

# 白血病の最新診療

## Current treatment of leukemia

よこ やま ひさ ゆき  
横山 寿行  
Hisayuki YOKOYAMA

### はじめに

近年、特定の分子を標的とした小分子化合物薬、抗体薬の実臨床への応用が広まりつつある。造血器悪性腫瘍領域においても同様で、従来から治療の中心である殺細胞性の抗癌剤と異なる分子標的薬が急速に実臨床に導入されつつある。本稿では、造血器悪性腫瘍の代表的疾患である白血病に関して、その最新診療について概説する。

### I. 白血病の病態と治療の現状について

#### 1. 白血病の病態と分類について

血液中には大きく分類して白血球、赤血球、血小板という血球が含まれており、白血球は感染防御、赤血球は酸素運搬、血小板は止血といったそれぞれの機能を担っている。これらの血球は、骨髄に存在する造血幹細胞が適切に増殖、細胞分化することで産生されており、正常な血液は、新たに作られた血球を絶えず供給されることにより機能を維持している。白血病はこの正常な血球産生、機能に障害をもたらし、重篤な感染、貧血、出血などの合併症が生じることで致命的になる疾患である。

白血病はその経過から大きく二つに分類される。急速に白血病細胞が増加し、そのままでは日から週単位で症状が悪化する急性型と、年単位で慢性に経過した後、ある時点で急性に移行する慢性型とがある。また、細胞の由来を元にした分類もあり、リンパ球系の血球に分化する途中の血液細胞から生じた

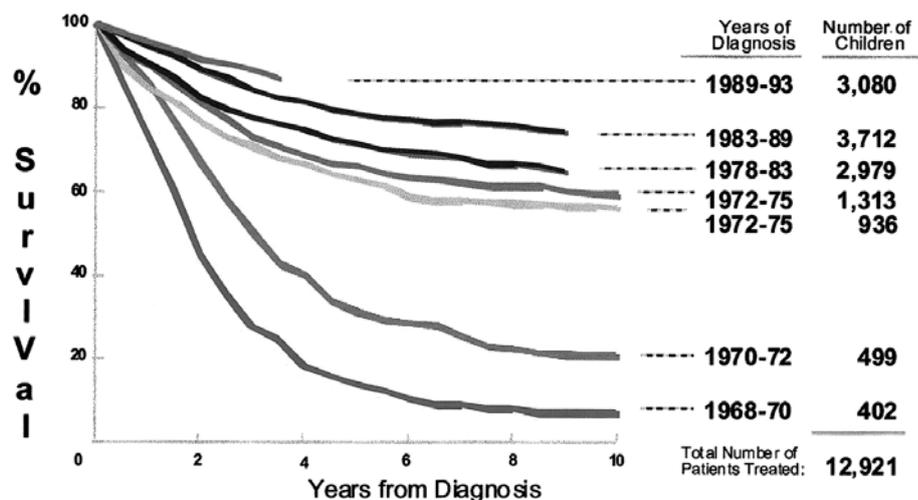
ものをリンパ性白血病、リンパ球以外の血球に分化する過程の血液細胞から生じたものを骨髄性白血病と呼ぶ。この分類を元に白血病は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病の4種類に大別される。慢性骨髄性白血病はこの中でも特殊なタイプで、フィラデルフィア染色体と呼ばれる固有の染色体異常(t(9;22)(q34;q11))によって生じるBCR-ABL融合遺伝子が疾患の根本原因であることが明らかになっている。

#### 2. 白血病治療の現状

白血病と診断される時には、すでに全身に悪性細胞が広がっており、抗癌剤などの薬物療法が唯一の治療手段である。抗癌剤治療薬が開発される以前、急性白血病は有効な治療手段がなく、致死的となる疾患の一つであった。1950年代になり殺細胞性の抗癌剤治療薬が開発され、1970年代ごろにはその併用療法が確立するようになった。従来の抗癌剤は、細胞内のDNAや、微小管に損傷を与えて細胞の分裂を阻害する薬剤である。これらは、増殖が盛んな白血病細胞など腫瘍細胞を抑制することが可能であるが、一方で正常な細胞へのダメージも避けられない。また殺細胞性抗癌剤の効果は白血病のタイプによっても異なっており、タイプごとの治療の現状について以下に述べる。

##### 1) 急性リンパ性白血病

小児においては従来の抗癌剤による多剤併用療法の効果は高く、現在多くの症例で治癒が期待出来るようになっている(図1)<sup>1)</sup>。一方、成人においては、その効果は不十分である。成人においては予後不良なタイプが多いことや、小児で行われている治療と



(Judith Margolin, Genome Res. 2001; 924.より一部改変(文献1)より)

図1 小児急性リンパ性白血病治療成績の年次推移

小児急性リンパ性白血病の年代別生存曲線、横軸は診断からの年数、縦軸は生存率を示す。1970年ごろ、長期に生存する例はほとんど得られなかったが、抗がん剤治療方法の改良によりその生存率は年々改善している。1990年ごろには多くの例で長期生存が可能になった。

比較し抗がん剤の投与量が少ないことなどが原因と考えられている。このため、若年成人においてはできる限り小児での治療法に近づけるよう、工夫が試みられているが、成人では小児と比べ抗がん剤副作用への耐用量が低く、単純に増量は困難である。

## 2) 慢性リンパ性白血病

慢性的に症状なく経過する例が多く、治療が必要となる例は一部である。また本邦では海外と比べ発症頻度が低く、治療を必要とする例はさらに少ない。症状や血球減少の程度を指標として病期分類 (Biet 分類、Rai 分類) を行い、治療対象を判断する。治療を行った場合も、一部の予後不良例を除き、50% 生存期間は約 10 年であり、急性白血病と比べれば長期の予後が得られている。

## 3) 急性骨髄性白血病

小児と比べ成人の急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia: AML) では十分な治療成績が得られているとは言えない (図 2)<sup>2)</sup>。AML のうち、急性前骨髄球性白血病と呼ばれる病型に関しては、全トランス型レチノイン酸、亜ヒ酸といった薬剤の使用により、多くの例で治癒が期待できるようになった<sup>3)</sup>。しかし、その他の病型に関しては治癒する例はあるものの、依然としてその予後は不良である。治療成績が改善しない原因の一つとして、従来の殺細胞性抗がん剤の限界が考えられる。これまでも dauno-

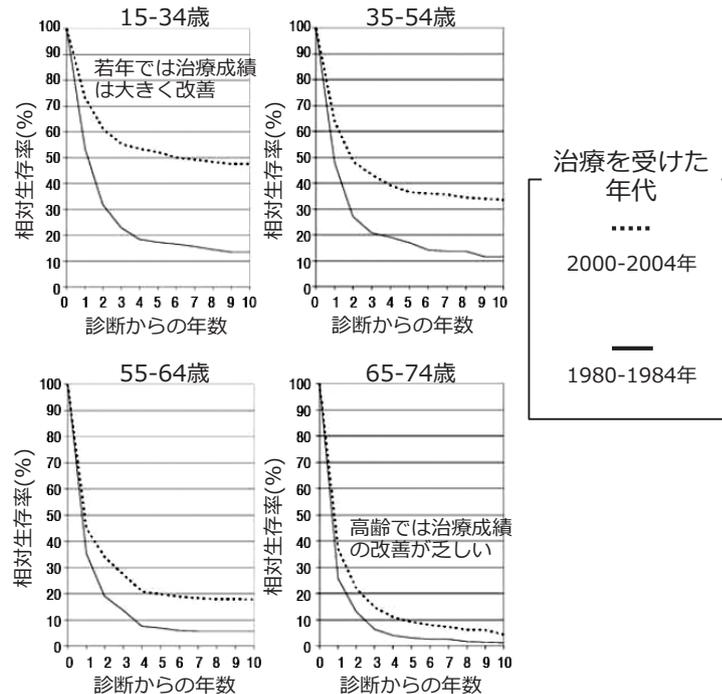
rubicin や cytarabine などの抗がん剤増量が試みられたものの、治療成績の大幅な改善は認められなくなっている<sup>4,5)</sup>。特に高齢者では抗がん剤の副作用の問題から、これ以上強度を高めることは困難である。AML 全体としての治療成績は改善傾向にあるとの報告<sup>6)</sup>もあるが、治療薬自体の効果より感染症などに対する支持療法の進歩、同種造血幹細胞移植技術の向上が主に寄与していると考えられている。

## 4) 慢性骨髄性白血病

従来の抗がん剤の効果は不十分であったが、疾患の原因である BCR-ABL 融合遺伝子の働きを抑制する分子標的薬 imatinib が 2000 年ごろから使用可能となった<sup>7)</sup>。この薬剤により本疾患の予後は大幅に改善し、現在第 2 世代、第 3 世代と呼ばれるより強力な薬剤も使用が可能となっている。

## 3. 白血病の予後層別化

急性白血病では以前、顕微鏡形態を用いた FAB 分類が広く用いられてきた。しかし、FAB 分類のみでは正確に白血病の発症機序や、予後などの反映が難しいといった問題点があり、2001 年に WHO 分類第 3 版が出版された。WHO 分類は顕微鏡形態だけでなく、染色体異常、遺伝子変異などを含めた包括的な臨床情報に基づいた病型分類がなされている。第 3 版では主に染色体異常のみが採用されてい



(Pulte D et al., haematologica 2008; 93(4): 596より一部改変(文献2)より)

図2 急性骨髄性白血病の年齢別治療成績の変化

15-34歳の生存率は新しい年代で大幅に改善を認める。その改善度は高齢になるにつれ少なくなり、65-74歳では治療成績の改善はほとんど認められない。

たが、その後の遺伝子変異情報の蓄積により2008年に出版された第4版では、*NPM1*、*CEBPA*といった遺伝子変異情報が取り入れられた。現在は、さらに詳細な遺伝子変異情報を取り入れた、改訂第4版が出版されている。

また、白血病では治療を選択する際、病型分類の他に予後分類を考慮することが重要とされる。これは、抗癌剤治療のみでは予後が不良な例を選び、適切に同種造血幹細胞移植治療を行うためである。様々な予後因子が報告されているが、特に染色体異常の種類をもとにして層別化することが有用とされている。AMLにおいては、染色体分析に加え、通常の染色体分析では検出できない遺伝子変異情報も取り入れた予後予測分類がEuropean Leukemia Net (ELN) から提唱されている。2010年に発表されたELN分類では染色体情報に加え、3種類(*NPM1*、*CEBPA*、*FLT3*)の遺伝子変異が取り入れられていたが、最新の2017年版ではさらに多くの遺伝子変異が取り入れられている<sup>8)</sup>。この遺伝子変異情報が急速に用いられるようになった背景には、DNAの配列を決定する(DNAシーケンス)技術の進歩によ

て遺伝子変異の意義が明らかになったことがある。従来のDNAシーケンスと比べ、非常に多くのDNA断片(数千から数百万とされる)を同時並行に配列決定できる技術で、次世代シーケンスと呼ばれている。2003年に完了したヒトゲノム計画では、ヒトの約30億塩基対の全DNA配列を決定するまでに10年以上の年月を要した。しかし現在、この新たな方法を用いると数日程度でヒトの全ゲノムをシーケンス可能とされている。

## II. 新たな急性骨髄性白血病診療

### 1. 次世代シーケンスにより明らかになった白血病の病態と新たな予後予測分類

2013年The Cancer Genome Atlas Research Networkから成人AML 200例の全ゲノム(全DNA配列)または全エクソーム(蛋白をコードする配列部分のみ)解析の結果が報告された<sup>9)</sup>。AMLでは平均13個の遺伝子変異が認められ、他の癌と比べ変異遺伝子の数が少ない事、高頻度で変異が認められる遺伝

子は9つのカテゴリーに分類され、ほぼすべてのAMLはいずれか一つのカテゴリーに属する事などが明らかになった。その後、AML 1,540例について初発時の染色体異常、遺伝子変異と予後との関連についての検討も報告されている<sup>10)</sup>。この報告では、染色体異常と遺伝子変異の結果から、AMLは11種類のタイプに分類することができ、その予後が各群で異なることが示された。

このように、遺伝子変異診断の重要性が次々に明らかになったことを受け、前述のELNの提唱する予後予測分類も2017年に更新された<sup>8)</sup>。この最新版ELN分類では*RUNX1*、*ASXL1*、*TP53*変異の有無といったさらに多くの遺伝子変異情報が追加で採用されている。このように、白血病診療における遺伝子変異診断の重要性は今後も増していくと考えられるが、本邦では数多くの遺伝子変異検査を実臨床で行うのは困難な状況にあり、今後の課題と考えられる。また、主に海外の患者を対象として解析された結果が、日本人においてそのまま利用が可能であるか検証も必要である。

## 2. 新規薬剤

従来の殺細胞性抗癌剤は、現在でも白血病治療の中心である。これらの薬剤は、白血病への効果も高いが、正常細胞へのダメージも避けることはできない。前述の通り、従来の抗癌剤の限界が明らかとなるにつれ、近年はより副作用の少ない分子標的薬が登場するようになった。分子標的薬は従来の抗癌剤と比べ、比較的副作用が少なく、高齢者を含め多くの年齢層に使用可能であるなどのメリットがあるが、一方で、効果の出る患者群が限られていること、多くの場合保険上の制約により単独治療で用いる必要があることなどの問題点もあり、まだその効果が十分発揮されているとは言えない。しかし、従来の抗癌剤との併用や、使用する患者対象、時期、投与方法の工夫により、将来的には白血病の治療成績を変える可能性がある。以下代表的な薬剤について紹介する。

### 1) Gemtuzumab Ozogamicin (GO)、Inotuzumab Ozogamicin

AML細胞表面に発現するタンパク質CD33に対するモノクローナル抗体と、殺細胞効果を持つカリケアマイシン誘導体を結合させた分子標的薬剤であ

る。CD33に結合したGOは細胞内に取り込まれ、カリケアマイシンが遊離することでCD33を発現した細胞特異的に効果を発揮する。本邦では2005年に再発・難治性AMLに対して使用が承認されている。再発例への投与では26%に完全寛解が得られるが、寛解が得られたとしてもその生存期間中央値は約1年と報告されており、長期生存を目指すためには造血幹細胞移植を検討する必要がある<sup>11)</sup>。初発AMLに対する、従来の抗癌剤とGOの併用についても検討が行われている。当初、通常の抗癌剤治療に6 mg/m<sup>2</sup>のGOを併用する治療が検討されたが、治療関連死亡が増加し、生存期間も改善しないことが明らかにされた<sup>12)</sup>。しかしその後、GOを3 mg/m<sup>2</sup>ずつ分割して従来の抗癌剤治療と併用することにより、無イベント生存率が従来治療と比べ大幅に改善することが報告されている<sup>12)</sup>。特に、その効果は染色体予後良好群において顕著に認められる<sup>12)</sup>。現在、本邦においては、GOは再発・治療抵抗時の単剤投与しか認められておらず、今後の課題と考えられる。

急性リンパ性白血病の表面に発現するCD22に対する抗体と、カリケアマイシン誘導体を結合した薬剤も開発されている。Inotuzumab Ozogamicinと呼ばれ、再発治療抵抗性急性リンパ性白血病に対し、従来薬群より生存期間の延長が示されている<sup>13)</sup>。

### 2) Azacitidine

DNAメチル化阻害剤の一つである。核酸物質であるシチジンの類似体で、細胞内において修飾を受けた後、DNA、RNAに取り込まれる。その後、RNAからのタンパク合成阻害、DNAメチルトランスフェラーゼとの不可逆的な結合により、その機能を阻害し、細胞増殖抑制、分化誘導作用を生じる。現在本邦では、骨髓異形成症候群に対してのみ適応が認められているが、海外では高齢者におけるAMLにおいてもその効果が示されている。65歳以上の急性骨髄性白血病を対象として、azacitidineと従来治療との比較を行ったところ、有意差はなかったものの、azacitidine群で全生存率が3.8ヶ月上回った<sup>14)</sup>との報告がある。

また、本邦では未承認であるが、メチル化阻害剤にはazacitidineの他にdecitabineといわれる薬剤がある。decitabineは予後不良といわれる*TP53*変異を持つAMLに、高い効果が示唆されており<sup>15)</sup>、azacitidineにおいても同様の効果が得られるのではない

かと期待される。しかし、メチル化阻害剤の治療効果は持続しないため、速やかにその後治療を検討することが必要である。

### 3) FLT3 阻害剤 (図 3)<sup>16)</sup>

FLT3 は幼若血球細胞に発現する、レセプター型チロシンキナーゼである。FLT3 変異は AML において最も高頻度に認められる遺伝子変異の一つであり、Internal-Tandem-Duplication (ITD) といわれる変異と、チロシンキナーゼ部位の変異とに分けられるが、前者の ITD 変異がほとんどを占める。これらの変異が生じると、細胞に恒常的な増殖シグナルが入り、AML 細胞は強い増殖能を獲得する。以前より FLT3 変異陽性例の AML は予後不良とされており、同種造血幹細胞移植治療の適応とされている。しかし、従来の抗癌剤では寛解導入困難例や再発例も多く、新規薬剤の登場が期待されていたが、近年になって複数の FLT3 阻害薬が使用可能となった。現在、本邦で承認されたものについてのみ紹介する。すでに海外で実績のある薬剤、今後使用可能になるであろう薬剤も多く存在し、将来的には、これらの薬剤の使い分けなども課題となる可能性が有る。

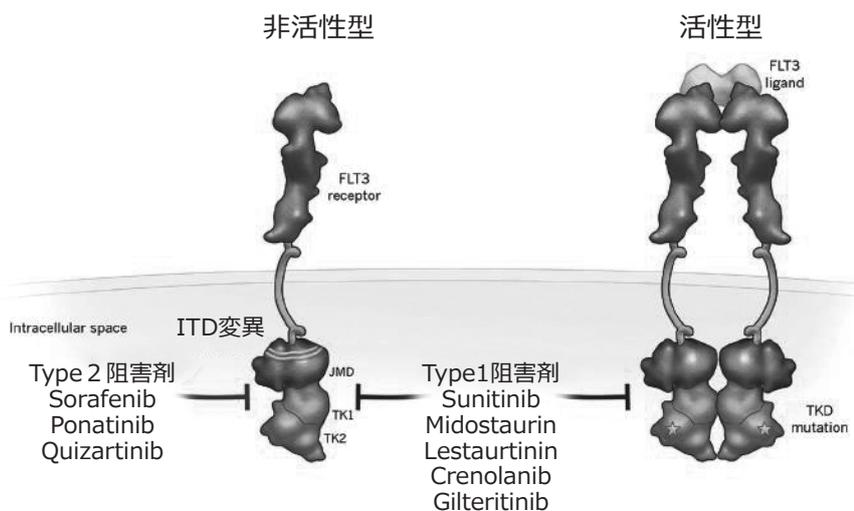
① Gilteritinib：本邦で初めて FLT3 変異 AML に対して保険承認された薬剤である。FLT3 の活性化型、非活性化型両方に結合し、FLT3-ITD 変異、TKD 変異いずれも抑制することができる Type I の FLT3 阻害剤に分類される。様々な癌との関連が示されてい

る AXL も抑制するとされる。再発・難治性例を対象とした研究結果が 2019 年アメリカ癌学会で報告され、従来治療群と比較し、gilteritinib は約 35% の死亡リスクを低下させ、生存期間中央値は gilteritinib 群 9.3 ヶ月、従来薬群 5.3 ヶ月との結果であった。副作用として下痢、倦怠感、肝機能障害、心電図異常などが知られている。

② Quizartinib：非活性化型 FLT3 のみに結合し、その活性化を抑制する Type II の FLT3 阻害剤である。Type II の阻害剤であるため、TKD (tyrosine kinase domeinn) 変異は抑制できない。難治性、再発 AML を対象とした研究結果が 2018 年の欧州血液学会で報告され、quizartinib 群は従来治療群と比較し、約 25% の死亡リスク低下が認められ、生存期間中央値は quizartinib 群 6.2 ヶ月、従来薬群 4.7 ヶ月と有意に quizartinib 群で良好な成績が報告された。副作用として心電図異常が知られている。

### 4) Blinatumomab<sup>17)</sup>

Blinatumomab は急性リンパ性白血病表面にある CD19 と患者の T 細胞の CD3 を架橋する二重特異性抗体である。細胞障害性 T 細胞の活性化を誘導し、免疫の力により急性リンパ性白血病に対する効果を発揮する。再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に対し、従来治療薬と比べ生存期間延長効果が報告されている<sup>18)</sup>。



(Daver N et al., Leukemia. 2019; 33: 305.より一部改変(文献16)より)

図 3 FLT3 阻害剤

現在多くの種類の FLT3 阻害剤が開発されている。本邦において AML に使用可能な薬剤は Gilteritinib と Quizartinib のみである。

### 5) Iburutinib

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬である。初発、再発・難治性慢性リンパ性白血病に対して承認されている。従来抗がん剤治療群と iburutinib 治療群の比較が行われ、従来薬群の2年間白血病が悪化しない患者割合74%に対し、iburutinib 群87%と優越性が示されている<sup>19)</sup>。

### 3. 微小残存病変 (MRD) について

微小残存病変とは、顕微鏡レベルで完全寛解を満たす状態であっても体内に目に見えないレベルで残存している白血病細胞のことである。フローサイトメトリー、PCR法、次世代シーケンサーなどを用いて検出される。PCR法を用いたMRD測定の有用性は、急性リンパ性白血病ではすでに確立されており、予後との強い関連が示され<sup>20)</sup>、保険診療内で行うことが可能である。一方で、MRD残存の有無により、治療介入を行うことの有用性はまだ未確立で、現在検証中である。

AMLでは、*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11*、*PML-RARA*といった特徴的な融合遺伝子や*NPM1*変異を有する例においては、これらをMRDとして測定することが可能とされている。MRD残存と予後の関連について検討が行われ<sup>21)</sup>、既に多くの報告がなされている。一方、これらの特徴的な転座や*NPM1*変異を有しないAMLではMRDの測定は困難であった。近年マルチカラーフローサイトメトリーや次世代シーケンサー法を用いたMRD測定について報告されるようになり<sup>22)</sup>、将来的にこれらの方法が確立されれば、ほぼすべてのAMLにおいてMRD測定が可能となるかもしれない。今後は、MRD測定のタイミングや、その深さ、MRDを指標とした治療介入の有効性などについて検討を行っていく必要がある。

### 4. 同種造血幹細胞移植

現在の治療オプションの中では最も再発リスクを減らすことができる強力な治療である。一方で治療合併症が多く、適用できる例が限定されるという課題がある。近年、臍帯血、HLA不適合血縁者などドナーソースの拡大、治療強度を減弱した前処置法(reduced intensity conditioning)の進歩、また、移植後大量エンドキサン法によるHLA半合致移植の

普及などにより移植対象は拡大し、同時に移植の安全性も高まりつつある。さらにここ数年間に、サイトメガロウイルス感染発症抑制薬であるletermovirや、移植後の合併症である移植片対宿主病に対してmesenchymal stem cellが適用になるなど、同種移植に伴う合併症を減らし、安全に移植治療を行うことができるような環境が整いつつある。移植可能症例が拡大する一方で、どのような患者さんに同種移植を選択していくのがよいかという基準が必要である。現在、患者全身状態や、染色体分析、遺伝子変異解析結果などから推定される予後を元に同種移植の適応を判断しているが、今後、新規薬剤が導入されていくとその判断基準も変化していく可能性がある。また、新規薬剤は急速に増えつつあるものの、そのみで白血病が治癒する割合は低く、タイプによっては移植治療を組み入れた治療を行うことが必要な例も多い。

### 5. キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T細胞) 治療

(図4)<sup>23)</sup>

患者のT細胞を取り出し、急性リンパ性白血病細胞の表面にあるCD19抗原を認識するCAR(キメラ抗原受容体)を発現するようにT細胞を改変、このCAR-T細胞を患者に投与する治療である。このCD19を認識するようになったCAR-T細胞が、白血病細胞を攻撃し、治療効果を発揮する。若年のCD19陽性難治性急性リンパ性白血病に対し承認されている。サイトカイン放出症候群という特有の副作用が高い確率で見られるものの、80%近くに完全寛解という高い奏効率が報告されている<sup>24, 25)</sup>。

### おわりに

現在でも、殺細胞性の抗がん剤治療薬は多くの白血病の標準的治療薬である。しかし、本稿で紹介した薬剤の他にも、今後有望な新薬の登場も控えており、白血病に対する標準治療は大きく変わっていく可能性がある。特に急性白血病に関しては、新薬開発という点において、他の造血器腫瘍である悪性リンパ腫や多発性骨髄腫と比べ遅れが否めなかったが、ようやく変化の兆しが出てきたと感じられる。しかし、現在得られている新薬の情報や、承認された薬剤の適用範囲は非常に限られたもので、このままでは新

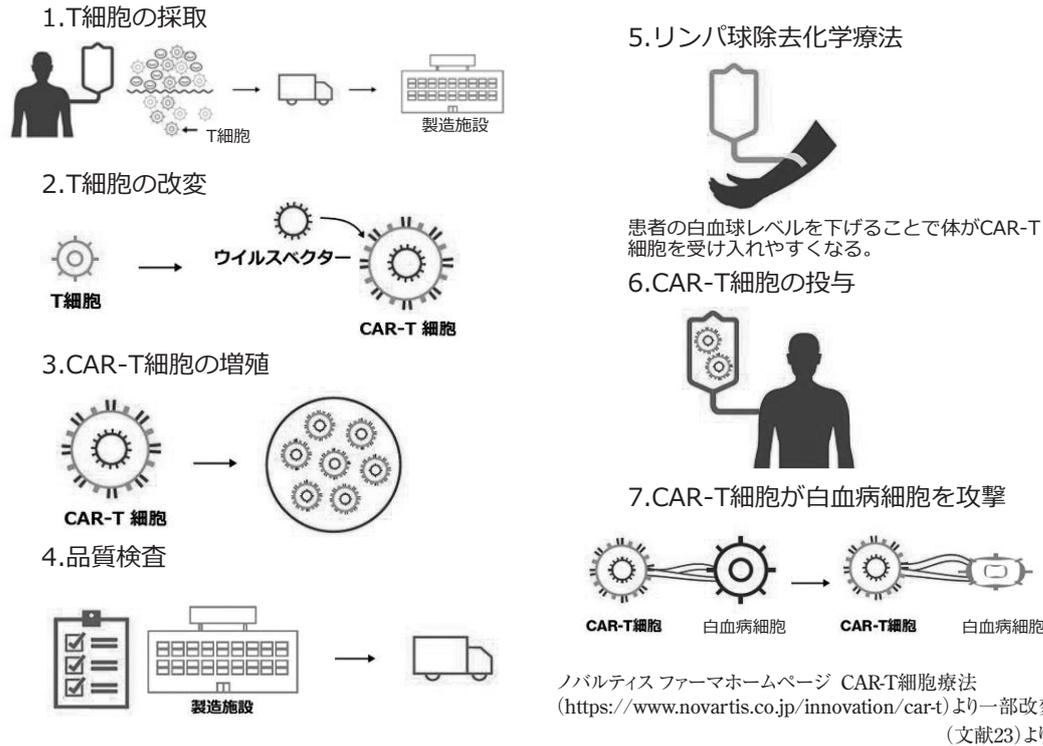


図4 CAR-T細胞療法

薬のメリットを享受できる例はごく一部に限られる。将来的に、白血病全体の治療成績を向上させるためには、新規薬剤の使用方法などにさらなる工夫が求められる。

## 文 献

- Margolin J. From Comparative and Functional Genomics to Practical Decisions in the Clinic: A View from the Trenches. *Genome Res* 2001; 11: 923-925.  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
- Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt A-S *et al.*. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012; 119: 3890-3899.
- Takeshita A, Asou N, Atsuta Y *et al.*. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia* 2019; 33: 358-370.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK *et al.*. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015; 125: 3878-3885.
- Schaich M, Röllig C, Soucek S *et al.*. Cytarabine Dose of 36 g/m<sup>2</sup> Compared With 12 g/m<sup>2</sup> Within First Consolidation in Acute Myeloid Leukemia: Results of Patients Enrolled Onto the Prospective Randomized AML96 Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2696-2702.
- Lichtman MA. Battling the Hematological Malignancies: The 200 Years' War. *Oncologist* 2008; 13: 126-138.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F *et al.* Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 917-927.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424-447.
- Ley TJ, Miller C, Ding L *et al.* Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059-2074.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 2209-2221.
- Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA *et al.* Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005; 104: 1442-1452.
- Appelbaum FR, Bernstein ID. Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130: 2373-2376.
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375: 740-753.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291-299.

- 15) Welch JS, Petti AA, Miller CA *et al.* TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2023-2036.
- 16) Daver N, Schlenk RF, Russell NH *et al.* Targeting *FLT3* mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019; **33**: 299-312  
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
- 17) Brown P. Blinatumomab for MRD<sup>+</sup> B-ALL: the evidence strengths. *Blood* 2018; **131**:1497-1498
- 18) Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N *et al.* Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017; **376**: 836-847.
- 19) Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA *et al.* Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2517-2528.
- 20) Berry DA, Zhou S, Higley H *et al.* Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 1-9.
- 21) Ivey A, Hills RK, Simpson MA *et al.* Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med* 2016; **374**: 422-433.
- 22) Voso MT, Ottone T, Lavorgna S *et al.* MRD in AML: The Role of New Techniques. *Front Oncol* 2019; **9**: 1-10.
- 23) ノバルティス ファーマ「CAR-T細胞療法」  
<https://www.novartis.co.jp/innovation/car-t>(引用2020/1/16)
- 24) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 439-448.
- 25) Park JH, Rivière I, Gonen M *et al.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 449-459.