

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

白血病, 悪性リンパ腫

— 慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia : CML) —

獨協医科大学 内科学 (血液・腫瘍)

佐々木 光

はじめに

白血病に代表される血液領域の腫瘍性疾患においては, 他の領域の腫瘍性疾患と比較し, 歴史的に, より早い時期より疾患と特異的遺伝子異常との関連が注目されてきた. その最も典型的な例として, 本項で述べる慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia : CML) における *BCR-ABL1* 遺伝子変異があげられる. CML 症例において見いだされたフィラデルフィア (Ph1) 染色体において形成される *BCR-ABL1* 遺伝子変異はその後の解析の結果, CML 発症の原因であることが明らかとなり, *BCR-ABL1* 遺伝子産物を直接の標的としたチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors : TKIs) が開発, 臨床現場に導入され, 目覚ましい治療効果を示した. その結果, TKIs 登場以前までは同種造血幹細胞移植が CML 症例を唯一治療に導く可能性を有した治療法であったが, TKIs 登場以降は多くの CML 症例においては移植を行わずとも TKIs の内服治療のみで長期生存を実現するに至っている.

現在では, CML 以外の血液領域においても, 疾患特異的異常遺伝子の機能解析に立脚した診断や, 腫瘍細胞を標的とした分子標的治療薬の開発が精力的に行われ, 臨床現場に導入され, 対象患者の治療成績向上につながっている. 更には, CML より始まった疾患特異的遺伝子異常に基づいた腫瘍性疾患の病態解析および新規治療薬の開発という流れは, 血液疾患領域のみならず他領域の腫瘍性疾患においても加速度的に広まりつつある.

慢性骨髄性白血病の疫学, 病態

慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia : CML) は, WHO 分類において, フィラデルフィア (Ph1) 染色体陽性骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms : MPNs) に分類される造血器の腫瘍性疾患で,

年間の発症数は人口 10 万人あたり 1~2 人で, 成人の新規発症白血病の約 15% を占める¹⁾. CML 発症の原因は 9 番染色体上に存在する Abelson murine leukemia (*ABL1*) 遺伝子と, 22 番染色体上に存在する Break-point cluster region (*BCR*) 遺伝子双方の融合の結果, *BCR-ABL1* 遺伝子が形成されることにある²⁾. *BCR* 遺伝子との融合の結果, *ABL1* 遺伝子産物が本来もつチロシンキナーゼの恒常的な活性が生じ, その結果, 細胞の分化増殖等に関与する下流の細胞内情報伝達経路 (*RAS*, *RAF*, *JUN* kinase, *MYC*, *STAT* 等) の恒常的活性が引き起こされ, 結果として造血幹細胞の腫瘍化が生じる (図 1)³⁾.

慢性骨髄性白血病の治療の歴史

CML 治療の歴史は 19 世紀に亜ヒ酸を用いたものが最初となる. 20 世紀に入ると, 脾臓に対する放射線照射が行われるようになり 1960 年代に入りアルキル化剤の一つであるブスルファンの登場によって予後の改善が認められるようになった. その後, ブスルファンの持つ変異原性や急性転化誘導の可能性のため, ribonucleotide reductase inhibitor であるヒドロキシウレアによってかわられることとなった. ブスルファンおよびヒドロキシウレアは両剤とも, CML 患者の血液検査データおよび臨床症状の改善をもたらしたものの, 殆どの症例で診断後 4~5 年以内に生じる疾患の進展 (急性転化) を防ぐ作用は有していなかった. 細胞遺伝学的にも, 上記薬剤を用いた治療では, Ph1 染色体の減少は認めず, その作用は非特異的なものであった. 1970 年代に入り, これまでの治療法とは全く異なった 2 つの治療法が導入された. インターフェロン療法および, 同種造血幹細胞移植である. これらの治療法の特筆すべき点は, Ph1 陽性クローンの消失のみならず, 生存期間の延長をもたらした点にある. インターフェロン療法は, Ph1 陽性クロ

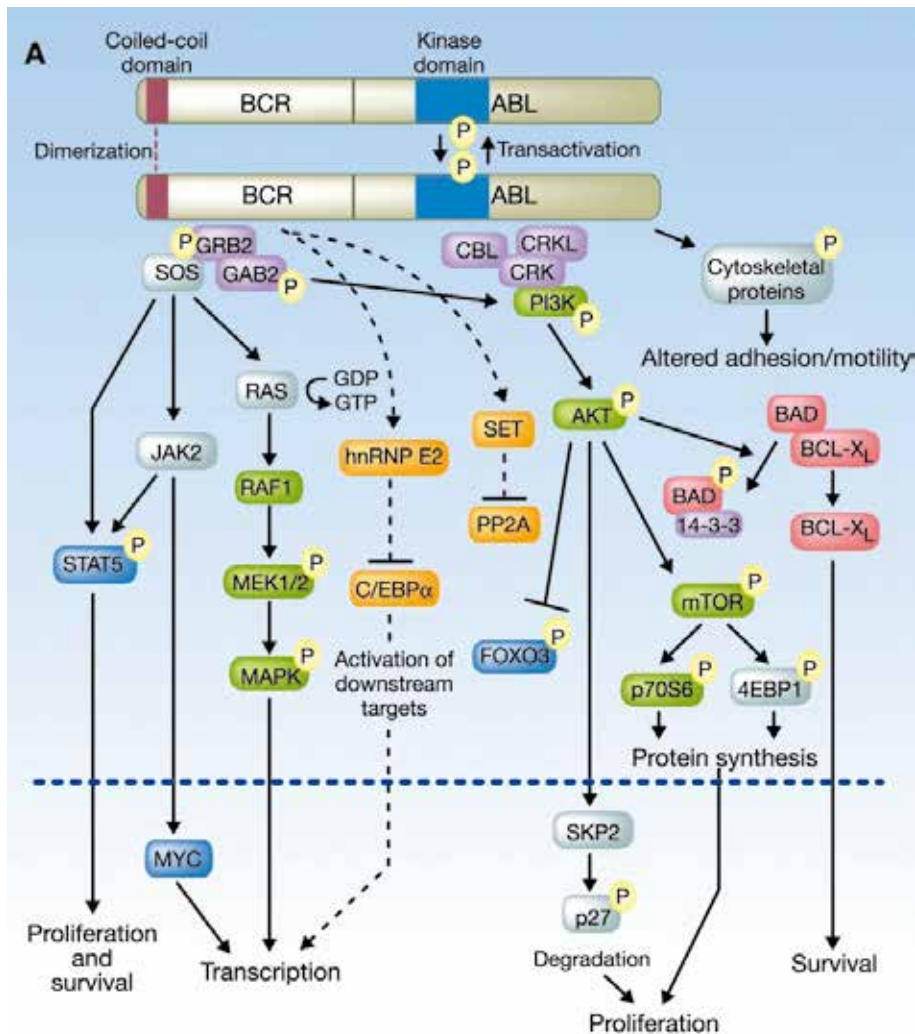


図1 CMLの分子病態

(Ref. 3) O'Hare T, Deininger MW, Eide CA, et al. Targeting the BCR-ABL signaling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Cancer Res* 17 : 212-221, 2011. より一部改変)

ーンの陰性化（細胞遺伝学的寛解）を10-15%の症例でもたらした。その後施行された臨床研究の結果、6~7年、生存期間を延長することも明らかとなった。また、同種造血幹細胞移植術が唯一、治療の可能性を有した治療方法であったものの、その適応は治療に伴う合併症や治療関連死のリスクのため、臓器障害を有しない全身状態良好な症例に限られた。加えて、ドナーを必要とする点においても施行可能症例は限定されてしまう点で限界があった⁴⁾。

その後、CMLの治療は、低分子化合物のチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitors : TKIs）の登場により劇的に変化することとなる⁵⁾。

チロシンキナーゼ阻害薬

1996年、DrukerらによってCMLの培養細胞株を用いた *in vitro* の実験において良好な阻害効果が得られた最初のAb11チロシンキナーゼ選択的阻害薬であるSTI571 (signal transduction inhibitor 571) が報告された。進行期のCML症例を対象とした第I相試験においてSTI571は血球をコントロールし病期を進行期から慢性期に戻す効果を認めたのみならず、多くの症例において細胞遺伝学的改善をももたらした。更に、未治療の慢性期CML患者1,106例を対象としたSTI571群(553例)と、それまでの標準治療であったIFN α +Ara-C群(553例)の第III相無作為比較試験(IRIS study : international randomized study of interferon and cytarabine)

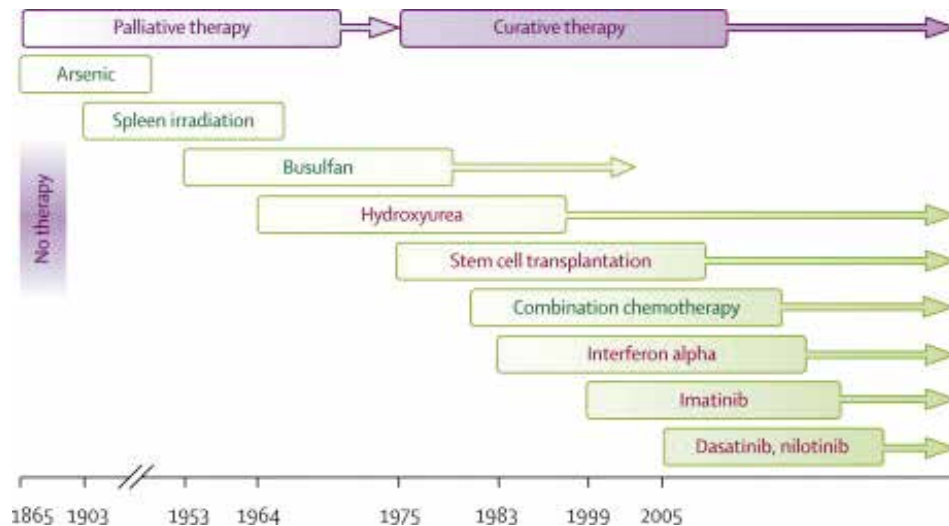


図2 CML治療の歴史

(Ref. 4) Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370 : 342-350, 2007 より一部改変)

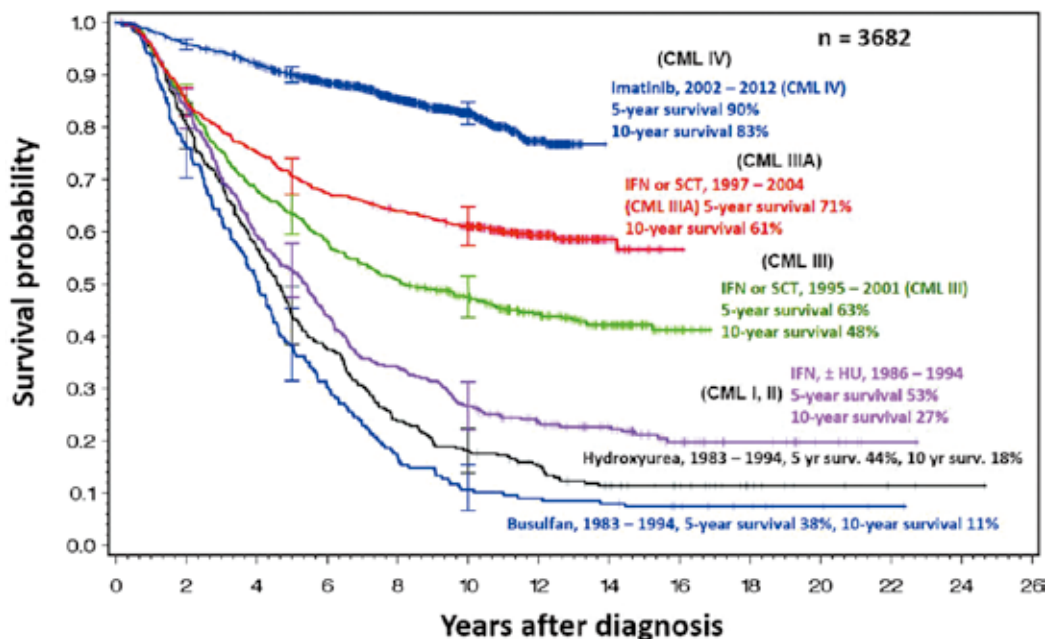


図3 CML症例の予後

(Ref. 5) Hehlmann R. Ann Hematol 94 : S103-S105, 2015 より一部改変)

bine versus STI571) が欧米の多施設共同研究として行われた。その結果は、血液学的寛解率、細胞遺伝学的寛解率、移行期や急性期への進展率において、STI571群がIFN α +Ara-C群を大きく上回るものであった。特にSTI571群においては、末梢血所見が正常化する血液学的完全寛解 (complete hematological response : CHR) を95.3%の症例に、更には染色体検査等でPh1陽性クローンが消失する細胞遺伝学的完全寛解 (complete

cytogenetic response : CCyR) を76.2%もの症例に認めるといふ、まさに革命的なものであった。この試験の結果、慢性期CMLの第一選択薬はSTI571となり、イマチニブの一般名で使用されるに至った。

この第一世代のチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ(グリベック[®])が2001年に登場したことによりCML患者の10年生存率はこれまで20%程度であったものから80~90%へ、年間死亡率は10~20%から1~2

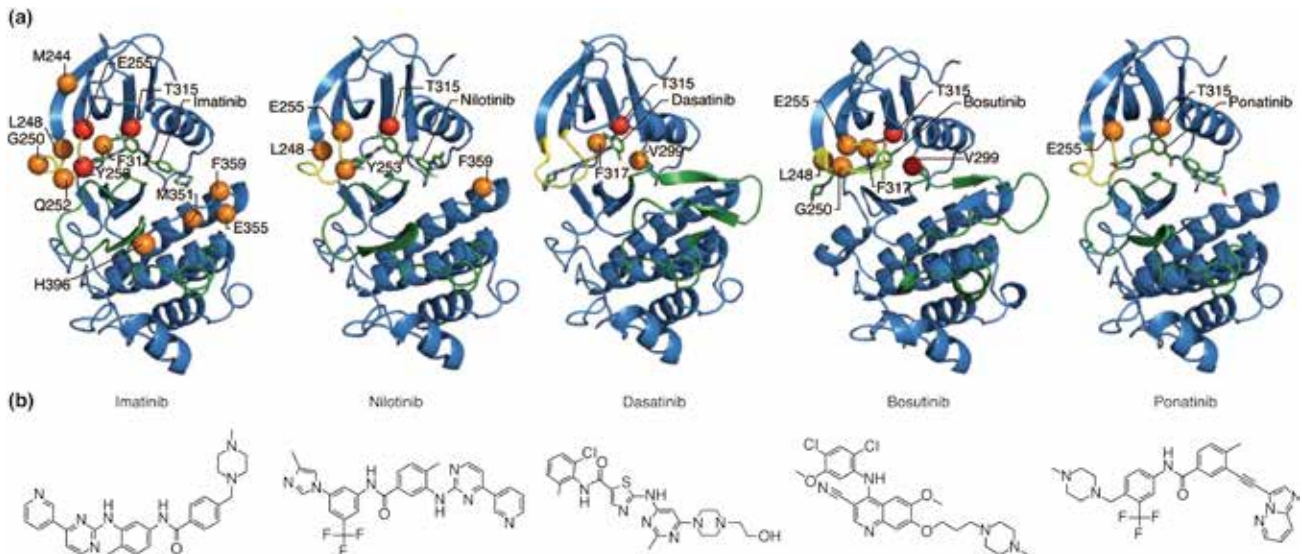


図4 チロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine kinase inhibitors : TKIs)

(Ref. 6) Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy : the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* 15 : 461, 2014 より一部改変)

%へと劇的に改善した (図3)⁵⁾。

イマチニブに引き続き、第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬として、2007年にニロチニブ、2009年にダサチニブが相次いで導入され、2014年にボスチニブが初回TKI治療に対して不応性、不耐容のCMLに対して使用されるようになった。また、上記すべてのTKIに対して耐性のT315I変異を有した症例に対しても有効性を発揮する第3世代のTKIであるポナチニブが2016年に登場し、現在では、第1世代1剤、第2世代3剤、第3世代1剤の合計5剤のTKIsが実臨床で使用されている (図4)⁶⁾。

以下、現在、臨床現場で使用されているイマチニブ後に登場した第2世代以降のTKIsについて紹介する。

【第2世代 TKIs】

1. ダサチニブ (dasatinib) (スプリセル, SPRYCEL[®])

ダサチニブ (dasatinib) (スプリセル : SPRYCEL[®]) は *in vitro* でイマチニブの350倍のチロシンキナーゼ阻害作用を有する。また、ダサチニブは *ABL1* 以外に、Src family チロシンキナーゼやその他、数多くのチロシンキナーゼに対して阻害作用を有するという特徴を持つ⁷⁾。未治療のCML慢性期症例を対象とした、ダサチニブとイマチニブとの比較検討を行った国際共同第III試験であるDASISION (Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients) 試験の結果、主要評価項目である治療開始12か月以内の確定細胞遺伝学的完全寛解率 (28日間以上

の間隔で連続したCCyR率 (confirmed CCyR)) がイマチニブ群の66%に対して77%、細胞遺伝学的完全寛解率 (CCyR) がイマチニブ群の72%に対して83%、分子生物学的大寛解率 (major molecular response : MMR) がイマチニブ群の28%に対して46%といずれにおいても有意にダサチニブ群で高い達成率が示された。また、以下に示す副次評価項目に関してもダサチニブ群において良好な成績が得られた。すなわち、5年間の追跡の結果、ダサチニブ群においてはイマチニブ群と比較し、より速く深い奏功が得られ、治療開始3ヶ月後の *BCR-ABL1* の転写産物の10%以下への減少率も、イマチニブ群の64%に対してダサチニブ群では84%と有意に高い結果が得られた。これらの結果と一致するように、移行期あるいは急性期への疾患進展率に関してもダサチニブ群で良好な成績が得られた (4.6% vs 7.3%)。

しかしながら、5年生存率に関しては両群間で有意差は認めなかった (ダサチニブ群91%、イマチニブ群90%)。

2. ニロチニブ (nilotinib) (タシグナ, TASIGNA[®])

ニロチニブ (nilotinib) (タシグナ, TASIGNA[®]) はイマチニブと分子構造上類似の物質で、*in vitro* ではイマチニブの30~50倍の阻害作用を有する⁸⁾。初発慢性期のCML症例を対象に一次治療としてニロチニブ投与群 (300mgおよび400mg) とイマチニブ投与群 (400mg) との比較検討を目的とした第III相比較臨床試験 (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-

Newly Diagnosed Patients (ENESTnd trial) が 35 か国 217 施設で行われ, 試験の結果, イマチニブ治療に対して不応性, 不耐容の CML に対して, 血液学および細胞遺伝学的奏功を認めることが示された. この試験における主要評価項目は, 治療開始 12 ヶ月時点での分子生物学的大寛解 (major molecular response : MMR) 達成率で, 解析の結果, ニロチニブ投与両群 (300 mg および 400 mg 投与群) 共に, イマチニブ投与群と比較し有意に高い達成率を認めた (それぞれ, 44%, 43%, 22%). また, 治療開始 24 ヶ月までの累積の細胞遺伝学的完全寛解 (complete cytogenetic remission : CCyR) もそれぞれ, 87%, 85%, 77% と, ニロチニブ投与両群において良好な成績が得られた. また, 5 年間の追跡の結果も, ニロチニブ群において良好な成績が得られている. 具体的には, 治療開始 60 ヶ月時点での MMR はそれぞれ, 77%, 77%, 60% と有意にニロチニブ投与群で良好で, 更には, 治療開始 72 ヶ月時点での *BCR-ABL1* 融合遺伝子の減少率が 0.0032% 未満 (白血病細胞のおよそ 4.5 log 減少に相当) に到達した症例が 54%, 52%, 33% で, 移行期あるいは急性期への進展率に関しても 3.9%, 2.1%, 7.4% と, ニロチニブ投与群で良好であった.

しかし, 治療開始 5 年間の無イベント生存率 (event-free survival, EFS) はそれぞれ 95%, 97%, 93%, 5 年推定生存率も 94%, 96%, 92% と有意差を認めなかった. 忍容性は全体的に良好であったが, 6 年間の累積の心血管イベント発症率に関しては, それぞれの群で 9.9%, 15.9%, 2.5% と明らかにニロチニブ群で高い傾向にあった.

3. ボスチニブ (bosutinib) (ボシュリフ, BOSULIF[®])

ボスチニブ (bosutinib) (ボシュリフ, BOSULIF[®]) は *BCR-ABL1* の他に Src family のチロシンキナーゼに対して選択的かつ強力な阻害作用を有する⁹⁾.

新規に診断された慢性期の CML 症例を対象にイマチニブとの比較を行った国際第 III 相試験の結果, 主要評価項目である治療開始 12 ヶ月後の MMR の達成率は, イマチニブ投与群の 37% に対して, ボスチニブ投与群は 47% と有意に高く, CCyR 達成率についてもそれぞれの群で 66% および 77% とボスチニブ投与群が勝っていた.

一方, 治療中断に関しては, ボスチニブ投与群で 27%, イマチニブ投与群で 27% に認められた. その理由の大部分は薬剤関連の毒性によるもので, 特に, グレード 3 以上の下痢, および肝障害がボスチニブ投与群でより高頻度に認められた.

【第 3 世代 TKI】

1. ポナチニブ (Ponatinib) (アイクルシグ, ICLUSIG[®])

第 3 世代の TKI であるポナチニブ (Ponatinib) (アイクルシグ, ICLUSIG[®]) は, イマチニブと比較し 500 倍の *ABL1* 阻害活性を持つ. 本剤で特筆すべき点は, 本剤以外の全ての TKIs に対して耐性の変異である T315I 変異に対して唯一有効性が示されていることにある¹⁰⁾. ポナチニブの有効性および安全性の検討は, ダサチニブもしくはニロチニブに抵抗性もしくは不耐容, または T315I 変異を有する CML 慢性期, 移行期, 急性期および, Ph1 陽性急性リンパ性白血病 (ALL) 症例を対象とした海外第 II 相臨床試験である PACE 試験で行われた. ポナチニブを投与された CML 慢性期症例, 全 267 例中, 本試験の主要評価項目である細胞遺伝学的大奏功 (major cytogenetic response : MCyR) 率は 56% で, T315I 変異を有した症例に限った場合, 70% もの症例が MCyR に導入された. また, 前治療歴として投与された TKI の種類が少ない例の方が反応性は良好であった. 5 年間の追跡の結果, 主要評価項目の MCyR に達した症例の 8 割以上 (82%) が MCyR を維持していた. 更には, 40% の症例が MMR 以上の反応を示し, 5 年生存率は 73% であった.

有害事象に関しては, 動脈閉塞性イベントが 31% (うち 26% は重症) に認められた. 全グレードで最も高頻度に認められた治療関連毒性は, 腹痛 (46%), 皮疹 (46%), 血小板減少症 (45%), 頭痛 (43%), 便秘 (41%), 皮膚の乾燥 (41%) であった. 着目すべき副作用としては重篤な皮疹 (4%~7%), 膵炎 (7%), および重症高血圧 (20%) が挙げられた. また, その後の解析により血管閉塞性事象は, 加齢, 投与量, 虚血性心疾患や血管閉塞性障害の既往, および同剤の長期投与によりその発症リスクは上昇することが示され, 2014 年には, 血栓症発症の危険性, 血管閉塞症, 心不全および肝毒性に関して改訂が行われ, 適応に関しても, T315I 変異を有した例および, 他の何れの TKI にも抵抗性 / 不耐容例に限定されることとなった.

上記, 計 5 剤 TKIs を中心に, 現在では以下の治療戦略で CML の治療が行われている (図 5)¹¹⁾.

今後の課題

これまで述べてきたように, チロシンキナーゼ阻害剤の登場は, CML の治療に革命をもたらした. しかし, 完全に克服したとは言えない. 現時点での克服すべき問題点として, 長期毒性, 中でも心血管イベントおよび, 残存病変の二つが挙げられる.

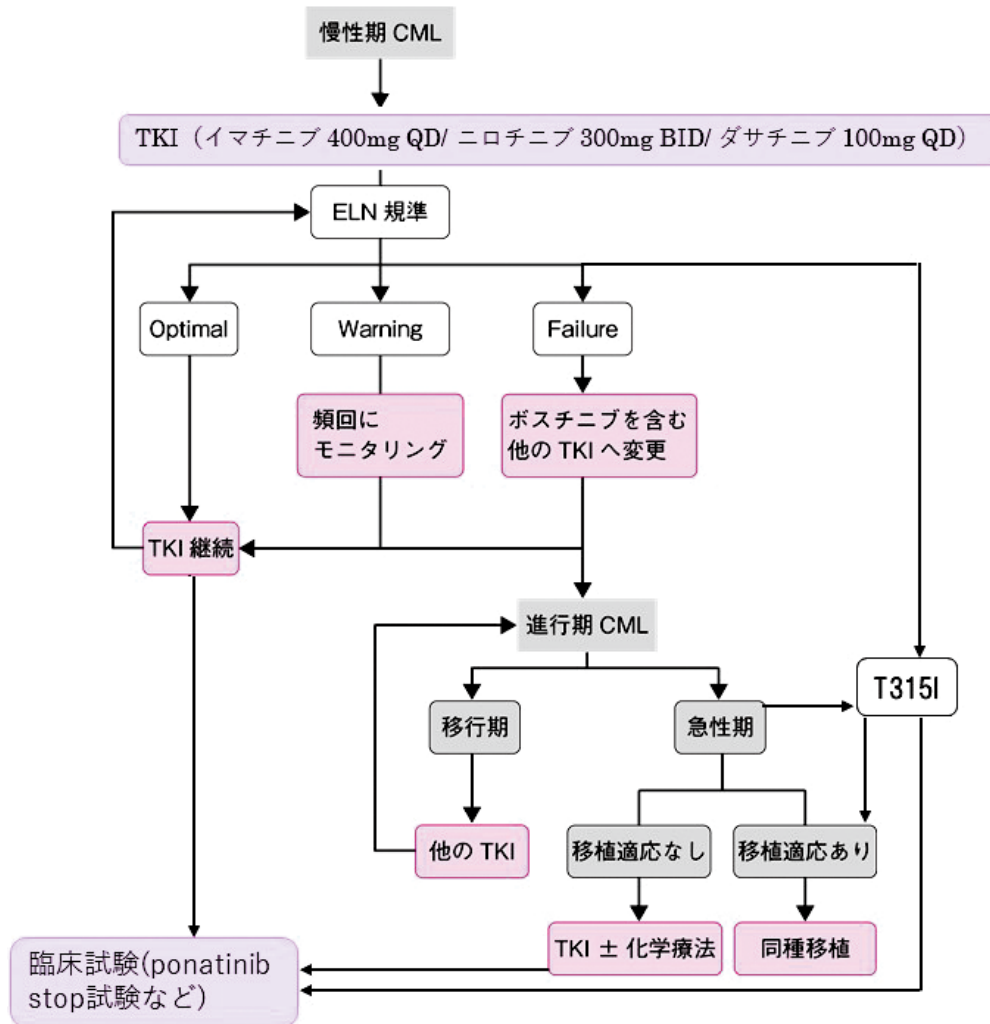


図5 CMLの治療方針(2018年度版ガイドライン)

(Ref 11) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版より一部改変)

1. Cardio-vascular toxicities

TKIsによる治療を行なっているCML患者においては、その生存期間の著明な延長と共に長期の有害事象である心血管イベントがより重要な問題として注目を浴びる結果となっている¹²⁾。心血管の有害事象は第二、第三世代のTKIsにより顕著であり、ダサチニブは胸水、心嚢水貯留や肺高血圧症、ニロチニブやポナチニブでは血管閉塞性イベントが問題となる。TKIによる治療は、その治療方針において、治療期間が決まっていない、言い換えれば可能な限り治療を継続することを前提としている。よって、現在ではTKI治療を受けているCML患者においては、生存率向上の問題は単に治療効果のみならず、長期有害事象である心血管イベントの予防が重要な位置を占めることになる。

しかし、現時点では、上記有害事象発症のメカニズム、発症リスクの高い患者群、予防方法、治療方法に関

して十分なデータはなく、今後の対応が急務と考えられる。

2. Treatment free remission (TFR)

もう一つの大きな課題は微少残存病変の問題である。TKI治療によって長期かつ深い分子生物学的寛解の得られたCML患者を対象として、治療中止が安全に施行可能か否かの判定を目的としてこれまでにいくつかの臨床研究が行われてきた¹³⁾。

Stop Imatinib (STIM) studyは、*BCR-ABL1* 遺伝子量の5 log以上の減少かつ、RT-PCR法を用いても*BCR-ABL1* 遺伝子が検出されないレベルまでの深い分子生物学的寛解 (complete molecular response : CMR) を少なくとも2年以上継続できた症例を対象として、TKI治療の中止を行なった前向き試験である。解析の結果、約4割の症例が少なくとも5年間の追跡期間にお

表1 TKI治療による心血管有害事象

TKI	CV changers
Dasatinib	Pleural/pericardial effusion Pulmonary hypertension Vascular events ^{+/-}
Nilotinib	QT prolongation Hyperglycemia Hypertension ^{+/-} Heperalipidemia ^{+/-} Vascular events
Ponatinib	Hypertension Vascular events

Vascular events include coronary, cerebral, and peripheral events. CML, chronic myeloid leukemia ; CV, cardiovascular ; TKI, tyrosine kinase inhibitor. ^{+/-}Conclusive data are lacking.

(Ref 12) Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 8 : 110-114, 2017 より一部改変)

いて再発を認めなかった。一方で、約6割の症例で分子生物学的再発を認め、その多くが6ヶ月以内に再発を認めた。幸いにも、再発を認めた症例の殆どは、イマチニブの再投与により白血細胞の有意な減少を認めた。同様の結果が他の臨床研究においても認めている。TWISTER study においては、TKI治療中断後2年間の追跡で47%の症例で寛解の維持 (treatment-free remission : TFR) を認めている。

第二世代のTKIを使用した場合には、第一世代と比較してより深く、長期の分子生物学的寛解が得られるため、より高い確率でTFRが得られる。ENEST-freedom試験においては、少なくとも4.5 log以上のBCR-ABL1の減少(MR4.5)が得られた症例に対して、ニロチニブの1年間の追加継続治療を行なった後、治療を中断し経過を観察した。中止後2年間、約半数(51.6%)の症例が分子生物学的大寛解(major molecular response : MMR)以上の状態を維持した。イマチニブの場合と同様、中止後に再発を認めた大部分の症例は、ニロチニブの再投与によって再び深い寛解を得る事に成功している。しかしながら、約1割(11.6%)の例においては、再度MR4.5への導入ができなかった。

STOP 2G-TKI試験は、ダサチニブ或いはニロチニブを3年間以上投与継続しMR4.5に到達し、BCR-ABL1検出不能の状態が2年経過した症例を対象とした臨床試

験である。TKI中止2年間のTFRは53.6%であった。分子生物学的再発も認めた症例は全例TKIの再投与によって再度MR4.5を得た。

上記の臨床研究と同様の結果が、これまでで最も大規模な臨床研究であるEURO-SKI trial試験に於いても得られている。この試験では、初回治療としてイマチニブ、ニロチニブ或いはダサチニブを投与し、MR4以上の治療効果が得られた症例を対象に治療の中止を行った。2年間の非再発率は52%であった。中止後に再発を認めた症例の多くで(81%)は、再投与に対して十分な治療効果を認めた。多変量解析の結果、MR4の維持期間の長さが唯一、深い寛解の維持に影響する因子であるとされた。

第二世代TKIによる治療を導入した症例において相対的に高いTFR率が認められる臨床試験の結果から判断した場合、最終的に治療中止を検討すべき症例では、第二世代TKIによる治療開始が推奨されるかもしれない。特に若年者の場合、長期の生存期間が期待できるため、治療中止による利益が高齢者と比較しより期待できる。しかしながら、TKI治療の中止の対象として十分な深い分子生物学的奏功が得られた症例においても、実際に分子生物学的は“治癒”が得られた症例は少なく、第一世代TKIの場合には約15%、第二世代TKIsの場合も25-30%である。よって、より多くのCML患者を治癒させるためには、TKI治療に代わる新規の治療法を開発する必要がある。そのためには、より深い分子生物学的寛解の獲得、及びCML幹細胞の解析の2点が重要と考えられる。

CMLの白血病幹細胞は恒常的に活性化しているBCR-ABL1キナーゼが存在するにもかかわらず静止期の状態(quiescent)にあり、それによってTKI治療に対する抵抗性を獲得していると考えられている。よってCMLを治癒に導くためには、TKI治療とは独立して、CMLの白血病幹細胞を標的とした新規の治療のアプローチが必須である。TKIとインターフェロンの併用療法はTKI単剤による治療と比較しより確実に深い分子生物学的寛解をもたらすことが明らかとなっておりTFRの比率を上昇させる方法として期待される。その他、TKIとBcl-2阻害剤であるvenetclaxの併用によってCML幹細胞に対する細胞障害性が増強し、枯渇させる可能性が示されており、現在ダサチニブとvenetclaxの併用療法の有効性検証する臨床試験が進行中である。上記薬剤の他に、脱メチル化剤、JAK2阻害剤、更には、抗PD-1抗体や樹状細胞ワクチン等の免疫療法を併用した治療法についても有効性が検討されているところである。これらの新規治療方法の導入により、より深く持続

的な奏功が得られる事により、TKI単剤により治療と比較しより多くのCML症例で「機能的治癒 (functional cure)」が得られるようになることを期待したい。

おわりに

2001年に第一世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるimatinibが登場してから、CMLの治療は激変した。それまでは唯一治癒が期待出来る同種造血幹細胞移植が施行不能な場合には、病名の宣告は余命5年とほぼ同等の意味を示していた。幸いにも適切なドナーが存在した場合にも、治療関連死30%の移植治療を受けなければならなかった。ところが上記治療薬の登場の結果、外来での内服治療のみで多くの症例において平均余命をほぼ全う出来るまでになっている。加えて、上記第一世代チロシンキナーゼ阻害剤に無効例あるいは、不耐容例に対しても有効的な、より強力なチロシンキナーゼ阻害活性を有する第二世代、更には第三世代のチロシンキナーゼも登場し治療効果や治療薬の選択肢に関しても着実な進歩が認められる。現在では第二世代チロシンキナーゼが治療の中心となっている。

しかしながら、上記治療薬を持ってしても完全には白血病細胞を排除することは不可能であり何らかの新規治療の開発が必須と考えられる。また、上記薬剤の長期投与による心血管系統の副作用の克服も大きな課題である。

今後、これらの問題点を克服することにより、余命5年の悪性疾患であったCMLが、最終的には内服薬のみで治癒される日が来ることを期待したい。

文 献

- 1) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta : American Cancer Society, 2017.
- 2) Rowley JD : A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* **243** : 290-293, 1973.
- 3) O'Hare T, Deininger MW, Eide CA, et al : Targeting the BCR-ABL signaling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Cancer Res* **17** : 212-221, 2011.
- 4) Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M : Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* **370** : 342-350, 2007.
- 5) Hehlmann R : CML - Where do we stand in 2015? *Ann Hematol* **94 Suppl 2** : S103-105, 2015.
- 6) Eiring AM, Deininger MW : Individualizing kinase-targeted cancer therapy : the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* **15** : 461, 2014.
- 7) Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al : Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl-amino) thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* **47** : 6658-6661, 2004.
- 8) Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al : Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* **7** : 129-141, 2005.
- 9) Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia : Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* **36** : 231-237, 2018.
- 10) O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al : AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* **16** : 401-412, 2009.
- 11) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版.
- 12) Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J : Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **8** : 110-114, 2017.
- 13) Kimura S : Current status of ABL tyrosine kinase inhibitors stop studies for chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Invest* **3** : 36, 2016.