NCCN National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

（NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン）

# 慢性骨髄性白血病

**2014 年　第 3 版**

**NCCN.org**

監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

*Susan O'Brien, MD/Chair ‡
University of Texas
MD Anderson Cancer Center

*Jerald P. Radich, MD/Vice-Chair ξ
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Camille N. Abboud, MD ‡ ξ Þ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Mojtaba Akhtari, MD ‡
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Jessica K. Altman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

Ellin Berman, MD ‡ † Þ
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Daniel J. DeAngelo, MD, PhD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

* Michael Deininger, MD, PhD ‡ ξ
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Steven Devine, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Amir T. Fathi, MD ‡
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jason Gotlib, MD, MS ‡ †
Stanford Cancer Institute

Madan Jagasia, MD ‡ ξ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Patricia Kropf, MD ‡ ξ
Fox Chase Cancer Center

Joseph O. Moore, MD †
Duke Cancer Institute

Arnel Pallera, MD
St. Jude Children's Research
Hospital/The University of Tennessee
Health Science Center

Javier Pinilla-Ibarz, MD, PhD ‡
Moffitt Cancer Center

Vishnu VB. Reddy, MD ≠
University of Alabama at
Birmingham Comprehensive
Cancer Center

* Neil P. Shah, MD, PhD ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

B. Douglas Smith, MD † Þ
The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

David S. Snyder, MD ‡ ξ
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Meir Wetzler, MD † Þ
Roswell Park Cancer Institute

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN, OCN
Hema Sundar, PhD

‡ 血液学/血液腫瘍学
† 腫瘍内科学
Þ 内科学
≠ 病理学
ξ 骨髄移植
* 作成委員会メンバー

NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

# NCCN Guidelines Version 3.2014 目次
# 慢性骨髄性白血病



NCCN 慢性骨髄性白血病委員会メンバー
ガイドライン更新の要約（UPDATES）
精査（CML-1）
初回治療（CML-1）
3 ヵ月時のモニタリング（CML-2）
6 ヵ月時のモニタリング（CML-3）
12 ヵ月時のモニタリング（CML-4）
18 ヵ月時のモニタリング（CML-5）
進行期（CML-6）
TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント（CML-7）
造血幹細胞移植（CML-8）
TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）
リスク算定表（CML-B）
白血球増加および血小板増加に対する支持療法の戦略（CML-C）
イマチニブによる毒性の管理（CML-D）
ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）
ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）
ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）
Omacetaxine による毒性の管理（CML-H）
血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）
移行期の定義（CML-J）
急性転化の定義（CML-K）

**臨床試験：**NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちら：nccn.org/clinical_trials/physician.html

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：**特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCN ガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2014

**NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドライン 2014 年第 2 版から 2014 年第 3 版への変更の要約は以下の通りである：**

**CML-2**
- **ページ CML-7「TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント」へのリンクが追加された：（CML-3、CML-4、CML-5 についても同様）**

**CML-6**
- **脚注「w」に新たなページ「TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント」へのリンクが追加された。**

**CML-7**
- **新たなページ「TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント」が追加され、特定の遺伝子変異に対する推奨治療に関する指針が示された。以前のページ CML-J が本ページで置き換えられた。**
- **改訂された FDA の添付文書に基づき、T315I 変異を有する患者および複数の TKI で治療不成功となった患者に対する治療選択肢として、ponatinib が追加された。**

**CML-8**
- **次の記載が脚注「hh」に追加された：TKI 療法による前治療が不成功となった患者における移植後の TKI の選択については、CML-7 を参照。**

**MS-1**
- **診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。**

---

**NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドライン 2014 年第 1 版から 2014 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：**

**最近、ponatinib の安全性上の問題に関して FDA が注意喚起を行ったことから、当ガイドライン委員会が更なる議論を終えるまでの措置として、CML に対する治療選択肢から同剤が削除された。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

NCCN 慢性骨髄性白血病ガイドライン 2013 年第 4 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

**CML-1**

- 精査の FISH 検査に次の脚注「e」が追加された：骨髄採取が不可能な場合。
- BCR-ABL が *BCR-ABL1* に変更された。

**CML-2**

- 定量 RT-PCR 検査（IS）で *BCR-ABL1*＞10%または骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）で PCyR 未満：初回治療がイマチニブかニロチニブまたはダサチニブかで推奨治療が分けられた。
- 初回治療がイマチニブの場合：耐容可能な範囲でイマチニブを最大 800mg まで増量（他の TKI の適応がない場合）が推奨治療に追加された。
- 初回治療がニロチニブまたはダサチニブの場合：ニロチニブまたはダサチニブを同用量で継続が推奨治療に追加された。

**CML-3**

- 6 ヵ月時点の評価およびモニタリングに関する新たなページが追加された。

**CML-4 および CML-5**

- 次の脚注「t」が新たに追加された：「MMR の喪失は、CCyR が得られている場合には、治療不成功の判定規準とならない。」

**CML-5**

- PCyR および細胞遺伝学的再発、治療法変更時の選択肢の後ろに以下の文言が追加された：「CCyR を確認するため 3 ヵ月時点で骨髄検査を再施行」

**CML-6**

- 移行期
  - 精査から細胞化学的検査とペルオキシダーゼおよび TdT が削除された。
  - 精査のセクションに次の記述が追加された：「専門施設での治療を強く推奨する」
  - 治療のセクションに次の脚注「x」が追加された：「De novo の移行期患者への使用が承認されている TKI は、イマチニブ 600mg のみである。他の TKI はすべて、TKI 療法に対する抵抗性または不耐容のために前治療で増悪を来した患者を対象として承認されている。」
- 急性転化期
  - 精査のセクションでペルオキシダーゼがミエロペルオキシダーゼに変更された。
  - 精査のセクションに次の記述が追加された：「専門施設での治療を強く推奨する」

**CML-A**

- 骨髄細胞遺伝学的検査：箇条書きの 3 および 4 番目の項目が変更された。
  - 治療開始後 12 ヵ月時点：CCyR または MMR が得られていない場合。*MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。*
  - 治療開始後 18 ヵ月時点：12 ヵ月時点で MMR でも CCyR でもなかった場合。*MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。12 ヵ月時点で MMR である場合は、骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）は必要ない。*

**CML-D ～ CML-G**

- www.fda.gov.の処方情報に一致するように編集された。

**CML-H**

- www.fda.gov.の処方情報に一致するように編集された。毒性の発現前に黒枠警告が参照されるようにページが再編された。

**CML-I**

再発の定義が追加された：

- 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合。
- BCR-ABL1 の測定値に 1 log の増加を認め、MMR の喪失となった場合は、CCyR 喪失に関する評価のために骨髄検査を施行すべきであるが、これ自体が再発の定義になるわけではない。

**CML-J**

- 次の脚注「4」が追加された：Omacetaxine よりも TKI の方が好ましい。
- Sokal らおよび International Bone Marrow Transplant Registry による定義が削除された。次の脚注「2」が追加された：「HSCT が推奨される治療選択肢である場合には、歴史的に Sokal の規準と IBMTR の規準が用いられている。」
- MD Anderson の規準に次の記述が追加された：「臨床試験で最も頻用されているもの」
- WHO の規準に次の記述が追加された：「病理医が最も頻用しているもの」

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

**慢性期の成人 CML** →

**精査** [a]

- 病歴と診察（触診による脾臓のサイズ［肋骨弓下 cm］を含む）
- 血算と白血球分画、血小板数
- 生化学検査
- HLA 検査（同種 HSCT を考慮している場合）[b]
- 骨髄穿刺および生検 [c]
  - 形態学的評価
    - 芽球割合
    - 好塩基球割合
  - 骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）
- FISH[d,e]
- 国際指標（IS）を用いた定量 RT-PCR 検査 d（血液または骨髄）
- リスクスコアの判定（リスク算定表［CML-B］を参照）

**Ph 陰性かつ BCR-ABL1 陰性** → **他の疾患（CML 以外）に対する評価**

**Ph 陽性または BCR-ABL1 陽性** →

**初回治療**

以下を含めた治療選択肢 [f] の検討：
- チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）[g,h]
- HSCT の役割 [b]
- 臨床試験

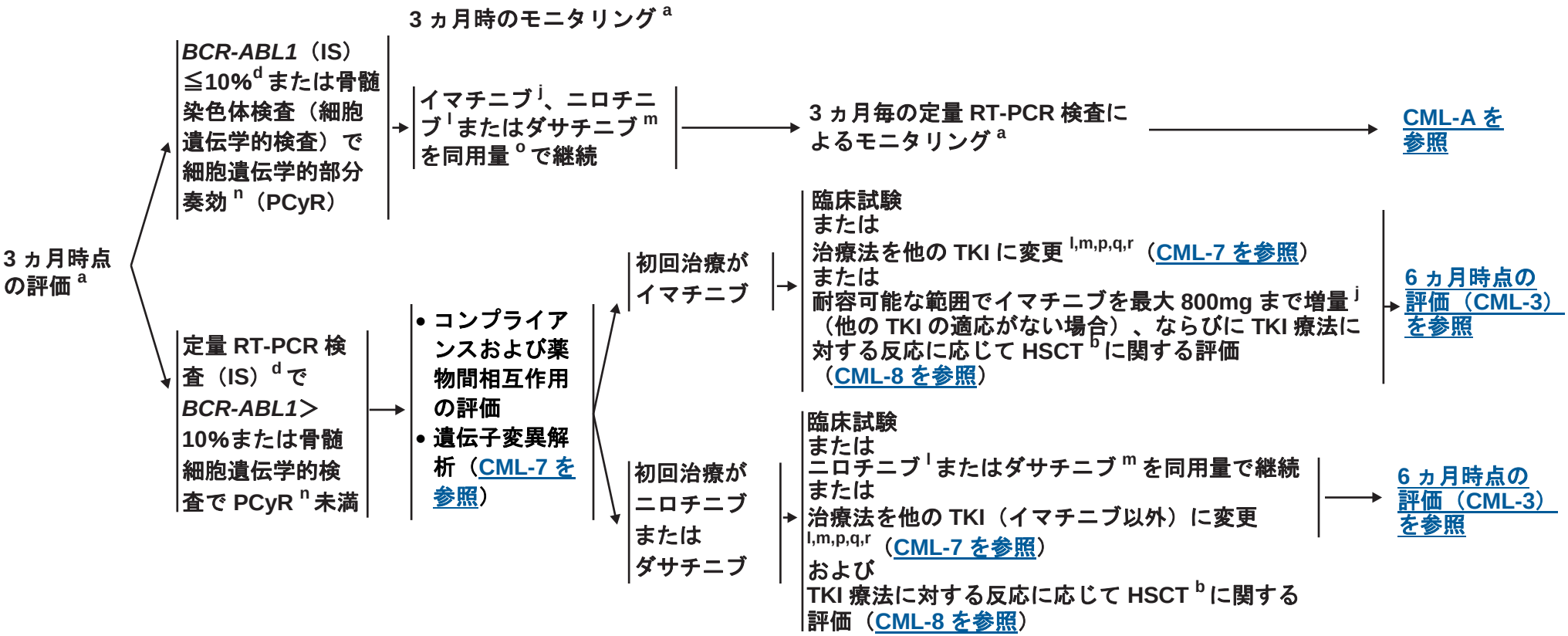
→ イマチニブ 400mg・1 日 1 回（カテゴリー1）[i,j,k]
または
ニロチニブ 300mg・1 日 2 回（カテゴリー1）[k,l]
または
ダサチニブ 100mg・1 日 1 回（カテゴリー1）[k,m]

→ 3 ヵ月時点の評価（CML-2）を参照

[a] TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）を参照。
[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種 HSCT の適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的 HSCT については、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。
[c] 形態学的評価を行うためだけでなく、末梢血 FISH では検出不能な染色体異常を検出するためにも、初診時精査で骨髄検査を施行すべきである。
[d] 詳細については考察を参照。
[e] 骨髄採取が不可能な場合。
[f] 症候性の白血球増加または血小板増加がみられる患者については、支持療法の戦略（CML-C）を参照。
[g] IRIS 試験から 8 年間の追跡データが得られており、イマチニブによって非常に良好な延命効果が得られるという明確なエビデンスが示されている。
[h] ダサチニブ（DASISION 試験）およびニロチニブ（ENESTnd 試験）については、追跡期間がそれぞれ 36 ヵ月および 48 ヵ月のデータが得られており、イマチニブと比較して、特定の時点における細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効割合が優れており、かつ移行期または急性転化期に進行する割合が低いことが実証されている。長期的な延命効果はまだ確立されていない。以上の試験で得られた予備的なデータから、Sokal または Hasford スコアでの判定が中リスクもしくは高リスクである患者でもダサチニブまたはニロチニブの方がより有益となる可能性が示唆されている。詳細については考察を参照。
[i] イマチニブの用量が高いほど MMR までの期間が短いことを示唆するデータが得られているが、MMR が長期的な転帰における重要なエンドポイントであるか否かは不明である。Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J Clin Oncol 2010;28:424-430.
[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。
[k] イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブのいずれにも不耐容となるまれな症例には、ボスチニブ、IFN/PEG-IFN、同種 HSCT または臨床試験を考慮すること。ボスチニブの一次治療での使用は承認されていない。
[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。
[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。




[a] TKI療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）を参照。

[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種HSCTの適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的HSCTについては、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。

[d] 詳細については考察を参照。

[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。

[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。

[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。

[n] 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）を参照。

[o] 同用量のTKIを無期限に継続すべきである。TKIの中止は、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。詳細については考察を参照。

[p] TKI療法に対して不耐容となるまれな症例には、IFN/PEG-IFN、同種HSCT、omacetaxineまたは臨床試験を考慮すること。

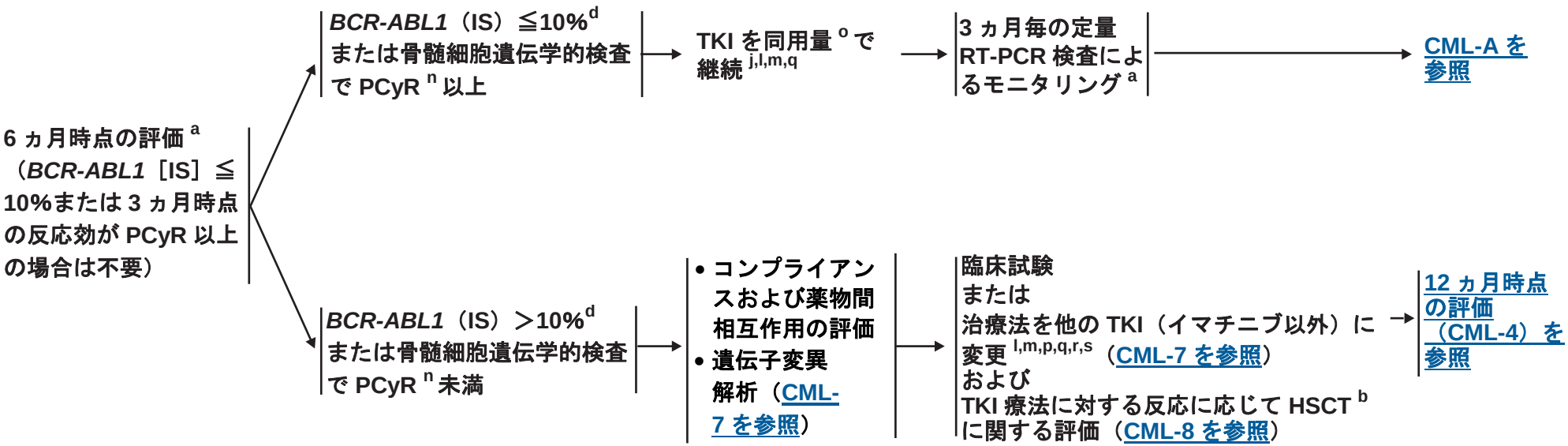
[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。

[r] イマチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、他のTKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014年第3版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

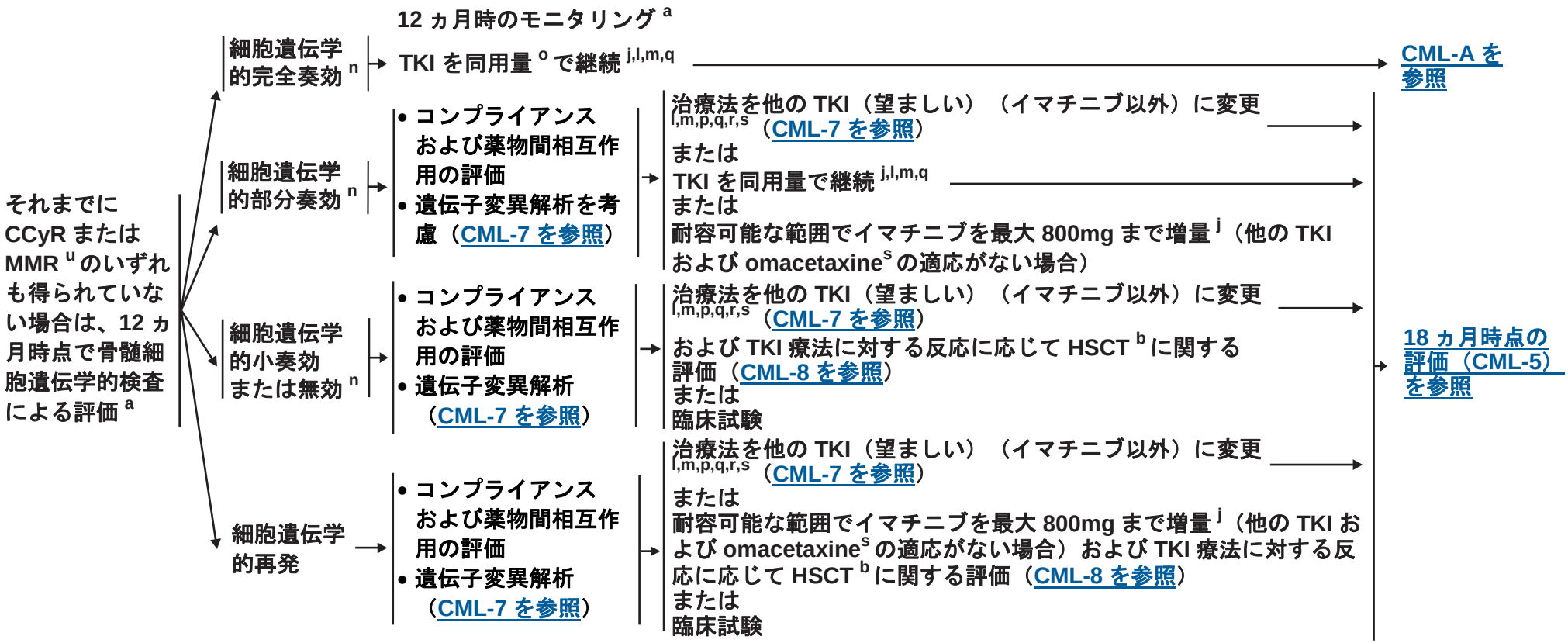
## 6ヵ月時のモニタリング[a]




[a] TKI療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）を参照。
[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種HSCTの適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的HSCTについては、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。
[d] 詳細については考察を参照。
[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。
[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。
[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。
[n] 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）を参照。
[o] 同用量のTKIを無期限に継続すべきである。TKIの中止は、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。詳細については考察を参照。
[p] TKI療法に対して不耐容となるまれな症例には、IFN/PEG-IFN、同種HSCT、omacetaxineまたは臨床試験を考慮すること。
[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。
[r] イマチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、他のTKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。
[s] 2剤以上のTKIに抵抗性/不耐容となった患者では、omacetaxineが治療選択肢の一つとなる。Omacetaxineによる毒性の管理（CML-H）を参照。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014年第3版 01/15/14 著作権© 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。




[a] TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）を参照。

[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種 HSCT の適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的 HSCT については、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。

[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。

[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。

[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。

[n] 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）を参照。

[o] 同用量の TKI を無期限に継続すべきである。TKI の中止は、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。詳細については考察を参照。

[p] TKI 療法に対して不耐容となるまれな症例には、IFN/PEG-IFN、同種 HSCT、omacetaxine または臨床試験を考慮すること。

[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。

[r] イマチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、他の TKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。

[s] 2 剤以上の TKI に抵抗性/不耐容となった患者では、omacetaxine が治療選択肢の一つとなる。Omacetaxine による毒性の管理（CML-H）を参照。

[t] MMR の喪失は、CCyR が得られている場合には、治療不成功の判定規準とならない。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 18 ヵ月時のモニタリング [a]

**12 ヵ月時点で MMR[u] でなく、CCyR もない場合は、18 ヵ月時点で骨髄細胞遺伝学的検査による評価 [a]**

- **細胞遺伝学的完全奏効 [n]** → **TKI を同用量 [o] で継続 [j,l,m,q]** → **CML-A を参照**
- **細胞遺伝学的部分奏効 [n]** → **• コンプライアンスおよび薬物間相互作用の評価 • 遺伝子変異解析（CML-7 を参照）** → **治療法を他の TKI（望ましい）（イマチニブ以外）に変更 [l,m,p,q,r,s]（CML-7 を参照）、ならびに CCyR を確認するため 3 ヵ月時点で骨髄検査を再施行 および TKI 療法に対する反応に応じて HSCT [b] に関する評価（CML-8 を参照）または臨床試験**
- **細胞遺伝学的再発 [n]** → **• コンプライアンスおよび薬物間相互作用の評価 • 遺伝子変異解析（CML-7 を参照）** → **治療法を他の TKI（望ましい）（イマチニブ以外）に変更 [l,m,p,q,r,s]（CML-7 を参照）、ならびに CCyR を確認するため 3 ヵ月時点で骨髄検査を再施行 および TKI 療法に対する反応に応じて HSCT [b] に関する評価（CML-8 を参照）または臨床試験**

[a] TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨（CML-A）を参照。
[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種 HSCT の適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的 HSCT については、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。
[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。
[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。
[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。
[n] 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）を参照。
[o] 同用量の TKI を無期限に継続すべきである。TKI の中止は、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。詳細については考察を参照。
[p] TKI 療法に対して不耐容となるまれな症例には、IFN/PEG-IFN、同種 HSCT、omacetaxine または臨床試験を考慮すること。
[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。
[r] イマチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、他の TKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。
[s] 2 剤以上の TKI に抵抗性/不耐容となった患者では、omacetaxine が治療選択肢の一つとなる。Omacetaxine による毒性の管理（CML-H）を参照。
[t] MMR の喪失は、CCyR が得られている場合には、治療不成功の判定規準とならない。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

**精査**　　**治療** [w,x,z]　　**再発**

**進行期**

**移行期** [u] →
- 骨髄細胞遺伝学的検査
- フローサイトメトリー
- TKI による治療歴がある患者では遺伝子変異解析 [w]
- 専門施設での治療を強く推奨する

→ 臨床試験
または
TKI [w,x,y]（イマチニブ 600mg・1 日 1 回 [j,r]、ダサチニブ 140mg・1 日 1 回 [m,r]、ニロチニブ 400mg・1 日 2 回 [l,r]、またはボスチニブ 500mg・1 日 1 回 [q,r]）または omacetaxine [z]
反応に応じて HSCT [b] を考慮

**急性転化期** [v] →
- 骨髄細胞遺伝学的検査
- フローサイトメトリー
- 細胞化学的検査（可能な場合）
  - ミエロペルオキシダーゼ
  - TdT
- TKI による治療歴がある患者では遺伝子変異解析 [w]
- 専門施設での治療を強く推奨する

**リンパ性** [y] →
臨床試験
または
ALL 用の寛解導入化学療法＋TKI [w]、続いて可能であれば HSCT [b]（NCCN 急性リンパ芽球性白血病ガイドラインを参照）
または
TKI [w] の後に、可能であれば HSCT [b]

**骨髄性** →
臨床試験
または
AML 用の導入化学療法＋TKI [w]、続いて可能であれば HSCT [b]（NCCN 急性骨髄性白血病ガイドラインを参照）
または
TKI [w] の後に、可能であれば HSCT [b]

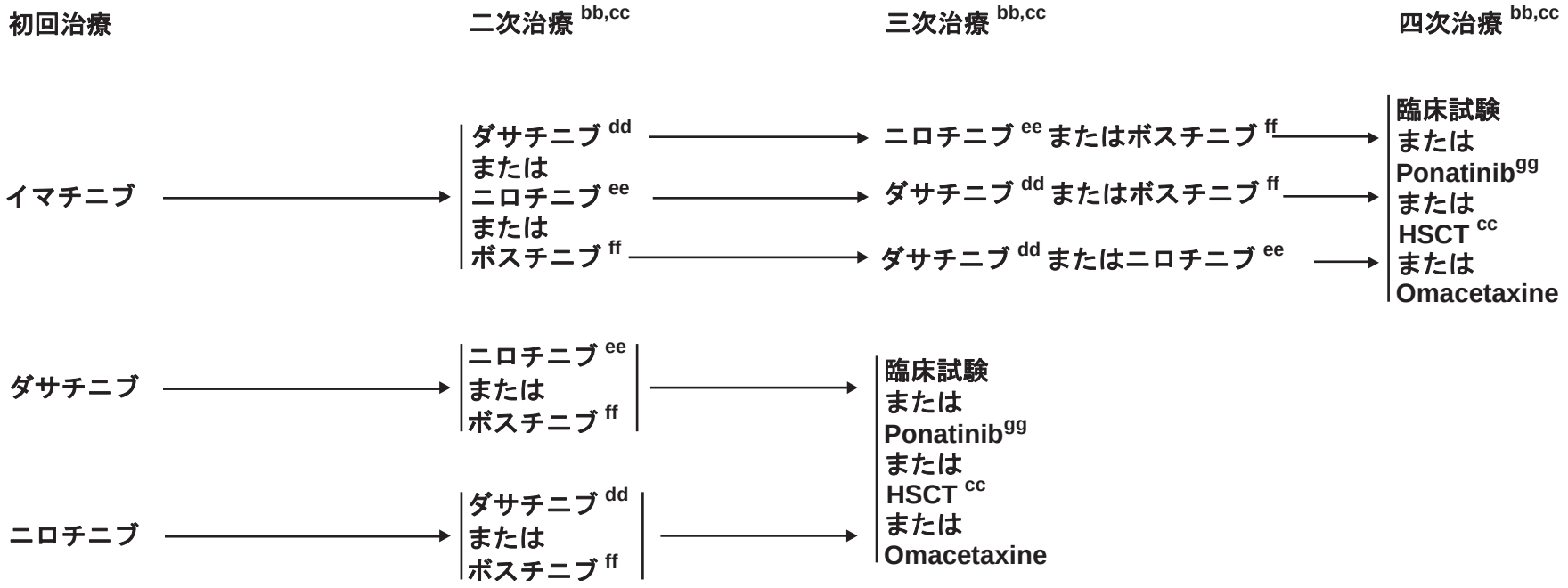
→ **臨床試験**

[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種 HSCT の適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的 HSCT については、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。
[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。
[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。
[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。
[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。
[r] イマチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療が不成功となった患者の二次治療では、他の TKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。
[u] 移行期の定義（CML-J）を参照。
[v] 急性転化の定義（CML-K）を参照。
[w] 増悪した患者での TKI の選択は、前治療および/または遺伝子変異検査の結果に基づいて判断する。第二世代の TKI について、特定の遺伝子変異に対する有効性を示したデータも存在する。TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント（CML-7）を参照。
[x] De novo の移行期患者への使用が承認されている TKI は、イマチニブ 600mg のみである。他の TKI はすべて、TKI 療法に対する抵抗性または不耐容のために前治療で増悪を来した患者を対象として承認されている。
[y] 中枢神経浸潤に対する予防/治療を考慮すること。
[z] 2 剤以上の TKI で抵抗性/不耐容のために増悪を来した患者では、omacetaxine が治療選択肢の一つとなる。Omacetaxine による毒性の管理（CML-H）を参照。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

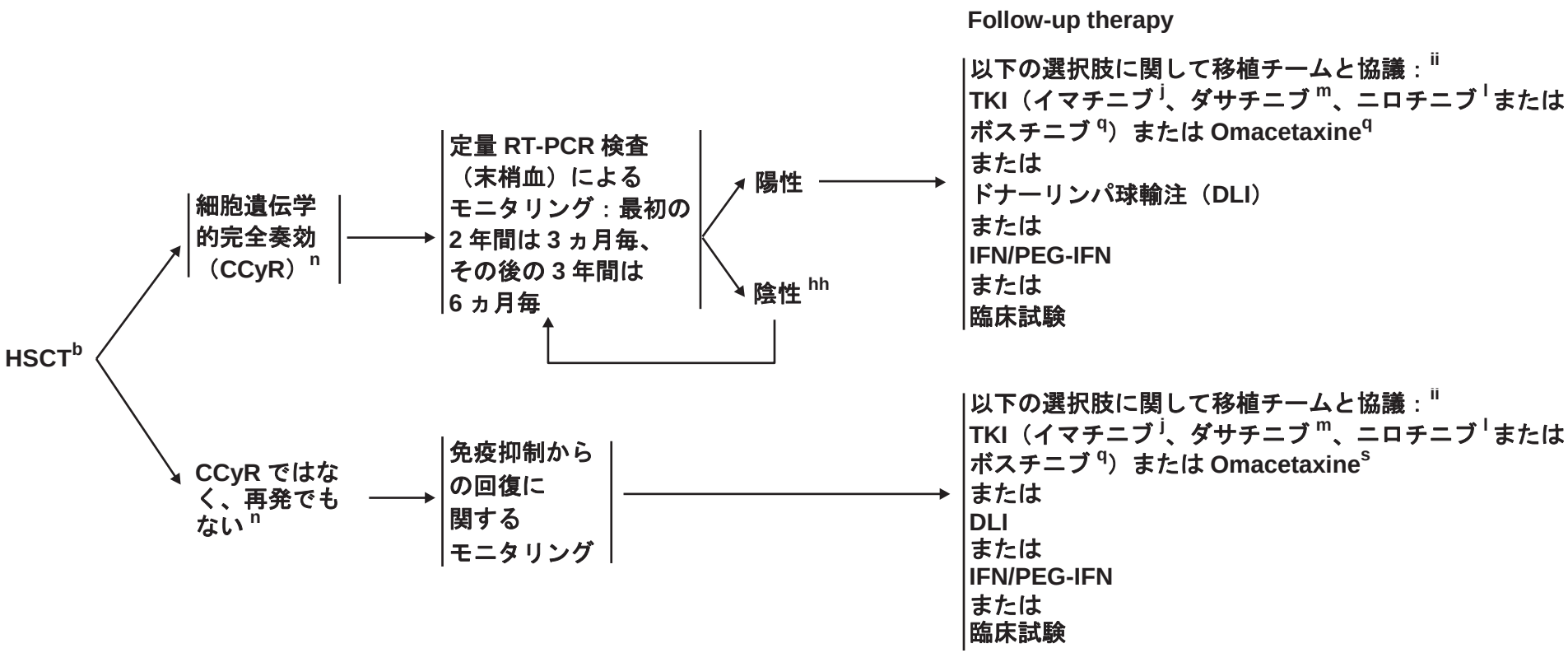
## TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント [aa]




[aa]イマチニブによる一次治療で抵抗性となった患者の二次治療では、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブのいずれかを使用すべきである。ニロチニブまたはダサチニブによる一次治療で抵抗性となった患者の二次治療では、他の TKI（イマチニブ以外）の使用が可能と考えられる。
[bb]T315I 変異を有する患者では、臨床試験、ponatinib、omacetaxine または HSCT を考慮すること。
[cc]TKI 療法に対する反応に応じて、HSCT に関する評価を考慮すること。
[dd]Y253H、E255K/V または F359V/C/I 変異を有する患者が対象。
[ee]F317L/V/I/C、T315A または V299L 変異を有する患者が対象。
[ff] E255K/V、F317L/V/I/C、F359V/C/I、T315A または Y253H 変異を有する患者が対象。
[gg]Ponatinib には T315I 変異に対する効果があり、複数の TKI で治療不成功となった患者の治療に有効である。しかしながら、重篤な血管事象（脳卒中、心臓発作、組織虚血など）の発生頻度の増加を伴う。FDA が承認した適応は、T315I 陽性の慢性骨髄性白血病（慢性期、移行期または急性転化期）の成人患者に対する治療と、他の TKI 療法の適応がない慢性骨髄性白血病（慢性期、移行期または急性転化期）の成人患者に対する治療である。詳細については、http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf を参照。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。




[b] HSCT＝造血幹細胞移植。同種 HSCT の適応および成績は、年齢、ドナーの種類および移植施設に依存する。骨髄非破壊的 HSCT については、まだ研究段階にあるため、臨床試験の枠内でのみ施行すべきである。

[j] イマチニブによる毒性の管理（CML-D）を参照。

[l] ニロチニブによる毒性の管理（CML-E）を参照。

[m] ダサチニブによる毒性の管理（CML-F）を参照。

[n] 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準（CML-I）を参照。

[q] ボスチニブによる毒性の管理（CML-G）を参照。

[s] 2剤以上の TKI に抵抗性/不耐容となった患者では、omacetaxine が治療選択肢の一つとなる。Omacetaxine による毒性の管理（CML-H）を参照。

[hh] 移行期または急性転化期に進行する前の患者では、HSCT の施行から最低1年間の TKI 療法を考慮すること。

[ii] 移植後のイマチニブの使用を支持するデータは存在するが、イマチニブによる前治療が不成功となった患者のデータは得られていない。他の TKI の方が適切な場合もある。ダサチニブおよびニロチニブの使用については、移植後に再発した少数の患者を対象とした非常に限られたデータしか得られていない。移植後の患者に対するボスチニブまたは omacetaxine の使用に関するデータは存在しない。TKI 療法による前治療が不成功となった患者における移植後の TKI の選択については、CML-7 を参照。

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨[1]

| 検査 | 推奨 |
|---|---|
| 骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）[2] | • 診断時：CML の病期を確定するため施行する。骨髄の採取が不可能な場合は、CML の確定診断を得る方法として、*BCR* および *ABL* 遺伝子の二重プローブを用いた末梢血検体での FISH 法も許容可能である。<br>• 治療開始後 3 および 6 ヵ月時点：TKI 療法に対する反応を評価するための IS を用いた定量 RT-PCR 検査が利用できない場合。<br>• 治療開始後 12 ヵ月時点：CCyR または MMR が得られていない場合。MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。<br>• 治療開始後 18 ヵ月時点：12 ヵ月時点で MMR でも CCyR でもなかった場合。MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。12 ヵ月時点で MMR である場合は、骨髄染色体検査（細胞遺伝学的検査）は必要ない。<br>• MMR ではなく、かつ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められた場合。 |
| IS を用いた定量 RT-PCR 検査 | • 診断時<br>• 治療効果が認められる場合は 3 ヵ月毎。CCyR が得られたら、最初の 3 年間は 3 ヵ月毎、その後は 3〜6 ヵ月毎。<br>• MMR であり、かつ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められた場合は、1〜3 ヵ月のうちに定量 RT-PCR 検査を施行すべきである。 |
| BCR-ABL キナーゼドメインの遺伝子変異解析 | • 慢性期<br>➢ 初期の反応が不十分な場合（3 および 6 ヵ月時点で PCyR または *BCR-ABL1*［IS］≦10%を未達成、もしくは 12 および 18 ヵ月時点で CCyR を未達成）<br>➢ 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合<br>➢ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められ、MMR の喪失となった場合。<br>• 移行期または急性転化期への増悪 |

[1] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108(1):28-37.
[2] 治療効果のモニタリングへの FISH 法の利用については、まだ十分な検討がなされていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## リスク算定表

| 研究 | 計算式 | 計算結果に基づくリスクの定義 |
|---|---|---|
| Sokal et al, 1984[1] | Exp 0.0116×(年齢－43.4)＋(脾臓サイズ－7.51)＋0.188×[(血小板数÷700)$^2$－0.563]＋0.0887×(芽球割合－2.10) | 低リスク　＜0.8<br>中リスク　0.8～1.2<br>高リスク　＞1.2 |
| Hasford et al, 1998[2] | 年齢≧50 歳の場合 0.666＋(0.042×脾臓サイズ)＋血小板数＞1,500×$10^9$/L の場合 1.0956＋(0.0584×芽球割合)＋好塩基球＞3%の場合 0.20399＋(0.0413×好酸球割合)×100 | 低リスク　≦780<br>中リスク　781～1,480<br>高リスク　＞1,480 |

相対リスクの計算法は、http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp で参照可能である。年齢は年数（歳）で表す。脾臓のサイズは、肋骨下縁から計測した cm 単位の値（最大距離）で表す。芽球、好酸球および好塩基球は、末梢血の白血球分画で求めた割合（%）で表す。いずれの因子も治療開始前に特定しなければならない。

許可を得て転載。© 2008 American Society of Clinical Oncology. 無断転載を禁止する。 Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol Vol. 27(35), 2009:6041-6051.

[1] Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799.以下で閲覧可能 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184.
[2] Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174.

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

白血球増加および血小板増加に対する支持療法の戦略

治療法を選択する際に考慮するべき因子：患者の年齢、血栓塞栓性疾患の危険因子、血小板増加の程度

症候性の白血球増加：

- 治療法の選択肢には、ヒドロキシウレア、アフェレーシス、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、臨床試験がある。

症候性の血小板増加：

- 治療法の選択肢には、ヒドロキシウレア、抗凝固薬、アナグレリド、アフェレーシスがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## イマチニブによる毒性の管理 [1,2]

**血液毒性**

- 慢性期で好中球数＜1.0×$10^9$/L かつ/または血小板数＜50×$10^9$/L の場合：好中球数≧1.5×$10^9$/L かつ血小板数≧75×$10^9$/L となるまでイマチニブを中断した後、開始用量 400mg で再開する。再び好中球数＜1.0×$10^9$/L かつ/または血小板数＜50×$10^9$/L となった場合は、好中球数≧1.5×$10^9$/L かつ血小板数≧75×$10^9$/L となるまでイマチニブを中断した後、300mg に減量して再開する。
- 移行期および急性転化期で好中球数＜0.5×$10^9$/L かつ/または血小板数＜10×$10^9$/L の場合：疾患に関連した血球減少の可能性がある。血球減少が疾患に関連したものでない場合は、400mg まで減量する。血球減少が 2 週間にわたり持続する場合は、さらに 300mg まで減量する。血球減少が 4 週間にわたり持続する場合は、好中球数≧1.0×$10^9$/L かつ血小板数≧20×$10^9$/L となるまでイマチニブを中断した後、用量 300mg で治療を再開する。
- 抵抗性の好中球減少がみられる患者には、イマチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる [3]。
- Grade 3～4 の貧血 [4]

**非血液毒性**

- ビリルビン値＞施設の 3×正常上限（IULN）または肝トランスアミナーゼ値＞5×IULN：ビリルビン値＜1.5×IULN かつ肝トランスアミナーゼ値＜2.5×IULN となるまでイマチニブを中断する。1 日用量を減量（400mg なら 300mg、600mg なら 400mg、800mg なら 600mg）してイマチニブを再開する。
- 重度の肝毒性または重度の体液貯留：事象が消失するまでイマチニブを中断する。回復後は事象の重症度に応じて、適宜治療を再開してもよい。
- 中等度の腎障害（CrCL＝20～39mL/min）を認める患者には、推奨開始用量の半量で投与すべきであり、その後は耐容可能な範囲で増量することができる。軽度の腎障害（CrCL＝40～59mL/min）を認める患者では、600mg を超える用量での投与は推奨されない。中等度の腎障害を認める患者では、400mg を超える用量での投与は推奨されない。重度の腎障害を認める患者では、イマチニブは慎重に使用すべきである。

**特異的な介入**

- 体液貯留（胸水、心嚢水、浮腫および腹水）：利尿薬、支持療法、減量、中断または中止。心エコー検査による LVEF の確認を考慮すること。
- 消化管障害：食事およびコップ 1 杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 筋痙攣：カルシウムサプリメント、トニックウォーター
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

[1] 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（www.fda.gov で入手可能）。
[2] 多くの毒性が自然に消失するため、消失後に段階的な再増量を考慮すること。
[3] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004;100(12):2592-2597.
[4] エリスロポエチンは有効であるが、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および米国食品医薬品局（FDA）によるガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## ニロチニブによる毒性の管理[1]

- ニロチニブは QT 間隔を延長させる。ニロチニブの投与前および投与開始後（定期的に）には低カリウム血症と低マグネシウム血症のモニタリングを行い、低値の場合は是正すること。
- ベースライン時および投与開始後 7 日目、それ以降も用量調節時と定期的に、心電図検査による QTc のモニタリングを行うべきである。
- ニロチニブの投与を受けた患者で突然死が報告されている。
- QT 間隔を延長させることが知られている薬物および CYP3A4 の強力な阻害剤との併用は避けること。
- 投与の 2 時間前から 1 時間後まで禁食とするべきである。

### QT 延長

- 心電図で QTc＞480msec：投与を中断する。カリウムおよびマグネシウムの血清濃度が正常下限を下回る場合は、サプリメントにより正常範囲まで是正する。併用薬の使用について確認する。2 週間以内に QTcF＜450msec かつベースライン値から 20msec 以内まで回復した場合は、以前の用量で再開する。2 週間以降に QTcF 450～480msec まで回復した場合は、減量（400mg・1 日 1 回）して再開する。減量後に再び QTc＞480msec となった場合は、ニロチニブを中止すべきである。用量を調節した場合は、7 日後に心電図検査を施行して、QTc のモニタリングを行うべきである。

### 血液毒性

- 慢性期または移行期で好中球数＜$1.0\times10^9$/L かつ/または血小板数＜$50\times10^9$/L の場合：ニロチニブを中断し、血球数をモニタリングする。2 週間以内に好中球数＞$1.0\times10^9$/L かつ血小板数＞$50\times10^9$/L となった場合は、以前の用量で再開する。2 週間以降も血球数の低値が持続する場合は、400mg・1 日 1 回まで減量する。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ニロチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3/4 の貧血[2]

### 非血液毒性

- リパーゼ、アミラーゼ、ビリルビンまたは肝トランスアミナーゼの血清濃度に grade 3 以上の上昇がみられる場合：ニロチニブを中断し、血清濃度をモニタリングする。血清濃度が grade 1 以下まで低下した場合は、ニロチニブを 400mg・1 日 1 回で再開する。
- 肝障害：代替治療を考慮する。肝障害に関連した用量調節については、処方情報を参照のこと。

### まれであるが重篤な毒性

末梢動脈閉塞性疾患：ニロチニブの投与は、末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）を含めた血管有害事象のリスク上昇を伴う可能性があるため、心血管危険因子または PAOD の既往がある患者では慎重に使用すべきである。ニロチニブの開始前および治療中には、PAOD の既往および心血管危険因子について評価する。PAOD と確定した場合は、ニロチニブを永続的に中止すべきである。

### 特異的な介入

- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止

[1] 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（www.fda.gov で入手可能）。
[2] エリスロポエチンは有効であるが、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および米国食品医薬品局（FDA）によるガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## ダサチニブによる毒性の管理[1]

**血液毒性**

- 慢性期で好中球数＜0.5×$10^9$/L または血小板数＜50×$10^9$/L の場合：好中球数≧1.0×$10^9$/L かつ血小板数≧50×$10^9$/L となるまでダサチニブを中断した後、7 日以内に回復がみられた場合は、ダサチニブを開始用量で再開する。血小板数＜25×$10^9$/L となるか 7 日間以上にわたり好中球数＜0.5×$10^9$/L が再発した場合は、好中球数≧1.0×$10^9$/L かつ血小板数≧50×$10^9$/L となるまで投与を中断し、2 回目であればダサチニブを 80mg・1 日 1 日に減量して再開する。3 回目の場合は、ダサチニブをさらに 50mg・1 日 1 回に減量（初発患者の場合）するか中止（イマチニブを含む前治療で抵抗性または不耐容となった患者の場合）する。
- 移行期および急性転化期で好中球数＜0.5×$10^9$/L かつ/または血小板数＜10×$10^9$/L の場合：疾患に関連した血球減少の可能性がある。血球減少が疾患に関連したものでない場合は、好中球数≧1.0×$10^9$/L 以上かつ血小板数≧20×$10^9$/L となるまでダサチニブを中断し、開始用量で再開する。血球減少が再発した場合は、好中球数≧1.0×$10^9$/L かつ血小板数≧20×$10^9$/L となるまでダサチニブを中断し、ダサチニブを 100mg（2 回目）または 80mg（3 回目）・1 日 1 回に減量して再開する。血球減少が白血病に関連したものである場合は、180mg・1 日 1 回への増量を考慮する。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ダサチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3/4 の貧血[2]

**非血液毒性**

- ダサチニブにより重度の非血液毒性が発生した場合は、その事象が解消または改善されるまで、治療を中断しなければならない。その後は、その事象の当初の重症度に応じて適宜減量した上で、治療を再開してもよい。

**まれであるが重篤な毒性**

肺動脈性肺高血圧症：ダサチニブは肺動脈性肺高血圧症（PAH）の発症リスクを高める可能性がある（PAH は治療開始後のいずれの時点でも発生する可能性があり、1 年以上が経過してから発生することもある）。ダサチニブを中止すれば、PAH は回復に向かう可能性がある。ダサチニブの開始前および治療中には、基礎にある心肺疾患の症候に関する評価を行うこと。PAH と確定した場合は、ダサチニブを永続的に中止すべきである。

**特異的な介入**

- 体液貯留（腹水、浮腫、胸水および心嚢水）：利尿薬、支持療法。
- 胸水/心嚢水：利尿薬、投与中止。顕著な症状がみられる患者では、短期間のステロイド投与（prednisone 20mg/日を 3 日間）を考慮し、消失した時点でダサチニブを 1 段階減量する。
- 消化管障害：食事およびコップ 1 杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

[1] 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（www.fda.gov で入手可能）。
[2] エリスロポエチンは有効であるが、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および米国食品医薬品局（FDA）によるガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## ボスチニブによる毒性の管理[1]

**血液毒性**

- 好中球数＜1.0×$10^9$/L または血小板数＜50×$10^9$/L の場合：好中球数≧1.0×$10^9$/L かつ血小板数≧50×$10^9$/L 以上となるまでボスチニブを中断する。2 週間以内に回復がみられた場合は、ボスチニブによる治療を同用量で再開する。血球数の低値が 2 週間以上継続した場合は、回復時に 100mg 減量して治療を再開する。血球減少が再発した場合は、その回復時にさらに 100mg 減量して治療を再開する。300mg/日未満の用量については評価されていない。
- 抵抗性の好中球減少および血小板減少がみられる患者には、ボスチニブとの併用で増殖因子製剤を使用することができる。
- Grade 3/4 の貧血[2]

**非血液毒性**

- 肝トランスアミナーゼ値＜5×IULN の場合：2.5×IULN 以下に回復するまでボスチニブを中断し、400mg・1 日 1 回で再開する。回復に 4 週間以上を要した場合は、ボスチニブを中止する。肝トランスアミナーゼ値≧3×IULN かつビリルビン値＞2×IULN かつアルカリホスファターゼ値＜2×IULN の場合（Hy の法則の定義）は、ボスチニブを中止する。
- 他に臨床的に重大な中等度または重度の非血液毒性を認めた場合は、その毒性が消失するまでボスチニブを中断し、その後は 400mg・1 日 1 回でのボスチニブの再開を考慮する。臨床的に適切であれば、500mg・1 日 1 回までのボスチニブの再増量を考慮する。

**特別な集団**

- 現病歴に軽度、中等度または重度の肝障害がみられる患者におけるボスチニブの推奨用量は、200mg/日である。肝障害がある患者に 200mg を 1 日 1 回投与したときの薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は、肝機能が正常な患者に 500mg を 1 日 1 回投与したときの AUC と同様になると予想される。ただし、肝障害がある CML 患者に 200mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性を検討した臨床データは得られていない。

**特異的な介入**

- 体液貯留（肺水腫および/または末梢性浮腫、胸水および心嚢水）：利尿薬、支持療法。
- 消化管障害：食事およびコップ 1 杯の水とともに薬剤を内服させる。
- 下痢： NCI CTCAE grade 3～4 の下痢（ベースライン/治療前と比べて排便回数が 7 回/日以上増加）に対しては、grade 1 以下に回復するまでボスチニブを中断する。その後は 400mg・1 日 1 回でボスチニブを再開してもよい。
- 発疹：外用または全身性ステロイド、減量、中断または中止。

[1] 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（www.fda.gov で入手可能）。
[2] エリスロポエチンは有効であるが、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および米国食品医薬品局（FDA）によるガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍における赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は支持されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## Omacetaxine による毒性の管理 [1]

**血液毒性**

- 寛解導入および初回維持サイクルでは、血算を週 1 回の頻度で施行すべきである。初回維持サイクルの終了後は、2 週間毎または臨床的に適応がある場合に血算値のモニタリングを行う。好中球数＜$0.5\times10^9$/L または血小板数＜$50\times10^9$/L の場合：好中球数≧$1.0\times10^9$/L かつ血小板数≧$50\times10^9$/L となるまで次のサイクルの開始を延期し、次のサイクルでは投与日数を 2 日間減らす。血小板数が 50,000/μL 未満の場合は、出血リスクを高める可能性があるため、抗凝固薬、アスピリンおよび非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）の使用は避けること。

**非血液毒性**

- Grade 3 または 4 の高血糖：血糖値を頻回にモニタリングする（特に糖尿病患者と糖尿病の危険因子を有する患者）。糖尿病のコントロールが不良な患者では、血糖値が良好にコントロールできるようになるまで、omacetaxine を中断する。
- 他の臨床的に重大な非血液毒性がみられた場合は、対症療法により管理する。毒性が消失するまで、omacetaxine を中断および/または延期する。

[1] 処方情報の全文と血液学的検査または生化学検査異常のモニタリングについては、添付文書を参照のこと（www.fda.gov で入手可能）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効ならびに再発の判定規準

**血液学的完全奏効** [1]

- 末梢血の血球数が完全に正常化かつ白血球数＜$10\times10^9$/L
- 血小板数＜$450\times10^9$/L
- 末梢血中に未熟細胞（骨髄球、前骨髄球、芽球など）なし
- 疾患の症候なく、触診可能な脾腫が消失

**細胞遺伝学的奏効** [2,3]

- 完全奏効：Ph 陽性の分裂中期細胞 0%
- 部分奏効：Ph 陽性の分裂中期細胞 1～35%
- 大奏効：Ph 陽性の分裂中期細胞 0～35%（完全奏効＋部分奏効）
- 小奏効：Ph 陽性の分裂中期細胞＞35%

**分子遺伝学的奏効** [4,5]

- 分子遺伝学的完全奏効：標準化ベースライン値から 4.5 log 以上の減少を検出可能な分析法による定量 RT-PCR 検査（IS）で、BCR-ABL mRNA が検出されない。
- 分子遺伝学的大奏効：定量 RT-PCR 検査（IS）で BCR-ABL1 が 0.1%未満、もしくは定量 RT-PCR 法（IS）が施行できない場合、BCR-ABL1 mRNA が標準化ベースライン値から 3 log 以上減少。

**再発**

- 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合
- BCR-ABL1 の測定値に 1 log の増加を認め、MMR の喪失となった場合は、CCyR 喪失に関する評価のために骨髄検査を施行すべきであるが、これ自体が再発の定義になるわけではない。

[1] Faderl S et al: Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med 1999;131:207-219. この翻訳の正確性について、American College of Physicians-American Society of Internal Medicine はその責任を負わない。
[2] 最低でも 20 個の分裂中期細胞を検討すべきである。
[3] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004.
[4] Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-1432.
[5] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108:28-37.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 移行期の定義 [1,2]

| M.D. Anderson Cancer Center で採用されている規準 [3]<br>（臨床試験で最も頻用されているもの） | 世界保健機関（WHO）の規準 [4]<br>（病理医が最も頻用しているもの） |
|---|---|
| • 末梢血芽球≧15%<br>• 末梢血芽球および前骨髄球≧30%<br>• 末梢血芽球≧20%<br>• 治療とは無関係に血小板数≦100×$10^9$/L<br>• クローン進化 | • 末梢血白血球中および/または有核骨髄細胞中の芽球割合が 10～19%<br>• 末梢血芽球≧20%<br>• 治療とは無関係な持続性の血小板減少（＜100×$10^9$/L）または治療に反応しない血小板増加（＞1,000×$10^9$/L）<br>• 治療に反応しない脾臓サイズの増大および白血球数の増加<br>• クローン進化の細胞遺伝学的所見 |

[1] この表の芽球は骨髄芽球のことである。リンパ芽球の増加は初発時より急性転化と考える。

[2] HSCT が推奨される治療選択肢である場合については、歴史的に Sokal の規準（Sokal JE, Baccarani M, Russo D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25:49-61）と IBMTR の規準（Savage DG, Szydlo RM, Chase A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35）が用いられている。

[3] Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: A concise update. Blood 1993;82:691-703.

[4] Adapted from Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2008.

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 急性転化の定義

| 世界保健機関（WHO）の規準[1] | International Bone Marrow Transplant Registry[2] |
|---|---|
| • 末梢血白血球中または有核骨髄細胞中で芽球割合が 20%以上である<br>• 骨髄外で芽球の増殖を認める<br>• 骨髄生検において芽球で構成される大きな病巣または集塊を認める | • 血液、骨髄またはその両方において芽球割合が30%以上である<br>• 白血病細胞の髄外浸潤 |

[1] Adapted from Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2008.
[2] Druker BJ. Chronic Myelogenous Leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenburg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.©

**注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。**
**臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

# 考察

**NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー**

**カテゴリー1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

**カテゴリー3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

**特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。**

目次

**概要 ..... MS-2**
**チロシンキナーゼ阻害薬療法 ..... MS-2**
イマチニブ ..... MS-2
高用量イマチニブ ..... MS-4
ダサチニブ ..... MS-5
ニロチニブ ..... MS-8
ボスチニブ ..... MS-11
Ponatinib ..... MS-12
TKI 療法と妊娠 ..... MS-14
薬物相互作用 ..... MS-14
**慢性期 CML ..... MS-15**
初診時の精査 ..... MS-15
初回治療 ..... MS-16
TKI 療法による治療効果のモニタリング ..... MS-17
TKI に対する耐性 ..... MS-23
抵抗性の管理 ..... MS-27
TKI 療法による治療効果のモニタリングに関する推奨 ..... MS-28
Follow-up therapy ..... MS-29
TKI 療法のアドヒアランス ..... MS-32
TKI 療法の中止 ..... MS-32
**進行期 CML ..... MS-34**
移行期 ..... MS-34
急性転化期 ..... MS-34
精査および治療選択肢 ..... MS-34
**同種造血幹細胞移植 ..... MS-35**
予後因子 ..... MS-36
TKI による前治療の影響 ..... MS-36
同種 HSCT の適応 ..... MS-37
同種 HSCT 後の治療効果のモニタリング ..... MS-38
移植後の再発の管理 ..... MS-38
**要約 ..... MS-39**
**表 1.　リスクスコアの算出[1] ..... MS-42**
**表 2.　TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨 ..... MS-43**
**表 3.　Follow-up Therapy に関する推奨 ..... MS-44**
**参考文献 ..... MS-45**

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 概要

慢性骨髄性白血病（CML）は、成人の白血病の 15%を占める。発症年齢の中央値は 67 歳であるが、CML はすべての年齢層で発生している（SEER の統計データ）。米国では、2014 年に約 5,980 人が CML と診断され、810 人が本疾患により死亡すると予想されている[1]。

CML は、9 番染色体と 22 番染色体の相互転座 t（9;22）により生じた Philadelphia 染色体（Ph）の存在を特徴とする。この転座 t（9;22）により、22 番染色体の q11 バンドにある *BCR*（breakpoint cluster region）遺伝子と 9 番染色体の q34 バンドにある *ABL1*（Abelson murine leukemia）遺伝子の間で head-to-tail 融合が生じる[2]。それにより生じる *BCR-ABL1* 融合遺伝子の産物（p210）は、無秩序にチロシンキナーゼ活性を示す融合蛋白であり、CML の病態生理において中心的な役割を果たす。この融合蛋白は、*BCR* の N 末端ドメインと *ABL1* の C 末端ドメインを含んでいる。一般に、Ph 陽性の急性リンパ芽球性白血病（ALL）においては、別の融合蛋白である p190 も産生される。CML で P190 が検出される患者の割合は 1%に過ぎない[3]。

BCR-ABL1 融合蛋白の腫瘍形成能は、*in vitro* および *in vivo* で造血前駆細胞の形質転換を引き起こす能力によって確認されている。一方、このプロセスを p210 が促進する機序については、完全には解明されていない。しかしながら、*ABL1* に *BCR* の配列が加わることにより、3 つの重大な機能的変化がもたらされる。すなわち、1）ABL1 蛋白がチロシンキナーゼとしての酵素活性を恒常的に示すようになり、2）ABL1 の DNA 蛋白結合活性が減弱するとともに、3）細胞骨格のアクチンマイクロフィラメントに対する ABL1 の結合性が増強する。これらの作用によって増殖性が高まり、分化にも影響が生じるとともに、アポトーシスが阻害される。

CML は 3 つの病期（慢性期［chronic phase］、移行期［accelerated phase］、急性転化期［blast phase］）に分けられ、通常は慢性期で診断される。慢性期 CML（CP-CML）は、無治療では、最終的には 3～5 年で移行期へと進行する[4]。遺伝子発現プロファイリングにより、移行期 CML（AP-CML）と急性転化期 CML（BP-CML）の間で遺伝子発現に密接な相関性がみられることが示されている。進行過程でみられる多数の遺伝学的変化は、CP-CML から AP-CML への移行時に発生する[5]。CML の顆粒球-マクロファージ系前駆細胞でみられる β カテニンのシグナル伝達経路の活性化（これらの細胞の自己複製活性や白血病化能を増強する）も、BP-CML への進行で鍵となる病態生物学的事象である可能性がある[6]。

CML 患者のリスク層別化に使用可能な予後予測スコアリングシステムとして、Sokal と Hasford の 2 つがある（表 1）[7,8]。Sokal スコアは、患者年齢、脾臓サイズ、血小板数、末梢血中の芽球割合から算出される[7]。Hasford のモデルは、Sokal のモデルと同じ臨床変数に加えて、末梢血中の好酸球および好塩基球割合を含めたものである[8]。これらのスコアリングシステムは、どちらも患者を 3 つのリスク群（低リスク、中リスクおよび高リスク）に層別化し、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を評価する臨床試験において患者のリスク層別化に使用されている。

NCCN CML ガイドラインは、慢性期患者と移行期または急性転化期に進行した患者のマネジメントについて考察している。

## チロシンキナーゼ阻害薬療法

### イマチニブ

イマチニブは、BCR-ABL1 チロシンキナーゼの選択的阻害薬である[9,10]。初期の臨床試験では、インターフェロンによる治療が不成功となった CP-CML 患者もしくは AP-CML または BP-CML の患者に対する二次治

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

療としてイマチニブの有効性が評価された[11]。観察期間 5 年の時点で、41%の患者に細胞遺伝学的完全奏効（CCyR）が認められ、44%の患者がイマチニブを継続していた。6 年時点での移行期または急性転化期への無増悪（FFP）および全生存（OS）割合の推定値は、それぞれ 61%と 76%であった[12]。

IRIS 試験では初発 CP-CML 患者が対象とされた。この試験では、1,106 例の患者が初回治療としてイマチニブ 400mg の投与を受ける群とインターフェロン α＋低用量シタラビンの投与を受ける群にランダムに割り付けられた[13]。治療不成功例と不耐容例にはクロスオーバーが許容された。観察期間中央値 19 ヵ月の時点で、最良効果が細胞遺伝学的大奏効（MCyR）であった患者の割合は、イマチニブ群で 85.2%、インターフェロン＋シタラビン群で 22.1%であった（$P<0.001$）。CCyR 割合は、それぞれ 73.8%と 8.5%であった（$P<0.001$）。FFP 割合の推定値は、イマチニブ群の方がシタラビン＋インターフェロン群より有意に高かった（それぞれ 96.7%および 91.5%；$P<0.001$）。イマチニブは、忍容性についてもインターフェロン＋シタラビンの併用よりはるかに良好であった。

2001 年 5 月には、進行期の CML に対するメシル酸イマチニブの使用が米国食品医薬品局（FDA）によって初めて承認された。2002 年 12 月には、IRIS 試験の結果に基づき、CML 患者の一次治療にイマチニブが承認された。

現在では IRIS 試験の長期追跡データが得られている[14,15]。観察期間中央値 60 ヵ月の時点で、最良効果が MCyR および CCyR であった患者の割合は、それぞれ 89%と 82%であった。移行期または急性転化期に進行した患者は 7%のみで、OS 割合は 89%であった[14]。8 年時点での無イベント生存（EFS）割合、移行期または急性転化期への FFP 割合、OS 割合の推定値は、それぞれ 81%、92%、85%であった[15]。分子遺伝学的大奏効（MMR）割合は、6 ヵ月時点の 24%から 12 ヵ月時点では 39%に上昇し、観察期間 8 年の時点で最良効果が MMR であった患者の割合は 86%であった。12 ヵ月時点で MMR であることが確認された患者で移行期または急性転化期に進行した患者はいなかった。これらの結果から、イマチニブの使用により、持続的な深い奏効が得られ、大半の CP-CML 患者で再発が遅くなることが実証された。ただし、IRIS 試験では試験開始から 1 年以内にインターフェロン α からイマチニブにクロスオーバーした患者の割合が高かった（90%）ため、生存期間で見たインターフェロンに対するイマチニブの優位性は実証できなかった。過去のデータとの比較によると、生存期間で見たイマチニブの有益性はインターフェロンよりも有意に良好であった[16,17]。最近、IRIS 試験でインターフェロン α＋シタラビンからイマチニブにクロスオーバーした 359 例におけるイマチニブの安全性および有効性が Guilhot らによって報告された[18]。イマチニブの開始からの観察期間中央値が 54 ヵ月の時点では、93%の患者で血液学的完全奏効（CHR）が得られ、MCyR および CCyR 割合は、それぞれ 86%と 81%であった。イマチニブの開始から 48 ヵ月後時点での移行期または急性転化期への FFP 割合と OS 割合の推定値は、それぞれ 91%と 89%であった。

***毒性***

イマチニブの忍容性は概して良好である。報告頻度の高い grade 3 または 4 の毒性は、好中球減少と血小板減少である。最も多く報告されている有害事象は、消化管障害、浮腫、発疹、筋骨格系の愁訴などであるが、この中で治療中止の原因となったものはない[19]。少数の患者において、骨および無機質代謝の変化に伴う低リン血症が観察されている[20]。

イマチニブによる貧血および好中球減少が発生した患者には、それぞれエリスロポエチンおよびフィルグラスチムが有効であることが示されている[21,22]。最近の報告によると、赤血球造血刺激因子製剤

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

（ESA）の使用は生存割合や細胞遺伝学的奏効割合に影響を及ぼさなかったが、CP-CML 患者において血栓症の頻度が増加した [23]。米国の Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）および FDA が発表した最新のガイドラインでは、骨髄系悪性腫瘍の患者における ESA の使用は支持されていない。本ガイドラインの「*イマチニブによる毒性の管理*」を参照のこと。

最近の試験において、イマチニブによる長期にわたる治療とうっ血性心不全（CHF）および心毒性との関連性が報告された [24]。しかし、MD Anderson Cancer Center でイマチニブ治療を受けた患者 1,276 例を対象とした最近の解析では、この有害事象は非常にまれであることが示された [25]。観察期間中央値 47 ヵ月の時点で、22 例（1.7%）がイマチニブ治療中に CHF を発症し、これらの患者のうち 13 例には心毒性のある他の薬剤の投与歴があった。著者らは、イマチニブ投与を受けた患者では CHF がまれにみられるが、その発生率は一般集団と同程度であるとしている。心疾患の既往がある患者には、慎重なモニタリングが必要である。心疾患の症状を有する患者には、積極的な対症療法が推奨される。QT 間隔を延長させる薬剤を服用している患者には、心電図検査を適宜行うべきである。

### 高用量イマチニブ

用量 400mg のイマチニブ投与では、ほとんどの患者で様々なレベルで分子遺伝学的残存病変を認める。初発例における高用量イマチニブの有効性を評価した臨床試験がいくつか報告されている [26-30]。イマチニブ 600 または 800mg/日の忍容性は良好で、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効割合は有意に優れていた [26]。

TIDEL 試験では、治療開始用量 600mg でイマチニブが投与された患者群での奏効割合（12 および 24 ヵ月時点での MMR がそれぞれ 55%および 77%）が 600mg 未満で開始された患者群（12 および 24 ヵ月時点での MMR がそれぞれ 32%および 53%）よりも良好であった [27]。

初発患者（n＝115；Sokal スコアで低リスク例が 70%）に対してイマチニブ 400mg が 1 日 2 回投与され、迅速かつ深い奏効が得られたとの多施設共同第 II 相試験（RIGHT 試験）の成績もある [28]。6、12 および 18 ヵ月時点では、それぞれ評価可能症例の 93%、94%、93%で CHR が達成・維持されていた。12 および 18 ヵ月時点での MCyR 割合は、それぞれ 90%と 96%であり、対応する CCyR 割合は、それぞれ 85%と 83%であった。6 および 12 ヵ月時点での MMR 割合は、それぞれ 48%と 54%であった。この試験で得られた奏効割合は、IRIS 試験で 400mg/日が投与された対照群（ヒストリカルコントロール）と比較しても高かった。12 ヵ月時点での MMR 割合は、RIGHT 試験では 54%、対照群の推定値は 39%であり、18 ヵ月時点での MCyR および CCyR 割合は、RIGHT 試験でそれぞれ 90%と 85%であったのに対し、対照群ではそれぞれ 85%と 74%であった。

TOPS 試験は、初発 CP-CML 患者を対象として高用量イマチニブと標準用量イマチニブの有効性を比較する第 III 相非盲検ランダム化試験である [29]。476 例の患者が高用量イマチニブ群（800mg；400mg を 1 日 2 回）と標準用量イマチニブ群（400mg を 1 日 1 回）にランダムに割り付けられた。高用量イマチニブ群では、ほとんどの患者で良好な忍容性が認められ、標準量群よりも効果が速やかに得られる傾向が認められた。しかし、12 ヵ月時点での MMR および CCyR 割合は両群間で同等であった（MMR：それぞれ 46% vs 40%；CCyR：それぞれ 70% vs 66%）。Sokal スコアで高リスクとされた患者での 12 ヵ月時点の MMR 割合は、標準用量イマチニブ群の 31%に対し、高用量イマチニブ群では 51%であった。この MMR 割合は、用量強度（dose intensity）の平均値とも相関していた。12 ヵ月時点での MMR は、用量強度の平均値が 600～799mg/日であった患者では 134 例中 83 例（62%）に認められたのに対し、用量強度の平均値が 400～599mg/日の患者では 69 例中 26 例（38%）であった。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

ドイツの CML IV 試験においても、インターフェロン併用の有無にかかわらず、イマチニブ 400mg 群よりイマチニブ 800mg 群で有意に速やかな奏効が得られたことが報告された [30]。12 ヵ月時点での MMR 割合もイマチニブ 800mg/日群が有意に高かった（イマチニブ 800mg 群とイマチニブ 400mg 群およびイマチニブ 400mg＋インターフェロン併用群で、それぞれ 59% vs 44%および 46%）。低リスクおよび中リスク患者では、イマチニブ 800mg の投与により MMR がより短期間で達成されたが、高リスク患者では差は認められなかった。全例を対象とした 3 年 OS（95%）および無増悪生存（PFS）（94%）割合については、高用量群と標準用量群の差は認められなかった。

Sokal スコアで中リスクおよび高リスクとされた CP-CML 患者でのイマチニブ 800mg による一次治療の有効性は、それぞれ GIMEMA CML Working Party と European LeukemiaNet（ELN）Study Group が評価した [31,32]。GIMEMA CML Working Party による第 II 相試験の結果は、Sokal スコアで中リスクの患者において細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効を迅速に得る上では、高用量イマチニブが有効であることが示された [31]。12 ヵ月時点での奏効割合は、中リスク患者にイマチニブ 400mg を投与した IRIS 試験で観察された奏効割合より良好であった。ELN 試験では、Sokal スコアで高リスクの患者は、イマチニブ 800mg 群と 400mg 群にランダムに割り付け比較されたが、高用量イマチニブに有意な有益性はみられなかった [32]。1 年時点の CCyR 割合は、高用量群と標準量群で、それぞれ 64%と 58%であった。3 および 6 ヵ月時点での CCyR 割合と評価時点を問わない分子遺伝学的奏効割合にも、有意差は検出されなかった。

初発患者では、標準用量イマチニブと比較して、高用量イマチニブ治療は、より早い段階で CCyR および MMR が高率に得られるが、12 ヵ月時点での奏効割合では 2 群間に差は認められなかった。イマチニブ 800mg では奏効が速やかに得られるにもかかわらず、標準用量イマチニブに比べて病期の進行割合が低下することは示されていない。高用量イマチニブについては、grade 3 または 4 の有害事象のために相当数の患者で中断、減量または中止が必要となる可能性が高い。その一方、実際に高用量イマチニブに耐容した患者では、標準量のイマチニブを投与した患者より良好な奏効割合が得られるとのデータが示されている。

### ダサチニブ

ダサチニブは、ABL1 および SRC ファミリーの 2 つのキナーゼを強力に阻害する低分子の経口薬である。ダサチニブは、ABL1 キナーゼドメインの活性型と不活性型のどちらの立体構造にも結合できるという付加的利点を有している。そのためダサチニブは、イマチニブに抵抗性を示す *BCR-ABL1* のほぼすべての変異（T315I 変異は除く）に対して *in vitro* で活性を示す [33]。

#### *一次治療*

初発 CP-CML 患者の一次治療としてのダサチニブの有効性および安全性は、第 II 相試験で確認された [34]。初発 CP-CML 患者 50 例がダサチニブ 100mg・1 日 1 回群と 50mg・1 日 2 回群にランダムに割り付けられた。観察期間中央値 24 ヵ月の時点で、評価可能症例の 98%で CCyR が、82%で MMR が得られた。過去のデータとの比較によると、3、6 および 12 ヵ月時点での CCyR 割合は、高用量イマチニブで得られた成績と同等で、標準用量イマチニブで得られた成績より良好であった [34]。奏効割合および毒性について 2 群間に有意差は認められず、12 ヵ月時点でのダサチニブ用量の中央値は 100mg であった。

初発 CP-CML 患者を対象とした国際共同ランダム化試験（DASISION 試験）で、ダサチニブ（100mg・1 日 1 回）とイマチニブ（400mg・1 日 1 回）の有効性および安全性が比較された。この試験では、初発 CP-CML 患者 519 例がダサチニブ群（100mg・1 日 1 回；259 例）とイマチニブ群（400mg・1 日 1 回；260 例）にランダムに割り付けられた [35]。観察期間 12 ヵ月以上の時点で確認された CCyR（それぞれ

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

77% vs 66%）および MMR（46% vs 28%）割合は、ダサチニブ群がイマチニブ群より高かった。ダサチニブ群では、より短期間で奏効が達成された。治療開始から 3、6 および 9 ヵ月時点での CCyR 割合は、ダサチニブ群ではそれぞれ 54%、73%、78%であったのに対し、イマチニブ群ではそれぞれ 31%、59%、67%であった。ダサチニブの投与開始から 3、6 および 9 ヵ月時点での MMR 割合は、それぞれ 8%、27%、39%であったのに対し、イマチニブ群ではそれぞれ 0.4%、8%、18%であった。移行期または急性転化期への進行については、ダサチニブ群が低率で良好な傾向がみられたものの、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。ダサチニブ群では 5 例（2%）、イマチニブ群では 9 例（3.5%）が移行期・急性転化期へ進行した。安全性プロファイルは、両治療群とも同様であった。

2010 年 10 月には、DASISION 試験の結果に基づき、成人の初発 Ph 陽性 CP-CML 患者の治療薬としてダサチニブ（100mg・1 日 1 回）が FDA により承認された。

長期追跡（24～36 ヵ月）のデータから、ダサチニブは初発 CP-CML 患者においてイマチニブより深く迅速な細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効をもたらし、移行期または急性転化期への進行を減らすことが確認された [36,37]。4 年時点では、ダサチニブ群の MMR（*BCR-ABL1*≦0.1%）割合がイマチニブ群より高かった（それぞれ 76%および 63%）。ダサチニブ群では、分子遺伝学的至適奏効を達成した患者の割合が 3 ヵ月（*BCR-ABL1*≦10%、84% vs 64%）、6 ヵ月（*BCR-ABL1*≦1%、69% vs 49%）および 12 ヵ月（*BCR-ABL1*≦0.1%、46% vs 30%）のいずれの時点でもイマチニブ群より高かった [37]。ダサチニブ群で移行期または急性転化期に進行した患者（12 例；5%）は、イマチニブ群（18 例；7%）より少なかったが、4 年 PFS（ダサチニブ群とイマチニブ群ともに 90%）および OS（それぞれ 93%および 92%）割合では、2 群間に差はみられなかった [37]。MMR 割合も、すべてのリスク群（Hasford スコアにより定義）でダサチニブ群の方が高かった [36]。Hasford スコアで低、中および高リスクと判定された患者における MMR 割合は、ダサチニブ群ではそれぞれ 73%、61%、57%であった。対応するイマチニブ群の MMR 割合は、それぞれ 56%、50%、38%であった。

米国 Intergroup の第 II 相ランダム化試験（S0325；n＝250）では、初発 CP-CML 患者へのダサチニブ（100mg・1 日 1 回）の投与により、イマチニブ（400mg・1 日 1 回）と比較して、細胞遺伝学的完全奏効が多くみられ、より深い分子遺伝学的奏効が得られた [38]。12 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効（*BCR-ABL1* が 3 log の減少）割合は、ダサチニブ群とイマチニブ群でそれぞれ 59%と 44%（*P*＝0.059）であったが、観察期間中央値 3 年の時点で、OS および PFS は両群とも同程度であった。

***二次治療***

イマチニブに抵抗性または不耐容の CML または Ph 陽性 ALL の患者を対象とした第 I 相用量漸増試験において、ダサチニブの忍容性と有効性（血液学的および細胞遺伝学的奏効）が示された [39]。この結果を受け、イマチニブに抵抗性または不耐容の Ph 陽性白血病患者を対象としたダサチニブの第 II 相試験（START 試験）がいくつか開始された。イマチニブに対する抵抗性の定義は、3～6 ヵ月以内に CHR に達しない場合、12 ヵ月時点で MCyR が認められない場合、イマチニブの効果がみられた後に増悪した場合のいずれかとされた。ダサチニブは 70mg・1 日 2 回で連日投与された。病期の増悪または毒性による中断および用量調節は、ダサチニブ 1 サイクル終了以降に許可された。

START-C 試験では、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者 387 例を対象とし、ダサチニブ（70mg・1 日 2 回）の安全性と有効性が評価された [40,41]。観察期間中央値 15.2 ヵ月の時点での CHR、MCyR および CCyR 割合は、それぞれ 91%、59%、49%で、MCyR 達成後に増悪した患者はわずか 3%であった。15 ヵ月時点での PFS および OS 割合は、それぞれ 90%と 96%であった [41]。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

二次治療におけるダサチニブの至適用量の探索を目的とした第 III 相ランダム化比較試験（CA180-034）では、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者（n＝167）に対するダサチニブは、100mg・1 日 1 回投与で 70mg・1 日 2 回と同等の有効性が得られることが示された[42,43]。24 ヵ月時点では、ダサチニブ 100mg・1 日 1 回群での CCyR（50% vs 54%）、MCyR（63% vs 61%）、PFS（80% vs 76%）および OS（91% vs 88%）割合は、70mg・1 日 2 回群と同等であった[43]。Grade 3/4 の毒性の発生率（胸水［2% vs 5%］および血小板減少［23% vs 38%］）も 100mg・1 日 1 回群の方が低く、中断（62% vs 77%）、減量（39% vs 62%）、毒性に関連した中止（16% vs 23%）が必要となった患者も少なかった。この試験の結果に基づき、FDA は開始用量として 100mg・1 日 1 回を承認した。6 年間の追跡データにより、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者におけるダサチニブ 100mg・1 日 1 回による治療の長期安全性と細胞遺伝学的奏効の持続性が確認された[44]。観察期間 6 年時点での MMR、PFS および OS 割合は、それぞれ 42%、49%、71%であった。移行期または急性転化期への進行割合は 6%（n＝10）であった。

イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者に対するダサチニブの推奨開始用量は、100mg・1 日 1 回である。

イマチニブ治療が不成功となった後に早期にダサチニブを開始することで、奏効割合および EFS の改善につながる[45]。イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者を対象としたダサチニブの第 II 相試験でのデータの後方視的解析によると、イマチニブによる MCyR の喪失後にダサチニブを開始した患者では、MCyR と CHR の両方の喪失後にダサチニブを開始した患者より EFS 割合が高かった（それぞれ 89%および 29%）[45]。

START-R 試験は、高用量イマチニブとダサチニブの有効性を比較した第 II 相試験であるが、イマチニブに抵抗性の CP-CML 患者 150 例がダサチニブ 140mg（70mg・1 日 2 回）群とイマチニブ 800mg 群にランダムに割り付けられた[46,47]。この START-R 試験からの最初の報告によると、イマチニブ 600mg による治療が不成功となった患者の場合、ダサチニブの方が明らかにイマチニブ 800mg より優れていたが、イマチニブ 400mg による治療が不成功となった患者では、高用量イマチニブとダサチニブで同等の奏効割合が得られた[46]。しかし、2 年間の追跡データからは、イマチニブ 400 または 600mg・1 日 1 回で抵抗性となった患者では、どちらの場合もダサチニブが明らかにイマチニブ 800mg より優れていることが示唆された[47]。観察期間 2 年間以上の時点で、ダサチニブは高用量イマチニブより高い CHR（93% vs 82%）、MCyR（53% vs 33%）および CCyR（44% vs 18%）を示した。MMR 割合（29% vs 12%）もダサチニブ群が高用量イマチニブ群より高く、PFS 割合の推定値もダサチニブ群が高かったことから、ダサチニブは標準量のみならず高用量のイマチニブに抵抗性となった CP-CML 患者にも有効な治療薬であることが示唆された。

START-A 試験では、イマチニブに抵抗性または不耐容の AP-CML 患者を対象としてダサチニブ（70mg・1 日 2 回）の安全性および有効性が評価された[48]。観察期間 8 ヵ月の時点で（登録された最初の 107 例が対象）、64%の患者で血液学的大奏効（MaHR）が得られ、治療を受けた患者群の 33%で MCyR が得られほか、76%の患者が無増悪を維持していた。全 174 例のコホートで得られた追跡データから、イマチニブに抵抗性または不耐容の AP-CML 患者におけるダサチニブの有効性および安全性が確認された[49]。12 ヵ月時点での PFS および OS 割合は、それぞれ 66%と 82%であった。

イマチニブに抵抗性または不耐容の CML 患者における骨髄性急性転化（MBC）またはリンパ性急性転化（LBC）に対するダサチニブの有効性が、それぞれ START-B および START-L 試験で評価された[50]。MBC-CML 患者では、観察期間 6 ヵ月時点で 32%が MaHR を達成し、その値は観察期間 8 ヵ月時点では 34%まで上昇し、観察期間 12 ヵ月時点でも維持されていた[51]。MCyR の達成割合は 31%であった。LBC-

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

CML 群では、観察期間 6 ヵ月時点で 31%が MaHR を達成し、観察期間 12 ヵ月時点で 35%まで上昇した[51]。観察期間 12 ヵ月以上の解析では、MCyR 割合はそれぞれ 33%（MBC-CML）と 52%（LBC-CML）、CCyR 割合はそれぞれ 26%と 46%であった。MBC 患者では、PFS および OS の中央値がそれぞれ 6.7 ヵ月と 11.8 ヵ月であった。対応する LBC 患者での生存期間中央値は、それぞれ 3.0 ヵ月と 5.3 ヵ月であった[51]。

2006 年 6 月には、上述の 4 つの単群第 II 相試験で得られた良好な成績に基づき、イマチニブに抵抗性または不耐容の CML 患者に対するダサチニブ（70mg・1 日 2 回）の使用が FDA により承認された。

Kantarjian らは最近、AP-CML 患者ではダサチニブ 140mg・1 日 1 回で 70mg・1 日 2 回と同程度の有効性が得られ、かつ安全性プロファイルが改善されると報告している[52]。最近、ダサチニブ用量比較の第 III 相試験で得られた 2 年間の追跡データから、BP-CML 患者ではダサチニブ 140mg・1 日 1 回で 70mg・1 日 2 回と同程度の有効性が得られ、かつ安全性が改善されることが示された[53]。

イマチニブに抵抗性または不耐容で AP-CML または BP-CML に進行した患者に対するダサチニブの推奨開始用量は、140mg・1 日 1 回である。

***毒性***

ダサチニブの忍容性も良好である。非血液毒性による有害事象は、軽度から中等度であり、血球減少の発生率が比較的高いものの、それらは用量調節で管理可能である。QT 延長を引き起こす薬剤を服用している患者では、心電図検査を適宜施行すべきである。本ガイドラインの「ダサチニブによる毒性の管理」を参照のこと。一方、ダサチニブでは重篤ながら可逆性の血小板凝集阻害がみられることがあり、この薬剤を使用している患者の一部で出血リスクを有する可能性がある[54]。

ダサチニブの副作用として胸水がみられることがある[55,56]。第 I 相および第 II 相試験で様々な用量のダサチニブ投与を受けた CML 患者 138 例を対象とした解析によると、CP-CML 患者の 29%、AP-CML 患者の 50%、BP-CML 患者の 33%で胸水が発生していた[55]。胸水により 83%の患者が投与を中止し、71%の患者が減量を必要とした。心疾患の既往がある患者、高血圧の患者、およびダサチニブ 70mg・1 日 2 回の投与を受けている患者では、胸水の発生リスクが高くなる。至適用量の探索を目的とした試験（CA180 034）では、ダサチニブ 100mg・1 日 1 回群における胸水の発生率が 70mg・1 日 2 回群と比べて有意に低かった[56]。胸水の発生リスクが高い患者では、綿密なモニタリングと適切な対症療法などの介入が必要である。

ダサチニブの投与に伴いまれに発生する重篤な副作用として、可逆性の肺動脈性肺高血圧症が報告されている[57-62]。ダサチニブ治療の開始前と実施中は、基礎にある心肺疾患の徴候および症状について評価を行うことが推奨される。肺動脈性肺高血圧症と確定診断された場合は、ダサチニブを永続的に中止すべきである。

病期を問わずイマチニブに抵抗性または不耐容の CML 患者に対するダサチニブ治療中に NK/T 細胞のクローン性増殖によるリンパ球増加が発生することが報告されており、この現象について、胸水の発生率増加と細胞遺伝学的奏効割合の改善との関連が報告されている[63-66]。DASISION 試験にて一次治療としてダサチニブの投与を受けた患者においても、同様の効果が観察されている[67]。これらの予備的な結果を確認するため、更なる研究が必要である。

**ニロチニブ**

ニロチニブは、BCR-ABL1 チロシンキナーゼを標的とする選択性の高い阻害薬であり、イマチニブよりも強力（イマチニブ耐性細胞株では 20～50 倍、イマチニブ感受性細胞株では 3～7 倍の活性を示す）である。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

***一次治療***

早期の慢性期患者における一次治療としてのニロチニブの有効性および安全性は、独立した 2 つの第 II 相試験で評価された [68,69]。ニロチニブ 400mg・1 日 2 回により、高い CCyR および MMR 割合が得られ、大半の患者がこれらの奏効を治療開始後早期に達成した。

第 III 相ランダム化非盲検多施設共同試験（ENESTnd 試験）では、初発 CP-CML 患者を対象として、ニロチニブ（300mg・1 日 2 回；n＝282、または 400mg・1 日 2 回；n＝281）とイマチニブ（400mg・1 日 1 回；n＝283）の有効性および安全性が比較された [70]。12 ヵ月時点での MMR 割合（主要エンドポイント）は、ニロチニブ 300mg 群および 400mg 群とイマチニブ群で、それぞれ 44%、43%、22%であった。12 ヵ月時点での CCyR 割合もイマチニブ群よりニロチニブ群の方が高かった（ニロチニブ 300mg 群で 80%、400mg 群で 78%、イマチニブ群で 65%）。2 つの用量のいずれかでニロチニブの投与を受けた患者では、イマチニブの投与を受けた患者と比較して、移行期または急性転化期に進行するまでの期間に有意な改善が認められた。移行期または急性転化期に進行した患者の割合は、イマチニブ群で 4%、ニロチニブ群で 1%未満であった（300mg 群との比較では *P*＝0.01、400mg 群との比較では *P*＝0.004）。ニロチニブの両用量群とも、すべての Sokal リスク群にわたり、イマチニブ群より CCyR および MMR 割合が良好であった。Sokal スコアで高リスクとされた患者での 12 ヵ月時点の CCyR 割合は、ニロチニブ 300mg、ニロチニブ 400mg およびイマチニブ 400mg で、それぞれ 74%、63%、49%であった。これらの患者における 12 ヵ月時点の MMR は、ニロチニブ 300mg、ニロチニブ 400mg およびイマチニブ 400mg で、それぞれ 41%、32%、17%であった。この 3 つの試験群のうち、有害事象または臨床検査値異常のために投与を中止した患者の割合は、ニロチニブ 300mg 群が最も低かった。

2010 年 6 月には、ENESTnd 試験の結果に基づき、成人の初発 Ph 陽性 CP-CML 患者に対するニロチニブ（300mg・1 日 2 回）の使用が FDA により承認された。

長期追跡（24～48 ヵ月）のデータから、ニロチニブは初発 CML 患者において優れた分子遺伝学的奏効をもたらし、移行期または急性転化期に進行する患者を有意に減少させることが確認された [71-73]。4 年時点でイマチニブ群で MMR を達成していた患者の割合は、ニロチニブ群が有意に高かった（ニロチニブ 300mg および 400mg・1 日 2 回群でそれぞれ 76%および 73%に対し、イマチニブ 400mg・1 日 1 回群では 56%；*P*＜0.0001）[73]。移行期または急性転化期への進行割合についても、ニロチニブ 300mg・1 日 2 回群（2 例；0.7%；*P*＝0.0059）とニロチニブ 400mg・1 日 2 回群（3 例；1.1%；*P*＝0.016）がイマチニブ群（12 例；4%）より有意に低かった [73]。4 年時点での FFP 割合の推定値は、3 群でそれぞれ 99.3%、98.7%、95.2%であった [73]。4 年 OS 割合は、3 群でそれぞれ 94.3%、96.7%、93.3%であった。3 年時点での MMR 割合は、すべての Sokal リスク群にわたってニロチニブ群が有意に高かった [73]。ニロチニブ 300mg 群の MMR 割合は、Sokal スコアが低、中および高リスクの患者で、それぞれ 79%、76%、52%であった。これに対応するイマチニブ群での MMR 割合は、それぞれ 65%、55%、38%であった。

***二次治療***

第 I 相試験において、ニロチニブがイマチニブに抵抗性の CML に有効であり、安全性プロファイルも良好であることが明らかにされた [74]。この試験に続いて実施された第 II 相非盲検試験では、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML（n＝280）および AP-CML（n＝119）患者を対象として、ニロチニブ（400mg・1 日 2 回）の安全性および有効性が評価された [75,76]。有効性のエンドポイントは、CP-CML では MCyR、AP-CML では MaHR とされた。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

CP-CML 患者では、観察期間 6 ヵ月時点で MCyR 割合が 48%、CCyR 割合が 31%であった [75]。この試験で得られた長期追跡の結果により、これらの奏効は持続的なもので、安全性プロファイルに変化はないことが確認された [77,78]。観察期間 2 年時点では、全患者における MMR、MCyR および CCyR 割合が、それぞれ 28%、59%、44%であったほか、これらの奏効は持続的で、24 ヵ月時点で MCyR の 84%が、CCyR の 77%が持続していた [77]。MCyR、MMR および PFS 割合は、試験登録時点で CHR に達していた患者（それぞれ 73%、38%、77%）の方が試験登録時点で CHR でなかった患者（それぞれ 52%、22%、56%）より高かった。48 ヵ月時点での PFS 割合は、ベースライン時に CHR であった患者の方がベースライン時に CHR でなかった患者より有意に高く（71% vs 49%；*P*＝0.001）、48 ヵ月時点での PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 57%と 78%であった [78]。

AP-CML 患者では、血液学的奏効が 47%の患者に、MCyR が 29%の患者に観察された [76]。119 例における観察期間 12 ヵ月時点での OS 割合は 79%であった。非血液毒性による有害事象は、大半が軽度から中等度であった。Grade 3 以上のビリルビンおよびリパーゼ増加がそれぞれ 9%および 18%の患者にみられた。長期追跡結果により、イマチニブに抵抗性または不耐容の AP-CML 患者にニロチニブを使用することで、持続的な奏効が早期に得られ、リスク・ベネフィットのプロファイルも良好であることが確認された [79]。24 ヵ月以上追跡した患者（n＝137）では、血液学的奏効が 55%にみられ、31%は CHR であった（イマチニブ抵抗例の 30%とイマチニブ不耐容例の 37%が CHR を達成した）。MCyR および CCyR 割合は、それぞれ 32%と 20%であった。細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効も持続的であり、24 ヵ月時点では MCyR 例の 66%が、12 ヵ月時点では CCyR 例の 83%が奏効を維持していた。24 ヵ月時点での PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 70%と 33%であった [79]。

ニロチニブは BP-CML 患者でも評価されている。136 例（MBC 患者 105 例；LBC 患者 31 例）を対象とした第 II 相試験では、観察期間 24 ヵ月以上の時点で、MBC 患者の 60%と LBC 患者の 59%で MaHR が観察された [80]。また、MBC 患者の 38%と LBC 患者の 52%が MCyR を達成した。MBC 患者の 30%と LBC 患者の 32%で CCyR が認められた。OS 割合は 12 ヵ月時点で 42%、24 ヵ月で 27%であったが、奏効に持続性はみられなかった。MCyR の持続期間は、MBC 患者で 11 ヵ月、LBC 患者で 3 ヵ月であった。

ニロチニブ（400mg・1 日 2 回）は、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML および AP-CML 患者に対する治療として承認されている。しかし、BP-CML 患者に対する使用はまだ承認されていない。

***毒性***

ニロチニブを投与した患者には、まれに体液貯留、浮腫、筋痙攣がみられる。好中球減少および血小板減少（grade 3～4）は、CP-CML 患者の 29%に報告されたのみである。Grade3 または 4 のリパーゼ増加、ビリルビン増加、低リン血症および高血糖は、それぞれ CP-CML 患者の 17%、8%、16%、12%にみられた。しかしながら、これらの異常はいずれも一過性で、臨床症状はみられなかった。本ガイドラインの「*ニロチニブによる毒性の管理*」を参照のこと。

QT 延長はニロチニブ投与に伴う非血液毒性であるが、減量により管理可能と考えられる。ニロチニブの添付文書には、QT 延長のリスクに関する黒枠警告が記載されており、ニロチニブの投与を受けた患者に心臓突然死が報告されている。ニロチニブ治療を開始する前に電解質異常を是正しておくべきであり、さらに定期的なモニタリングを行うべきである。QT 間隔を延長させる薬剤の使用は避けるべきである。ベースライン時のほか、ニロチニブ開始後 7 日目から定期的に、さらに何

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

らかの用量調整を行った際にも心電図検査を施行して、QT 間隔をモニタリングするべきである。

ニロチニブ投与には、末梢動脈閉塞疾患（PAOD）などの血管有害事象のリスク増加を伴う可能性がある [81-83]。ニロチニブ治療の開始前および治療中には、既存の PAOD と血管障害の危険因子について患者の評価を行うべきである。PAOD と確定した場合は、ニロチニブを永続的に中止すべきである。

**ボスチニブ**

ボスチニブは、ABL1/SRC ファミリーの 2 つのキナーゼを標的とするキナーゼ阻害薬）であり、イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブに対して抵抗性を示す BCR-ABL1 キナーゼドメインの変異の多く（T315I 変異は除く）に対して活性を示し、かつ KIT および PDGFR の阻害は最小限である [84,85]。

***一次治療***

第 III 相ランダム化試験（BELA 試験）では、初発 CP-CML 患者を対象としてボスチニブ（n＝250；500mg・1 日 1 回）とイマチニブ（n＝252；400mg・1 日 1 回）の有効性が比較された [86]。12 ヵ月時点で、ボスチニブ群が MMR 割合が高く（41% vs イマチニブ群 27%；*P*＜0.001）、AP-CML または BP-CML への転化が少なく（2% vs イマチニブ 4%）、さらに CCyR および MMR への到達が早かった。しかし、この試験では、主要エンドポイントである 12 ヶ月時点の CCyR 割合に有意差は認められなかった。ボスチニブ群とイマチニブ群における 12 ヵ月時点での CCyR 割合は、それぞれ 70%と 68%であった（*P*＝0.601）。奏効持続期間、AP-CML または BP-CML への転化、OS、さらには初発 CML 患者におけるボスチニブの忍容性を評価するため、更なる追跡が必要である。

現時点では、初発 CP-CML 患者に対する一次治療としてボスチニブは推奨されない。

***二次治療***

単群多施設共同第 I/II 相試験において、前治療で TKI に抵抗性または不耐容となった患者計 570 例（前治療がイマチニブのみの CP-CML 患者 288 例；前治療でイマチニブ後にダサチニブおよび/またはニロチニブを受けた CP-CML 患者 118 例；移行期 CML、BP-CML および ALL の患者 164 例）を対象として、ボスチニブ（500mg・1 日 1 回）の安全性および有効性が評価された [87-90]。主要エンドポイントは、CP-CML 患者では 24 週間時点での MCyR、移行期 CML および ALL 患者では 8 週間時点での CHR とされた。

イマチニブ単剤の投与を受けた CP-CML 患者 288 例（イマチニブに抵抗性の患者 196 例とイマチニブに不耐容の患者 90 例）のコホートでは、観察期間中央値 48 ヵ月の時点で、CHR、MCyR および CCyR 割合はそれぞれ 86%、59%、49%となり、2 年 OS 割合は 91%であった（イマチニブに抵抗性の患者で 88%、イマチニブに不耐容の患者で 98%）[89]。4 年時点での増悪（AP-CML または BP-CML への転化、白血球数の増加もしくは確定 CHR または不確定 MCyR の喪失）の累積発生率は、イマチニブに抵抗性の患者で 22%、イマチニブに不耐容の患者で 10%であった [89]。

複数の TKI（イマチニブに続いてダサチニブおよび/またはニロチニブ）による治療歴を有する CP-CML 患者 118 例のコホートでは、観察期間中央値 28.5 ヵ月の時点で、CHR、MCyR および CCyR 割合がそれぞれ 73%、32%、24%であった [88]。CCyR が得られた患者 33 例のみを対象としたサブグループ解析では、MMR および CMR 割合がそれぞれ 49%（33 例中 16 例）と 36%（33 例中 12 例）であった。観察期間中央値の時点では、MCyR および CHR の持続期間の中央値は未達であ

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

った。ダサチニブに不耐容の患者では、ダサチニブに抵抗性の患者と比較して CHR（67% vs 50%）、CCyR（28% vs 14%）および MMR（25% vs 3%）割合が高い傾向が認められた。AP-CML および BP-CML への進行がみられた患者の割合は、それぞれ 4%と 0%であった。2 年 PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 73%と 83%であった。36 ヵ月間の追跡データにより、複数の TKI 療法に抵抗性となった CP-CML 患者においてボスチニブが持続的な有効性と忍容性を示すことが確認された [91]。

AP-CML（n＝63）および BP-CML（n＝48）患者のコホートでは、*BCR-ABL1* 遺伝子の変異の有無にかかわらず、ボスチニブが CHR および MCyR をもたらした [90]。治療効果が評価可能であった AP-CML 患者では、CHR、MCyR および CCyR 割合がそれぞれ 61%（33 例中 20 例）、48%（27 例中 13 例）、33%（27 例中 9 例）であった。治療効果が評価可能であった BP-CML 患者では、対応する奏効割合がそれぞれ 32%（22 例中 7 例）、52%（22 例中 11 例）、29%（22 例中 6 例）であった。コホート全体での観察期間中央値は 8.3 ヵ月であった。

この試験の結果に基づき、TKI 療法に抵抗性または不耐容となったすべての病期の CML 患者に対するボスチニブの使用が FDA により承認された。

***毒性***

ボスチニブの毒性プロファイルは良好である。下痢、悪心、嘔吐および発疹が grade 1 または 2 の非血液毒性による主な有害事象であった [87,88,90]。Grade 3 または 4 の下痢および発疹がそれぞれ 8%および 4%の患者で報告された。血小板減少（25%）、好中球減少（19%）および貧血（8%）が grade 3 または 4 の主な血液毒性であった。ボスチニブでも QTc 間隔の延長に対する影響がわずかに認められており、他の TKI でみられる胸水、筋痙攣、筋骨格事象、心毒性も低頻度ながら観察されている。具体的な介入については、本ガイドラインの「*ボスチニブによる毒性の管理*」を参照のこと。

**Ponatinib**

Ponatinib は、複数のキナーゼを標的とする経口用の強力な阻害薬であり、T315I を含む BCR-ABL1 キナーゼドメインの多くの変異に対して活性を示す [92,93]。

単群多施設共同第 II 相試験（PACE 試験）では、前治療で TKI に抵抗性または不耐容となった患者と T315I 変異を有する患者の計 449 例（CP-CML 患者 270 例；AP-CML 患者 85 例；BP-CML 患者 62 例；Ph 陽性 ALL 患者 32 例）を対象として、ponatinib（45mg・1 日 1 回）の安全性および有効性が評価された [94]。主要エンドポイントは、CP-CML 患者では治療開始から 12 ヵ月までの任意の時点における MCyR、移行期の CML 患者では治療開始から 6 ヵ月までの任意の時点における MaHR とされた。観察期間中央値は 15 ヵ月であった。

CP-CML 患者のコホートでは、ponatinib の投与によって持続的な MCyR、CCyR および MMR がそれぞれ 56%、46%、34%の患者で得られた [94]。MCyR を達成した患者では、12 ヵ月時点でも 91%が奏効を維持していた。12 ヵ月時点での PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 80%と 94%であった。T315I 変異を有する患者では奏効割合が比較的高かった（T315I 変異を有する患者では MCyR、CCyR および MMR 割合がそれぞれ 70%、66%、56%；前治療で TKI に抵抗性または不耐容となった患者では対応する奏効割合がそれぞれ 51%、40%、27%）。事後解析では、奏効の予測因子として、T315I 変異を有する患者では若年であること、使用歴のある TKI が少ないこと、白血病の罹病期間が短いことが同定された。使用歴のある TKI が少ない患者ほど奏効割合が高かった（MCyR、CCyR および MMR 割合は、使用歴のある TKI が 1 剤のみであった患者ではそれぞれ 84%、79%、53%、使

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

用歴のある TKI が 3 剤であった患者ではそれぞれ 46%、38%、29%であった）[94]。MCyR 割合の群間差は統計学的に有意（*P*＝0.003）であったが、MMR 割合の群間差は統計学的に有意ではなかった（*P*＝0.062）。

ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性または不耐容の AP-CML 患者では、6 ヵ月時点での MaHR が 57%であった。MCyR、CCyR および MMR 割合は、それぞれ 34%、22%、14%であった [94]。T315I 変異を有する患者では、対応する奏効割合がそれぞれ 50%、56%、33%、22%であった。12 ヵ月時点での PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 55%と 84%であった。ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性または不耐容の BP-CML 患者では、MaHR、MCyR および CCyR 割合がそれぞれ 32%、18%、16%であった [94]。T315I 変異を有する患者では、対応する奏効割合がそれぞれ 29%、29%、21%であった。12 ヵ月時点での PFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 19%と 29%であった。

非血液毒性による主な有害事象は、発疹（34%）、皮膚乾燥（32%）および腹痛（22%）であった [94]。血小板減少（37%）、好中球減少（19%）および貧血（13%）が主な grade 3〜4 の血液毒性であった。血小板減少、好中球減少および膵炎が典型的には治療開始早期に報告され、用量調節によって管理された。Ponatinib には体液貯留（浮腫、腹水、胸水および心膜液貯留）との関連性も認められているが、これらは臨床的な適応に応じて ponatinib の中断、減量または中止で管理できると考えられる。

Ponatinib による治療を受けた患者において、まれながら肝毒性、肝不全、死亡が報告されている。ベースライン時のほか、治療期間中にも月 1 回以上または臨床的な適応に応じて肝機能検査を施行すべきである。肝毒性に対しては、ponatinib 投与の中断および減量もしくは中止を考慮すべきである。

重篤な動脈血栓事象が 9%の患者（心血管事象 5.1%、脳血管事象 2.4%、末梢血管事象 2.0%）で観察されており、そのうち 3%の患者で発生した事象（心血管事象 2.0%、脳血管事象 0.4%、末梢血管事象 0.4%）は治療に関連したものと判定された [94]。

この試験の結果に基づき、TKI 療法に抵抗性または不耐容となったすべての病期の CML 患者に対する ponatinib の使用が FDA により承認された。しかしながら、FDA が発行している医薬品安全性情報の最新版（2013 年 10 月 31 日付）により、重篤な動脈血栓事象の累積発生率が高まることが明らかにされている。それによると、重篤な動脈血栓症が約 24%の患者に発生しており、心血管、脳血管および末梢血管事象がそれぞれ 12%、6%、8%の患者に発生した（http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm）。これらの有害事象は、心血管危険因子がない患者でも認められた。心不全が 8%の患者に発生し、死亡例もあった。現時点で ponatinib の適応は、T315I 変異を有するすべての病期の CML 患者に対する治療と、すべての病期の CML で他の TKI の適応がない患者に対する治療のみに限定されている。Ponatinib の添付文書には、血管閉塞、心不全および肝毒性に関する黒枠警告も記載されている。血栓塞栓症および血管閉塞の徴候について患者のモニタリングを行うべきである。血管閉塞が発生した場合と心不全が発生または増悪した場合には、ponatinib を直ちに中断または中止すべきである。

本ガイドラインでは、ponatinib は T315I 変異を有する患者と過去に複数の TKI 治療が不成功となった患者に限定して考慮するよう推奨している。本ガイドラインの「TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント」を参照のこと。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

**TKI 療法と妊娠**

動物試験では、イマチニブには催奇形性および胎児毒性があることが明らかにされている。一方で、受胎時期にイマチニブを使用した患者でも妊娠が正常に進む場合があることを示した報告もある [95-102]。妊娠中にイマチニブを使用した女性 180 例における妊娠転帰が最近 Pye らにより報告された。転帰が判明した妊娠の 50%が正常で、転帰が判明した妊娠の 10%に胎児異常が認められた [101]。18 例は自然流産となった。Ault らによる別の報告によると、妊娠のためにイマチニブを中止した女性 10 例のうち、6 例に Ph 陽性の分裂中期細胞の増加が認められた。治療再開から 18 ヵ月後の時点で CCyR であった女性患者は 3 例のみであった [97]。イマチニブに遺伝毒性があるという知見は得られていないが、動物試験では精子形成の障害が観察されている。臨床経験からは、イマチニブの投与を受けた男性患者でも妊孕性は維持されると考えられる [101,102]。しかし、イマチニブ治療を受けていた男性における精子減少の孤発例が報告されている [103]。

ダサチニブおよびニロチニブは、動物において胚または胎児毒性を引き起こすことが知られている。文献では、ダサチニブ [104-106] またはニロチニブ [107] が投与された患者における妊娠に関する転帰が散発的に報告されている。16 例の患者を対象とした Cortes らの報告によると、ダサチニブ治療中に妊娠した女性患者 8 例のうち、人工中絶および自然流産がそれぞれ 3 例および 2 例の患者にみられた。その他の 3 例における転帰および妊娠経過は正常であった [104]。ダサチニブ治療を受けている男性患者で治療中にパートナーが妊娠した 8 例では、うち 7 例で正常妊娠が報告されたが、1 例の転帰は不明であった [104]。

現時点では、妊娠中の TKI 療法の継続を支持する十分なエビデンスは得られていない。妊婦に対してイマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブを投与する際には、事前に個々の症例ごとに TKI 療法の母体に対する潜在的ベネフィットと胎児に対する潜在的リスクについて慎重に評価しなければならない。パートナーの妊娠を希望する男性患者では、TKI 療法を開始する前に、精子の凍結保存を考慮すべきである。

**薬物相互作用**

イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブおよび ponatinib は、肝臓のチトクロム P450（CYP）酵素によって広範に代謝される。そのため CYP3A4 または CYP3A5 酵素を誘導または阻害する薬剤は、TKI の治療効果に影響を及ぼす可能性がある [108]。

***イマチニブ***

CYP3A4 または CYP3A5 酵素を誘導する抗痙攣薬やステロイドなどの薬剤は、イマチニブの治療血漿中濃度を低下させる可能性がある。そのため、イマチニブの投与を受けている患者では、これらの薬剤は慎重に使用する必要があり、治療成績を最大限に高められる適切な代替薬を検討すべきである。逆に言えば、CYP3A4 酵素の活性を阻害する薬剤や CYP3A4 または CYP3A5 酵素により代謝される薬剤の使用は、イマチニブの血漿中濃度の上昇につながる可能性がある。イマチニブは CYP2D6 および CYP2C9 アイソザイムの弱い阻害薬でもあるため、これらの酵素により代謝される薬剤（ワルファリンなど）を使用する場合にも注意が必要である。イマチニブの詳細な処方情報と薬物相互作用については、添付文書（www.fda.gov で閲覧可能）を参照のこと。

***ダサチニブ***

CYP3A4 の誘導剤は、ダサチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。また、CYP3A4 の阻害剤と同酵素により代謝される薬剤は、ダサチニブの濃度を上昇させる可能性がある。そのため、CYP3A4 の阻害剤または誘導剤との併用は避けるべきである。併用が避けられない場合は、用量調節と毒性に対する緊密なモニタリングを考慮すべきである。さらに、ダサチニブの溶解性が pH に依存することから、胃酸分泌を長期間抑制すると、ダサチニブの曝露量が減少する。そのため、

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

H2 遮断薬またはプロトンポンプ阻害薬（PPI）との併用は推奨されない。ダサチニブの詳細な処方情報と薬物相互作用については、添付文書（www.fda.gov で閲覧可能）を参照のこと。

***ニロチニブ***

CYP3A4 を誘導する薬剤は、ニロチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。そのため、ニロチニブを CYP3A4 の誘導剤と併用しなければならない場合は、増量を考慮すべきである。CYP3A4 の強い阻害剤との併用では、ニロチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。そのため、併用が避けられない場合は、ニロチニブの中止または減量を考慮すべきである。さらに、ニロチニブは CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 および UGT1A1 の競合的阻害薬であるため、これらの酵素により代謝される薬物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。ニロチニブの詳細な処方情報と薬物相互作用については、添付文書（www.fda.gov で閲覧可能）を参照のこと。

***ボスチニブ***

CYP3A4 の誘導剤と PPI は、ボスチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。そのため、CYP3A の強い誘導剤または中程度の誘導剤とボスチニブとの併用は避けるべきである。また、ボスチニブの血漿中濃度の低下を避けるため、PPI の代わりに短時間作用型の制酸薬または H2 遮断薬の使用を考慮すべきである。CYP3A4 の強い阻害剤または中程度の阻害剤との併用についても、これらの薬剤がボスチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、避けるべきである。ボスチニブの詳細な処方情報と薬物相互作用については、添付文書（www.fda.gov で閲覧可能）を参照のこと。

***Ponatinib***

CYP3A4 の誘導剤は、ponatinib の血漿中濃度を低下させる可能性がある。そのため、CYP3A の強い誘導剤と ponatinib との併用は、その有益性が ponatinib の曝露量低下による潜在的リスクを上回らない限り、避けるべきである。CYP3A4 の阻害剤は、ponatinib の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。そのため、ponatinib を CYP3A の強い阻害剤と併用しなければならない場合には、30mg への減量が推奨される。胃内 pH が高いと、ponatinib のバイオアベイラビリティが低下する可能性がある。そのため、胃内 pH を上昇させる可能性がある薬剤（PPI、H2 遮断薬または制酸薬）と ponatinib との併用は、その有益性が ponatinib の曝露量低下による潜在的リスクを上回らない限り、避けるべきである。Ponatinib の詳細な処方情報と薬物相互作用については、添付文書（www.fda.gov で閲覧可能）を参照のこと。

## 慢性期 CML

### 初診時の精査

CP-CML 患者の初診時に行う評価としては、病歴聴取と身体診察（脾臓の触診を含める）、白血球分画を含む血算、生化学検査、骨髄穿刺および生検を行うべきである。

骨髄細胞の染色体検査（細胞遺伝学的検査）および定量逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法による *BCR-ABL1* の測定を、治療開始前の検査および治療効果のモニタリングとして施行することが推奨される [109]。骨髄細胞の染色体検査（細胞遺伝学的検査）では、染色体の質的・量的（形態学的）評価だけでなく、末梢血の検査では検出できない Ph 染色体以外の染色体異常も検出可能である。骨髄の採取が不可能な場合は、CML の確定診断を得る方法として、*BCR* および *ABL1* 遺伝子の二重プローブを用いた末梢血検体での蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法も許容可能である。

健常者でも約 30%の頻度で、末梢血中にごく少量の *BCR-ABL1* mRNA（末梢血白血球 $10^8$ 個当たり 1～10 個）が検出されることがある [110,111]。さらに、健常者における *BCR-ABL1* mRNA の出現率は、加齢とともに上昇することも実証されている [110]。このような個人では、その大多数

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

が CML を発症しないため、TKI による治療は妥当ではないと考えられる。本ガイドラインでは、初診時の精査で Ph 陽性 CML の確定診断を得るため、従来の骨髄細胞の染色体検査（細胞遺伝学的検査）を施行すべきであることを強調している。

*BCR-ABL1* 陰性の患者は CML ではない。このような患者の予後は、*BCR-ABL1* 陽性の CML 患者よりも有意に不良である [112]。そのため、*BCR-ABL1* 陰性の患者では、他の疾患に対する評価をさらに行う必要がある。NCCN CML ガイドラインの対象は、*BCR-ABL1* 陽性の CML（骨髄細胞遺伝学的検査、FISH 法または定量 RT-PCR 法による）患者である。

**初回治療**

初発 CP-CML 患者に対する妥当な一次治療（カテゴリー1）としては、現在もイマチニブ（400mg・1 日 1 回）が推奨される。最近になってニロチニブ（300mg・1 日 2 回）とダサチニブ（100mg・1 日 1 回）が FDA の承認を受けたことから、本ガイドラインでも、初発患者に対する一次治療の選択肢（カテゴリー1）にニロチニブとダサチニブを追加した。この推奨は、複数のランダム化試験から得られた長期（36～48 ヵ月）データによって、ダサチニブおよびニロチニブはイマチニブより特定時点での細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効割合が優れており、増悪割合も低いことが実証されたことに基づくものである [36,37,72,73]。長期生存割合で見た有益性はまだ確立されていない。

DASISION 試験と ENESTnd 試験で得られた予備データからは、中および高リスク（Sokal または Hasford スコアで判定）の患者では、ダサチニブまたはニロチニブの使用により増悪のリスクが低下することから、これらの薬剤が特に有益となる可能性が高いことが示唆されている [36,73]。そのため、本ガイドラインでは、初診時の精査の一環としてリスク判定を行うよう推奨している（表 1 参照）。このようなリスクに応じて第 2 世代 TKI（ダサチニブ、ニロチニブ）を標準的一次治療に導入するか否かを判断するには、より長期間の追跡が必要である。

ダサチニブとニロチニブはどちらも、一次治療から使用しても非常に高い有効性を示すことから、一次治療としてイマチニブに代わって第 2 世代 TKI を選択する際には、その潜在的な毒性プロファイルの差異が参考になると考えられる [113]。一般に、個々の患者における一次治療の選択は、リスクスコア、医師の経験、年齢、治療に対する耐容能、併存症の有無などに依存する。例えば、各薬剤の毒性プロファイルを考慮すると、肺疾患の既往がある患者や胸水の発生リスクが高いと考えられる患者では、ニロチニブが好ましい可能性がある。あるいは、不整脈、心疾患、膵炎または高血糖の既往がある患者では、ダサチニブが好ましい可能性がある。

初発患者におけるニロチニブとダサチニブの優れた有効性を示した最近のデータを踏まえると、現在では、初発 CML 患者に対する初回治療に高用量イマチニブを選択することは推奨されない。また NCCN 加盟施設では、初発 CML 患者に対する初回療法としてインターフェロンはもはや考慮すべきではないと考えている。インターフェロン治療では、10～15%の患者で CCyR が得られ、その生存期間中央値は 10 年を超えており、これらの患者の一部は実際に治癒した可能性もある [114,115]。しかし、EFS の改善は、主に CCyR が得られた低リスク患者に限られている [116]。この CCyR 割合の低さを考慮すると、上記のインターフェロンに関するデータは TKI 療法で認められた顕著な有益性を上回るものではないと、当委員会メンバーの大半は考えている。複数の第 II/III 相試験において、CP-CML 患者の初回治療としてペグインターフェロン α2a および α2b が有効であることが示されている [117,118]。非常にまれではあるが、初回治療として TKI、インターフェロン、ペグインターフェロンのいずれにも不耐容の者では、同種造血幹細胞移植（HSCT）か臨床試験への参加を考慮することができる。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

T315I 変異を有する患者は、イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブに対して抵抗性を示すことから、臨床試験への参加または同種 HSCT が合理的な治療選択肢となる。

**TKI 療法による治療効果のモニタリング**

TKI 療法による治療効果のモニタリングは、CML に対する重要なマネジメントの 1 つである [119-121]。TKI 療法に対する反応は、血液学的、細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効の評価により判定される。TKI 療法の目標は、治療開始から 12 または 18 ヵ月以内に CCyR を達成することと、移行期または急性転化期への進行・増悪を予防することである。

***血液学的奏効***

CHR は、末梢血の血算値が完全に正常化し、未熟な血球が一切認められず、白血球数が $10 \times 10^9$/L 未満となり、かつ血小板数が $450 \times 10^9$/L 未満になった場合と定義される。この状態の患者では、本疾患の症候はみられず、脾腫も消失する。血液学的部分奏効は、未熟な血球が認められる場合、血小板数が治療前の 50%未満であるが $450 \times 10^9$/L を超える場合、脾腫が治療前の 50%未満であるが持続している場合のうち、いずれか 1 つ以上に該当することを意味する。CP-CML 患者は、大半が TKI 療法で CHR を達成する。

***細胞遺伝学的奏効***

細胞遺伝学的奏効は、骨髄穿刺と染色体検査（細胞遺伝学的検査）によって測定した Ph 陽性の分裂中期細胞の数が減少したことをもって判定される。CCyR は、Ph 陽性の分裂中期細胞が一切認められないことを意味する。MCyR は、分裂中期細胞の 0～35%が Ph 陽性であることを意味し、細胞遺伝学的部分奏効（PCyR）の場合は、分裂中期細胞の 1～34%が Ph 陽性である。

染色体検査（細胞遺伝学的検査）は、CML 患者における治療効果のモニタリングに最も広く用いられている手法である。Ph 陽性の分裂中期細胞を測定する従来の骨髄細胞遺伝学的検査は、CML における細胞遺伝学的奏効のモニタリングにおける標準検査であり、臨床試験における治療効果の解析では、従来の骨髄細胞遺伝学的検査を基本とする場合が最も多い。この検査は広く利用でき、信頼性も高い。しかしながら、検討する分裂中期細胞が 20 個のみの場合の感度は約 5%である。従来の骨髄細胞遺伝学的検査で分析可能な分裂中期細胞が認められない場合には、FISH 法などのより感度の高い検査法によって細胞遺伝学的奏効の更なる評価が可能であるが [122,123]、FISH 法については、イマチニブ治療の不成功を規定するエンドポイントがまだ定義されていない。FISH 法では 5′-*BCR* および 3′-*ABL1* のプローブを使用し、偽陽性率は 1～10%である。Interphase または hypermetaphase FISH は、それぞれ末梢血または骨髄穿刺検体で施行できる。Interphase FISH では、分裂細胞を必要としない。Interphase FISH は多数の細胞に適用可能であるが、バックグラウンドの蛍光強度が 1～5%（測定に使用する特異的プローブに依存する）となる [124]。Hypermetaphase FISH は、骨髄中で分裂している細胞にのみ適用可能である。Hypermetaphase FISH の感度は高く、最大 500 個の分裂中期細胞を同時に分析することができる [125]。Double-fusion FISH などの技術を用いれば、Ph 染色体の変異型転座をすべて検出でき、さらに偽陽性率が低い [126]。FISH 法での検出値が 5～10%未満になるまでは、従来の細胞遺伝学的検査を補完する方法として FISH 法を用いることができる。一方、Ph 陽性の分裂中期細胞がさらに減少した段階では、この測定法はもはや有用ではなくなる。この点から、より感度の高い測定法が必要とされている。

*一次治療の TKI 療法による細胞遺伝学的奏効の予後的意義*

細胞遺伝学的奏効の達成は、イマチニブ治療を受けた患者における長期生存の重要な予後指標である [14,15,127]。IRIS 試験では、6 ヵ月時点で何らかの細胞遺伝学的奏効を達成し、12 ヵ月時点で MCyR を達成した

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

患者では、それ以外の 6 ヵ月時点で細胞遺伝学的奏効に未到達または 12 ヵ月時点で MCyR 未満の患者と比較して、PFS が有意に良好であった。観察期間中央値 60 ヵ月の解析では、12 ヵ月時点で CCyR または PCyR に到達していた患者の PFS 割合は 12 ヵ月時点で MCyR に達しなかった患者より良好であった（それぞれ 97%、93%、81%）[14]。観察期間 8 年の時点では、イマチニブにより CCyR に到達した患者 456 例のうち、試験治療中に移行期または急性転化期に進行した患者は、わずか 15 例（3%）であった [15]。IRIS 試験の最新結果でも、3 ヵ月時点で細胞遺伝学的小奏効（minor CyR）、6 および 12 ヵ月時点で PCyR、ならびに 18 ヵ月時点で CCyR であった患者では、観察期間全体にわたって CCyR を安定に維持したことが確認された。3 ヵ月時点で minor CyR または PCyR であった患者と 6 および 12 ヵ月時点で PCyR であった患者では、何らかのイベントが発生するより、安定した CCyR を達成する傾向が強かった [15]。de Lavallade らも、イマチニブ治療の 1 年時点での細胞遺伝学的奏効が OS および PFS の重大な予後因子であることを確認した [127]。ドイツの CML IV 試験では、イマチニブ治療により 3 ヵ月時点で CCyR または 6 ヵ月時点で PCyR が得られないことと OS 割合の低下との関連が認められた。5 年 OS 割合は、3 ヵ月時点で PCyR であった患者と 6 ヵ月時点で CCyR であった患者で、それぞれ 95%と 97%であった。これらの時点で PCyR または CCyR が得られていなかった患者での対応する生存割合は、それぞれ 87%と 91%であった [128]。

第 2 世代 TKI による最初の治療に対する早期の細胞遺伝学的奏効も、初発 CP-CML 患者における長期生存の予測因子である [129,130]。Jabbour らの最近の報告によると、TKI の内容（イマチニブ 400mg、イマチニブ 800mg、第 2 世代 TKI）とは関係なく、早期の CP-CML 患者における成績にとっては、3、6 および 12 ヵ月時点での CCyR の達成が現在も重大な予後因子である [129]。3、6 および 12 ヵ月時点で CCyR を達成した患者における 3 年時点での EFS（98%、97%、98%）および OS（99%、99%、99%）割合は、これらの評価時点で CCyR に達しなかった患者における EFS（83%、72%、67%）および OS（95%、90%、94%）割合とより有意に良好であった。

*二次治療の TKI 療法による細胞遺伝学的奏効の予後的意義*

二次治療の TKI 療法による早期の細胞遺伝学的奏効によって生存を予測可能であり、以降の治療選択における指針となりうる [131-133]。Tam らの報告によると、ダサチニブまたはニロチニブ治療を受けて治療開始から 12 ヵ月時点で MCyR を達成した患者では、minor CyR または CHR を達成した患者より有意に良好な成績が認められた [131]。Milojkovic らによる報告でも、イマチニブに抵抗性となりダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた CP-CML 患者のうち、12 ヵ月時点で CCyR を達成した患者では、CCyR が得られなかった患者より EFS（97% vs 80%）および OS（100% vs 85%）割合の推定値が有意に優れていた。PFS では有意差は認められなかった [132]。Shah らの報告では、ダサチニブ 100mg・1 日 1 回の治療における 12 ヵ月時点での CCyR の達成は（MMR の有無とは無関係に）PFS の予測因子であった [133]。PFS 割合は、12 ヵ月時点で CCyR であった患者で（MMR の有無とは無関係に）87%であったのに対し、12 ヵ月時点で PCyR の患者と細胞遺伝学的奏効が得られなかった患者では、それぞれ 78%と 45%であった。より最近の Giles らの報告でも、イマチニブに抵抗性または不耐容となってニロチニブ治療を受けた患者において、48 ヵ月時点での PFS 割合の推定値は、12 ヵ月時点で CCyR であった患者の方が CCyR でなかった患者より有意に高かった（それぞれ 89%と 56%；$P$ ＜0.001）[78]。

***分子遺伝学的奏効***

分子遺伝学的奏効は、*BCR-ABL1* キメラ mRNA の減少によって判定される。RT-PCR（逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応）法は、*BCR-ABL1* キメラ mRNA に使用できる最も高感度の分析法である。この分析法は、

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

末梢血または骨髄中での *BCR-ABL1* の発現量を測定するもので、100,000 個以上の正常細胞から成る背景から 1 個の CML 細胞を検出することができる。定性的な RT-PCR 法では、陽性と陰性のいずれかが報告され、患者のモニタリングに使用されることはまれである。対照的に、定量 RT-PCR 法では、*BCR-ABL1* mRNA の正確な割合を知ることができる[134]。

定量 RT-PCR 法は、*BCR-ABL1* キメラ mRNA の測定に使用できる最も高感度の測定法である。定量 RT-PCR 法の大きな利点の一つは、末梢血と骨髄で得られた結果の間に強い相関がみられることで、これにより骨髄穿刺を施行することなく分子遺伝学的なモニタリングが可能となる。ベースライン時に定量可能な *BCR-ABL1* mRNA が存在することを確認するため、TKI 療法を開始する前に末梢血または骨髄検体で定量 RT-PCR 検査を施行すべきである。*BCR-ABL1* mRNA は、一般的に CCyR の達成後も検出される。したがって、定量 RT-PCR 法は CCyR 到達後にも治療効果のモニタリングを行うことのできる唯一のツールである。

定量 RT-PCR 法による結果は、対照遺伝子の mRNA の数に対する *BCR-ABL1* の mRNA の数の比として示される[135]。あるいは、この比を百分率で示すこともあり、診断時に *BCR-ABL1* 遺伝子と対照遺伝子のコピー数が等しい場合は、100%と示されることになる[135]。よって、信頼性と再現性の高いデータを得るため、適切な対照遺伝子の選択が重要となる。*BCR-ABL1* の定量用としては *BCR*、*ABL1*、β-グルクロニダーゼ（*GUSB*）および β2-ミクログロブリン（*B2M*）遺伝子が広く研究されている[136-138]。IRIS 試験では *BCR* が対照遺伝子として使用された[136]。

*国際指標を用いた標準化*

学術機関および民間業者の検査室間で *BCR-ABL1* 検査の方法と報告様式を標準化するべく、これまでに多大な取組みがなされてきた[135,139,140]。2006 年には、検査室間で定量 RT-PCR 法による分子遺伝学的モニタリングを標準化するため、National Institutes of Health Consensus Group が国際指標（International Scale：IS）の使用を提唱した[135]。同グループは、3 つの対照遺伝子（*BCR*、*ABL1*、*GUSB*）のうち 1 つと、標準化ベースライン値から最低でも 4 log の減少を検出できる感度を備えた定量 RT-PCR 法を採用することを推奨した。

この IS では、標準化ベースライン値（CML 患者 30 例における診断時の *BCR-ABL1* mRNA 値の中央値として定義され、IRIS 試験で確立された）を 100%と表す。MMR（*BCR-ABL1* の測定値に標準化ベースライン値から 3 log の減少が認められた場合）の値は 0.1%に固定されている[135,139]。標準化ベースライン値から 2 log の減少（*BCR-ABL1*［IS］が 1%）と 1 log の減少（*BCR-ABL1*［IS］が 10%）は、それぞれ CCyR と MCyR を規定する治療効果の閾値と概ね相関している。CMR については、標準化ベースライン値から最低でも 4.5 log の減少を検出できる感度の定量 RT-PCR 法で評価したとき、*BCR-ABL1* mRNA が検出不能な場合と定義される。

個々の検査室で得られた *BCR-ABL1* の測定値は、検査室固有の換算係数（CF）を適用することで IS に変換される[135,141]。検査室固有の CF を求めるためには、一般的には各検査室で治療前の 20～30 例の検体を基準検査室と交換する必要がある。それらの検体の測定を両検査室で実施し、結果を対数スケールにプロットして比較する。各施設の測定法間で推定された平均バイアスの逆対数が CF となる[141]。検査室固有の CF が確定されたら、基準検査室との 2 回目の検体交換により妥当性検証を行う。

この IS による定量 RT-PCR 法は、上記のプロセスが比較的煩雑で多くの時間を要するうえ、各検査室で行われる測定の量が多くない場合や処方する医師が測定を要求しない場合には実用的とみなされないため、

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

現在も実施できない検査室が多数存在する。IS による定量 RT-PCR 検査を実施できない検査室では、多数の治療前の検体を基に施設独自の標準化ベースライン値を確立することが可能である。TKI 療法による分子遺伝学的奏効は、標準化ベースライン値からの *BCR-ABL1* mRNA の対数減少値（個々の患者における実際のベースライン値からの減少ではない）として評価される。これは効果的な方法であり、IRIS 試験でも採用され、*BCR-ABL1* の測定における標準化ベースライン値から 3 log の減少（個々の患者における実際のベースライン値からの減少ではない）が MMR として確立された [136]。さらに、この方法は最近米国で実施された CML のグループ共同試験でも採用された [38]。

*一次治療の TKI 療法による分子遺伝学的奏効の予後的意義*

いくつかの研究により、イマチニブ治療後の MMR の達成と持続的な長期の細胞遺伝学的奏効 [138,142-144] および低い増悪割合 [14,144-146] との関連が報告されている。

Cortes らの報告によると、分子遺伝学的奏効に達してから CCyR 喪失となった患者の割合（MMR で 5%、CMR で 4%）は、これらの分子遺伝学的奏効に達しなかった患者の場合（37%）と比較して有意に低かった [138]。IRIS 試験の 7 年間の追跡では、7 年時点までに CCyR 喪失となる確率が 18 ヵ月時点で MMR の患者ではわずか 3%であったのに対し、MMR ではない CCyR 例では 26%であった [144]。GIMEMA の研究グループも同様の結果を報告した [142,143]。安定した MMR を達成した患者での CCyR 喪失のリスクは、不安定な MMR の患者（4% vs 21%；*P*＝0.03）および MMR が得られなかった患者（4% vs 33%；*P*＜0.0001）よりも有意に低かった [143]。

IRIS 試験での 5 年間の追跡結果によると、12 ヵ月時点で CCyR かつ MMR であった患者では、移行期または急性転化期に進行した例がなかった [14]。24 ヵ月時点での PFS 割合の推定値は、12 ヵ月時点で CCyR であって *BCR-ABL1* に 3 log 以上の減少が得られた患者では 100%であったのに対し、12 ヵ月時点で CCyR ながら *BCR-ABL1* の減少量が 3 log 未満の患者では 95%であった。IRIS 試験の 7 年間の追跡でも、イマチニブ治療中の任意の時点で MMR（*BCR-ABL1*［IS］≦0.1%）に達した患者では、増悪が非常にまれであったことが示された [144]。84 ヵ月時点での EFS 割合の推定値は、18 ヵ月時点で MMR であった患者で 95%であったのに対し、この時点で MMR 未満の患者では 86%であった（*BCR-ABL1*［IS］が 0.1%～1.0%の患者で 86%［*P*＝0.01］、*BCR-ABL1*［IS］＞1.0%の患者で 65%）[144]。Press らもまた、*BCR-ABL1* mRNA 値に CCyR 到達時点で 2 log 以上の低下、またはその後の任意の時点で 3 log 以上の低下がみられない場合、PFS が有意に短縮すること [145]、ならびに *BCR-ABL1* 値の 0.5 log 以上の増加または MMR の喪失はイマチニブ治療の CCyR 例において無再発生存期間短縮の予測因子となること [146] を報告した。

MMR が得られなかった CCyR 例には、イマチニブの段階的増量が有益となりうるとの報告もあるが [147]、このような患者群において治療内容の変更が生存期間、PFS または EFS の改善につながることを示したランダム化試験はない [148]。イマチニブにより 12 ヵ月時点で CCyR を達成した患者では MMR に予後的意義はない可能性も指摘されている [30,127,149]。de Lavallade らの報告によると、12 または 18 ヵ月時点で CCyR を達成した患者において、これらの時点での分子遺伝学的奏効の達成は PFS や OS に影響を及ぼさなかった [127]。さらに、CCyR の患者では 18 ヵ月時点で MMR でなかった場合に CCyR 喪失の可能性が高かったにもかかわらず、これが PFS の差にはつながらなかったことを Marin らが確認した [149]。ドイツの CML 研究グループの Hehlman らによる最近の報告では、治療アプローチとは無関係に、12 ヵ月時点で MMR であった患者では、*BCR-ABL1*（IS）＞1%または MMR 未到達の患者と比較して、3 年 PFS（99% vs 94%；*P*＝0.0023）および OS（99% vs 93%；*P*＝0.0011）割合が良好であった [30]。しかしながら、

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

*BCR-ABL1*（IS）が 0.1～1%の患者（CCyR と密接に相関する）と比較した場合には、PFS および OS に差は認められなかった。12 ヵ月時点で MMR であった患者と 12 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）が 0.1～1%であった患者における 3 年生存割合は、それぞれ 99%と 98%であったことから、12 ヵ月時点で CCyR を達成した患者では MMR に予後的意義はないと示唆される。Jabbour らも、第 2 世代 TKI による治療後に安定した CCyR が得られた患者では、MMR の達成は有意な予後指標ではない可能性があると報告している[130]。

イマチニブによる早期の分子遺伝学的奏効の予後的意義は、IRIS 試験のサブセット解析で初めて確立された[150]。3 ヵ月時までの *BCR-ABL1* の 1 log の減少または 6 ヵ月時までの *BCR-ABL1* の 2 log の減少が得られなかった患者では、増悪の頻度が有意に高かった。その後の Quintas- Cardama らによる報告でも、*BCR-ABL1*/*ABL1* 値が 10%を超える患者では、同時点で 10%以下の患者と比較して、CCyR または MMR を達成する確率が有意に低く、増悪を来す確率が高かったことが示された[151]。より最近の複数の研究により、イマチニブ 400mg の治療では 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%または 6 ヵ月時点で≦1%となることが、長期転帰に対する有効な予後指標となることが実証された[128,152]。

一次治療としてイマチニブ 400mg の投与を受けた CP-CML 患者 282 例を対象とする Marin らの解析では、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦9.84%であった患者では 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞9.84%であった患者と比べて 8 年時点の OS、PFS、EFS 割合が有意に高かった（*P*＜0.001）[152]。OS、PFS、EFS 割合は、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦9.84%であった患者ではそれぞれ 93.3%、92.8%、65%であったのに対し、*BCR-ABL1*（IS）＞9.84%であった患者ではそれぞれ 56.9%、57%、6.9%であった。同じ研究チームの最近の報告では、3 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効の評価の方が 6 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効の評価より予後的価値が高いことが確認された[153]。イマチニブ治療の開始から 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1* が低値であったが 6 ヵ月時点では高値となった患者における 8 年 OS 割合は、両方の時点で *BCR-ABL1* が低値であった患者と同程度であった（それぞれ 92.4%と 93.5%；*P*＝0.78）。

Hanfstein らによる CML IV 試験（初発患者 1,303 例にイマチニブ治療を施行した試験）では、イマチニブ治療によって 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＜10%かつ 6 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＜1%未満という反応が得られなかった患者では、5 年 OS および PFS 割合が有意に低かった。3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞10%であった患者の 5 年 OS 割合が 87%であったのに対し、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦10%であった患者では 95%であった（*P*＜0.0001）[128]。5 年 PFS 割合は、それぞれ 87%と 92%であった（*P*＝0.037）。同様に、6 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞1%であった患者の 5 年 OS 割合は 89%であったのに対し、*BCR-ABL1*（IS）≦1%であった患者では 97%であった（*P*＜0.0001）。対応する 5 年 PFS 割合は、それぞれ 89%と 96%であった（*P*＝0.006）。

DASISION および ENESTnd 試験で行われたランドマーク解析でも、初発 CP-CML 患者を対象として、ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療での早期の分子遺伝学的奏効の予後的意義が実証された[37,154]。DASISION 試験では、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦10%の患者では、そうでない患者と比べて 4 年 PFS 割合（ダサチニブで 92% vs 67%、*P*＝0.0004；イマチニブで 95% vs 70%、*P*＜0.0001）と 4 年 OS 割合（ダサチニブで 95% vs 83%、*P*＝0.0092；イマチニブで 96% vs 84%、*P*＝0.0021）が有意に良好であった[37]。進行の定義は、移行期または急性転化期への移行、原因を問わない死亡、CHR または MCyR 喪失のいずれかとされた[35]。移行期または急性転化期への移行頻度も、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%であった患者（ダサチニブとイマチニブともに 3%）の方が 3 ヵ月時点でこの反応が得られなかった患者（それぞれ 14%と 15%）よりも低かった。DASISION 試験では

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

さらに、6 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効の予後的価値も実証された[155]。3 年 PFS は、6 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦1%であった患者の方が有意に良好であった（ダサチニブで 95% vs 85%、*P*＝0.0020；イマチニブで 97% vs 84%、*P*＝0.0016）。移行期または急性転化期への移行頻度は、6 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦1%の患者で 2%（164 例中 3 例）、*BCR-ABL1*＞1%の患者で 9.7%であった。ENESTnd 試験では、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%であった患者に、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＞10%であった患者と比較して有意な 4 年 PFS の改善が認められた（ニロチニブ 300mg で 95% vs 83%、*P*＝0.0061；イマチニブで 98% vs 83%、*P*＜0.0001）[154]。進行の定義は、移行期または急性転化期への移行もしくは CML に関連した死亡とされた[70]。

一次治療としてイマチニブ（800mg）、ダサチニブまたはニロチニブの投与を受けている CP-CML 患者では、3 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効の達成が重要であることも、Jain らによって報告されている[156]。3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞10%であった患者では、*BCR-ABL1*（IS）がより低かった患者と比べて 3 年 EFS 割合が有意に低かった（61%、3 ヵ月時点の *BCR-ABL1*（IS）＜1%で 95%、1～10%で 98%；*P*＜0.001）。

*二次治療の TKI 療法による分子遺伝学的奏効の予後的意義*

イマチニブ治療が不成功となった後も慢性期を維持する患者では、TKI による二次治療の開始から 3 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効も OS および EFS の予測因子となることが報告されている[44,157,158]。イマチニブ治療が不成功となった後にダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた患者 119 例を対象とした Milojkovic らの解析では、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦10%であった患者で、*BCR-ABL1*（IS）＞10%の患者と比較して、OS 割合（91.3% vs 72.1%、*P*＝0.02）と EFS 割合（49.3% vs 13.0%、*P*＜0.001）が有意に良好であった[157]。また Branford らも、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者では、ニロチニブによる二次治療で 3 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効が EFS の予測因子であったことを報告した[158]。ニロチニブによる二次治療の開始から 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦1%の患者と *BCR-ABL1*（IS）＞10%の患者では、24 ヵ月時点での EFS 割合の推定値がそれぞれ 82%と 48%であった。ダサチニブの至適用量の同定を目的とした試験の探索的解析でも、イマチニブに抵抗性または不耐容の患者では、ダサチニブ 100mg の投与開始から 1 または 3 ヵ月時点での *BCR-ABL1*≦10%の達成が 5 年 PFS 割合の改善につながることが示されている[44]。イマチニブ治療の不成功となった後にダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた CP-CML 患者 112 例を対象とする最近の解析にて、Kim らは、TKI による二次治療では 6 ヵ月時点での *BCR-ABL1* の測定値よりも 3 ヵ月時点での測定値の方がより良好に長期生存を予測できると報告した[159]。イマチニブに抵抗性または不耐容となった後にニロチニブ治療を受けた患者では、3 および 6 ヵ月時点での *BCR-ABL1* の測定値の低さが、48 ヵ月時点での PFS および OS 割合の高さと相関していた[78]。4 年 PFS および OS 割合は、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦1%の患者でそれぞれ 85%と 95%であったのに対し、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＞10%の患者では、それぞれ 42%と 71%であった。

***BCR-ABL1 値の上昇***

*BCR-ABL1* の測定値の上昇には、*BCR-ABL*1 遺伝子変異の検出や細胞遺伝学的再発の頻度増大との関連がいくつかの研究で示唆されている[160-164]。Branford らの報告によると、*BCR-ABL1* の測定値が非常に低い水準まで低下した患者では、その後に *BCR-ABL1* 値に 2 倍を超える増加がみられた患者の方が *BCR-ABL1* 値が安定または減少を続ける患者と比べて、*BCR-ABL1* 遺伝子変異の発現頻度が高かった[160]。対照的に Wang の報告では、*BCR-ABL1* の 2 倍以上の増加が 1 回のみ認められるよりも、連続した増加の方がより信頼性が高い[161]。イマチニブ治療を受けた CP-CML 患者 258 例を対象とした Kantarjian らの解析では、*BCR-ABL1* の測定値に 0.5 log 以上の上昇が 2 回以上認められた CCyR の患者 116 例が検討された[162]。116 例中 11 例（9%）で CML の進行がみられた。1 log を超える *BCR-ABL1* の増加を認めて MMR 喪失とな

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

った患者と MMR に達することなく 1 log の *BCR-ABL1* の増加を認めた患者が、最もリスクが高い患者であった。

遺伝子変異解析を実施すべき *BCR-ABL1* の正確な増加量は、各検査室での定量 RT-PCR 法の性能特性に異存する [164]。2～3 倍の範囲を支持している検査室もある [149,163,164] 一方で、より慎重なアプローチ（0.5～1 log）を採用している施設 [162] もある。明らかに、絶対値で見た変化量は MMR の水準に依存するため、ある程度の常識を優先しなければならない。例えば、CMR と比較する場合、*BCR-ABL1* が少しでも検出されれば、*BCR-ABL1* 値の無限の上昇と同じであるが、CMR からかろうじて検出可能な状態への変化は、MMR レベルで推移していた症例での 5 倍の増加とは明らかに事情が異なる。

現時点では、定量 RT-PCR 法で検出される *BCR-ABL1* の測定値上昇に基づいて治療法を変更する際の指針となる具体的なガイドラインは存在しない。*BCR-ABL1* の測定値上昇のみに基づく治療法の変更は、臨床試験の枠内でのみ導入すべきである。本ガイドラインでは、1 log の *BCR-ABL1* の増加を認めて MMR 喪失となった患者に対し、遺伝子変異解析を推奨している（表 2）。

***Suboptimal response***

ELN ガイドライン（2009 年版）で最初に導入されたイマチニブ治療における suboptimal response は、3 ヵ月時点で細胞遺伝学的奏効が認められず、6 ヵ月時点で PCyR 未満、12 ヵ月時点で PCyR、かつ 18 ヵ月時点で MMR 未満の場合と定義された [165]。

イマチニブ治療における suboptimal response は、多数の因子によってもたらされるが、そうした因子としては、イマチニブ治療に対するコンプライアンス不良、薬物代謝の個人差、薬物輸送体の異常発現、本疾患の本質的な生物学的特性の相違（イマチニブへの感受性が特に高いクローン間でのクローン競合につながりうる）、抵抗性の患者などが挙げられる [113]。Suboptimal response の予後因子としての意義は、評価時点によっても異なる可能性がある。すなわち、6 および 12 ヵ月時点で suboptimal response となった患者の転帰は、治療不成功の規準を満たす患者の転帰により類似しており、18 ヵ月時点で suboptimal response となった患者の転帰は、至適奏効（optimal response）を達成した患者の転帰により類似している [149]。しかしながら、12 ヵ月時点で suboptimal response となった患者の転帰はむしろ至適奏効例の転帰に近く、transformation-free survival は同程度であるが、EFS は不良であるとの考えを示唆している研究者もいる [166]。初期の少数の報告では、イマチニブ 400mg の治療で suboptimal response となった患者では、耐容可能な範囲でイマチニブを 800mg まで段階的に増量するか [166-169]、ダサチニブ [43,170] またはニロチニブ [169,171-173] に切り替えるのが有効であると示唆されている。

しかしながら、上記の suboptimal response の定義は、一次治療から第 2 世代 TKI の投与を受ける初発 CML 患者には適用できない。この患者群については、3 ヵ月時点での CCyR および PCyR をそれぞれ至適奏効および suboptimal response とみなすことを、最近 Jabbour らが提案している [130]。最近更新された ELN ガイドライン（2013 年版）では、suboptimal response が「warning（要注意）」に指定されている。この warning とは、治療が不成功となった場合に迅速に治療法の変更を行えるように、本疾患の特徴と治療に対する反応について、より頻繁なモニタリングの実施が必要であることを意味している [174]。

**TKI に対する耐性**

***一次耐性***

TKI 療法に対する一次的な血液学的抵抗性（治療開始から 3～6 ヵ月以内に血液学的奏効に達しなかった場合）は、初発 Ph 陽性 CP-CML 患者では非常にまれであるが、イマチニブに対する一次的な細胞遺伝学的抵抗性（6 ヵ月時点で何らかの細胞遺伝学的奏効、12 ヵ月時点で MCyR、18 ヵ月時点で CCyR のいずれかに達しなかった場合）は、15～25%の患者で認められる。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

*血漿蛋白結合率*

イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブでは、いずれもアルブミンや α1 酸性糖蛋白（AGP）といった血漿蛋白に対する結合率が 90%を超える [175]。利用可能なデータによると、イマチニブの血漿中濃度が不十分であることが一次耐性の原因の 1 つである可能性が示唆される [176-178]。AGP へのイマチニブの過剰な結合がイマチニブの治療効果を減弱することが報告されている [176]。また Picard らも、12 ヵ月時点で CCyR と MMR を達成した患者では、イマチニブのトラフ血漿中濃度が有意に高くなることを確認した [178]。IRIS 試験のサブ解析では、治療開始から 1 ヵ月時点でのイマチニブの血漿中濃度が長期的な臨床効果の有意な予後因子であることが実証された [177]。しかしながら、異なる投与スケジュールで治療を受けている患者では、イマチニブの血漿中濃度と治療効果との間に相関性は認められないことを示唆している研究者もいる [179,180]。

イマチニブの血漿中濃度をモニタリングすることの臨床的な価値は、いまだ確立されていない。血漿イマチニブ濃度のモニタリングは、患者のアドヒアランスを判断するのに有用となりうる。しかし現時点では、血漿イマチニブ濃度に基づく治療法の変更が治療成績に影響を及ぼすことを裏付けたデータは得られていない。したがって当委員会は、ルーチンな血漿イマチニブ濃度の検査は推奨していない。

*TKI の細胞内濃度*

多剤耐性をもたらす ATP 結合カセット（ABC）輸送体（MDR1 または ABCB1 と ABCG2）やヒト有機カチオン輸送体 1（hOCT1）などの輸送体の異常発現も、TKI の細胞内濃度を変化させることによって、耐性の獲得に寄与している [175]。イマチニブ、ダサチニブおよびニロチニブは、ABCB1 および ABCG2 の基質であることが確認されている [181]。多剤耐性遺伝子（*MDR1*）の過剰発現は、イマチニブの細胞内濃度の低下をもたらすことで、イマチニブ耐性の獲得につながる可能性が指摘されている [182]。最近の報告でも、ABCB1 および ABCG2 がダサチニブおよびニロチニブに対する耐性獲得をもたらす可能性が示唆されている [183,184]。これらの予備的結果を確認するため、更なる臨床研究が必要である。

治療前の hOCT1 濃度は、イマチニブに対する反応の最も強力な予測因子であると報告されている [185]。イマチニブ治療で suboptimal response となる患者の大半では hOCT1 活性が低いことが、White らによって最近報告された [186]。TIDEL 試験の被験者を対象とした最新の解析では、hOCT1 活性が高かった患者の方が、hOCT1 活性が低かった患者よりも 60 ヵ月時点の MMR 割合が高かった（それぞれ 89% vs 55%）。さらに hOCT1 活性の低さには、OS（87% vs 96%）および EFS（48% vs 74%）割合の高さ、ならびにキナーゼドメインの変異率の高さ（21% vs 4%）との間にも有意な関連が認められた [187]。これらの差は、イマチニブの平均用量が 600mg/日未満の患者で特に有意であった。さらに同様の知見が、TOPS 試験のサブセット解析でも報告されている [188]。イマチニブ 400mg・1 日 1 回の治療を受けていた患者の 24 ヵ月時点での MMR 割合は、hOCT1 活性が高かった患者の方が、hOCT1 活性が低かった患者より有意に高かったが（それぞれ 100%と 57%；$P<0.001$）、イマチニブ 800mg の投与を受けている患者では、同様の有意差は認められなかった。対応する MMR 割合は、それぞれ 95%と 68%であった（$P=0.073$）。一方で、ダサチニブまたはニロチニブの細胞内取込みは hOCT1 の発現量とは無関係とみられることから、hOCT1 の発現量が低い患者では、ダサチニブやニロチニブを使用した方がより良好な転帰が得られる可能性がある [189-192]。

***二次耐性***

最も一般的な二次耐性の機序は、*BCR-ABL1* の再活性化である [175]。その原因としては、*BCR-ABL1* 遺伝子の ABL1 チロシンキナーゼドメインの変異（融合蛋白の立体構造に変化が生じてチロシンキナーゼのイマチニブ結合部位に影響が及ぶ）によるものが最も多く、頻度は低くなるが *BCR-ABL1* 遺伝子の増幅または発現亢進が原因となる場合もあ

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

る[193-195]。START-C 試験では、イマチニブに抵抗性を示した CP-CML 患者の 46%に *BCR-ABL1* 遺伝子の変異が認められず、これによりイマチニブに対する耐性が複数の因子による現象であることが確認された。この他に *BCR-ABL1* と独立した機序としては、SRC ファミリーキナーゼの活性化と、Ph 陽性細胞の付加的染色体異常を特徴とする細胞遺伝学的なクローン進化が挙げられる[175,194]。

*ABL1 キナーゼドメインの変異*

TKI 療法に対する抵抗性の機序のうち最も頻度の高いものとして、ABL1 キナーゼドメインの点突然変異が明らかになってきている。慢性期患者 319 例を対象とした Khorashad らの大規模試験では、キナーゼドメインの変異は、何の変異もない患者と比較したとき、CCyR 喪失および進行リスク（それぞれ 3.8 倍および 3.7 倍）に対する唯一の独立した予測因子であったことが示された[196]。P ループに変異を有する患者では、進行リスクが特に高かった。他の研究でも、イマチニブ治療を受けている患者では、ATP リン酸結合ループ（P ループ）に変異があると予後不良であり、進行リスクが高いことが報告された[197-200]。しかしながら、Jabbour らの研究では、これらの知見を確認することができなかった[201]。START 試験では、イマチニブに抵抗性の AP-CML または BP-CML 患者において、ダサチニブによる血液学的および細胞遺伝学的大奏効割合（MCyR）は、P ループの変異やその他の変異の有無に関係なく同程度であった[48,50]。Branford らは、移行期には P ループの変異の検出が増加したものの、遺伝子変異の発生頻度の差は、移行期と慢性期後期との間よりも慢性期初期と移行期との間でより有意であったと報告した[197]。

ABL1 キナーゼドメインに発生する変異の中でも、T315I 変異はイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブに対して最も強い抵抗性をもたらす。T315I 変異と増悪および生存期間短縮との関連性を示唆した報告もある[202,203]。Jabbour らの報告によると、T315I 変異を有する患者の生存期間は病期に依存し、慢性期の患者の多くは緩徐な経過をたどる[202]。慢性期の患者における 2 年生存割合は 87%であった。移行期および急性転化期の患者における生存割合は、T315I 変異の有無にかかわらず、同様に不良であった。これまでに得られた臨床的なエビデンスから、T315I に加えて、F317 および V299 変異はダサチニブに対する抵抗性を示し、Y253H、E255 および F359 変異はニロチニブに対する抵抗性を示すことが判明している[204-206]。イマチニブに抵抗性を示す *BCR-ABL1* 遺伝子の変異を有する患者では、ニロチニブ（Y253H、E255K/V および F359V/C）、ダサチニブ（F317L および V299L）またはその両方（T315I）に対して感受性が低い臨床的に重要な変異が 43%の患者に認められ、そのうち T315I 変異を有する患者は 14%であった[204]。CP-CML 患者 1,043 例を対象として、イマチニブ治療が不成功となった後のダサチニブによる臨床効果を、既存の *BCR-ABL1* 遺伝子変異の有無に従って検討した最大規模の解析の結果が、最近 Muller らから報告された[207]。ベースライン時に T315I および F317L 変異が認められた患者では、反応が比較的不良となる傾向がみられた。T315I 変異を有する患者では、少数例で奏効（CHR および MCyR）がみられたが、CCyR が得られた患者はいなかった。F317L 変異を有する患者では、CHR 割合（93%）が高かったが、MCyR および CCyR（それぞれ 14%と 7%）割合は低く、一方でイマチニブに対する抵抗性が強い E255K/V（38%）や L248V（40%）などの変異を有する患者では、CCyR 割合が良好であった。他の試験でも、ベースライン時に F317 変異が認められた患者で同様の結果が報告されている[208,209]。そのうちの 1 つでは、F315 および/または F317 変異の存在とダサチニブに対する抵抗性との間に関連が認められた[209]。また別の試験では、F317L 変異を有する患者における生存割合は、他の変異を有する患者と同程度であり、その転帰は CML の病期に依存した。この変異は他の TKI には感受性を示した[208]。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

Hughes らは、イマチニブに抵抗性の CP-CML 患者を対象として、ベースライン時の *BCR-ABL1* 遺伝子変異の頻度とそのニロチニブ治療に対する影響について評価した [210]。Y253H、E255V/K および F359V/C 変異を有する患者では、MCyR 割合が低く（それぞれ 13%、43%、9%）、治療開始後 12 ヵ月時点で CCyR を達成した患者はいなかった。E255K/V、F359C/V、Y253H および T315I 変異が、増悪との関連性が最も強い変異であった。これらの所見と一致して、Soverini らが報告したニロチニブの試験では、F359V、Y253H および E255K/V 変異に再発との関連性が認められた [211]。

TKI 療法に抵抗性または不耐容となった CP-CML、AP-CML および BP-CML 患者においてボスチニブの有効性を評価した第 I/II 相試験では、*BCR-ABL1* 遺伝子の変異を有する患者でボスチニブの効果が認められた [88]。ベースライン時に最も多く認められた変異は、T315I、F359C/I/S/V、F317L、G250E、Y253F/H および M351T であった。治療開始後の出現頻度が高かった変異は T315I および V299L で、どちらもボスチニブに対して抵抗性を示す。ベースライン時に変異を有していた患者のうち、ダサチニブ（F317L）およびニロチニブ（Y253H、E255K/V および F359C/I/V）に抵抗性を示す変異を有していた患者に CHR および MCyR が観察された [88]。

PACE 試験では、T315I に加えて、ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性を示す *BCR-ABL1* 遺伝子の他の変異（F317L、E255K/V、Y253H、F359V、G250E など）に対しても、ponatinib は有効であった [212]。CP-CML 患者における MMR 割合は、F317L、E255K、F359V、G250E 変異を有する患者で、それぞれ 41%、50%、31%、38%であった [212]。

TKI による一次または二次治療で初期の反応が不十分な患者では、その後の TKI 療法を選択する上で遺伝子変異解析が有用となる [205,206]。さらに、綿密なモニタリングが必要な患者集団（これらの患者は進行リスクが高いため）や同種 HSCT に適格となる患者集団を同定する上でも、遺伝子変異解析が有用となるであろう。

*クローン進化*

クローン進化（clonal evolution）とは、Ph 染色体の他に付加的染色体異常（ACA）が認められることと定義され、AP-CML の特徴と考えられている [213]。インターフェロン治療中（イマチニブの使用前）に細胞遺伝学的なクローン進化が認められた患者を対象とした解析で、MD Anderson Cancer Center の Majlis らは、クローン進化の予後因子としての意義は普遍的なものではないが、特定の染色体異常および移行期の他の特徴の存在と関係していると結論した [214]。この研究では、17 番染色体異常の存在、異常な分裂中期細胞の増加（36%以上）、その他の移行期の特徴が最も予後不良の因子として同定された。

イマチニブ治療を受けた移行期の患者では、クローン進化が奏効割合の低下と治療不成功までの期間の短縮につながった。しかしながら、一部の患者集団においては、クローン進化を移行期の唯一の規準とみなした場合、クローン進化と良好な予後との関連が認められた [215]。観察期間中央値 12 ヵ月の時点で、MCyR および CCyR 割合は、それぞれ 73%（15 例中 11 例）と 60%（15 例中 9 例）であった。その後の O'Dwyer らの研究では、インターフェロン治療が不成功となった後にイマチニブ治療を受けた患者 141 例において、クローン進化、血小板数高値ならびに 6 ヵ月時点での MCyR 未到達が血液学的再発に関する予後不良因子として同定された [216]。慢性期または移行期の患者 498 例を対象とした大規模試験では、細胞遺伝学的なクローン進化は、イマチニブによる MCyR または CCyR の達成に関する重要な因子ではなかったが、CP-CML および AP-CML のどちらにおいても、生存に関する独立した予後不良因子であった [217]。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

ドイツの CML IV 試験では、初診時に 8 トリソミー、第二の Ph 染色体、17q 同腕染色体などの細胞遺伝学的異常を有していた患者は、t（9;22）を有する患者よりも細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間が長く、PFS および OS が短かった（major-route ACA）[218]。観察期間中央値 5 年の時点で、t（9;22）を有する患者の PFS および OS 割合はそれぞれ 90%と 92%であったが、major-route ACA を有する患者では、それぞれ 50%と 53%であった。

イマチニブ治療が不成功となり第 2 世代 TKI による治療を受けた CP-CML 患者では、慢性期にクローン進化が認められた患者とクローン進化が認められない患者との間で、血液学的および細胞遺伝学的奏効割合ならびに OS および EFS 割合の差は認められなかった[219]。しかしながら、移行期の他の特徴を伴って発生した場合には、クローン進化は有意な悪影響をもたらした。8 トリソミー、17 番染色体異常、複雑型の異常などの細胞遺伝学的異常を有する患者の転帰は、異常な分裂中期細胞の数とは無関係に、最も不良であった。

イマチニブ治療を受けている患者の一部では、Ph 陰性細胞にもクローン性の細胞遺伝学的異常が報告されている[220-223]。これらの染色体異常の意義は不明であるが、最も多くみられる異常には、骨髄異形成症候群（MDS）患者で高頻度に認められる 8 トリソミーも含まれている。これらの異常を有する患者における MDS または急性骨髄性白血病（AML）の報告はまれであるが、通常は前治療の化学療法に加えてインターフェロン治療を受けた患者で認められる。これらの異常の一部は、分裂中期細胞の一部のみで長期間残存する場合もあるが、CCyR に達した患者では、一過性で認められたり、治療の継続により消失したりすることもある。最近の報告で Deininger らは、Ph 陰性細胞に細胞遺伝学的なクローン進化がみられる CML 患者では、全体的に予後良好であり、その予後はイマチニブ治療に対する反応に依存すると結論した[224]。イマチニブ治療を受けた初発 CP-CML 患者において、Ph 陰性細胞の染色体異常が 9%の患者に認められた[225]。Y 染色体の欠失が最も多かった。この状況における Y 染色体の欠失の意義は不明である。この現象は高齢男性に多く発生すると報告されている。

**TKI 抵抗性の管理**

一部の一次耐性については、イマチニブを最大 800mg・1 日 1 回まで段階的に増量することで克服できることが示されているが、奏効持続期間は明らかに短縮する[226-230]。Jabbour らは、CP-CML 患者 84 例を対象として、血液学的または細胞遺伝学的に治療不成功と判定された後にイマチニブを段階的に増量した場合の長期の有効性を評価した[229]。観察期間中央値 61 ヵ月の時点で、2 年および 3 年時 EFS および OS 割合の推定値は、それぞれ 57%および 47%と 84%および 76%であった。奏効の持続性も認められ、MCyR が得られた患者の 88%は 2 年以降も奏効を持続していた。標準量のイマチニブで細胞遺伝学的奏効に達した後に細胞遺伝学的再発を来した患者では、用量の段階的増量が特に有効であった。この患者群では、CCyR および MCyR 割合がそれぞれ 73%と 87%であったのに対し、細胞遺伝学的に治療不成功であった患者群全体では、それぞれ 52%と 60%であった。IRIS 試験に参加した初発 CP-CML 患者 106 例を対象とした後方視的解析では、イマチニブ 400mg・1 日 1 回の投与を開始した後に 600mg または 800mg・1 日 1 回まで段階的に増量したところ、増量から 3 年時点での移行期または急性転化期への FFP 割合と OS 割合は、それぞれ 89%と 84%であった[230]。これらの結果から、イマチニブの段階的増量は、血液学的に治療不成功と判定された患者および標準量のイマチニブで細胞遺伝学的奏効が得られなかった患者には有益ではない可能性が高いと考えられる。イマチニブの段階的増量は、イマチニブ 400mg・1 日 1 回で細胞遺伝学的再発または細胞遺伝学的に suboptimal response となった患者に有益であると考えられる（「*Suboptimal response*」を参照）。

ダサチニブ、ニロチニブおよびボスチニブは、イマチニブに対して抵抗性を示す BCR-ABL1 キナーゼドメインの多数の変異（T315I は除

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

く）に対して有効であり、標準量のイマチニブに抵抗性の CP-CML 患者にとって有効な治療選択肢である [40,43,77,87]。START-R 試験の結果から、ダサチニブは高用量のイマチニブに抵抗性を示した CP-CML 患者にも有効であることが実証された [47]。ボスチニブについては、ダサチニブ（F317L）およびニロチニブ（Y253H および F359C/I/V）に対して抵抗性を示す *BCR-ABL1* 遺伝子変異を有する患者において、高い効果が認められている [88]。Ponatinib には、E255K/V、F317L、F359V、G250E、M351T、T315I および Y253H 変異を有する患者における効果が実証されている [212,231]。

Omacetaxine（ホモハリントニン、イヌガヤアルカロイドの一種）は、T315I 変異を有する細胞を含む CML 細胞株での活性が実証された蛋白合成阻害薬である [232]。2 つの第 II 相試験において、CP-CML または AP-CML 患者における omacetaxine の安全性および有効性が評価された（TKI 治療が不成功となった T315I 変異を有する患者を対象とした CML 202 試験と 2 剤以上の TKI による治療が不成功となった患者を対象とした CML 203 試験）。

CML203 試験に登録された CP-CML 患者 46 例のサブセット解析では、67%の患者で血液学的奏効が達成または維持され、奏効持続期間の中央値は 7.0 ヵ月で、MCyR および CCyR 割合は、それぞれ 22%と 4%であった。PFS および OS の中央値は、それぞれ 7.0 ヵ月と 30 ヵ月であった [233]。TKI 療法が不成功となった T315I 変異を有する患者の治療にも omacetaxine は有効であった。CML 202 試験に登録され評価可能であった CP-CML 患者 62 例では、CHR、MCyR および CCyR 割合がそれぞれ 77%、23%、16%であった [234]。MMR 割合は 17%であり、61%の患者で T315I クローンが検出限界未満まで減少した。CHR および MCyR の持続期間の中央値は、それぞれ 9 ヵ月と 7 ヵ月であった。観察期間中央値 19 ヵ月の時点で、PFS の中央値は 7.7 ヵ月で、OS の中央値は未達であった。CP-CML 患者における omacetaxine の毒性プロファイルは許容可能な範囲であった。上記 2 つの第 II 相試験（CML 202 および CML 203）に登録された CP-CML 患者 82 例を対象とした併合解析では、最も多くみられた grade 3/4 の有害事象は、血小板減少（67%）、好中球減少（47%）および貧血（37%）であった [235]。

2 つの第 II 相試験（CML 202 および CML 203）に登録された AP-CML 患者 41 例を対象とした併合解析の結果から、複数の TKI 治療が不成功となった AP-CML 患者のほか、T315I 変異を有する AP-CML 患者にとっても、omacetaxine が実施可能な治療選択肢であることが実証された [236]。MaHR および細胞遺伝学的小奏効は、それぞれ 27%および 15%の患者で達成または維持された。奏効持続期間の中央値は、それぞれ 9.0 ヵ月と 3 ヵ月であった。ベースライン時に何らかの *BCR-ABL1* 遺伝子変異、複数の変異、T315I 変異が認められた患者における MaHR 割合は、それぞれ 32%、40%、50%であった。FFS および OS の中央値は、それぞれ 4.7 ヵ月と 16.0 ヵ月であった。MaHR を達成した患者では、MaHR 未到達の患者よりも FFS（9.0 vs 3.5 ヵ月）および OS（24.6 vs 8.9 ヵ月）期間の中央値が長かった。最も多くみられた grade 3/4 の血液有害事象は、血小板減少（51%）、貧血（37%）および好中球減少（22%）であった。一方、TKI 療法が不成功となった多くの治療歴を有する BP-CML 患者では omacetaxine の有効性は限定的であることが実証された [237]。

Omacetaxine は、他の治療法に不耐容となったか 2 剤以上の TKI による前治療で奏効が得られなかった CP-CML または AP-CML 患者の治療を適応として、2012 年 10 月に FDA により承認された。

**TKI 療法による治療効果のモニタリングに関する推奨**

TKI 療法による細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効をモニタリングするため、それぞれ骨髄細胞遺伝学的検査と標準化ベースライン値から最低でも 4.5 log の減少を検出できる感度の IS による定量 RT-PCR 検査が推奨される（表 2）。本ガイドラインでは、*BCR-ABL1* の測定に望ましい方法は定量 RT-PCR 法（IS）であることを強調している。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

当委員会のメンバーは、目標はすべての施設で分子遺伝学的モニタリングに定量 RT-PCR 法（IS）が採用されるようにすることが目標であるとの認識で一致している。定量 RT-PCR 法（IS）が利用できない場合は、分子遺伝学的奏効をモニタリングする方法として、施設独自に設定した標準化ベースライン値からの対数減少値を使用することも許容可能である。骨髄抑制が長期にわたり、治療中に持続性の血球減少または原因不明の血算値低下がみられたために CHR でない可能性のある患者では、TKI 療法による治療効果を確認し、Ph 以外のクローン性変化と骨髄異形成の所見を検索するために、骨髄細胞遺伝学的検査が有用となる可能性がある。

細胞遺伝学的検査と併せて、*BCR-ABL1* 値のモニタリングをルーチンに行うことで、CML 患者における長期的な疾患制御に関して重要な情報を得ることができる [144]。3、6、12、18 ヵ月時点の奏効マイルストーン（3 および 6 ヵ月時点では *BCR-ABL1*［IS］≦10%、12 および 18 ヵ月時点では CCyR）を達成した患者を含めて、薬物療法を受けているすべての患者に対して、定量 RT-PCR 法（IS）による 3 ヵ月毎のモニタリングが推奨される。CCyR に到達してからは、最初の 3 年間は 3 ヵ月毎に、その後は 3〜6 ヵ月毎に分子遺伝学的なモニタリングを実施することが推奨される。

CCyR のモニタリングに interphase FISH が使用可能であるとの報告もある [238,239]。しかし当委員会は、TKI 療法による治療効果をモニタリングするには、FISH 検査では不十分であると考えている。そのため、奏効のモニタリングには FISH 法は推奨されない。

**モニタリング（follow-up therapy）**

TKI 療法の開始後 3、6、12、18 ヵ月時点での初期の反応が不十分な患者には、遺伝子変異解析と TKI 療法に対するコンプライアンスの評価が推奨される（表 2）。

イマチニブによる一次治療に抵抗性となった患者には、二次治療としてダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブのいずれかによる治療を施行すべきである。ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療に抵抗性となった患者の二次治療では、他の TKI（イマチニブ以外）による治療が考えられる。その後の TKI 療法の選択では、遺伝子変異解析が有用となりうる。遺伝子変異解析に基づく他の TKI 療法の選択については、本ガイドラインの「*TKI に対する細胞遺伝学的または血液学的抵抗性のマネジメント*」を参照のこと。望ましい二次治療として特定の TKI を推奨するには、現時点ではデータが不十分であると当委員会は考えている。3、6、12、18 ヵ月時点での治療効果に基づくモニタリングに関する推奨については、表 3 に概要を示している。

TKI による二次治療での細胞遺伝学的奏効の達成を予測する因子として、診断時の Sokal スコアが低リスク、イマチニブ治療での最良の細胞遺伝学的奏効、イマチニブ治療中の任意の時点で好中球減少が発生して増殖因子製剤による支持療法にもかかわらず減量を要したこと、ならびにイマチニブ治療が不成功の時点から二次治療開始までの期間は、TKI による二次治療における細胞遺伝学的奏効達成の予測因子に同定されている [132]。最近、TKI による二次治療の成績に関する独立した予後不良因子として、イマチニブ治療による細胞遺伝学的奏効の欠如と performance status 不良が Jabbour らにより同定された [240]。入手可能なデータに基づくと、ダサチニブまたはニロチニブ治療を受けて 3、6、12 ヵ月時点で細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効が得られなかった患者では、代替療法を考慮するか、適切なドナーが得られる場合は同種 HSCT を考慮すべきである。

2 剤の TKI による治療が不成功となった場合にも、患者によっては他の TKI で奏効が得られることがあるが、散発的にみられる慢性期の患者を除いて、奏効の持続性は認められない [241]。このような患者群では、治験段階の治療法か同種 HSCT を考慮すべきである。2 剤以上の TKI

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

に抵抗性および/または不耐容となった患者では、omacetaxine が選択肢の一つとなる。

***3 ヵ月時点の評価***

3 ヵ月時点の初期に得られた分子遺伝学的奏効の予後的意義を実証した最近のデータに基づき、当委員会は、3 ヵ月時点の奏効マイルストーンに *BCR-ABL1*（IS）≦10%を追加した。定量 RT-PCR 法（IS）が利用できない場合については、本ガイドラインでは染色体検査（細胞遺伝学的検査）での PCyR を 3 ヵ月時点の奏効マイルストーンとしている。ドイツの CML IV 試験では、イマチニブ治療により 3 ヵ月時点での PCyR と 6 ヵ月時点での CCyR が得られないことが OS 割合の低下と相関していた [128]。

本 NCCN ガイドラインでは、*BCR-ABL1*（IS）≦10%の患者には TKI 療法（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ）を同用量で継続するとともに、3 ヵ月毎に *BCR-ABL1* 値の評価を行うことを推奨している。*BCR-ABL1*（IS）＞10%となった患者の二次治療の選択肢は、一次治療で使用した TKI に応じて異なる。

*イマチニブによる一次治療後に BCR-ABL1＞10%となった患者のマネジメント*

CML IV 試験グループは、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞10%となった患者を、その予後に基づいて高リスク群と同定し、この患者群に対して TKI 療法の切換えを推奨している [128]。TIDEL-II 試験では、イマチニブ治療の開始から 3 および 6 ヵ月時点で分子遺伝学的奏効のマイルストーン（*BCR-ABL1*（IS）≦10%を得ること）に達しなかった患者において、ニロチニブへの早期切替えと MMR および無急性転化生存（transformation-free survival）割合の向上に関連が認められた [173]。イマチニブの開始から 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）＞10%となり、そのままニロチニブに切り替えた患者のコホートでは、ニロチニブへの切替え前にイマチニブを段階的に増量した患者のコホートよりも、12 ヵ月時点での MMR および CMR 割合が高かった（ただし、24 ヵ月時点では差はみられなかった）。二次治療としてダサチニブおよびニロチニブを評価した臨床試験で得られた長期データから、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者では、持続的な細胞遺伝学的奏効が得られ、無急性転化生存割合が高くなることが報告されている [43,44,78]。

当委員会のコンセンサスは、イマチニブによる初回治療後に *BCR-ABL1*（IS）＞10%となった患者に対しては、他の TKI（ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブ）への治療変更を推奨するというものである [128,173]。新規の TKI に伴う重篤な副作用（例えば、ダサチニブによる肺動脈性肺高血圧症 [61]、ニロチニブによる PAOD[83]、ponatinib による心血管系の副作用 [242]）を考慮して、本ガイドラインでは、他の TKI の適応がない患者に対する選択肢としてイマチニブの段階的増量を含めている。初期の反応が不十分な患者では、治療法を変更する前に患者のコンプライアンスと薬物相互作用について評価することが推奨される。

*ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療後に BCR-ABL1＞10%となった患者の管理*

DASISION および ENESTnd 試験で行われた初期のランドマーク解析によると、ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療を受けて 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*（IS）≦10%とならなかった患者には、他の TKI による早期介入戦略を考慮してもよいことが示唆された [154,155]。DASISION および ENESTnd 試験では、ダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた患者の 9～16%で 3 ヵ月時点の奏効マイルストーン（*BCR-ABL1*≦10%）が得られなかった。

長期の PFS および OS 割合は、ダサチニブおよびニロチニブによる初回治療において 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%となった患者が 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＞10%であった患者より有意に良好であったが、2 群間（*BCR-ABL1*≦10% vs *BCR-ABL1*＞10%）にみられた OS 割合の差は、はるかに小さなものであった。DASISION 試験では、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%の患者と *BCR-ABL1*＞10%の患者における 3 年

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

OS 割合は、それぞれ 95.9%と 85.9%であった（*P*＝0.0348）[155]。ENESTnd 試験では、ニロチニブ 300mg・1 日 2 回による治療を受けた患者での対応する 4 年 OS 割合は、それぞれ 97%と 87%であった（*P*＝0.0116）[154]。2 群間（*BCR-ABL1*≦10% vs *BCR-ABL1*＞10%）にみられた長期 OS 割合の差は、両試験ともにイマチニブ群の方が大きかった（ENESTnd 試験で 99% vs 84%、*P*≦0.0001；DASISION 試験で 96.0% vs 88.0%、*P*＝0.0036）[154,155]。

ダサチニブまたはニロチニブによる一次治療の開始から 3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*≦10%が得られなかった患者では、増悪リスクが高いと考えられるため、代替の治療選択肢か臨床試験への登録を考慮すべきであると当委員会では認識している。しかしながら、早期介入の戦略を支持する明確なエビデンスはなく、この患者群に対して明確な治療選択肢を推奨するには、委員会メンバー間で統一したコンセンサスが得られなかった。3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＞10%となった患者に対しては、増悪を回避するために他の TKI への切替えが妥当という意見に同意する委員会メンバーもいたが、3 ヵ月時点で 1 回だけ測定した *BCR-ABL1* 値に基づいて治療法を変更することには賛成できないとの意見もあった。

したがって、本ガイドラインでは、ダサチニブまたはニロチニブによる初回治療後に *BCR-ABL1*（IS）＞10%となった患者に対する二次治療の選択肢として、臨床試験、ダサチニブまたはニロチニブの同用量での継続、ならびに他の TKI への切替え（コンプライアンスおよび薬物相互作用の評価後）を設けている。

***6 ヵ月時点の評価***

最近、TKI による一次治療の開始から 6 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効によって、予後不良の患者を精度よく識別できることを Nazha らが報告した[243]。TKI（イマチニブ、ダサチニブ、またはニロチニブ）による一次治療を受けた CP-CML 患者 489 例を対象とした解析では、3 ヵ月時点で奏効（MCyR または *BCR-ABL1*［IS］＜10%）が得られなかった患者の 5 年 OS 割合が 88%であった。6 ヵ月時点で奏効（MCyR または *BCR-ABL1*［IS］＜10%）が得られた患者では、対応する OS 割合が 100%であったのに対し、依然として奏効が得られていなかった患者では 79%であった。二次治療としてダサチニブまたはニロチニブを評価した複数の臨床試験から得られたデータによると、TKI による二次治療の開始から 3 ヵ月時点での分子遺伝学的奏効の達成が長期予後の予測因子となる可能性が示唆される[44,157,158]。したがって、3 ヵ月時点で別の TKI に切り替えた患者に対しては、6 ヵ月時点で奏効の評価を行うことで、時宜を得た介入が可能になると考えられる。

6 ヵ月時点での至適な奏効マイルストーンとしては、*BCR-ABL1*≦1%という条件を提唱している研究者もいる[128,152,155]。しかしながら、この値を推奨するには、成熟したデータが十分に得られていないと当委員会では考えている。Kim らによる最近の報告でも、TKI による二次治療の開始から 3 ヵ月時点でのカットオフについては、*BCR-ABL1*（IS）＜10%とする方が *BCR-ABL1*（IS）＜1%の場合より良好な層別化が可能になると結論されており、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＜10%の患者における PFS（98.7% vs 73.2；*P*＝0.001）および OS（100% vs 90.7%；*P*＜0.001）割合は、*BCR-ABL1*＞10%の患者よりも有意に高かった[159]。

本ガイドラインでは、3 ヵ月時点で *BCR-ABL1*＞10%となった患者には 6 ヵ月時点で定量 RT-PCR 法（IS）による評価を行うことを推奨しており、これは、すべての患者を対象とした年 4 回の評価とも整合している。当委員会は、同様に 6 ヵ月時点の奏効マイルストーンとして、*BCR-ABL1*（IS）≦10%、あるいは定量 RT-PCR 法（IS）が利用できない場合は、骨髄細胞遺伝学的検査での PCyR を設定している。本 NCCN ガイドラインでは、*BCR-ABL1*（IS）≦10%となった患者には、TKI による治療を同用量で継続するとともに、3 ヵ月毎に *BCR-ABL1* 値の評価を行うことを推奨している。また、*BCR-ABL1*（IS）＞10%となった患者に対する二次治療選択肢としては、臨床試験と他の TKI

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

への切替え（コンプライアンスおよび薬物相互作用の評価後）も設定している。

***12 ヵ月および18 ヵ月時点の評価***

12 および 18 ヵ月時点での至適な奏効マイルストーンとしては、CCyR が設定されている。これらの時点で CCyR と MMR のどちらも得られていない場合は、骨髄細胞の染色体検査（細胞遺伝学的検査）が推奨される。CCyR が得られた患者での MMR には予後的意義はない可能性が、いくつかの試験で報告されている [30,127,130,149]。CCyR が得られた状況での MMR の欠如は、治療不成功とはみなされない。治療効果に基づくモニタリングに関する推奨について、概要を表 3 に示している。

**TKI 療法のアドヒアランス**

治療中断および TKI 療法に対するアドヒアランス不良は、望ましくない臨床転帰につながる可能性がある [244-246]。CML 患者を対象としてイマチニブ治療に対するアドヒアランス不良による結果を評価した ADAGIO（Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes）試験では、アドヒアランス不良とイマチニブによる治療効果の低下との間に関連が認められた。Suboptimal response の患者では、イマチニブを服用しなかった割合の平均値（23%）が至適奏効の患者（7%）と比べて有意に高かった [246]。最近、標準量のイマチニブによる CMR 達成の予測因子として、アドヒアランスが唯一の独立した因子であることが Marin らによって明らかにされた [245]。イマチニブの用量が高い患者ではアドヒアランス率（86%）が低く、このような患者では、MMR を達成できない唯一の独立した予測因子がアドヒアランスであった。細胞遺伝学的再発やイマチニブ治療の不成功に寄与する最も重要な因子も、イマチニブ治療に対するアドヒアランス不良が同定されている [247]。アドヒアランス率が 85%以下の患者では、85%を超える患者に比べ 2 年後に CCyR を喪失する可能性が高かった（それぞれ 27%と 1.5%）。依然として CP-CML を継続する患者では、*BCR-ABL1* が倍増するまでの期間が TKI 療法に対するアドヒアランス不良を同定するマーカーとなることが報告されている [248]。

イマチニブ治療が不成功となった後にダサチニブおよびニロチニブ治療を受けている患者でも、TKI 療法に対するアドヒアランス不良が報告されている [249,250]。しかし、ダサチニブおよびニロチニブに対するアドヒアランス不良が治療効果に及ぼす影響については、まだ報告がない。よって、第 2 世代 TKI 療法を受けている患者には、イマチニブ治療患者の臨床試験などで得られた知見を外挿すべきであろう。

至適奏効を達成するためには、TKI 療法のアドヒアランスに関する患者教育および患者のアドヒアランスの緊密なモニタリングが不可欠である [251]。TKI による毒性が認められた患者で、臨床試験で決定された最大耐用量を下回る用量で奏効が得られる割合はかなり高い [252]。医学的に必要な短期の中断または減量は、CML の制御やその他の転帰に悪影響を及ぼさない可能性がある。患者のアドヒアランスを改善するには、適切で十分な副作用の管理のほか、副作用を評価するためのスケジュール設定やフォローアップシステムの導入が必要である [253]。

**TKI 療法の中止**

TKI 療法は、現在では CML 患者に対する標準治療となっている。イマチニブにより CML 患者の年間死亡率は著明に低下し（治療開始後 5～6 年間で 5%未満、イマチニブ導入以前は 10～20%）、イマチニブにより奏効が得られた患者では、長期治療により奏効を維持できる可能性が高い [15,254]。イマチニブ治療を受けている CP-CML 患者では、その大半が CCyR を達成でき、イマチニブによる一次治療の開始から 7 年後には 40%の患者に CMR が確認されている [255]。最近のランダム化比試験からは、一次治療でダサチニブおよびニロチニブを用いた場合、イマチニブよりも短い期間で、より深い奏効が得られることも示されている [36,37,71,73]。しかしながら、最も感度の高い PCR 法で臨床的に *BCR-ABL1* 値が検出限界未満（CMR）という反応が得られた患者にお

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

いても、その大多数に残存病変がみられ、最終的には再発につながる可能性がある[256,257]。

最近の研究で得られた結果から、2 年以上にわたり CMR が安定している患者の一部では、イマチニブを中止（分子遺伝学的検査による綿密なモニタリングを伴う）できる可能性が示唆されている[258-263]。Rousselot らは、パイロット試験（対象は 12 例；12 例中 10 例はインターフェロンによる治療歴あり）の結果を基に、持続的な CMR を達成した患者ではイマチニブの中止が可能であると示唆した[258]。その後の非ランダム化試験（Stop Imatinib［STIM］試験およびオーストラレーシア［オーストラリア、ニュージーランドとその付近の諸島］の CML8［TWISTER］試験）による前方視的な研究でも、同様の知見が報告されている[259,263]。

Mahon らが実施した多施設共同試験の STIM 試験では、イマチニブ治療で 2 年以上にわたり CMR（*BCR-ABL1* および *ABL1* 値の 5 log の低減かつ定量 RT-PCR 法で検出限界未満）を維持していた患者 100 例を対象として、イマチニブの中止の可能性が検討された[259]。観察期間 12 ヵ月以上（観察期間中央値 24 ヵ月）の患者 69 例のうち、39%が CMR を維持しており、61%は再発したが、その大半はイマチニブ中止から 6 ヵ月以内に認められた。12 ヵ月および 2 年時点での分子遺伝学的無再発生存割合は、それぞれ 41%と 38%であった。STIM 試験の最新の解析では、全体で 24 および 36 ヵ月時点で CMR を維持している確率は 39%で、Sokal スコアで低リスク群の患者が中リスクおよび高リスク群より有意に良好であった（24 ヵ月時点で 55%；$P<0.001$）[264]。イマチニブ中止後の分子遺伝学的再発を予測する独立した予後因子として、Sokal スコアによるリスクとイマチニブ治療の継続期間が同定された。

オーストラレーシアで Ross らが実施した CML8（TWISTER）試験では、2 年以上にわたり CMR を維持していた CP-CML 患者 40 例（インターフェロン治療の後にイマチニブ治療を受けた 21 例と一次治療としてイマチニブ治療を受けた 19 例）を対象として、イマチニブの中止が評価された[263]。観察期間中央値 42 ヵ月の時点で、2 年時点での無治療寛解（24 ヵ月にわたり無治療で分子遺伝学的再発がみられない奏効）割合の推定値は、すべての患者で 47.1%、イマチニブ治療のみを受けた患者で 33.7%であった。Sokal スコアでの高リスクおよびインターフェロン治療期間の短さが、再発リスクに関連していた。

イマチニブ治療が不成功となった後にダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた患者における TKI 療法中止例は、ごく少数の報告しかない[265,266]。Ross らの報告によると、ダサチニブの中止後に 3 例中 2 例の患者で 12 ヵ月以上にわたり CMR が維持された[265]。Rea らフランスの CML 試験グループの報告では、イマチニブ治療が不成功となった後にダサチニブまたはニロチニブ治療を受け、*BCR-ABL1* 値が検出限界未満で安定していた患者では、TKI 療法の中止が可能であった[266]。観察期間中央値 16 ヵ月の時点で、18 例の MMR 安定例が無治療を維持していた（*BCR-ABL1* 値が検出限界未満で安定していた患者 7 例と複数回にわたり *BCR-ABL1* 値が検出限界を超えた患者 11 例）。この研究では、大多数の患者が Sokal スコアで低リスク群であった。中止前の TKI 療法継続期間の中央値は 35 ヵ月で、*BCR-ABL1* 値が検出限界未満で維持された期間の中央値は 27 ヵ月であった。

TKI 中止に先立ち至適な CMR 維持期間を特定するには、より多くの患者を対象とした大規模なコホート研究（前方視的な研究）で、長期間の追跡調査を行う必要がある。現時点で本ガイドラインでは、奏効が得られている患者には TKI 療法を無期限に継続することを推奨している。TKI 療法の中止については、臨床試験の枠内でのみ考慮すべきである。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 進行期 CML

### 移行期

AP-CML については、様々な定義が用いられている[267-270]。本ガイドラインの「*移行期の定義*」を参照のこと。最も頻用されている定義は WHO の規準であり、末梢血中または骨髄中の芽球割合が 10～19%、末梢血中の好塩基球割合が 20%以上、治療とは無関係な持続性の血小板減少（＜100 × $10^9$/L 未満）または治療抵抗性かつ持続性の血小板増加（＞1,000 × $10^9$/L）、脾臓サイズの増大、治療抵抗性の白血球数増加のうち、いずれかの所見が認められる場合を移行期と定義している[270]。Cortes らは、WHO 規準の改変版を提案している（末梢血中で芽球が 15%以上、末梢血中で芽球および前骨髄球が 30%以上、好塩基球が 20%以上、血小板数が 100 × $10^9$/L 以下、およびクローン進化）[271]。TKI の臨床試験では、主にこの MD Anderson Cancer Center による移行期の改訂版規準を用いて有効性データが報告されている点に注意すべきである[271]。

### 急性転化期

急性転化期の全症例のうち約 50%は骨髄性であり、25%がリンパ性、残りは未分化型である。International Bone Marrow Transplant Registry（IBMTR）による急性転化期の定義は、血液、骨髄またはその両方で芽球割合が 30%以上であるか、髄外病変が認められる場合というものである[272]。WHO 規準による急性転化期の定義は、末梢血中または骨髄中で芽球割合が 20%以上であるか、骨髄外で芽球の増殖を認めるか、骨髄生検にて芽球で構成される大きな病巣または集塊を認める場合である[270]。本ガイドラインの「*急性転化期の定義*」を参照のこと。

### 精査および治療選択肢

当委員会は、AP-CML および BP-CML 患者に対する治療を開始する前に骨髄の染色体検査（細胞遺伝学的検査）と遺伝子変異解析を施行するよう推奨している。移行期または急性転化期のすべての患者には、臨床試験への参加が推奨される。

AP-CML または BP-CML 患者に対して従来は高用量の多剤併用化学療法が用いられており、25～60%の奏効割合が得られてきた[273-277]。AP-CML または BP-CML 患者 48 例を対象とした試験では、強力な化学療法によって血液学的および細胞遺伝学的奏効がそれぞれ 29%および 23%の患者に得られ、CHR 割合は AP-CML 患者で 25%、BP-CML 患者で 33%であった[273]。BP-CML 患者では、ALL 用の化学療法レジメンでリンパ性 BP-CML 患者に高い奏効割合（49% vs 骨髄性 BP-CML などでは 20%未満；$P$＜0.001）が得られているが、奏効期間の持続は短期間であった[274]。

AP-CML または BP-CML 患者では、イマチニブ[278-283]、ダサチニブ[49,51,52]、ニロチニブ[79,80]、ボスチニブ[90]および ponatinib[284]によっても良好な奏効割合が得られる。Omacetaxine には、2 剤以上の TKI による治療歴があって AP-CML に増悪した患者での有効性が示されている[236]。

BP-CML 患者[285-289]もしくは初発または再発 Ph 陽性 ALL 患者[290-295]を対象とした最近の臨床研究により、TKI を化学療法に併用することで、治療成績が改善することが示されている。

骨髄性 BP-CML 患者に対してイマチニブ併用化学療法の有効性が実証された小規模研究がいくつか報告されている[285-288]。AP-CML 患者 18 例と骨髄性 BP-CML 患者 10 例が参加した試験では、イマチニブと decitabine の併用療法により、CHR および MCyR がそれぞれ 32%および 18%の患者に得られた[285]。また、血液学的部分奏効と細胞遺伝学

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

的小奏効がそれぞれ 4%と 11%に認められた。血液学的奏効割合は、BCR-ABL1 キナーゼの変異を有しない患者でより高かった（53% vs 変異を有する患者では 14%）。血液学的奏効の持続期間中央値は 18 週間であった。骨髄性 BP-CML 患者 19 例を対象としたパイロット試験では、イマチニブと低用量 ara-C およびイダルビシンの併用療法で、47%の患者で CHR が得られ、26%の患者が再び慢性期（CP-CML）に改善された [286]。骨髄性 BP-CML 患者 36 例を対象とした最近の試験では、イマチニブとダウノルビシン＋シタラビンの併用療法で、観察期間中央値 6 年の時点で、血液学的奏効割合が 78%（CHR 割合は 55.5%）となった [288]。OS 中央値は 16 ヵ月で、血液学的奏効を達成した患者における OS は 35.4 ヵ月であった。

イマチニブ、ダサチニブまたは ponatinib をシクロホスファミド＋ビンクリスチン＋ドキソルビシン＋デキサメタゾンによる hyper-CVAD 療法と併用する治療法は、リンパ性 BP-CML 患者と初発または再発 Ph 陽性 ALL 患者に対して有効であることが示されている [289,290,293-296]。リンパ性 BP-CML または再発 Ph 陽性 ALL の患者 32 例を対象とした試験では、ダサチニブを hyper-CVAD に併用することで、全奏効割合が 94%（完全寛解［CR］割合は 72%）、CMR 割合が 43%（MMR 割合は 33%）となった。リンパ性 BP-CML 患者においては、観察期間中央値 85 週間の時点で、3 年 OS 割合が 76%であり、そのうち 82%は 3 年時点で CR を維持していた。BP-CML 患者を対象とした最近の報告（32 例；イマチニブと hyper-CVAD の併用治療を受けた患者 23 例とダサチニブと hyper-CVAD の併用治療を受けた患者 9 例）でも、イマチニブまたはダサチニブと hyper-CVAD の併用療法の有効性が明らかとなり、特に CR 後に HSCT を施行し得た患者で顕著であった [289]。CR は 84%の患者に認められた（イマチニブで 78%；ダサチニブで 100%）。PFS および OS の中央値は、HSCT を受けた患者で長かった。CR が得られた患者では、CR 時点でフローサイトメトリー検査が陰性となり、かつ *BCR-ABL1*＜1.7%未満となった患者の OS が長かった。

***NCCN の推奨***

ダサチニブ（140mg・1 日 1 回）、ニロチニブ（400mg・1 日 2 回）またはボスチニブ（500mg・1 日 1 回）は、TKI 療法後に AP-CML への増悪を来した患者に対して、適切な選択肢となる。どの TKI を選択するかは、前の TKI の治療歴や遺伝子変異解析の結果に基づいて判断する。その TKI の治療効果によっては、同種 HSCT も考慮しうる。Omacetaxine は、2 剤以上の TKI に抵抗性/不耐容となり AP-CML へ進行した患者に対する治療選択肢の一つとなる。

骨髄性またはリンパ性の急性転化期の患者に対しては、TKI 単独または化学療法との併用療法を施行した後に、可能な限り同種 HSCT を行う治療法が推奨される。リンパ性 BP-CML 患者には、ALL 用の化学療法が推奨される。NCCN ALL ガイドラインを参照のこと。骨髄性 BP-CML 患者には、AML 用の化学療法が推奨される。NCCN AML ガイドラインを参照のこと。

ダサチニブまたはニロチニブ治療を受けた患者の多くは、MCyR を達成するが、血球減少が遷延するため、同時に CHR も得られることは少ない。Fava らの報告によると、MCyR を達成した時点で CHR に達していなかった患者の予後は、比較的不良であった。そのような（MCyR だが非 CHR の）患者の 2 年生存割合は 37%であったのに対し、MCyR と同時に CHR に達した患者では 77%であったことから、CHR に達しなかった MCyR の患者は代替治療の選択肢を考慮すべきである [297]。

## 同種造血幹細胞移植

CML 患者に対する同種 HSCT は、根治可能な治療法と考えられるが、TKI 療法の優れた治療成績が明らかになるにつれ、一次治療としての同種 HSCT の役割は小さくなってきている [298,299]。同種 HSCT の選択には、適合ドナーの確保や、高齢患者においては高い治療毒性による限界があり、移植適応年齢を 65 歳未満に制限する施設が多い。しかし、

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

代替のドナーソース（非血縁ドナーや臍帯血など）利用の進歩、非血縁ドナーに対する正確なヒト白血球抗原（HLA）型検査や、毒性の低いレジメンの開発により、同種 HSCT の適用範囲が広がっている。現在では、多くの CML 患者に対して非血縁適合ドナーからの移植が可能となっている。HLA 型検査における分子レベルの DNA 評価法の開発により、非血縁適合ドナーの厳格かつ厳密な選択が可能になっており、この遺伝子型判定における改善は、移植成績の大きな改善につながり、非血縁完全適合ドナーを用いた治療成績は、血縁適合ドナーからの移植に匹敵する水準まで向上している[300-302]。

骨髄破壊的前処置レジメンに伴う毒性に患者を曝すことなく、移植片対白血病効果を誘導するため、強度を減弱した骨髄非破壊的な移植前処置を用いた同種 HSCT の探索的アプローチが開発されている[303-310]。これらの移植はまだ研究段階にあるが、かなり有望であり、CML 患者では強度を減弱した骨髄非破壊的前処置によって分子遺伝学的奏効が達成される可能性も示されている。

### 予後因子

同種 HSCT の成績は、病期、HLA 型の一致度、年齢、性別、診断から移植までの期間に影響を受ける[311]。最近、無再発死亡率の低下といくらかの生存割合の改善を示す予後指標として、造血細胞移植併存疾患指標（HSCT comorbidity index : HCT-CI）の低値と C 反応性蛋白の低値が同定された[312]。移植時の病期も重要な予後因子であり、移植後の転帰は慢性期患者の方が進行期患者より明らかに良好で、適合血縁者間移植後の 5 年生存割合は、慢性期、移行期および急性転化期の患者でそれぞれ約 75%、40%、10%であった[302]。初期の慢性期で 5 年以上にわたり寛解状態にある CML 患者に同種 HSCT を施行すると、その後の長期生存が良好であった[313]。移行期または急性転化期で移植を受けた患者では、慢性期で移植を受けた患者と比べて生存期間も不良であった[314-316]。Gratwohl らの報告によると、再発の発生率および治療関連死亡率が有意に低下したことにより、EBMT リスク群全体で生存期間が延長した。しかしながら、移行期または急性転化期で移植を受けた患者の生存割合（それぞれ 40～47%と 16%）は、慢性期で移植を受けた患者の 70%と比較してやはり不良であった[314]。ドイツの CML IV 試験のサブグループ解析では、診断時の疾患リスクスコアの高値、イマチニブ治療の不成功または増悪のいずれかを理由として同種 HSCT を受けた患者 84 例において、3 年生存割合が慢性期で移植を受けた患者では 91%、進行期で移植を受けた患者では 59%となり、治療関連死亡率は 8%であった[316]。Center for International Blood and Marrow Transplant Research（CIBMTR）からの最近の報告によると、同種 HSCT 後の無病生存割合は、慢性期、移行期、急性転化期で移植を受けた患者で、それぞれ 35～40%、26～27%、8～11%であった[317]。多変量解析では、従来の予後指標が移植成績に対する最も強い予測因子であることが実証された。したがって、移植を延期する際に考えられる大きな落し穴は、慢性期を「逃す」ことであることから、移植の適用にあたっては、信頼度の高い病勢モニタリングを試みる必要がある。

### TKI による前治療の影響

かつてブスルファンとインターフェロンに関連して認められたように、イマチニブによる前治療が、その後の同種 HSCT の成績に影響を及ぼす可能性が懸念された[318-320]。しかしながら、いくつかの大規模研究の結果から、同種 HSCT の前にイマチニブによる治療歴を有する患者は、移植前にイマチニブによる治療歴がない患者と比較して、死亡率、再発率および非再発死亡率に有意な増加を認めないことが確認された[321-324]。これらのデータから、移植前にイマチニブを使用しても、その後の同種 HSCT の成績に悪影響はないことが示唆される。実際に、移植前にイマチニブ治療を受けた患者 409 例とイマチニブ治療を受けなかった患者 900 例に関する IBMTR データによると、慢性期に移植を受けた患者で

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

は、イマチニブによる治療歴がある群でより生存期間が長かったが、この改善については、イマチニブによる治療の不成功よりも、治療への不耐容を理由に移植を受けた患者に限られていた[323]。進行期で移植を受けた患者では、このような生存期間の延長は認められなかった。

同種 HSCT の前に第 2 世代 TKI を使用した場合についても、移植の成績への影響や移植関連毒性の増強を認めないことが、いくつかの研究で示されている[324-328]。

**同種 HSCT の適応**

同種 HSCT は、非常にまれだが診断時から急性転化期の患者、すべての TKI に抵抗性を示す T315I やその他の *BCR-ABL1* 遺伝子変異を有する患者、ならびにすべての TKI に不耐容と考えられる患者では、一次治療として適切な選択肢となる[165,298]。MD Anderson Cancer Center からの最近の報告によると、T315I 変異を有する CML 患者、特に早期の患者に対する同種 HSCT は、有効な戦略であることが示され、慢性期に移植を受けた患者で最良の成績が得られた[329]。MD Anderson Cancer Center で HSCT を受けたイマチニブ抵抗性の CML 患者（慢性期、n＝34；移行期、n＝9；急性転化期、n＝4）を対象とした最近の解析によると、全奏効割合は 89%、MMR 割合は 68%であった[330]。2 年 EFS 割合は、*BCR-ABL1* 遺伝子変異を有する患者では 36%、変異がない患者では 58%であった。対応する 2 年 OS 割合は、それぞれ 44%と 76%であった。Nicolini らも、T315I 変異を有する患者 64 例を対象として、同様の結果を報告している[331]。観察期間中央値 26 ヵ月の時点で、同種 HSCT から 24 ヵ月時点での生存割合は、慢性期、移行期、急性転化期の患者で、それぞれ 59%、67%、30%であった。多変量解析では、OS 不良の予後因子として、移植時の急性転化期と非血縁ドナーからの移植が同定された。

***NCCN の推奨***

*慢性期 CML*

大多数の患者でイマチニブにより持続的な奏効が得られること、ならびに初発患者を対象としてニロチニブおよびダサチニブによる優れた早期の有効性を示した最近の試験結果を考慮すると、CP-CML 患者に対する一次治療の選択肢として、もはや同種 HSCT は推奨されない。あるランダム化試験において、初発患者 621 例を対象として、一次治療としての HSCT と薬物療法が比較された[332]。血縁ドナーの有無に基づき HSCT に適格と判定された患者 354 例のうち、123 例が実際に HSCT を受け、219 例は当時使用可能な最善の薬物療法（試験期間後半にイマチニブが使用可能なるまではインターフェロン；インターフェロン治療が不成功となった患者にはイマチニブ）を受けた。最初の 5 年間では、薬物療法群の生存期間が明らかに優れていた。生存期間は、低リスク患者で有意差を認めたが、中リスクまたは高リスク患者では有意差を認めなかった[332]。

同種 HSCT の役割については、患者とよく話し合うべきである。TKI 療法では奏効が得られない T315I 変異を有する患者に対しては、同種 HSCT が推奨される。骨髄非破壊的移植はまだ研究段階であり、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。TKI による一次治療が不成功となったすべての患者には、以下に示す TKI による二次治療への反応に基づき、同種 HSCT について評価することが推奨される。

- 3 ヵ月および 6 ヵ月時点で *BCR-ABL1/ABL1*（IS）＞10%または PCyR 未満
- 12 ヵ月時点で細胞遺伝学的小奏効または無効
- 18 ヵ月時点で PCyR
- 12 ヵ月または 18 ヵ月時点で細胞遺伝学的再発

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

*進行期 CML*

TKI 療法で移行期または急性転化期への進行・増悪を来した患者では、同種 HSCT を考慮すべきである。この患者群では、移植までの「つなぎ治療（bridge）」として、他の TKI（以前に使用していないもの）による 1 コースの治療が有益となる。

**同種 HSCT 後の治療効果のモニタリング**

同種 HSCT 後には、ほとんどの患者で長年にわたり *BCR-ABL1* mRNA が検出される。HSCT 後に定量 RT-PCR 検査で *BCR-ABL1* 値をモニタリングすることの臨床的意義については、いくつかの研究で検討されている [333-338]。Radich らの報告によると、HSCT から 6 または 12 ヵ月時点で PCR 陽性の患者では、再発リスクが高かった（42%）のに対し、PCR 陰性の患者ではわずか 3%であった。この研究では、早期に PCR 陽性となった患者では、より進行が速く、再発リスクが高いことも示された [335]。Olavarria らも同様の結果を報告した。同種 HSCT から 3～5 ヵ月時点で定量 RT-PCR 検査が施行された。同種 HSCT から 3 年時点での累積再発率は、*BCR-ABL1* が検出されない患者で 17%、*BCR-ABL1* が 100 未満の患者で 43%、*BCR-ABL1* が 100 を超える患者で 86%であった [337]。T 細胞除去移植を受けた患者でも、6 ヵ月以内の PCR 陽性は再発を強く予想した [336]。移植から長期間経過した時点の *BCR-ABL1* 陽性の予後的意義は明らかでない。Costello らの報告によると、HSCT から 36 ヵ月以上が経過してから *BCR-ABL1* 陽性となった患者では、再発率がわずか 8%であった [339]。HSCT から 10 年以上が経過して CR を維持している患者でさえ、*BCR-ABL1* mRNA は検出され続けると報告した研究者もいる [340]。最近、HSCT から 18 ヵ月以上生存している連続した CML 患者 379 例を対象として Radich らが解析を行い、CML の「晩期」生存者における *BCR-ABL1* 検出に伴う再発リスクについて評価した [338]。移植から 18 ヵ月以降に患者 379 例中 90 例（24%）が少なくとも 1 回の検査で *BCR-ABL1* 陽性となり、*BCR-ABL1* 陽性の患者 90 例中 13 例（14%）と *BCR-ABL1* 陰性の患者 289 例中 3 例（1.0%）が再発した。

したがって、*BCR-ABL1* 陽性の予後因子としての意義は、同種 HSCT 後の検査時期により影響を受ける。移植から 6～12 ヵ月時点での定量 RT-PCR 検査で *BCR-ABL1* が陽性となる場合には、再発リスクは高くなるが、移植からはるかに遅い時点で定量 RT-PCR 検査が陽性となった場合は、再発リスクは低い。完全な再発前に代替療法が必要となりうる患者を同定するには、移植後早期の *BCR-ABL1* の検出が有用な場合がある。

**移植後の再発の管理**

ドナーリンパ球輸注（DLI）は、同種 HSCT 後に再発した CML 患者の大多数で、持続的な分子遺伝学的奏効をもたらすという点で有効であるが、進行期で再発した患者よりも慢性期で再発した患者の方がより有効となる [341-344]。分子遺伝学的奏効が得られた患者では、DLI から 3 年時点での生存割合が、分子遺伝学的奏効に達しなかった患者よりも有意に良好であった（それぞれ 95%と 53%；$P$＝0.0001）[342]。しかし、DLI では、移植片対宿主病（GVHD）や易感染性、免疫抑制などの合併症を伴う [341]。再発を予測する *BCR-ABL1* mRNA 検出法の改善、強度を減弱した移植前処置レジメンの開発、CD8+細胞を除去したリンパ球送達法への変更、段階的細胞増量レジメンの使用、および IFN-α と併用した超低用量 DLI により、DLI に伴う GVHD の発生率は低下している [345-349]。

イマチニブもまた、同種 HSCT 後に再発したすべての病期の CML 患者において持続的な分子遺伝学的寛解をもたらすという点で、非常に有効な治療となっている [350-355]。移植後のイマチニブによる CHR および CCyR 割合は、慢性期の再発患者の方が進行期の再発患者より高い。最近の試験でも、慢性期および進行期で再発した患者においてイマチ

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

ニブによる持続的な分子遺伝学的奏効が報告されている[356,357]。イマチニブは、高リスク患者における HSCT 後の再発を回避する予防措置としても有効であることが示されている。骨髄破壊的同種 HSCT 後に寛解状態となった Ph 陽性 ALL 患者（n＝15）または第 1 慢性期を過ぎた CML 患者（n＝7）を対象とした前方視的評価で Carpenter らは、初回治療で採用した用量と同程度の用量強度でイマチニブを骨髄破壊的同種 HSCT から 90 日にわたり安全に投与可能であることを示した[358]。イマチニブは HSCT から 1 年にわたり投与された。観察期間中央値 1.4 年の時点で、大多数の患者（CML 患者が 5 例、ALL 患者が 12 例）が分子遺伝学的奏効に達した。Olavarria らも、第 1 慢性期で強度を減弱した移植前処置による同種 HSCT を受けた患者で同様の結果を報告した[359]。

最近の後方視的解析によると、DLI を受けた患者では、イマチニブ群より無病生存期間が有意に長かった[360]。DLI 群では、分子遺伝学的完全寛解の割合も高い傾向がみられた。DLI とイマチニブの併用は、迅速に分子遺伝学的奏効に導入する点で、いずれかを単独で実施するよりも有効性が高い可能性を示唆している研究者もいる[361]。以上の観察結果は、ランダム化試験で確認されているわけではない。

***NCCN の推奨***

CCyR（定量 RT-PCR 検査で陰性）の患者では、定量 RT-PCR 検査による定期的なモニタリング（2 年間は 3 ヵ月毎、次の 3 年間は 6 ヵ月毎）を行うべきである。すでに移行期または急性転化期に増悪した患者では血液学的再発リスクが高いことを考慮し、同種 HSCT 後に奏効が得られた患者では、移植後の TKI 療法を 1 年以上にわたり実施することを考慮すべきである[358]。

奏効が得られなかった患者、細胞遺伝学的再発が認められた患者、または分子遺伝学的再発の可能性が高まっている患者に対する選択肢としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、omacetaxine、DLI、インターフェロン、PEG インターフェロンのいずれかを考慮することができる。移植後の再発に対して治療を開始する際には、事前に免疫抑制からの回復を確認しておくことが推奨される。

イマチニブ治療が不成功となった患者では、移植後のイマチニブ使用を支持するデータは存在しない。移植後に再発した患者に対するダサチニブおよびニロチニブの使用については、少数の患者を対象とした極めて限られたデータしか得られていない[362-366]。ダサチニブは、同種 HSCT 後の髄外再発に対して有効な治療となる可能性がある[367,368]。移植後のボスチニブ、ponatinib または omacetaxine の使用を支持するデータは存在しない。

前治療のイマチニブが不成功となった患者では、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ponatinib または omacetaxine がより適切となる場合がある。治療選択肢について、移植チームと話し合うことが推奨される。臨床試験への参加を考慮すべきである。

## 要約

CML は、9 番染色体と 22 番染色体の相互転座 t（9;22）によって生じる Ph 染色体の検出を特徴とする。低分子薬の *BCR-ABL1* TKI の開発により、初発 CML 患者の転帰は著しく改善した。

IRIS 試験で得られた結果により、初発 CML 患者におけるイマチニブの安全性および有効性と非常に優れた延命効果が確立された。初発 CP-CML 患者に対しては、現在でもイマチニブ 400mg・1 日 1 回が妥当な一次治療であるとみなされている。DASISION および ENESTnd 試験で得られた長期データにより、初発 CML 患者においてダサチニブおよびニロチニブは、特定時点での細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効割合の点でイマチニブより優れており、さらに移行期または急性転化期への進行頻度も低いことが実証されている。本ガイドラインで

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

は、ダサチニブとニロチニブも初発 CP-CML 患者に対する一次治療の選択肢になり得るとしている。

長期の持続的奏効および生存を予測する有効な予後指標として、一次治療での TKI 療法による早期の分子遺伝学的奏効が新たに注目されてきている。定量 RT-PCR 法（IS）は、TKI 療法による治療効果のモニタリングに好ましい検査法である。定量 RT-PCR 法（IS）が利用できない場合は、骨髄の染色体検査（細胞遺伝学的検査）を利用してもよい。3、6、12、18 ヵ月時点の奏効マイルストーン（3 および 6 ヵ月時点では *BCR-ABL1*［IS］≦10%、12 および 18 ヵ月時点では CCyR）を達成した患者を含めて、薬物療法を受けているすべての患者に対して、定量 RT-PCR 法（IS）による 3 ヵ月毎のモニタリングが推奨される。CCyR に到達してからは、最初の 3 年間は 3 ヵ月毎に、その後は 3～6 ヵ月毎に分子遺伝学的なモニタリングを実施することが推奨される。

ABL1 キナーゼドメインの点突然変異は、TKI 療法に対する耐性獲得についてよくみられる機序である。標準用量イマチニブによる治療が細胞遺伝学的に不成功となった患者のうち、特にかつて細胞遺伝学的奏効が得られていた患者では、イマチニブの段階的増量によって耐性を克服できることが示されている。T315I 変異を除けば、ダサチニブおよびニロチニブは、イマチニブへの耐性をもたらす大多数の変異に対して有効である。ダサチニブ（F317L）およびニロチニブ（Y253H および F359）への耐性をもたらす *BCR-ABL1* 遺伝子変異を有する患者では、ボスチニブの強い活性が確認されている。Ponatinib は、T315I 変異を有する患者を含めて、イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブへの耐性をもたらす *BCR-ABL1* 遺伝子変異（F317L、E255K、F359V および 250E）を有する患者において活性が示されている。しかし、ponatinib では重篤な有害事象の動脈血栓症の発生率が高くなる。TKI 療法の不成功または奏効喪失が確認された時点で、次の TKI 療法を選択する際には、遺伝子変異解析が有用になると考えられる。本 NCCN ガイドラインでは、初期の反応が不十分な場合、奏効喪失の徴候がみられる場合、MMR の喪失とともに *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の上昇が認められる場合、および増悪を来した場合に、遺伝子変異解析を推奨している。

ダサチニブ、ニロチニブまたはボスチニブは、AP-CML への増悪を来した患者のほか、イマチニブに抵抗性または不耐容の CP-CML 患者に対して有効な治療選択肢となる。Ponatinib は、T315I 変異を有する患者と複数の TKI が不成功となった患者に対する治療選択肢となる。同種 HSCT は、治療に対する反応に基づいて考慮すべきである。BP-CML への進行・増悪を来した患者に対しては、TKI 単独療法または TKI と化学療法の併用療法に続いて同種 HSCT を施行する治療法が推奨される。Omacetaxine は、2 剤以上の TKI に抵抗性/不耐容となるか T315I 変異を有する CP-CML および AP-CML 患者に対する治療選択肢である。

同種 HSCT は、CML 患者に対して根治の可能性を有する治療法であり、診断時にすでに BP-CML のまれな患者のほか、T315I 変異を有する患者に対して推奨される。TKI による一次治療が不成功となったすべての患者で、TKI による二次治療への反応を基に同種 HSCT の選択を評価することが推奨される。ほとんどの患者では、同種 HSCT を実施する前に他の TKI（前治療で使用していない TKI）の臨床試験に参加することが妥当である。同種 HSCT 後に寛解が得られ、移行期または急性転化期に進展していない患者に対しては、移植から 1 年以上にわたる TKI 療法を考慮すべきである。移植後の再発患者に対する選択肢としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、omacetaxine、DLI、インターフェロン、PEG インターフェロンを考慮することができる。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

より強力な *BCR-ABL1* TKI が使用可能となったことで、初発 CML 患者の転帰は著しく改善しており、CML に対する治療の展望は、引き続き有望とみられる。TKI 療法の適切な選択は、CML の病期、薬剤の副作用プロファイル、および *BCR-ABL1* 遺伝子変異に対する相対的な有効性によって判断される。現在、すでに承認されている TKI に耐性を示す *BCR-ABL1* 遺伝子変異を有する患者を対象として、代替治療を評価する臨床試験が複数進行中である。NCCN の理念として掲げているように、臨床試験への参加が常に奨励される。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

表 1.　リスクスコアの算出[1,2]

| 研究 | 計算式 | 計算結果に基づくリスクの定義 | |
|---|---|---|---|
| Sokal et al, 1984[3] | Exp 0.0116×(年齢－43.4)＋0.0345×(脾臓サイズ－7.51)＋0.188×[(血小板数÷700)$^2$－0.563]＋0.0887×(芽球割合－2.10) | 低リスク<br>中リスク<br>高リスク | ＜0.8<br>0.8～1.2<br>＞1.2 |
| Hasford et al, 1998[4] | 年齢≧50 歳の場合 0.666＋(0.042×脾臓サイズ)＋血小板数＞1,500×10$^9$L の場合 1.0956＋(0.0584×芽球割合)＋好塩基球割合＞3%の場合 0.20399＋(0.0413 × 好酸球割合)×100 | 低リスク<br>中リスク<br>高リスク | ≦780<br>781～1,480<br>＞1,480 |

1. 相対リスクの計算法は、http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp で参照可能である。年齢は年数（歳）で表す。脾臓のサイズは、肋骨下縁から計測した cm 単位の値（最大距離）で表す。芽球、好酸球および好塩基球の値は、末梢血の白血球分画で求めた割合（%）で表す。いずれの因子も治療開始前に特定しなければならない。

2. 許諾を得て転載。© 2008 American Society of Clinical Oncology. All Rights Reserved. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-6051.

3. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799.

4 Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 表 2. TKI 療法による治療効果のモニタリングおよび遺伝子変異解析に関する推奨[1]

| 検査 | 推奨 |
|---|---|
| **骨髄細胞遺伝学的検査[2]** | 診断時：CML の病期を確定するため施行する。骨髄の採取が不可能な場合は、CML の確定診断を得る方法として、*BCR* および *ABL* 遺伝子の二重プローブを用いた末梢血検体での FISH 法も許容可能である。<br>治療開始後 3 ヵ月および 6 ヵ月時点：国際指標（International Scale：IS）を用いた定量 RT-PCR 法が利用できない場合。<br>治療開始後 12 ヵ月時点：CCyR または MMR が得られていない場合。MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。<br>治療開始後 18 ヵ月時点：12 ヵ月時点で MMR でも CCyR でもなかった場合。MMR でなくとも、CCyR が得られている場合は、不成功とみなさない。12 ヵ月時点で MMR である場合は、骨髄細胞遺伝学的検査は必要ない。<br>MMR ではなく、かつ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められた場合。 |
| **定量 RT-PCR 検査** | 診断時<br>治療効果が認められる場合は 3 ヵ月毎。CCyR が得られたら、最初の 3 年間は 3 ヵ月毎、その後は 3〜6 ヵ月毎。<br>MMR であり、かつ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められた場合は、1〜3 ヵ月のうちに定量 RT-PCR 検査を施行すべきである。 |
| **BCR-ABL1 キナーゼドメインの遺伝子変異解析** | • 慢性期<br>➢ 最初の反応が不十分な場合（3 および 6 ヵ月時点で PCyR または *BCR-ABL1*［IS］≦10%を未達成、もしくは 12 および 18 ヵ月時点で CCyR を未達成）<br>➢ 奏効の喪失（血液学的再発または細胞遺伝学的再発として定義）を示唆する徴候が認められた場合<br>➢ *BCR-ABL1* の測定値に 1 log の増加が認められ、MMR の喪失となった場合。<br>• 移行期または急性転化期への増悪 |

1. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108(1):28-37.
2. 治療効果のモニタリングへの FISH 法の利用については、まだ十分な検討がなされていない。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 表 3. Follow-up Therapy に関する推奨

| フォローアップ | 反応 | 治療に関する推奨[1,2,3,4] |
|---|---|---|
| 3 ヵ月時点 | *BCR-ABL1/ABL1*（IS）≦10%または PCyR | TKI を同用量で継続する[5] |
| | *BCR-ABL1/ABL1*（IS）＞10%または PCyR 未満[6] | ***イマチニブによる初回治療***<br>他の TKI に切り替える<br>耐容可能な範囲でイマチニブを最大 800mg まで段階的に増量する（他の TKI の適応がない場合）<br>***ダサチニブまたはニロチニブによる初回治療***<br>TKI を同用量で継続するか、他の TKI（イマチニブ以外）に切り替える |
| 6 ヵ月時点 | *BCR-ABL1/ABL1*（IS）≦10%または PCyR | TKI を同用量で継続する[5] |
| | *BCR-ABL1/ABL1*（IS）＞10%または PCyR 未満[6] | 他の TKI に切り替える |
| 12 ヵ月時点 | CCyR | TKI を同用量で継続する[5] |
| | PCyR | TKI を同用量で継続するか[5]、他の TKI に切り替える<br>耐容可能な範囲でイマチニブを最大 800mg まで段階的に増量する（他の TKI および omacetaxine の適応がない場合） |
| | 細胞遺伝学的小奏効または無効[6] | 他の TKI に切り替える |
| | 細胞遺伝学的再発[6] | 他の TKI に切り替える<br>耐容可能な範囲でイマチニブを最大 800mg まで段階的に増量する（他の TKI および omacetaxine の適応がない場合） |
| 18 ヵ月時点 | CCyR | TKI を同用量で継続[5] |
| | PCyR[6] | 他の TKI に切り替える |
| | 細胞遺伝学的再発[6] | 他の TKI に切り替える |

1. 初期の反応が不十分な患者には、治療法を変更する前に、遺伝子変異解析とコンプライアンスおよび薬物間相互作用の評価が推奨される。
2. 初期の反応が不十分な患者では、他の TKI 治療に対する反応に応じて同種 HSCT に関する評価を行うこと。
3. Ponatinib は、T315I 変異を有する患者と複数の TKI 治療が不成功となった患者に対する治療選択肢の一つである。
4. Omacetaxine は、2 剤以上の TKI に抵抗性/不耐容の患者に対する治療選択肢の一つである。
5. TKI を同用量で無期限に継続すべきである。TKI の中止は、臨床試験の枠内でのみ試みるべきである。
6. この患者群では、臨床試験への登録が選択肢の一つである。

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

## 参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014:Epub ahead of print. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786.

2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-172. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403855.

3. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. Blood 2009;114:2232-2235. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531657.

4. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-1340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219069.

5. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:2794-2799. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477019.

6. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004;351:657-667. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306667.

7. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184.

8. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174.

9. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. Cancer 2007;109:2171-2181. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431887.

10. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. Oncologist 2004;9:259-270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169981.

11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-652. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870241.

12. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. Blood 2008;111:1039-1043. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932248.

13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637609.

14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355:2408-2417. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151364.

15. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1126. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1126.

16. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2006;108:1835-1840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709931.

17. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. Blood 2006;108:1478-1484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627756.

18. Guilhot F, Druker B, Larson RA, et al. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial. Haematologica 2009;94:1669-1675. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648168.

19. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2007;357:258-265. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634461.

20. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N Engl J Med 2006;354:2006-2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687713.

21. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Cancer 2004;100:2592-2597. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197801.

22. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer 2004;100:2396-2402. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160343.

23. Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Cancer 2011;117:982-991. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960502.

24. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat Med 2006;12:908-916. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862153.

25. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. Blood 2007;110:1233-1237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449798.

26. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:2873-2878. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070658.

27. Hughes T, Branford S, White D, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic- phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. Blood 2008;112:3965-3973. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768781.

28. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. J Clin Oncol 2009;27:4754-4759. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720924.

29. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J Clin Oncol 2010;28:424-430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008622.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

30. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011;29:1634-1642. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422420.

31. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. Blood 2009;113:3428-3434. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211938.

32. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. Blood 2009;113:4497-4504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264678.

33. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science 2004;305:399-401. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256671.

34. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28:398-404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008620.

35. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-2270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525995.

36. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012;119:1123-1129. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160483.

37. Hochhaus A, Kim D-W, Shah NP, et al. Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 653. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/653.abstract.

38. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chromic myeloid leukemia. Blood 2012;120:3898-3905. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915637.

39. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2006;354:2531-2541. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775234.

40. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 2007;109:2303-2309. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138817.

41. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008;22:1200-1206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401416.

42. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008;26:3204-3212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541900.

43. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica 2010;95:232-240. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139391.

44. Shah NP, Kantarjian H, Kim D-W, et al. Six-year (yr) follow-up of patients (pts) with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. J Clin Oncol 2012;30:6506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/6506.

45. Quintas-Cardama A, Cortes JE, O'Brien S, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer 2009;115:2912-2921. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402171.

46. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood 2007;109:5143-5150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317857.

47. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer 2009;115:4136-4147. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536906.

48. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood 2007;109:4143-4150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264298.

49. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START A trial. J Clin Oncol 2009;27:3472-3479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487385.

50. Cortes J, Rousselot P, Kim D-W, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood 2007;109:3207-3213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185463.

51. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia 2008;22:2176-2183. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754032.

52. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. Blood 2009;113:6322-6329. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369231.

53. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. Cancer 2010;116:3852-3861. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564086.

54. Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2009;114:261-263. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414863.

55. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J Clin Oncol 2007;25:3908-3914. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761974.

56. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

patients who develop pleural effusion. Cancer 2010;116:377-386. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924787.

57. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. Bone Marrow Transplant 2009;43:967-968. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104491.

58. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. Leuk Res 2009;33:861-864. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986702.

59. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Eur Respir J 2011;38:218-220. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719499.

60. Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? BMC Pulm Med 2011;11:30. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605451.

61. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125:2128-2137. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451584.

62. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Leuk Res 2012;36:e4-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890201.

63. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. Leukemia 2009;23:1398-1405. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19295545.

64. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, et al. Association of lymphocytosis following treatment with dasatinib with response and outcome [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:Abstract 6553. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6553.

65. Lee SJ, Jung CW, Kim DY, et al. Retrospective multicenter study on the development of peripheral lymphocytosis following second-line dasatinib therapy for chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 2011;86:346-350. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21442637.

66. Valent JN, Schiffer CA. Prevalence of large granular lymphocytosis in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) treated with dasatinib. Leuk Res 2011;35:e1-3. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888043.

67. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, et al. Lymphocytosis following first-line treatment for CML in chronic phase with dasatinib is associated with improved responses: a comparison with imatinib [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 358. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/358.

68. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. J Clin Oncol 2010;28:392-397. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008621.

69. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. Blood 2009;114:4933-4938. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822896.

70. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-2259. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525993.

71. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol 2011;12:841-851. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856226.

72. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26:2197-2203. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699418.

73. Larson RA, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 4-year (y) update [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 7052. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/7052.

74. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006;354:2542-2551. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775235.

75. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007;110:3540-3546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715389.

76. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008;111:1834-1839. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048643.

77. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 2011;117:1141-1145. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098399.

78. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia 2013;27:107-112. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763385.

79. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Leukemia 2012;26:1189-1194. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076466.

80. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. Leukemia 2012;26:959-962. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157807.

81. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner G-H, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol 2011;86:533-539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538470.

82. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol 2011;86:610-611. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630307.

83. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. Leukemia 2013;27:1310-1315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459450.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

84. Golas JM, Arndt K, Etienne C, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. Cancer Res 2003;63:375-381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543790.

85. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. Cancer Res 2006;66:11314-11322. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114238.

86. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012;30:3486-3492. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949154.

87. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive CML patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011;118:4567-4576. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865346.

88. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood 2012;119:3403-3412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371878.

89. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Bosutinib As Therapy For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance Or Intolerance To Imatinib: 48-Month Update [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 2723. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/2723.abstract.

90. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Khoury HJ, et al. Safety and efficacy of bosutinib in patients with AP and BP CML and ph+ ALL following resistance/intolerance to imatinib and other TKIs: Update from study SKI-200 [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(15_suppl):Abstract 6509. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6509.

91. Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, et al. Bosutinib As Therapy For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Failure With Imatinib Plus Dasatinib and/Or Nilotinib: 36-Month Update [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 4025. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/4025.abstract.

92. 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 2009;16:401-412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878872.

93. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome–positive leukemias. New England Journal of Medicine 2012;367:2075-2088. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190221.

94. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. New England Journal of Medicine 2013;369:1783-1796. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180494.

95. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2009;280:169-175. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083009.

96. AlKindi S, Dennison D, Pathare A. Imatinib in pregnancy. Eur J Haematol 2005;74:535-537. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876261.

97. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol 2006;24:1204-1208. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446320.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

98. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, et al. Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. Ann Oncol 2006;17:178-179. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291579.

99. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. Leuk Lymphoma 2004;45:1307-1308. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15360020.

100. Prabhash K, Sastry PSRK, Biswas G, et al. Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. Ann Oncol 2005;16:1983-1984. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100234.

101. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood 2008;111:5505-5508. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322153.

102. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. Br J Haematol 2007;137:374-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408403.

103. Seymour JF, Grigg A, Reynolds J, et al. Two year data from a prospective safety study analyzing the consequences of imatinib mesylate inhibition of sensitive kinases other than bcr-abl in patients with previously untreated chronic phase CML [abstract]. Blood 2006;108:Abstract 2147. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/2147.

104. Cortes J, O'Brien S, Ault P, et al. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib [abstract] Blood 2008;112:Abstract 3230. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/3230.

105. Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on dasatinib therapy. Adv Hematol 2010;2010:136252-136252. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224653.

106. Oweini H, Otrock ZK, Mahfouz RAR, Bazarbachi A. Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. Arch Gynecol Obstet 2010. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473616.

107. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. J Hematol Oncol 2009;2:42-42. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807918.

108. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood 2011;117:e75-87. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810928.

109. Guo JQ, Wang JYJ, Arlinghaus RB. Detection of BCR-ABL proteins in blood cells of benign phase chronic myelogenous leukemia patients. Cancer Research 1991;51:3048-3051. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2032243.

110. Biernaux C, Loos M, Sels A, et al. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. Blood 1995;86:3118-3122. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579406.

111. Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, et al. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. Blood 1998;92:3362-3367. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787174.

112. Cortes JE, Talpaz M, Beran M, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. Cancer 1995;75:464-470. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812917.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

113. O'Brien S, Berman E, Moore JO, et al. NCCN Task Force report: tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. J Natl Compr Canc Netw 2011;9 Suppl 2:S1-25. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335443.

114. Mahon FX, Delbrel X, Cony-Makhoul P, et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. J Clin Oncol 2002;20:214-220. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773172.

115. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. Cancer 2003;97:1033-1041. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569603.

116. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. Blood 2001;98:3074-3081. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698293.

117. Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, et al. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma 2007;48:497-505. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454589.

118. Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous leukemia: a phase III study. Leukemia 2004;18:309-315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671645.

119. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood 2008;111:1774-1780. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055868.

120. Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:477-487. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008233.

121. Radich JP. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. Blood 2009;114:3376-3381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661271.

122. Landstrom AP, Ketterling RP, Knudson RA, Tefferi A. Utility of peripheral blood dual color, double fusion fluorescent in situ hybridization for BCR/ABL fusion to assess cytogenetic remission status in chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2006;47:2055-2061. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071476.

123. Muhlmann J, Thaler J, Hilbe W, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on peripheral blood smears for monitoring Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML) during interferon treatment: a new strategy for remission assessment. Genes Chromosomes Cancer 1998;21:90-100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491319.

124. Douet-Guilbert N, Morel F, Le Charpentier T, et al. Interphase FISH for follow-up of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia treatment. Anticancer Res 2004;24:2535-2539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330210.

125. Seong DC, Kantarjian HM, Ro JY, et al. Hypermetaphase fluorescence in situ hybridization for quantitative monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in patients with chronic myelogenous leukemia during treatment. Blood 1995;86:2343-2349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662980.

126. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 1998;91:3357-3365. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558393.

127. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol 2008;26:3358-3363. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519952.

128. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012;26:2096-2102. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446502.

129. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Blood 2011;118:4541-4546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803854.

130. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? J Clin Oncol 2011;29:4260-4265. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990394.

131. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112:516-518. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492956.

132. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2010;95:224-231. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833633.

133. Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl 15):Abstract 6512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/6512.

134. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J, et al. Quantitative polymerase chain reaction monitoring of BCR-ABL during therapy with imatinib mesylate (STI571; gleevec) in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2003;9:160-166. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538464.

135. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108:28-37. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522812.

136. Hughes T, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-1432. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534335.

137. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. Leukemia 2003;17:2474-2486. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562124.

138. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2005;11:3425-3432. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867244.

139. Branford S, Cross NCP, Hochhaus A, et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2006;20:1925-1930. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990771.

140. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:355-365. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959086.

141. Branford S, Fletcher L, Cross NC, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. Blood 2008;112:3330-3338. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684859.

142. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. Clin Cancer Res 2006;12:3037-3042. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707599.

143. Palandri F, Iacobucci I, Soverini S, et al. Treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib: importance of a stable molecular response. Clin Cancer Res 2009;15:1059-1063. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188180.

144. Hughes T, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010;116:3758-3765. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679528.

145. Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. Blood 2006;107:4250-4256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467199.

146. Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. Clin Cancer Res 2007;13:6136-6143. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947479.

147. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. Haematologica 2010;95:1317-1324. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220063.

148. Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. J Clin Oncol 2011;29:1512-1516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422414.

149. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. Blood 2008;112:4437-4444. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716134.

150. Branford S, Rudzki Z, Harper A, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia 2003;17:2401-2409. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523461.

151. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. Blood 2009;113:6315-6321. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369233.

152. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol 2012;30:232-238. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067393.

153. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. Blood 2013;121:2739-2742. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/14/2739.abstract.

154. Saglio G, Hughes TP, Larson RA, et al. Impact of early molecular response to nilotinib (NIL) or imatinib (IM) on the long-term outcomes of newly diagnosed patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Landmark analysis of 4-year (y) data from ENESTnd [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 7054. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/7054.

155. Saglio G, Kantarjian HM, Shah N, et al. Early response (molecular and cytogenetic) and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): exploratory analysis of DASISION 3-year data.[abstract] Blood 2012;120:Abstract 1675. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/1675.

156. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. Blood 2013;121:4867-4874. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/24/4867.abstract.

157. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. Blood 2012;119:1838-1843. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174159.

158. Branford S, Kim DW, Soverini S, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. J Clin Oncol 2012;30:4323-4329. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109697.

159. Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, Lipton JH. BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib. Br J Haematol 2013;160:630-639. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278256.

160. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. Blood 2004;104:2926-2932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256429.

161. Wang L, Knight K, Lucas C, Clark R. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2006;91:235-239. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461309.

162. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. J Clin Oncol 2009;27:3659-3663. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487383.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

163. Marin D, Khorashad JS, Foroni L, et al. Does a rise in the BCR-ABL1 transcript level identify chronic phase CML patients responding to imatinib who have a high risk of cytogenetic relapse? Br J Haematol 2009;145:373-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344397.

164. Press RD, Willis SG, Laudadio J, et al. Determining the rise in BCR-ABL RNA that optimally predicts a kinase domain mutation in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib. Blood 2009;114:2598-2605. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19625707.

165. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27:6041-6051. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884523.

166. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer 2009;115:3709-3718. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517462.

167. Breccia M, Stagno F, Vigneri P, et al. Imatinib dose escalation in 74 failure or suboptimal response chronic myeloid leukaemia patients at 3-year follow-up. Am J Hematol 2010;85:375-377. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20306543.

168. Koh Y, Kim I, Yoon SS, et al. Phase IV study evaluating efficacy of escalated dose of imatinib in chronic myeloid leukemia patients showing suboptimal response to standard dose imatinib. Ann Hematol 2010;89:725-731. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179930.

169. Goh H-G, Jootar S, Kim H-J, et al. Efficacy of nilotinib versus high-dose imatinib in early chronic phase CML patients who have suboptimal molecular responses to standard-dose imatinib (RE-NICE Multicenter Study) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 2765. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/2765.

170. Hochhaus A, Muller MC, Radich J, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. Leukemia 2009;23:1628-1633. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641527.

171. Yang AS, Jillella A, Miller CB, et al. Nilotinib-associated molecular responses achieved in chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) patients with a suboptimal molecular response to imatinib. Blood 2009;114:2206-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2206.

172. Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. Cancer 2012;118:118-126. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732337.

173. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. Early Switch to Nilotinib Does Not Overcome the Adverse Outcome for CML Patients Failing to Achieve Early Molecular Response On Imatinib, Despite Excellent Overall Outcomes in the TIDEL II Trial [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3771. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/3771.

174. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-884. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/6/872.abstract.

175. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. Clin

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

Cancer Res 2009;15:7519-7527. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008852.

176. Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, Russo D, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. Clin Cancer Res 2003;9:625-632. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576428.

177. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood 2008;111:4022-4028. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256322.

178. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109:3496-3499. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192396.

179. Ault P, Kantarjian HM, Bryan J, et al. Clinical use of imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukemia (CML) [abstract]. Blood 2008;112:Abstact 4255. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/4255.

180. Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. Leuk Res 2009;33:271-275. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762338.

181. Dohse M, Scharenberg C, Shukla S, et al. Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib. Drug Metab Dispos 2010;38:1371-1380. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423956.

182. Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. Blood 2004;104:3739-3745. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315971.

183. Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, et al. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. Cancer Res 2008;68:9809-9816. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047160.

184. Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apati A, et al. Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties. Br J Pharmacol 2009;158:1153-1164. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785662.

185. Wang L, Giannoudis A, Lane S, et al. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. Clin Pharmacol Ther 2008;83:258-264. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568400.

186. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. Blood 2007;110:4064-4072. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761829.

187. White DL, Dang P, Engler J, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol 2010;28:2761-2767. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421539.

188. White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomised to high-dose imatinib achieve better responses, and lower failure rates, than

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

those randomized to standard-dose. Haematologica 2012;97:907-914. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207690.

189. Giannoudis A, Davies A, Lucas CM, et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implications for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112:3348-3354. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669873.

190. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D, et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: therapeutic implications. Clin Cancer Res 2008;14:3881-3888. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559609.

191. Davies A, Jordanides NE, Giannoudis A, et al. Nilotinib concentration in cell lines and primary CD34(+) chronic myeloid leukemia cells is not mediated by active uptake or efflux by major drug transporters. Leukemia 2009;23:1999-2006. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710702.

192. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. Blood 2006;108:697-704. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597591.

193. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001;293:876-880. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423618.

194. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. Leukemia 2002;16:2190-2196. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399961.

195. le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. Blood 2000;95:1758-1766. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688835.

196. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. J Clin Oncol 2008;26:4806-4813. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645191.

197. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102:276-283. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623848.

198. Nicolini FE, Corm S, Le QH, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). Leukemia 2006;20:1061-1106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642048.

199. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res 2006;12:7374-7379. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189410.

200. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4100-4109. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867198.

201. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

leukemia treated with imatinib mesylate. Leukemia 2006;20:1767-1773. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855631.

202. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. Blood 2008;112:53-55. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403620.

203. Nicolini FE, Hayette S, Corm S, et al. Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation. Haematologica 2007;92:1238-1241. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768119.

204. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? Blood 2009;114:5426-5435. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880502.

205. Jabbour E, Branford S, Saglio G, et al. Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer 2011;117:1800-1811. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509757.

206. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011;118:1208-1215. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562040.

207. Muller MC, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. Blood 2009;114:4944-4953. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779040.

208. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. Blood 2008;112:4839-4842. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818391.

209. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. Haematologica 2007;92:401-404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339191.

210. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol 2009;27:4204-4210. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652056.

211. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. Blood 2009;114:2168-2171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589924.

212. Hochhaus A, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Molecular responses with ponatinib in patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) leukemia: results from the PACE trial. [abstract] Blood 2012;120:Abstract 3763. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/3763.

213. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 1993;11 Suppl 1:11-15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8251885.

214. Majlis A, Smith TL, Talpaz M, et al. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol 1996;14:196-203. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558198.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

215. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. Blood 2002;100:1628-1633. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176881.

216. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood 2004;103:451-455. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512312.

217. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. Blood 2003;101:3794-3800. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560227.

218. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011;118:6760-6768. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039253.

219. Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer 2010;116:2673-2681. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20499401.

220. Bumm T, Muller C, Al-Ali H-K, et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph- cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. Blood 2003;101:1941-1949. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411298.

221. Feldman E, Najfeld V, Schuster M, et al. The emergence of Ph-, trisomy -8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Exp Hematol 2003;31:702-707. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12901975.

222. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer 2003;98:1905-1911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584073.

223. Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia-negative cells during imatinib treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. Leukemia 2004;18:1340-1346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190256.

224. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. Cancer 2007;110:1509-1519. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702093.

225. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2007;110:2991-2995. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625066.

226. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood 2003;101:473-475. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393385.

227. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood 2003;102:2702-2704. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504074.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

228. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in patients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res 2003;9:2092-2097. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796373.

229. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood 2009;113:2154-2160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060245.

230. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer 2009;115:551-560. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117345.

231. Shah NP, Cortes JE, Kim D-W, et al. Impact Of Baseline (BL) Mutations, Including Low-Level and Compound Mutations, On Ponatinib Response and End Of Treatment (EOT) Mutation Analysis In Patients (Pts) With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 652. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/652.abstract.

232. Chen Y, Hu Y, Michaels S, et al. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice. Leukemia 2009;23:1446-1454. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322212.

233. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 2013;88:350-354. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468307.

234. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. Blood 2012;120:2573-2580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896000.

235. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous Omacetaxine Mepesuccinate in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors Including Imatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787123.

236. Nicolini FE, Khoury HJ, Akard L, et al. Omacetaxine mepesuccinate for patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to two or more tyrosine kinase inhibitors. Haematologica 2013;98:e78-79. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753022.

237. Khoury HJ, Cortes JE, Wetzler M, et al. Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Subcutaneous Omacetaxine Mepesuccinate in Treatment-Resistant Patients [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3753. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/3753.

238. Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. Blood 2009;114:4939-4943. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797518.

239. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. Cancer 2011;117:1245-1252. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21381013.

240. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

after imatinib failure. Blood 2011;117:1822-1827. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030554.

241. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood 2009;114:4361-4368. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729517.

242. Khoury HJ, Cortes JE, Kim D-W, et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph+ leukemia patients treated with ponatinib [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 7048. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/7048.

243. Nazha A, Kantarjian HM, Jain P, et al. Disease Patterns for Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) That Have BCR-ABL Transcript Levels > 10% At 3 Month of Therapy with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3757. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/3757.

244. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. Pharmacoeconomics 2007;25:481-496. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17523753.

245. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010;28:2381-2388. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385986.

246. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood 2009;113:5401-5411. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349618.

247. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood 2011;117:3733-3736. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346253.

248. Branford S, Yeung DT, Prime JA, et al. BCR-ABL1 doubling times more reliably assess the dynamics of CML relapse compared with the BCR-ABL1 fold rise: implications for monitoring and management. Blood 2012;119:4264-4271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431575.

249. kWu EQ, Guerin A, Yu AP, et al. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. Curr Med Res Opin 2010;26:2861-2869. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062136.

250. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. Curr Med Res Opin 2012;28:213-219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168217.

251. Jabbour E, Saglio G, Radich J, Kantarjian H. Adherence to BCR-ABL Inhibitors: Issues for CML Therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:223-229. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633166.

252. Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 2008;8 Suppl 3:S82-88. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254885.

253. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. J

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

Support Oncol 2012;10:14-24. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244674.

254. Hochhaus A. Advances in the treatment of haematological malignancies: optimal sequence of CML treatment. Ann Oncol 2007;18 Suppl 9:ix58-63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631597.

255. Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. Clin Cancer Res 2007;13:7080-7085. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056186.

256. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. Blood 2004;104:2204-2205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377577.

257. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. Leukemia 2010;24:1719-1724. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811403.

258. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood 2007;109:58-60. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973963.

259. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010:1029-1035. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965785.

260. Goh H-G, Choi S-Y, Bang J-H, et al. Discontinuation of imatinib therapy in chronic myeloid leukemia patients with sustained complete molecular response 4.5 (CMR4.5) [abstract]. Blood 2011;118 Abstract 2763. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/2763.

261. Matsuki E, Ono Y, Sakurai M, et al. Discontinuation of imatinib in patients with CML and sustained complete molecular response (CMR) for over 2 years in the Japanese population - an interim analysis of KEIO STIM study. Blood 2011;118:3765-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3765.

262. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180435.

263. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood 2013;122:515-522. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/4/515.abstract.

264. Mahon F-X, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular response: update results of the STIM study. Blood 2011;118:603-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/603.

265. Ross DM, Bartley PA, Goyne J, et al. Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation, despite adverse disease features. Haematologica 2011;96:1720-1722. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828123.

266. Rea D, Rousselot P, Guilhot F, et al. Discontinuation of Second Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 916. Available at:

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/916.

267. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. Blood 1993;82:691-703. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338938.

268. Savage DG, Szydlo RM, Chase A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. Br J Haematol 1997;99:30-35. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9359498.

269. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988;25:49-61. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279515.

270. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4). Lyon, France: IARC; 2008.

271. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. Cancer 2006;106:1306-1315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463391.

272. Druker BJ. Chronic Myelogenous Leukemia In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenburg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol. 2 (ed 8): Lippincott, Williams and Wilkins; 2007:2267-2304.

273. Kantarjian HM, Talpaz M, Kontoyiannis D, et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia in accelerated and blastic phases with daunorubicin, high-dose cytarabine, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol 1992;10:398-405. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1740679.

274. Derderian PM, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment response, and prognosis. Am J Med 1993;94:69-74. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420302.

275. Dann EJ, Anastasi J, Larson RA. High-dose cladribine therapy for chronic myelogenous leukemia in the accelerated or blast phase. J Clin Oncol 1998;16:1498-1504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552058.

276. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. Cancer 1999;86:2632-2641. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594858.

277. Axdorph U, Stenke L, Grimfors G, et al. Intensive chemotherapy in patients with chronic myelogenous leukaemia (CML) in accelerated or blastic phase--a report from the Swedish CML Group. Br J Haematol 2002;118:1048-1054. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12199784.

278. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002;99:1928-1937. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877262.

279. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. Blood 2002;99:3547-3553. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986206.

280. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood 2002;99:3530-3539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986204.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

281. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. Haematologica 2008;93:1792-1796. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed18838477.

282. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. Haematologica 2009;94:205-212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144656.

283. Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. Leukemia 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460758.

284. Kantarjian HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Efficacy and safety of ponatinib in patients with accelerated phase or blast phase chronic myeloid leukemia (AP-CML or BP-CML) or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): 12-month follow-up of the PACE trial. [abstract] Blood 2012;120:Abstract 915. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/915.

285. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Cancer 2007;109:899-906. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236224.

286. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. Leuk Lymphoma 2007;48:283-289. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325887.

287. Fruehauf S, Topaly J, Buss EC, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Cancer 2007;109:1543-1549. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340589.

288. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). Leuk Res 2011;35:777-782. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145590.

289. Strati P, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Hypercvad Plus Imatinib or Dasatinib for Patients with Lymphoid Blastic Phase of Chronic Myeloid Leukemia [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3766. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/3766.

290. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103:4396-4407. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551133.

291. Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. Leuk Lymphoma 2006;47:1747-1753. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17064984.

292. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood 2007;109:1408-1413. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062730.

293. Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

ALL) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl 15):Abstract 6506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6506.

294. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase II study of dasatinib with hyperCVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010:2070-2077. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466853.

295. Liu-Dumlao T, O'Brien S, Cortes JE, et al. Combination of the Hypercvad regimen with dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia (CML-LB). Blood 2011;118:2578-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/2578.

296. Jabbour E, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Phase II study of combination of hyperCVAD with ponatinib in frontline therapy of patients (pts) with Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 7024. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/7024.

297. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. Blood 2009;113:5058-5063. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282457.

298. Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Semin Hematol 2010;47:354-361. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875552.

299. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? Blood 2011;117:755-763. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966165.

300. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB, et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. Am J Med 2001;110:339-346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286947.

301. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998;338:962-968. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521984.

302. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1996;17 Suppl 3:S5-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769690.

303. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Blood 2005;106:2969-2976. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998838.

304. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood 2001;97:3390-3400. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369628.

305. Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 2003;101:441-445. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393604.

306. Faber E, Koza V, Vitek A, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

leukemia is associated with better overall survival but inferior disease-free survival when compared with myeloablative conditioning - a retrospective study of the Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. Neoplasma 2007;54:443-446. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688375.

307. Kebriaei P, Detry MA, Giralt S, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2007;110:3456-3462. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652620.

308. Poire X, Artz A, Larson RA, et al. Allogeneic stem cell transplantation with alemtuzumab-based conditioning for patients with advanced chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma 2009;50:85-91. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142796.

309. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. Blood 2012;119:4083-4090. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408257.

310. Weisser M, Schleuning M, Haferlach C, et al. Allogeneic stem-cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. Leuk Lymphoma 2007;48:295-301. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325889.

311. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet 1998;352:1087-1092. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798583.

312. Pavlu J, Kew AK, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2010;115:4018-4020. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304808.

313. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. J Clin Oncol 2010;28:1888-1895. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212247.

314. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91:513-521. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533723.

315. Boehm A, Walcherberger B, Sperr WR, et al. Improved outcome in patients with chronic myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years: A single center experience. Biol Blood Marrow Transplant 2011 17:133-140. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601032.

316. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880-1885. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965667.

317. Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. Bone Marrow Transplant 2012;47:810-816. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986636.

318. Beelen DW, Graeven U, Elmaagacli AH, et al. Prolonged administration of interferon-alpha in patients with chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. Blood 1995;85:2981-2990. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7742558.

319. Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM, et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1993;82:2235-2238. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8400272.

320. Morton AJ, Gooley T, Hansen JA, et al. Association between pretransplant interferon-alpha and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood 1998;92:394-401. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657736.

321. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. Haematologica 2006;91:452-459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585011.

322. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109:1782-1789. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062727.

323. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112:3500-3507. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664621.

324. Nicolini F, Modolo L, Raus N, et al. Allogeneic stem cell transplantation for blast crisis (BC) chronic myelogenous leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era. analysis of pre-transplant variables on transplant outcome. on behalf of the Societe Francaise De Greffe De Moelle Et De Therapie Cellulaire and the French Group of CML [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2266. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2266.

325. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. Cancer 2007;110:340-344. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559140.

326. le Coutre PD, Hemmati P, Neuburger S, et al. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) in advanced chronic myeloid leukemia (CML) patients after tyrosine kinase inhibitor (TKI) Therapy [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 4419. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/4419.

327. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2009;23:190-194. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596746.

328. Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. Leuk Res 2010;34:143-147. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481800.

329. Velev N, Cortes J, Champlin R, et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. Cancer 2010;116:3631-3637. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564073.

330. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. Blood 2011;117:3641-3647. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156844.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

331. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. Blood 2011;118:5697-5700. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926354.

332. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 2007;109:4686-4692. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317858.

333. Roth M, Antin J, Ash R, et al. Prognostic significance of Philadelphia chromosome-positive cells detected by the polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia. Blood 1992;79:276-282. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728316.

334. Delage R, Soiffer R, Dear K, Ritz J. Clinical significance of bcr-abl gene rearrangement detected by polymerase chain reaction after allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Blood 1991;78:2759-2767. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824268.

335. Radich JP, Gehly G, Gooley T, et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. Blood 1995;85:2632-2638. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727789.

336. Mackinnon S, Barnett L, Heller G. Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;17:643-647. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722369.

337. Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R, et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2001;97:1560-1565. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238091.

338. Radich JP, Gooley T, Bryant E, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. Blood 2001;98:1701-1707. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535500.

339. Costello RT, Kirk J, Gabert J. Value of PCR analysis for long term survivors after allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia: a comparative study. Leuk Lymphoma 1996;20:239-243. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624462.

340. van Rhee F, Lin F, Cross NC, et al. Detection of residual leukaemia more than 10 years after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. Bone Marrow Transplant 1994;14:609-612. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7858536.

341. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. Blood 1995;86:2041-2050. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655033.

342. Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2000;96:2712-2716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023502.

343. Luznik L, Fuchs EJ. Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. Cancer Control 2002;9:123-137. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11965233.

344. Michallet AS, Nicolini F, Furst S, et al. Outcome and long-term follow-up of alloreactive donor lymphocyte infusions given for relapse

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT). Bone Marrow Transplant 2005;35:601-608. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756285.

345. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. Blood 2000;95:67-71. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607686.

346. Shimoni A, Gajewski JA, Donato M, et al. Long-Term follow-up of recipients of CD8-depleted donor lymphocyte infusions for the treatment of chronic myelogenous leukemia relapsing after allogeneic progenitor cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:568-575. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11760089.

347. Gilleece MH, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. Leuk Lymphoma 2003;44:23-28. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691139.

348. Posthuma EFM, Marijt EWAF, Barge RMY, et al. Alpha-interferon with very-low-dose donor lymphocyte infusion for hematologic or cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia induces rapid and durable complete remissions and is associated with acceptable graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2004;10:204-212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993886.

349. Simula MP, Marktel S, Fozza C, et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. Leukemia 2007;21:943-948. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361226.

350. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood 2002;100:1590-1595. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176876.

351. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2003;17:1707-1712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970768.

352. Anderlini P, Sheth S, Hicks K, et al. Re: Imatinib mesylate administration in the first 100 days after stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2004;10:883-884. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570257.

353. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. Clin Cancer Res 2004;10:5065-5071. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297408.

354. Palandri F, Amabile M, Rosti G, et al. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation: a molecular analysis. Bone Marrow Transplant 2007;39:189-191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211436.

355. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. The use of imatinib mesylate as a lifesaving treatment of chronic myeloid leukemia relapse after bone marrow transplantation. J Transplant 2009;2009:357093-357093. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107580.

356. Hess G, Bunjes D, Siegert W, et al. Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: results of a prospective phase II open-label multicenter study. J Clin Oncol 2005;23:7583-7593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234522.

357. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Response to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing in chronic and advanced phase following allogeneic

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。

hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:639-646. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005967.

358. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2007;109:2791-2793. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119111.

359. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. Blood 2007;110:4614-4617. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881635.

360. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, et al. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2006;91:663-666. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627251.

361. Savani BN, Montero A, Kurlander R, et al. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;36:1009-1015. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205732.

362. Atallah E, Kantarjian H, De Lima M, et al. The role of dasatinib in patients with philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL) and chronic myeloid leukemia (CML) relapsing after stem cell transplantation (SCT) [abstract]. Blood 2006;108:Abstract 4520. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/4520.

363. O'Connor LM, Langabeer S, McCann SR, Conneally E. Restoration of donor chimerism by nilotinib in a chronic myeloid leukaemia patient post mutation-associated imatinib mesylate resistance and allogeneic stem cell transplant failure. Bone Marrow Transplant 2008;42:833-835. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711344.

364. Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, et al. Efficacy of dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with disease molecular relapse and chronic GVHD after haploidentical BMT: an immunomodulatory effect? Bone Marrow Transplant 2009;44:331-332. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219075.

365. Klyuchnikov E, Schafhausen P, Kroger N, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in the post-transplant period in patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol 2009;122:6-10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602874.

366. Garland P, Dazzi F, Marin D. Dasatinib may not suppress the GVL effect of donor lymphocyte infusions for CML. Bone Marrow Transplant 2010;45:395-396. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561650.

367. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2008;112:1005-1012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477770.

368. Ocheni S, Iwanski GB, Schafhausen P, et al. Characterisation of extramedullary relapse in patients with chronic myeloid leukemia in advanced disease after allogeneic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2009;50:551-558. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373652.

2014 年第 3 版 01/15/14 著作権 © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。