローン性細胞が見つからないこと
<b>CR</b> (完全寛解)	血清と尿での免疫固定法検査が陰性で、いかなる軟部組織にも形質細胞腫が認められず、骨髄中の形質細胞が5%以下の場合 <sup>b</sup>
<b>VGPR</b> (非常に良い部分寛解)	電気泳動検査では血清と尿にMタンパクが検出されないのに免疫固定法検査では検出される場合、又は、血清Mタンパクで90%以上の減少があり、かつ尿Mタンパクが100mg/24時間未満である場合
<b>PR</b> (部分寛解)	血清Mタンパク質が50%以上減少し、かつ24時間蓄尿のMタンパクが90%以上減少、又は200mg/24時間未満まで減少した場合。もし血清と尿のMタンパクが測定不可能な場合 <sup>c</sup> は、Mタンパク評価基準の代わりに、相対するカッパ/ラムダ型のFLC <sup>c</sup> レベル間の差に50%以上の減少が必要です。また血清と尿のMタンパクが測定不可能で、血清フリーライト検査も測定できない場合、初診時の骨髄形質細胞比率が30%以上であることが判明しているなら、Mタンパクの代わりに形質細胞の50%以上の減少が必要です。 上記の基準に加えて、初診時に軟部組織に形質細胞腫がある場合は、その大きさが50%以上縮小することも必要です。
<b>SD</b> (効果判定の指標としての使用は推奨しません。病勢の安定化は病勢が進行するまでの時間を評価することで最も良く記述できます)	CR、VGPR、PR、あるいは病勢進行の基準に合わない場合。

略語： CR (完全寛解) ; FLC (フリーライトチェーン) ; PR (部分寛解) ; SD (病勢安定化) ; sCR (厳密完全寛解) ; VGPR (非常に良い部分寛解)

<sup>a</sup> 全ての効果分類には、何らかの新しい治療法の臨床試験を開始する前にはいつでも行われる2回の連続した検査が必要です。また全ての効果分類には、病勢の進行が認められないか、レントゲン検査が行われている場合には、進行性あるいは新しい骨病変が認められないことが必要です。レントゲン検査は、これらの効果判定要件を満たすためには必要ではありません。

<sup>b</sup> 骨髄生検を繰り返して確認することは必要ではありません。

<sup>c</sup> クローン性細胞の有無はカッパ/ラムダ比に基づいています。免疫組織化学検査及び/又は免疫蛍光検査によるカッパ/ラムダ比の異常は、分析するのに最低100個の形質細胞が必要です。異常なクローン性細胞の存在を反映する異常なカッパ/ラムダ比は、>4 : 1、又は、<1 : 2です。

<sup>d</sup> 評価可能な病態の定義については表4を参照ください。

表6 ; 国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定統一基準； 病気の進行と再発

再発サブ分類	再発判定基準
<b>病勢進行</b> CRの患者を含むすべての患者についてTTP(進行までの時間)とPFS(無進行生存)の評価項目の算定に使用されます(最初の病勢進行や治療中又は無治療中の病勢進行も含みます)	病勢進行: 次のどれか1つ以上に該当することが必要です。  次の項目で、初診時からの25%以上の増加 <ul style="list-style-type: none"> <li>血清M成分、及び/又は、(絶対値では0.5g/dl以上の増加が必要)<sup>b</sup></li> <li>尿M成分、及び/又は、(絶対値では200mg/24時間以上の増加が必要)</li> <li>血清と尿のMタンパクが測定できない患者のみ：相対するラムダ/カッパのFLCレベル間の差(絶対値では10mg/dlを超える増加が必要)</li> <li>骨髄形質細胞の割合(絶対値では10%以上が必要)<sup>c</sup></li> <li>新しい骨病変又は軟部組織の形質細胞腫の明確な発生、あるいは、既存の骨病変又は軟部組織の形質細胞腫のサイズの明らかな増加</li> <li>唯一形質細胞増殖疾患に起因すると考えられる高カルシウム血症(血清カルシウム補正值が411.5mg/dlか、2.65mmol/l)の発生</li> </ul>
<b>臨床的再発<sup>a</sup></b>	臨床的再発には次の1つ以上に該当することが必要です。 病勢の増悪、及び/又は、臓器機能障害(CRABの特徴 <sup>b</sup> )の直接的な指標であり、TTP(無増悪期間)やPFS(無進行生存期間)の算定には使用されませんが、状況に応じて、あるいは実際の臨床用途で報告できるものなので、ここに記載します。 <ol style="list-style-type: none"> <li>新しい軟部組織の形質細胞腫又は骨病変の発生。</li> <li>既存の形質細胞腫又は骨病変サイズの明らかな増加。明らかな増加は測定可能な病変の断面直径計測器の合計によって順次測定される50%(少なくとも1cm以上)の増加と定義されます。</li> <li>高カルシウム血症(411.5mg/dl)[2.65mmol/l]。</li> <li>ヘモグロビンの2g/dl[1.25mmol/l]以上の減少(詳細は表3を参照)。</li> <li>血清クレアチニンの2mg/dl以上[177mmol/l以上]の上昇。</li> </ol>
<b>CRからの再発<sup>a</sup>(試験評価項目がDFSの場合のみ使用)<sup>d</sup></b>	次のどれか1つ以上に該当することが必要です。 免疫固定法検査又は電気泳動検査で血清又は尿中にMタンパクが再び認められる。骨髄中に5%以上の形質細胞が認められる <sup>c</sup> 。進行の何らかの他の症候が現れる(すなわち、新しい形質細胞腫、溶解性骨病変、あるいは高カルシウム血症など、下記参照)

略語： CR (完全寛解) ; DFS (無病生存期間)

<sup>a</sup> すべての再発分類には、再発又は病勢進行の分類を行う前、及び/又は、何か新しい治療法の臨床試験を開始する前にはいつでも行われる2回の連続した検査が必要です。

<sup>b</sup> 病勢進行について、最初の血清M成分が5g/dl以上であれば、再発を定義するにはその1gm/dl以上の増加で十分です。

<sup>c</sup> CRからの再発には、他の再発分類の10%に対して5%となります。

<sup>d</sup> TTP(無増悪期間)とPFS(無進行生存期間)を算定する目的では、上述の病勢進行の判定基準を使用してCRの患者を評価すべきです。

## 参考文献

- 1 Durie BGM. New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 181–190.
- 2 Rajkumar SV, Dispenzieri A. Evaluation and monitoring of response to therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90: 1305–1308.
- 3 Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
- 4 Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 26: 2495–2502.
- 5 Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115–1123.
- 6 Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome: importance of time to progression in Southwest Oncology Group chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1857–1863.
- 7 Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496–2506.
- 8 International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–757.
- 9 Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley J, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
- 10 Durie BGM. Staging and kinetics in multiple myeloma. In: Salmon SE (ed). *Clinics in Haematology: Myeloma and Related Disorders*, Vol. 2, Number 1, WB Saunders Company, Ltd: Alden Press, Oxford, 1982, pp 3–18.
- 11 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase II study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617.
- 12 Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755–762.
- 13 Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900–2902.
- 14 Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum testing for assessment of patients with Bence-Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–491.
- 15 Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child A, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126: 348–354.
- 16 Hassoun H, Reich L, Klimek VM, Dhodapkar M, Cohen A, Kewalramani T et al. Doxorubicin and dexmethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *Br J Hematol* 2006; 132: 155.
- 17 Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton III LJ, Bradwell AR, Clark RJ et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812–817.
- 18 Kyle RA, Schreiman JS, McLeod RA, Beabout JW. Computed tomography in diagnosis and management of multiple myeloma and its variants. *Arch Int Med* 1985; 145: 1451–1452.
- 19 Durie BGM, Waxman AD, D'Angeloa A, William CM. Whole body F-FDG18 PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43: 1457–1463.
- 20 Durie BGM. Is magnitude of initial response predictive for survival in multiple myeloma? *Ann Oncol* 1999; 2: 166–169.
- 21 Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, de la Serna J, Blade J, Grande C, Alegria A et al. Remission status defined by immunofixation versus electrophoresis following autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000; 109: 438–446.
- 22 Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Porta C, Danova M, Brugnattelli S et al. Response to first-line chemotherapy and long-term survival in patients with multiple myeloma: results of the MM87 prospective randomized protocol. *Eur J Cancer* 2003; 39: 31–37.
- 23 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexmethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 359.
- 24 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
- 25 Rajkumar SV, Dispenzieri A. Evaluation and monitoring of response to therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90: 1305–1308.
- 26 Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24: 929–936.
- 27 Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021–1030.
- 28 Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V et al. Oral melphalan and prednisone therapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
- 29 Alexanian R, Weber D, Giralt S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1037–1043.

## 付録A

### 国際骨髄腫ワーキンググループ名簿 (International myeloma working group)

Raymond Alexanian, MD Anderson Center, Houston, Texas, USA  
Kenneth Anderson, DFCI, Boston, Massachusetts, USA  
Michael Attal, Purpan Hospital, Toulouse, France  
Herve Avet-Loiseau, Institute de Biologie, Nantes, France  
Leif Bergsagel, Mayo Clinic Scottsdale, Arizona, USA  
Joan Blade, Hospital Clinica, Barcelona, Spain  
Bart Barlogie, MIRT UAMS Little Rock, Arkansas, USA  
Regis Batille, Institute de Biologie, Nantes, France  
Meral Beksac, Ankara University, Turkey  
Andrew Belch, Cross Cancer Institute, Canada  
Mario Boccadoro, University of Torino, Italy

Michele Cavo, Bologna, Italy  
 Tony Child, Leeds General Hospital, Leeds, United Kingdom  
 Ray Comenzo, Memorial-Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA  
 John Crowley, Cancer Research and Biostatistics, Seattle, Washington, USA  
 William Dalton, H Lee Moffitt, Tampa, Florida, USA  
 Faith Davies, Royal Marsden Hospital, London, England  
 Meletios Dimopoulos, Alexandra Hospital, Athens, Greece  
 Angela Dispenzieri, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Brian Durie, Cedars-Sinai Outpatient Medical Center, Los Angeles, California, USA  
 Thierry Facon, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Lille, France  
 Dorotea Fantl, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina  
 Jean-Paul Femand, Paris, France  
 Rafael Fonseca, Mayo Clinic Scottsdale, Scottsdale, Arizona, USA  
 Gosta Gahrton, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden  
 Morie Gertz, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Hartmut Goldschmidt, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany  
 Philip Greipp, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Roman Hajek, Brno University, Brno, Czech Republic  
 Jean-Luc Harousseau, Institute de Biologie, Nantes, France  
 Kim Hawkins, University of Leeds, United Kingdom  
 Martin Hjorth, Rotterdam, The Netherlands  
 Vania Hungria, Clinica San Germano, Sao Paolo, Brazil  
 Mohamad Hussein, The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA  
 Peter Jacobs, South Africa  
 Sundar Jagannath, St Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York, USA  
 Mariana Juni, Fundaleu, Buenos Aires, Argentina  
 Douglas Joshua, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia  
 Michael Katz, International Myeloma Foundation, Los Angeles, California, USA  
**Michio Kawano, Yamaguchi University, Ube, Japan**  
 Shaji Kumar, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Robert Kyle, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Juan Lahuerta, Madrid, Spain  
 Henk Lokhorst, University Hospital, Utrecht, The Netherlands  
 Heinz Ludwig, Wilhelminenspital Der Stat Wien, Vienna  
 Jayesh Mehta, Northwestern University, Chicago, USA  
 Giampaolo Merlini, University of Pavia, Pavia, Italy  
 Philippe Moreau, Nantes, France  
 Gareth Morgan, Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom  
 Antonio Palumbo, Cathedra Ematologia, Torino, Italy  
 Santiago Pavlovsky, Fundaleu, Buenos Aires, Argentina  
 Amara Nouel, Bolivar, Venezuela  
 Susie Novis, IMF, Los Angeles, California, USA  
 Raymond Powles, Leukaemia & Myeloma, Wimbledon, United Kingdom  
 Linda Pilarski, The University of Alberta, Edmonton Alberta, Canada  
 S Vincent Rajkumar, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA  
 Tony Reiman, Cross Cancer Institute, Canada  
 Paul Richardson, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA  
 Angelina Rodriguez Morales, Bonco MetroPolitano de Sangre, Caracas, Venezuela  
**Kazuyuki Shimizu, Nagoya City Midori General Hospital, Nagoya, Japan**  
 David Siegel, Hackensack, Cancer Center, Hackensack, New Jersey, USA  
 Guido Tricot, MIRT UAMS, Little Rock, Arkansas, USA

Jesus San Miguel, University of Salamanca, Salamanca, Spain  
 Seema Singhal, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA  
 Pieter Sonneveld, Erasmus University Hospital, Rotterdam, The Netherlands  
 Keith Stewart, Mayo Clinic Scottsdale, Scottsdale, Arizona, USA  
 Patrizia Tosi, Bologna, Italy  
 Ingemar Turesson, Malmo, Sweden  
 Ivan Van Riet, Brussels Vrije University  
 David Vesole, St Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York, USA  
 Donna Weber, MD Anderson, Houston, Texas, USA  
 Jan Westin, University of Gothenberg, Sweden  
 Keith Wheatley, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK  
 Brian Van Ness, University of Minnesota, Minnesota, USA

#### 【日本の顧問医師のコメント】

本論文は国際骨髄腫ワーキンググループにより提唱された新しい治療効果判定基準について解説されたものです。新薬の登場により骨髄腫の治療成績は向上しつつありますが、これらの臨床試験の治療効果をより正確に判定し、互いを評価するために策定されたものです。厳密な完全寛解（sCR）の項目が設けられていることから推測されるように、これに相当する効果を示すハイレベルな治療法が求められています。このsCR基準を満たし治療につながる治療法が開発されることが期待されます。

翻訳：日本骨髄腫患者の会 翻訳チーム  
 監修：日本骨髄腫患者の会 顧問医師

日本骨髄腫患者の会 事務局  
 〒184-0011  
 東京都小金井市東町4-37-11  
 HP: <http://www.myeloma.gr.jp/>  
 e-mail: [owner-imfjapan@myeloma.gr.jp](mailto:owner-imfjapan@myeloma.gr.jp)

原文リンク先（英文）：翻訳許諾  
*Leukemia* (2006) **20**, 1467–1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284;  
 published online 20 July 2006  
 © 2006 Nature Publishing Group  
<http://www.nature.com/leu/journal/v20/n9/full/2404284a.html>