

多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植の現在地と免疫療法時代の展望

正本 庸介

多発性骨髄腫 (MM) 治療は、抗 CD38 抗体を含む 4 剤併用療法、免疫療法の導入により大きな転換期を迎えている。自家造血幹細胞移植 (ASCT) は、大量メルファランによる強力な細胞傷害性治療として、長年にわたり初発移植適応 MM の標準治療となってきた。3 剤併用療法時代のランダム化比較試験では、ASCT により無増悪生存期間の延長や微小残存病変 (MRD) 陰性化率の向上が一貫して示された。一方、救済療法の進歩などによって全生存期間への上乗せ効果は明確でなくなり、4 剤併用療法の普及により ASCT なしでも深い奏効と長期 PFS が期待されるようになり、ASCT の上乗せ効果、移植を省略しうる患者集団、治療強度の最適化が新たな論点となっている。現時点では移植適応症例に対しては、抗 CD38 抗体を含む導入療法、ASCT、地固め療法、維持療法を組み合わせ、深い奏効と持続的 MRD 陰性を目指す戦略が標準であるが、今後は疾患リスク、MRD、年齢、併存症、二次性悪性腫瘍リスクなどを踏まえた個別化が進むことが期待されるとともに、早期免疫療法との比較も注目される。本稿では 4 剤併用療法時代の ASCT の意義と今後の位置づけを概説する。

キーワード：多発性骨髄腫，自家末梢血幹細胞移植，大量メルファラン，4 剤併用療法，微小残存病変

はじめに

多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma : MM) は形質細胞の悪性腫瘍であり、多彩な臓器障害を呈する。かつては予後不良な疾患の代表であったが、大量 melphalan (mel) 併用自家造血幹細胞移植 (Autologous Stem Cell Transplantation : ASCT) の臨床導入に続き、プロテアソーム阻害薬 (PI)、免疫調節薬 (IMiDs)、抗 CD38 モノクローナル抗体、さらに CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体、抗体薬物複合体などの新規薬剤が相次いで登場し、治療体系は劇的な変貌を遂げた¹⁾。治療目標は、症状緩和や M 蛋白低下から、深い奏効、長期の無増悪生存 (Progression-Free Survival : PFS) および全生存 (Overall Survival : OS) に移行し、一部症例では持続的な微小残存病変 (Minimal Residual Disease : MRD) 陰性化を介した長期寛解、すなわち機能的治癒 (functional cure) も視野に入るようになった。

一方、治療選択肢が増えた現在でも、前治療歴が増えるほど奏効率は低下し、奏効持続期間も短縮する。そのため、早期から有効性の高い治療を行い、深い奏効を長く維持する治療設計は依然として重要である²⁾。

初回治療で抗 CD38 抗体を含む 4 剤併用療法が使用可能となった現在、1990 年代以降、移植適応患者の中心

の治療であった ASCT の位置づけが改めて問われている³⁾。ASCT は 3 剤併用時代にも PFS 延長に寄与することが示されているが⁴⁾、抗 CD38 抗体を含む 4 剤併用療法で高率に深い奏効が得られる時代において、早期 ASCT の意義や、恩恵が大きい患者群はなお検討課題である。本稿では ASCT の主要エビデンスを整理し、4 剤併用療法時代における ASCT の意義を概説する。

ASCT の歴史的意義

1980 年代まで、MM に対する標準的な化学療法は MP 療法 (mel, prednisone) や VAD 療法 (vincristine, adriamycin, dexamethasone) で、治療成績は限定的であった⁵⁾⁶⁾。症候性となってから M 蛋白がプラトーに達するまで行う MP 療法に対して、多剤併用、早期治療、継続治療はいずれも予後を改善しなかった⁷⁾。この状況を変えたのが、大量 mel 併用 ASCT である。

1996 年に報告されたフランスの IFM グループによるランダム化比較試験 (RCT) において、従来化学療法と比較して、ASCT 群で奏効率、PFS、OS がいずれも有意に優れていた⁸⁾。英国の MRC Myeloma VII 試験などでも有効性が追認され、ASCT は適応のある未治療 MM 患者の標準治療として確立した⁹⁾。

東京大学医学部附属病院輸血部

第 74 回日本輸血・細胞治療学会学術総会教育講演論文

連絡責任者：正本 庸介，E-mail : masamoto-ky@umin.ac.jp

〔受付日：2026 年 6 月 2 日，受理日：2026 年 6 月 27 日〕

2000年代以降, bortezomib, thalidomide, lenalidomideなどの新規薬剤が導入され, 3剤併用療法で導入療法の奏効率は劇的に向上したが, 3剤併用時代のRCTにおいても, ASCTの有用性は保たれていた. EMN02/HOVON-95試験ではVMP (bortezomib + MP) による強化療法群と比較して, ASCT群でPFSに加えてPFS2 (2回目の病勢進行までの期間), OSがいずれも延長した¹⁰⁾. IFM 2009試験では, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone (VRd) 療法単独群と, VRd導入療法後にASCTを行う群を比較し, ASCT群においてPFSが有意に延長した¹¹⁾. さらにDETERMINATION試験では, VRd導入療法後にランダム割り付けを行い, lenalidomide維持療法を病勢進行まで継続する条件下では, 初回治療におけるASCT併用群でPFSが21カ月延長した (中央値67.5カ月 vs 46.2カ月)⁴⁾. 一方IFM 2009試験とDETERMINATION試験では両群間にOSの有意差は認められなかった. これは初期治療の効果の向上, 再発時治療の多様化, 再発時ASCTを含む有効な救援療法を実施できたことなどを反映している可能性がある. したがって現代におけるASCTは, OS延長よりも, 初回治療で腫瘍量を最大限に減らし長期疾患制御を改善する治療と位置付けられる.

MRD から見た ASCT の意義

従来MMの奏効評価には主にM蛋白量が用いられた. しかし免疫固定法でM蛋白が消失する完全奏効(CR)に到達しても再発は少なくなく, より高感度な評価指標が必要とされた. マルチカラーフローサイトメトリーや次世代シーケンサーを用いたMRD測定で, 10^{-5} ~ 10^{-6} を超える感度で骨髄中の腫瘍細胞を検出することが可能となった¹²⁾. 多くの研究でMRD陰性化はPFSおよびOSの強い予測因子になることが示され¹³⁾¹⁴⁾, PFSよりも短期に結果の得られる臨床試験の効果指標としても広く用いられている. 近年はMRD陰性の持続(Sustained MRD negativity)が良好な予後と関連し, 機能的治癒の鍵となることが強調されている¹⁵⁾.

薬剤療法が進歩した現在でも大量melは導入療法と非交差耐性の治療強化として意義を有する. 複数の前向き研究で, 導入療法後からASCT後, 地固め療法後にかけてMRD陰性率が上昇することが示されている¹⁶⁾. MRD陰性が持続する症例では治療中止後も長期寛解が得られる可能性があり¹⁷⁾, 4剤併用, ASCT, 地固めなどの強力な治療後にMRD陰性が持続した症例で治療休止を許容するMRD適応型治療が検討されている¹⁸⁾. 一方, MRD陰性例でも再発リスクは染色体リスクに依存し, 高リスク染色体異常ではMRD陰性化を達成しても再発リスクが高いため, 単なる初期奏効の深さだけでなくMRD陰性の持続が重要となる¹⁹⁾²⁰⁾. タンデムASCT

を含む治療強化, PIを含めた地固め・維持療法などを組み合わせた戦略が模索されているが, 最適な戦略は明らかではない.

ASCT前にMRD陰性が得られた症例ではASCTの絶対的上乗せ効果が小さい可能性も指摘されている. MIDAS試験ではisatuximab-KRd(carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone)導入後のMRDに基づいてASCTを含む地固め戦略を検討し, 生存期間のデータはまだ未成熟ながら, MRD陰性(10^{-5})例におけるASCTはさらに深いMRD陰性(10^{-6})につながらない可能性を示唆する結果が報告されている²¹⁾. 今後染色体リスクと治療反応に応じてASCTの適応を調整するような方向が検討されるかもしれない.

Upfront ASCT 以外の状況での ASCT の意義

MMにおけるASCTは, 全身状態が最も良好な初回治療時に最大の抗腫瘍効果を狙うupfront ASCTとして行われることが多い. ASCTを初回治療時に実施しない場合でも, 初回治療で幹細胞を採取・保存しておき, 再発時に実施する遅延ASCTやサルベージASCTの可能性を確保するため, 導入療法早期に十分量の自家末梢血幹細胞を採取・保存しておくことが重要である. 特にlenalidomideや抗CD38抗体を含む治療を長期に行うと採取効率低下が問題となり得るため, 注意が必要である.

再発時に実施する遅延ASCTは, 再発時の患者の状態や疾患の進行によっては到達できない症例が存在し, その意義は定まっていない. IFM 2009試験では, VRd療法による導入・地固めに続いて維持療法を行う中で, 早期ASCT群と再発時までASCTを選択肢として温存する群を比較し, OSの差は認めなかった²²⁾. DETERMINATION試験でも同様にOSの差が示されず, 救援ASCTを含む後治療の影響が考えられた. 後方視研究でも, 特に初回寛解期間の長い症例では遅延ASCTに一定の効果が認められている²³⁾²⁴⁾. 近年の治療状況では, 十分な説明と幹細胞確保を前提に, 患者が希望する場合には再発時に実施する遅延ASCTを選択肢とすることも許容されると思われる²⁵⁾.

初回ASCT後に長期の寛解を維持した後に再発した症例に対しては, 2回目のサルベージASCTが治療選択肢として検討されてきた²⁶⁾. 根拠の一つとなったBSBMT/UKMF Myeloma X Relapse研究では, サルベージASCTは経口cyclophosphamide 400mg/m²/週の12週投与と比較してPFS/OSを延長した²⁷⁾. 一方GMMG ReLApsE試験では, 前治療ライン1-3の移植適格再発例(94%は初回治療時にASCTを実施)に対してRdとサルベージASCT後のlenalidomide維持がランダム化比較され, サブ解析, 移植後ランドマーク解

析を含めて PFS/OS の優位性は示されなかった²⁸⁾。初回寛解期間の長い症例では ASCT に一定の効果が期待でき、費用対効果に優れたサルベージ療法の一つとして位置づけられてきた²³⁾。しかし Rd に加えて CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体などを含めた多彩な新規治療が利用可能な現在、2 回目の ASCT の位置づけは相対的に限定的になりつつある。2026 年の ASCO/Ontario Health ガイドラインでは、エビデンスレベルは低いものの、初回移植から長期間の寛解（通常 4~5 年以上）が得られた場合を除き、再発時の 2 回目の ASCT は推奨しないと記載されている²⁵⁾。

タンデム移植を含む地固め療法の意義

ASCT の治療強度を高める戦略として、2 回の ASCT を連続して行うタンデム移植があり、1990 年代に実施された RCT では単回 ASCT と比較して、特に良好な部分奏効が得られなかった患者において OS の改善が示された。しかし毒性、試験間での結果の不一致、新規薬剤の普及などにより、全例に一律に推奨されるには至らなかった。新規薬剤時代に行われた EMN02/HO95 試験では、単回 ASCT 群と比較してタンデム移植群で PFS が改善する可能性が示され、特に高リスク染色体異常を有するサブグループでその利益が大きいことが示唆された¹⁰⁾。しかし BMT CTN 0702(STa-MINA) 試験では全体集団でタンデム移植の明確な優位性は示されず、高リスク群でも PFS のメリットが示唆されるものの OS には影響がなかった²⁹⁾。強力な多剤併用療法や維持療法が普及した現在、タンデム移植を全例に行う意義は乏しく、染色体異常などに基づいて選択的に検討することが妥当と思われる。

ASCT 後の多剤併用の地固め療法は、残存腫瘍をさらに減少させることが期待される。近年の臨床試験では ASCT 後に地固め療法・維持療法が一連のパッケージとして含まれていることが多く、地固め療法単独の寄与を分離することは難しいが、少なくとも抗 CD38 抗体を含まない寛解導入療法の文脈においては、PI と IMiDs を含む地固め療法の追加が深い奏効の獲得のみならず、OS の延長とも関連することが示されており³⁰⁾³¹⁾、地固め療法は長期疾患制御を改善するための合理的な治療段階であると考えられる。

4 剤併用療法

初発移植適応 MM 治療における近年最大の変化は、従来の PI + IMiDs + dexamethasone 3 剤併用療法に抗 CD38 モノクローナル抗体を加えた 4 剤併用療法の導入である。PERSEUS 試験で、daratumumab + VRd (D-VRd) 療法は VRd 療法との比較で PFS を改善した (48 カ月時点での PFS 率: 84.3% vs 67.7%)³²⁾。D-VRd 群に

おいて MRD 陰性 (10^{-5}) 達成率も高く、陰性状態が持続する割合も有意に高かった。GMMG HD-7 試験でも寛解導入療法への isatuximab の上乗せの効果を検証したパート 1 の解析において、Isa-VRd 群は VRd 群と比較して、ASCT 前後の MRD 陰性 (10^{-5}) 達成率および PFS を改善することが示された³³⁾³⁴⁾。パート 2 では isatuximab を用いた維持療法の効果が検証されている。PERSEUS 試験では維持療法に daratumumab が組み込まれており上乗せ効果の切り分けは難しいが、daratumumab を含まない 3 剤併用を主体とする寛解導入・ASCT 後に MRD 陰性が得られなかった患者を対象とした AURIGA 試験において、daratumumab を加えた維持療法が MRD 陰性率を改善することが示されている³⁵⁾。

移植適応例を主体とした 4 剤併用 vs 3 剤併用のメタ解析で、4 剤併用は PFS のみならず OS 延長と関連しており³⁶⁾、移植適応例の治療には基本的に CD38 抗体を組み込むことが推奨される。一方、これらの試験では ASCT は依然として治療の不可欠な要素として組み込まれており、ASCT の効果自体は検証されていない。現在のところ 4 剤併用療法と ASCT を併用し、地固め・維持療法を組み合わせることで可能な限り深い奏効を目指すことが標準的な戦略であるが、将来的には MRD 陰性が持続する標準リスク症例などで、ASCT を遅延または省略するなどの個別化戦略が検討される可能性がある。

4 剤併用療法と幹細胞採取

4 剤併用療法では深い奏効が得られる一方で、CD34 陽性細胞の動員および採取効率への影響が問題となる。lenalidomide 長期投与は動員不良のリスク因子であり、CD38 は造血前駆細胞にも発現し抗 CD38 抗体は接着・ホーミングに関わる因子の発現に影響することなどから³⁷⁾、抗 CD38 抗体の使用が採取効率に与える影響に注意が必要である。最近の後方視的解析や臨床試験の付随研究では、4 剤併用療法を導入療法として用いた場合、G-CSF 単独による幹細胞動員では不十分となる症例が増加する傾向にあること、plerixafor 使用量が増加すること、採取日数が延長すること、収量が下がることなどが報告されている³⁸⁾。採取不良のリスクを回避し目標細胞数を安全に確保するため、支持療法の最適化が進められており、plerixafor の早期あるいは予防的投与、導入療法 3~4 コース終了後の早期採取、十分なエビデンスはないが lenalidomide 最終投与から採取までの間隔確保など、支持療法と日程調整の最適化が重要な可能性がある³⁹⁾⁴⁰⁾。

自家移植の安全性と二次性悪性腫瘍 (SPM)

ASCT は有効性の一方、早期の粘膜炎、感染症、入

院, QOL 低下, 晩期には不妊, 二次性悪性腫瘍 (Second Primary Malignancies : SPM)などのリスクを伴う。したがって ASCT の適応判断では, 疾患リスクや治療反応に加え, 患者の生活背景, 治療目標, 許容できる毒性について共有意思決定を行うことが重要である。近年は MM の治療成績が向上する中で, 治療関連骨髄系腫瘍などの SPM が長期予後に与える影響が徐々に無視できなくなっている。DNA 損傷を誘導する大量 mel と lenalidomide 維持療法の組み合わせは, SPM のリスクを上昇させることが DETERMINATION 試験の長期解析等でも示されている⁴⁾。

近年, 加齢に伴う意義不明のクローン性造血 (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential : CHIP) が⁸⁾, SPM 発症の重要なリスク因子として注目されている^{41)~43)}。採取・保存された造血細胞中に CHIP クローンが含まれる場合, 移植後の造血再構築や治療選択圧の下でクローンが拡大し, 治療関連骨髄系腫瘍の発症に関与する可能性が示唆されている。現時点で CHIP スクリーニングに基づいて ASCT を回避する標準の方針は確立していないが, 将来的には SPM 高リスク群の同定, mel の回避や維持療法の選択などに応用される可能性がある⁴⁴⁾。

高齢者における ASCT と mel の用量

複数の後方視解析で 70 歳, あるいは 75 歳を超える高齢者においても ASCT が安全に実施可能であることが示されており, ASCT 適応は暦年齢のみではなく, PS, 臓器機能, 併存症, frailty, 治療目標, 患者希望を総合して判断する⁴⁵⁾⁴⁶⁾。しかし高齢者や unfit 患者に対する高用量 mel ($200\text{mg}/\text{m}^2$: mel200) の投与は重篤な粘膜炎や感染症などが問題となるため, 減量 mel ($140\text{mg}/\text{m}^2$: mel140) が広く用いられてきた。データの解釈においては患者選択バイアスの可能性に注意が必要であるが, 主に後方視的解析やそのメタ解析によれば, 移植前に PR 以上の奏効が得られていれば, mel140 は mel200 と比較してほぼ遜色ない PFS および OS を得られる可能性が示されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。高齢 MM 患者においては, 暦年齢のみで ASCT 適応を判断せず, 虚弱性や併存疾患を評価し, mel 用量, 支持療法, 入院管理を個別化することが重要である⁴⁹⁾。

実臨床における 3 剤併用 vs 4 剤併用 : PI 追加の意義

上述のように移植適応患者において抗 CD38 抗体の上乗せは, VRd など PI ベースの 3 剤併用と比べて高い効果を示す³²⁾³³⁾。一方, 抗 CD38 抗体 + IMiDs + dexamethasone の 3 剤併用 (DRd) は, 移植非適応患者において効果と安全性のバランスの優れた標準治療として確立

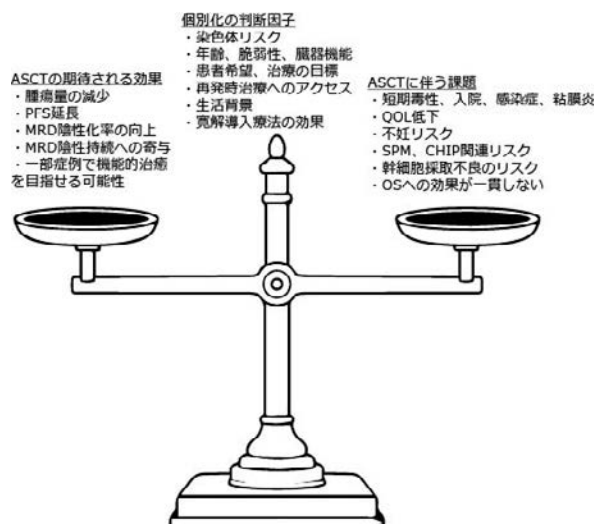


図1 4 剤併用時代における ASCT の位置づけ
演者私見による。

ASCT : autologous stem cell transplantation, CHIP : clonal hematopoiesis indeterminate potential, MRD : minimal residual disease, OS : overall survival, PFS : progression-free survival, QOL : quality of life, SPM : second primary malignancies

している⁵⁰⁾。移植適応の境界領域にある患者においては, ASCT の追加の意義に加えて, 抗 CD38 併用 3 剤療法に PI を加える意義も検討課題となる。この点を検証した試験として初発移植非適応患者が対象ではあるが, 第 III 相 BENEFIT 試験がある。同試験では, isatuximab + Rd に対する bortezomib 追加の意義が評価された。Bortezomib の追加は MRD 陰性化率および持続率を有意に改善したが, 追跡期間が短く, PFS や OS の改善に結びつくかどうかは不明である⁵¹⁾。bortezomib の追加は, 通院回数の増加や治療関連毒性を増やし, QOL を損なう可能性があるため, 毒性と有効性のバランスを考慮したレジメン選択が重要である。

特定の治療が有効な集団の同定

PERSEUS 試験および GMMG-HD7 試験において, 抗 CD38 抗体の追加により多くのサブグループで PFS の改善が示されている³²⁾³⁴⁾。一方, DETERMINATION 試験の探索的サブ解析において, 早期 ASCT は BMI 低値 (<25) および染色体高リスク (特に t (4 : 14)) において PFS の大きな改善と関連し, 一方 R-ISS III 期では PFS の改善が乏しい傾向が見られた⁴⁾。またゲノム分類と ASCT および維持・継続療法の効果を関連付ける試みも行われている⁵²⁾。今後はこのような知見に基づく治療層別化の進展が期待される。

おわりに

多くの新規薬剤の開発により MM の治療成績は大き

く向上した。その中で ASCT は、PFS 延長・MRD 陰性率の向上とともに長期無増悪生存の可能性を上げることが期待される。一方で近年は ASCT による OS 延長効果は一貫して示されてはならず、短期毒性、長期に及ぶ QOL の低下、SPM のリスクとバランスを取る必要がある (図 1)。今後は ASCT のメリットが大きい集団を同定することが期待される。また現在進行中の、ASCT と CAR-T 細胞療法 (Cilta-cel) を比較する EImagine/CARTITUDE-6 (MMY3005) 試験の結果次第では、初発治療における ASCT の位置づけがさらに変わる可能性もある。

著者の COI 開示：正本庸介：講演料 (サノフィ株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, アッヴィ合同会社, 日本新薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社)

文 献

- 1) Rajkumar S. V.: Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 99: 1802—1824, 2024.
- 2) Kumar S. K., Callander N. S., Adekola K., et al: Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 18: 1685—1717, 2020.
- 3) Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E., et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 32: 309—322, 2021.
- 4) Richardson P. G., Jacobus S. J., Weller E. A., et al: Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*, 387: 132—147, 2022.
- 5) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 16: 3832—3842, 1998.
- 6) Barlogie B., Smith L., Alexanian R.: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med*, 310: 1353—1356, 1984.
- 7) Riccardi A., Mora O., Tinelli C., et al: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer*, 82: 1254—1260, 2000.
- 8) Attal M., Harousseau J. L., Stoppa A. M., et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*, 335: 91—97, 1996.
- 9) Child J. A., Morgan G. J., Davies F. E., et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348: 1875—1883, 2003.
- 10) Cavo M., Gay F., Beksac 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, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*, 7: e456—e468, 2020.
- 11) Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., et al: Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*, 376: 1311—1320, 2017.
- 12) Kumar S., Paiva B., Anderson K. C., et al: International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 17: e328—e346, 2016.
- 13) Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C., et al: A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*, 4: 5988—5999, 2020.
- 14) Landgren O., Prior T. J., Masterson T., et al: EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood*, 144: 359—367, 2024.
- 15) Derman B. A., Major A., Cooperrider J., et al: Discontinuation of maintenance therapy in multiple myeloma guided by multimodal measurable residual disease negativity (MRD2STOP). *Blood Cancer J*, 14: 170, 2024.
- 16) Rosiñol L., Oriol A., Rios R., et al: Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*, 134: 1337—1345, 2019.
- 17) Terpos E., Malandrakis P., Ntanas-Stathopoulos I., et al: Sustained bone marrow and imaging MRD negativity for 3 years drives discontinuation of maintenance post-ASCT in myeloma. *Blood*, 145: 2353—2360, 2025.
- 18) Costa L. J., Chhabra S., Medvedova E., et al: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 40: 2901—2912, 2022.

- 19) de Tute R. M., Pawlyn C., Cairns D. A., et al: Minimal Residual Disease After Autologous Stem-Cell Transplant for Patients With Myeloma: Prognostic Significance and the Impact of Lenalidomide Maintenance and Molecular Risk. *J Clin Oncol*, 40: 2889—2900, 2022.
- 20) D'Agostino M., Bertuglia G., Rota-Scalabrini D., et al: Predictors of unsustained measurable residual disease negativity in patients with multiple myeloma. *Blood*, 143: 592—596, 2024.
- 21) Perrot A., Lambert J., Hulin C., et al: Measurable Residual Disease-Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma. *N Engl J Med*, 393: 425—437, 2025.
- 22) Perrot A., Lauwers-Cances V., Cazaubiel T., et al: Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*, 136: 39, 2020.
- 23) Lemieux C., Muffy L. S., Iberri D. J., et al: Outcomes after delayed and second autologous stem cell transplant in patients with relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 56: 2664—2671, 2021.
- 24) Pasvolsky O., Marcoux C., Milton D. R., et al: Results of delayed or salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 61: 294—302, 2026.
- 25) Hicks L. K., Messersmith H. J., Al Hadidi S., et al: Treatment of Multiple Myeloma: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Living Guideline. *J Clin Oncol*, 44: 914—941, 2026.
- 26) Dhakal B., Shah N., Kansagra A., et al: ASTCT Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther*, 28: 284—293, 2022.
- 27) Cook G., Ashcroft A. J., Cairns D. A., 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*, 3: e340—e351, 2016.
- 28) Baertsch M. A., Schlenzka J., Hielscher T., et al: Salvage autologous transplant in relapsed multiple myeloma: long-term follow-up of the phase 3 GMMG ReLApsE trial. *Blood*, 145: 1780—1787, 2025.
- 29) Stadtmayer E. A., Pasquini M. C., Blackwell B., et al: Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*, 37: 589—597, 2019.
- 30) Dytfeld D., Wróbel T., Jamrozak K., et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone compared with lenalidomide treatment after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): primary analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 13: e241—e253, 2026.
- 31) Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Beksac M., et al: Consolidation Treatment with VRD Followed By Maintenance with Lenalidomide in Multiple Myeloma Improves Overall Survival: Long-Term Follow-up of the EMN02/HOVON95 Randomized Phase 3 Trial. *Blood*, 144: 674, 2024.
- 32) Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M., et al: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 390: 301—313, 2024.
- 33) Goldschmidt H., Mai E. K., Bertsch U., et al: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 9: e810—e821, 2022.
- 34) Leyppoldt L. B., Tichy D., Besemer B., et al: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 42: 26—37, 2024.
- 35) Badros A., Foster L., Anderson L. D. Jr., et al: Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. *Blood*, 145: 300—310, 2025.
- 36) Ebraheem M. S., Chakraborty R., Rochweg B., et al: Quadruplet regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*, 8: 5993—6002, 2024.
- 37) Venglar O., Kapustova V., Anilkumar Sithara A., et al: Insight into the mechanism of CD34 (+) cell mobilisation impairment in multiple myeloma patients treated with anti-CD38 therapy. *Br J Haematol*, 204: 1439—1449, 2024.
- 38) Bigi F., Manzato E., Barbato S., et al: Impact of Anti-CD 38 Monoclonal Antibody Therapy on CD34+ Hematopoietic Stem Cell Mobilization, Collection, and Engraftment in Multiple Myeloma Patients-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 17: 2024.

- 39) Chhabra S, Callander N, Watts N. L., et al: Stem Cell Mobilization Yields with Daratumumab- and Lenalidomide-Containing Quadruplet Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN Trials. *Transplant Cell Ther*, 29: 174. e171—e174. e110, 2023.
- 40) Uzun D., Paul J. M., Jensen A., et al: The Impact of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Therapy on Stem-Cell Mobilization Yields in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Referred From Community and Academic Oncology Practices: Single Center, Real World Data 2021-2024. *Transplant Cell Ther*, 31: 1006. e1001—e1006. e1011, 2025.
- 41) Mouhieddine T. H., Sperling A. S., Redd R., et al: Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant. *Nat Commun*, 11: 2996, 2020.
- 42) Diamond B., Ziccheddu B., Maclachlan K., et al: Tracking the evolution of therapy-related myeloid neoplasms using chemotherapy signatures. *Blood*, 141: 2359—2371, 2023.
- 43) Bowman R. L., Busque L., Levine R. L.: Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell*, 22: 157—170, 2018.
- 44) Awada H., Gurnari C., Visconte V., et al: Clonal hematopoiesis-derived therapy-related myeloid neoplasms after autologous hematopoietic stem cell transplant for lymphoid and non-lymphoid disorders. *Leukemia*, 38: 1266—1274, 2024.
- 45) Munshi P. N., Vesole D., Jurczyszyn A., et al: Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*, 126: 5077—5087, 2020.
- 46) Munshi P. N., Vesole D. H., St Martin A., et al: Outcomes of upfront autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma who are 75 years old or older. *Cancer*, 127: 4233—4239, 2021.
- 47) Auner H. W., Iacobelli S., Sbianchi G., et al: Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*, 103: 514—521, 2018.
- 48) Srour S. A., Milton D. R., Bashir Q., et al: Melphalan dose intensity for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica*, 106: 3211—3214, 2021.
- 49) Palumbo A., Bringhen S., Mateos M. V., et al: Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*, 125: 2068—2074, 2015.
- 50) Facon T., Kumar S., Plesner T., et al: Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 380: 2104—2115, 2019.
- 51) Leleu X., Hulin C., Lambert J., et al: Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med*, 30: 2235—2241, 2024.
- 52) Maura F., Rajanna A. R., Ziccheddu B., et al: Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 42: 1229—1240, 2024.

THE CURRENT STATE OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA AND PROSPECTS IN THE ERA OF IMMUNOTHERAPY

Yosuke Masamoto

Department of Blood Transfusion, The University of Tokyo Hospital

Keywords:

multiple myeloma, autologous stem cell transplant, high-dose melphalan, quadruplet therapy, MRD