JAPAN ADULT LEUKEMIA STUDY GROUP (JALSG)

日本成人白血病治療共同研究グループ

　厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業

　『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立』班

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（班長：直江 知樹）

　国立がん研究センター/がん研究開発費

　『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（班長：小林 幸夫）

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験

A prospective randomized study to compare the cumulative achievement of complete molecular response for adult de novo chronic myeloid leukemia in chronic phase between nilotinib and dasatinib

**‐JALSG CML212 Study-**

**試験実施計画書**

　　 JALSG 代表： 宮崎　泰司　長崎大学原爆後障害医療研究所　原爆・ヒバクシャ医療部門

　　　 　　　　　　　　　　　　　　血液内科学研究分野

　　 同副代表： 松村　到　　近畿大学医学部血液･膠原病内科

　　　　　　 研究代表者/研究事務局： 松村　到

　　　　　　　　　　　　　　近畿大学医学部血液･膠原病内科

　　　　　　　　　　　　　　Tel 072-366-0221（内線3128）

　　　　　　　　　　　　　　Fax 072-368-3732

　　　　　　　　　　　　　　e-mail：i.matsu@med.kindai.ac.jp

　　　　　　　JALSG 事務局：浜松医科大学臨床腫瘍学講座内

　　　　　　　　　　　　　　TEL/FAX: 053-433-4993

　　　　　　　　　　　　　　E-mail: jalsgsc@hama-med.ac.jp

　 2011.6.28 プロトコールコンセプト　承認

2011.8.26　プロトコール案第1版　提出

* + 1. プロトコール案第2版　提出
    2. プロトコール案第3版　提出
    3. JALSG プロトコール審査委員会　承認
    4. プロトコール第4版　提出
    5. 検体保存委員会　承認
    6. 運営委員会　承認
    7. プロトコール第4.1版 運営委員会　承認

2013.5.17 プロトコール第4.2版　運営委員会　承認

2014.3.19 プロトコール第4.3版　運営委員会　承認

2014.6.21 プロトコール第4.3.2版　運営委員会　承認

2015.4.27 プロトコール第4.4版　運営委員会　承認

2015.12.12 プロトコール第4.5版　運営委員会　承認

2018.2.20　プロトコール第4.6版

目次

0.概要 6

　0.1.試験計画シェーマ 6

　0.2.目的 7

　0.3.対象 7

　0.4.試験の相とデザイン 9

　0.5.治療レジメン 9

　0.6.エンドポイント 9

　0.7.予定登録症例数と研究期間 10

　0.8.新TARGETとの同時登録について 10

　0.9.問い合わせ先 10

1.目的 11

2.背景 11

　2.1.対象 11

　2.2.対象となる疾患について 11

　2.3.対象集団に対する標準治療について 11

　2.4.治療計画設定の根拠 14

　2.5.社会的意義 14

3.治療計画 14

　3.1.試験デザイン 14

　3.2.治療レジメン 14

　3.3.エンドポイント 15

　3.4.被験者に予想される利益と不利益 15

4.薬剤について 16

　4.1.ニロチニブ 16

　4.2.ダサチニブ 16

　4.3.副作用 16

　4.4.吸収、分布、代謝、排泄 18

5.患者選択基準 19

　5.1.適格基準 19

　5.2.除外基準 20

6.登録・割付 21

　6.1.登録方式 21

　6.2.登録の手順 21

　6.3.無作為割り付け 23

7.治療計画と治療変更基準 23

　7.1.治療計画 23

　7.2.薬剤投与方法 25

　7.3.有害事象による治療薬の休薬・減量・中止基準 25

　7.4.治療効果不十分例における増量規定 27

　7.5.プロトコール治療中止基準 27

　7.6.割り付け薬剤以外の治療への変更 27

　7.7.併用薬物治療について 28

8.観察・検査項目 28

　8.1.患者背景 28

　8.2.治療内容 28

　8.3.体重、PS 29

　8.4.血液検査 29

　8.5.骨髄検査 29

　8.6.末梢血（好中球）FISH 29

　8.7.*BCR-ABL*遺伝子発現レベル 29

　8.8.*BCR-ABL*遺伝子の変異解析 30

　8.9.網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析 30

　8.10.血漿中薬剤トラフ濃度 31

　8.11.胸部X線 32

　8.12.心電図 32

9.検査スケジュール 32

　9.1.割り付け薬剤を継続した症例 32

　9.2.割り付け薬剤から高用量イマチニブに変更した症例 33

　9.3.割り付け薬剤から直接別の第二世代TKIに変更した症例、イマチニブに変更後別の

　　　第二世代TKIに変更した症例 33

10.データの収集と固定 33

11.付随研究の実施について 33

12.将来の研究のための試料の保存 35

　12.1.保存対象となる残余検体 35

　12.2.遺伝子検査実施施設、ゲノムDNA抽出施設からJALSG検体保存センターへの検体の移動 35

　12.3.検体の管理について 36

　12.4.個人情報の保護について 36

　12.5.検体保存・使用に関する同意の撤回について 37

13.治療効果の判定基準の定義 37

　13.1.血液学的効果 37

　13.2.細胞遺伝学的効果 38

　13.3.分子遺伝学的効果 38

　13.4.治療効果の総合的判定 38

14.ニロチニブ、ダサチニブ不耐容の定義 39

15.評価項目の定義 40

　15.1.Performance Status(PS) 40

　15.2.Sokalスコア 40

　15.3.EUTOSスコア 40

　15.4.全生存期間（OS：Overall survival） 40

　15.5.無増悪生存期間（PFS：Progression free survival） 41

　15.6.無イベント生存期間（EFS：Event free survival） 41

　15.7.細胞遺伝学的効果累積達成率 41

　15.8.分子遺伝学的効果累積達成率 41

　15.9. 細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間 41

16.有害事象 42

　16.1.重篤な有害事象 42

　16.2,急送報告 42

　16.3,通常報告 43

　16.4.JALSG事務局とデータセンターの役割 43

　16.5.プロトコール事務局の役割 43

　16.6.有害事象報告の取り扱い基準 43

　16.7.効果安全性委員会の審査 44

　16.8. 各参加医療機関の長、厚生大臣への有害事象の報告 44

　16.9.その他の報告 45

17.統計学的事項 45

　17.1.患者の解析上の取り扱い 45

18.予定登録数・登録期間・追跡期間 46

　18.1.予定登録症例数 46

　18.2.症例数決定の根拠 46

　18.3.予定登録期間とその根拠 46

　18.4.追跡期間 46

19.データ解析 47

　19.1.Primary endpointの解析 47

　19.2.Secondary endpointの解析 47

　19.3.中間解析 47

　19.4.データ管理 48

20.倫理的事項 48

　20.1.患者の保護 48

　20.2.インフォームド・コンセント 48

　20.3.施設の倫理審査委員会の承認 49

　20.4.利益相反 (conflict of interest) 49

21.プロトコールの内容変更について 50

22.モニタリング・監査 50

　22.1.実施方法 50

　22.2.モニタリングの項目 50

23.特記事項 50

　23.1.本研究と新TARGETとの関連 50

　23.2.保険適応外検査の費用について 51

　23.3.本試験の登録患者が参加しうる他の研究 51

24.研究組織 51

　24.1.関係する研究班 51

　24.2.JALSG 51

　24.3.事務局業務サポート 52

　24.4. 臨床検査、DNA抽出の実施施設、網羅的遺伝子解析施設 52

　24.5.研究実施責任者/プロトコール事務局 53

　24.6.プロトコール作成委員 53

　24.7.研究実施施設（2013年4月1日現在） 54

　24.8.効果安全性評価委員 57

25.研究成果の発表 57

26.参考文献 57

27.付票 58

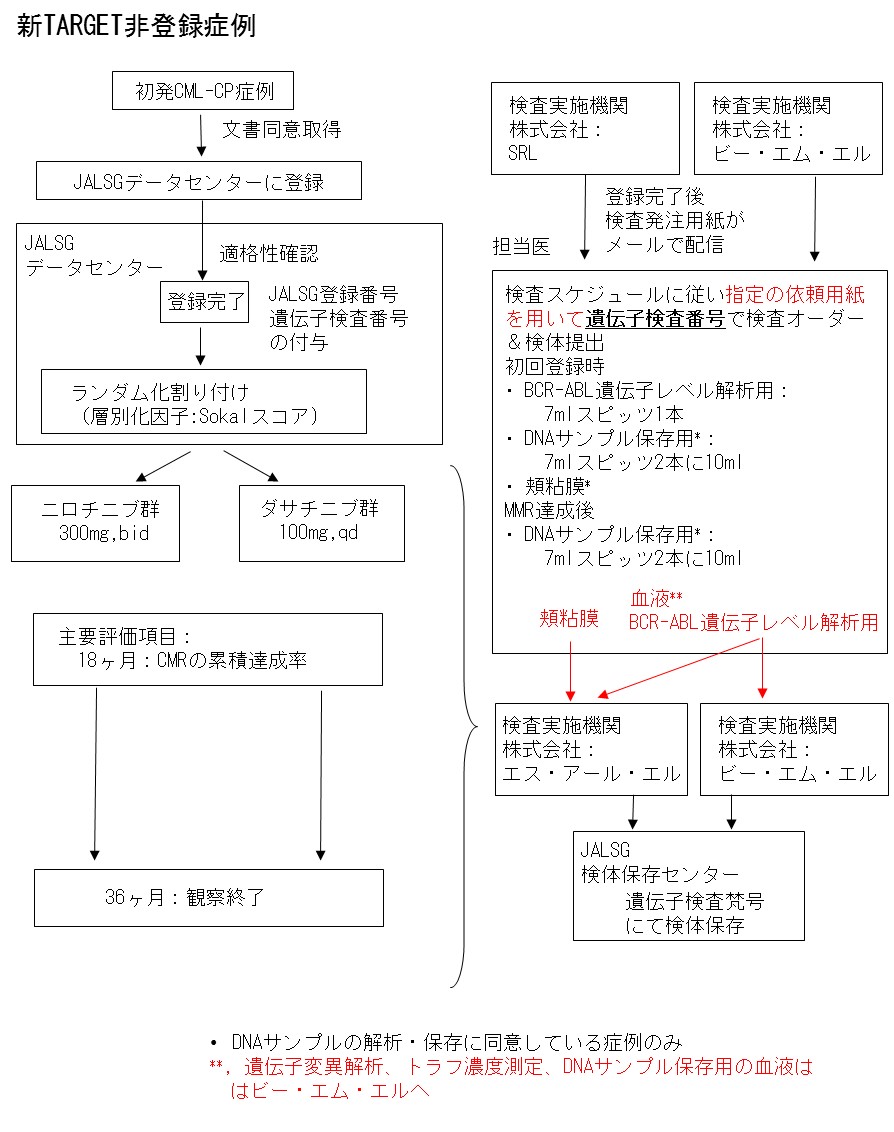
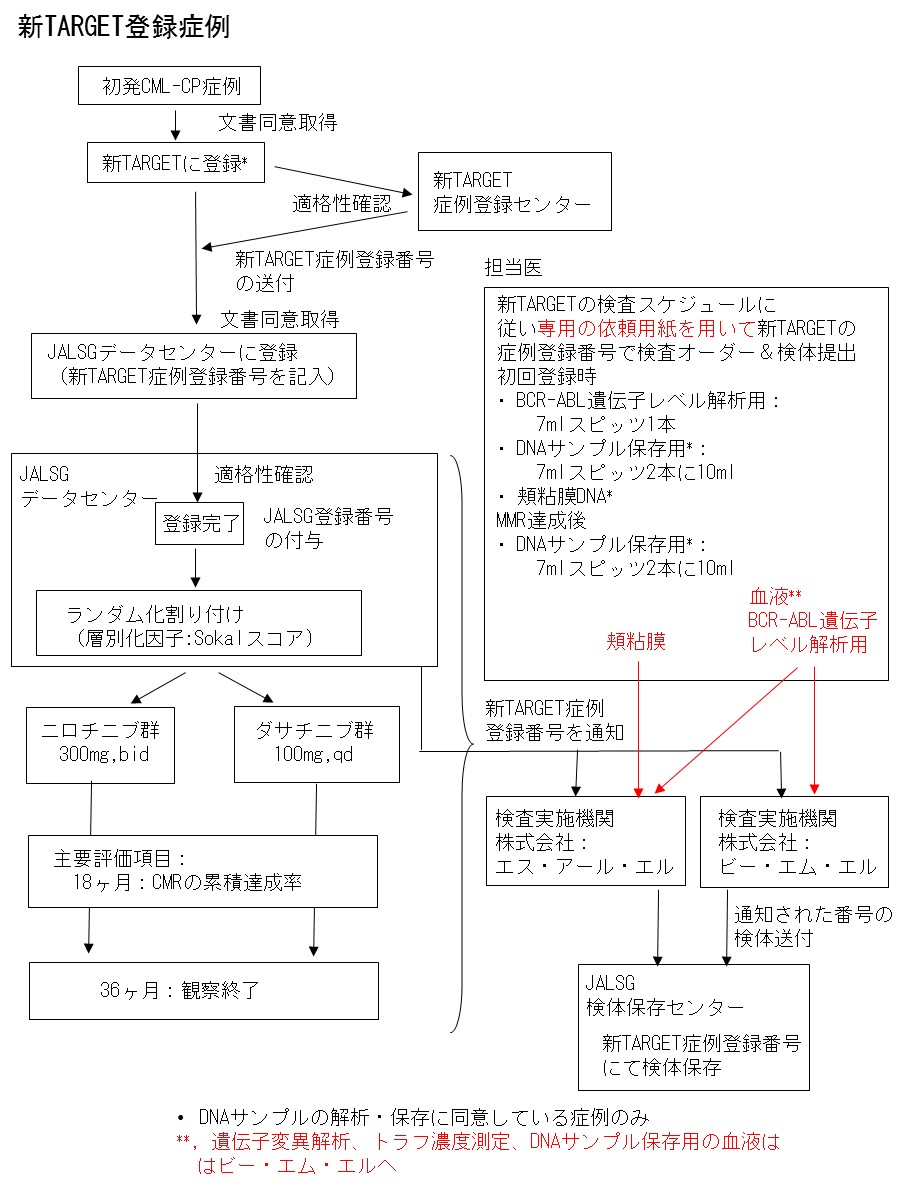
・新TARGETへの施設登録、症例登録、データ入力について

* 検体提出について
* 説明文書・同意書
* 臨床研究同意撤回書
* 検体保存同意撤回通知書
* 施設登録票
* 倫理委員会審査内容連絡用紙
* 有害事象急送一次報告書
* 有害事象報告書
* 予期しない重篤な有害事象報告
* 症例登録票
* 症例報告書
* BMLへの ゲノムDNA抽出用依頼用紙
* 近畿大学倫理委員会承認書
* ニロチニブ添付文書
* ダサチニブ添付文書

# 0.概要

# 0.1.試験計画シェーマ

平成27年5月以降



# 0.2.目的

初発慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)に対して治癒に向けてのマイルストーンとなる国際標準法による分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response,CMR)の達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第Ⅲ相ランダム化試験にて比較する。また、引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積する。

# 0.3.対象

本試験では以下の適格基準をみたし、除外基準に該当しない初発CML-CP症例を対象とする。

0.3.1.適格基準

1)初発CML-CP症例

1. 染色体分析(G-バンド法またはFISH法)でt(9;22)(q34;q11.2)が確認されたあるいはRT-PCR法で*BCR-ABL* mRNAが確認された診断確定後6ヶ月以内の症例
2. 試験登録前にHydroxyureaなどの経口抗がん剤の投与が1カ月以内の症例、イマチニブの投与が2週間以内の症例
3. 移行期(AP)/急性転化期(BP)への進行を示唆する下記の所見をいずれも有さない症例

　　・血小板10万/l未満

　　・末梢血又は骨髄における芽球が10%以上

　　・末梢血における好塩基球が20%以上

2)年齢16歳以上

3)ECOG Performance Status 0～2の患者

4)以下の臨床検査値を満たしている患者

* 1. ASTおよびALT：施設基準値上限(ULN)の1.5倍以下
  2. 直接および間接ビリルビン値：施設ULNの1.5倍以下
  3. 血清クレアチニン値：施設ULNの1.5倍以下
  4. 血清アミラーゼ、リパーゼ値：施設ULNの1.5倍以下
  5. 血清カリウム(K)、マグネシウム(Mg)、リン(P)、アルブミン補正後カルシウム(Ca):

施設基準値下限(LLN)以上

* 1. 心電図検査でQTc 450msec以下
  2. 胸部レントゲンで胸水を認めない
  3. SpO2 94％以上

5)規定された来院スケジュールに試験実施医療機関への通院が可能な患者

6)文書による本人（未成年者の場合は本人および代諾者）の同意が得られた患者

7)なお、0.6.3)に記載する探索的エンドポイントである、②CML細胞における網羅

　的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異

常の有無と治療反応性の関係、③正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などについての全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析、および、12.将来の研究のための試料の保存　についての同意が得られなかった症例についても本試験への登録は可とする。

0.3.2. 除外基準

1)イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害薬の投与を受けた経験のある患者

2)新TARGET以外の他の臨床試験に参加中あるいは参加予定の患者

*3)BCR-ABL*点突然変異T315Iが既に判明している患者

4)造血幹細胞移植歴のある患者

5)以下のいずれかを含む心機能障害を認める患者

1. 心電図検査でQT間隔の測定が不可
2. 完全左脚ブロック
3. 心室ペースメーカーの使用
4. 先天的QT間隔延長症候群又はQT間隔延長症候群の家族歴
5. 重大な心室性又は心房性頻脈の既往又は合併
6. 臨床的に重大な安静時徐脈 (<50 bpm)
7. 臨床的に診断された心筋梗塞の既往
8. 試験開始前12ヶ月以内の不安定狭心症の既往
9. 胸部X線で心拡大が認められ、心エコー検査で左室駆出率(LVEF)45%未満の患者
10. その他臨床的に重大な心疾患を合併している患者

6)活動性の重複がんを合併しているあるいは試験開始前5年間以内に浸潤性の重複癌を

　認めた患者

7)抗生物質、抗真菌剤などの投与を必要とする活動性感染症を有する患者

8)治療薬吸収に大きく影響する可能性のある消化管機能障害／消化器疾患のある患者

9)妊娠又は妊娠の可能のある患者、授乳期間中及び試験計画中に出子計画のある患者

10)精神病、精神症状、認知障害を合併しており試験への参加が困難と判断される患者

11)重篤あるいはコントロール不能の合併症を有する患者

（治療によっても空腹時血糖が200mg/dl以上ある場合など）

12)その他、試験への参加が困難と担当医師が判断した患者

# 0.4.試験の相とデザイン

初発CML-CPに対するニロチニブとダサチニブの18ヶ月時点までの国際標準法によるCMRの累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第Ⅲ相ランダム化比較試験。

# 0.5.治療レジメン

対象症例をニロチニブ300mg,1日2回投与(bid)群とダサチニブ群100mg,1日1回投与(qd)群にランダム化割り付けする。その際、CMR達成に最も影響するSokalスコアについて両群で人数分布に偏りが生じないよう、Sokalスコアを層別化因子として用いる。

効果不十分例や不耐容例では、プロトコール治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

# 0.6.エンドポイント

1)プライマリーエンドポイント

ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による18ヵ月時点までのCMRの累積達

成率

　評価法：全割付症例を解析対象としてIntention to treat解析を行う。

2)セカンダリーエンドポイント

①両薬剤の安全性

②両薬剤の治療継続性

③両薬剤の治療効果

治療開始後12,18,24,36か月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果〔MMR,CMR,2回連続のCMR(Confirmed CMR)など〕、無増悪生存率(PFS)､無イベント生存率(EFS)、全生存率(OS)、治療開始後12,18,24,36か月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet(ELN) 2009の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

④両薬剤のSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果

⑤両薬剤投与時の*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

3)探索的エンドポイント

1. 両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性
2. CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係
3. 正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

# 0.7.予定登録症例数と研究期間

1)予定登録症例数：450例

2)予定登録期間：承認後平成28年3月31日まで

3)追跡期間：登録後36ヶ月（全研究期間5年半）

　本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、

　36ヶ月間を追跡期間とする。

# 0.8.新TARGETとの同時登録について

本研究における保険適応外検査は日本血液学会が実施する新TARGETの観察研究1のシステムを利用して、その観察スケジュールに基づいて実施する。従って、本研究に参加する施設は、本研究と新TARGETの観察研究1の両方について施設の倫理委員会の承認を受け、両方の試験に症例を登録する必要がある。ただし、新TARGETの登録は平成25年3月末で終了予定であり、新TARGETの終了後は、本試験を独自で遂行する。この際、保険適応外検査の実施は、特定非営利活動法人｢成人白血病治療共同研究支援機構｣の資金提供を受けて、実施することとする。

# 0.9.問い合わせ先

プロトコールに対する問い合わせ先

近畿大学医学部血液･膠原病内科　　松村　到

〒580-8551　大阪狭山市大野東377-2

Tel 072-366-0221 Fax 0466-25-3258

E-mail: [i.matsu@med.kindai.ac.jp](mailto:miyamu@nagoya-1st.jrc.or.jp)

その他の問い合わせ先

JALSG事務局　浜松医科大学臨床腫瘍学講座内　牧野　祐子

〒431-3192　浜松市東区半田山一丁目20-1

Tel　053-433-4993　Fax　053-433-4993

E-mail: [jalsgsc@hama-med.ac.jp](mailto:jalsgsc@hama-med.ac.jp)

JALSG HP: http://www.jalsg.jp/

# 1.目的

初発慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)に対して治癒に向けてのマイルストーンとなる分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response,CMR)の達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第Ⅲ相ランダム化試験にて比較する。また、引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積する。

# 2.背景

# 2.1.対象

　本試験では初発CML-CP症例を対象とする。

# 2.2.対象となる疾患について

CMLは多能性造血幹細胞レベルの細胞に染色体転座t(9;22)(q34;q11.2)が起こり、派生22番染色体[フィラデルフィア(Ph)染色体]上に形成された*BCR-ABL*融合遺伝子が恒常的活性型チロシンキナーゼとして、過剰な生存・増殖をもたらすことで発症する。

CMLは白血病全体の約15～20%を占め、毎年10万人あたり1人の割合で発生する比較的まれな疾患である1)-3)。CMLを無治療で放置すると、慢性期(chronic phase,CP；持続期間中央値3～4年)、移行期(accelerated phase,AP；持続期間中央値3～9ヵ月)、急性転化期(blast phase,BP；生存期間中央値3～6ヵ月)へと病期が進行していく4),5)。CPでは、CML細胞は分化能を有するためすべての分化段階の好中球系細胞が末梢血、骨髄で増加するが、安定した状態であり、無症候性のこともある。その後、AP、BPへと病期が進行するとCML細胞は分化能を失い、骨髄系あるいはリンパ系の芽球のみが増殖し、急性白血病様の臨床像を示し、極めて予後不良となる。

# 2.3.対象集団に対する標準治療について

CML-CPの治療薬としてこれまで用いられたbusulfan, hydroxycarbamideは病期進行を遅らせることはできず、interferon-(IFN-)は病期進行を有意に遅らせるものの全生存率(overall survival, OS)の中央値は6年、10年 OSは25%程度にすぎない6),7)。同種造血幹細胞移植術(alloHSCT)は現在でもCMLを治癒できる唯一の治療法であるが、10年OSが20-70%と移植時点での病期、年齢、合併症、ドナーのタイプなどにより治療成績は大きく異なり、治療関連死亡が障害となる8)-12)。その後開発されたBCR-ABL阻害薬イマチニブは、未治療のCML-CP患者を対象とした欧米の第Ⅲ相無作為化比較試験〔IRIS(International Randomized study of Interferon and STI571)試験〕において初期投与量400mg 1日1回(qd)で投与され、それまでの標準療法であったIFN-+低用量Ara-Cと比較して、細胞遺伝学的効果、無増悪生存率(progression-free survival, PFS)において明らかに優れ、現在のCML-CPの標準治療薬となった13)。本試験での5年時点のOSは89%（95%CI, 86-92）、無イベント生存率(event-free survival, EFS；本試験でのイベントの定義：死亡、病期進行など)は83%（95%CI, 79-87）、AP/BPへの移行はわずか7%と画期的な成績であった。また、7年時点でもOSが86%（CML関連死のみでは94%）、EFSが81%と極めて良好な成績を示している14)。英国で初発CML-CP患者を対象として実施された臨床試験でも、イマチニブの投与により、5年時点のOSが83.2%、PFSが82.7%とほぼ同等の成績であった15)。イマチニブはわが国では2001年に市販され、未治療CML-CPに対する標準治療薬として広く用いられてきた。わが国で日本血液学会が実施した観察研究”TARGET”においてもIRIS試験とほぼ同等の治療反応が得られている16)。

　イマチニブ治療の際の最も重要な予後因子は治療反応性であり、European LeukemiaNet(ELN)は2009年の改訂版ではイマチニブ開始後3ヶ月で血液学的完全寛解(complete hematologic response, CHR)かつ細胞遺伝学的小寛解(minor cytogenetic response, minor CyR: 骨髄中Phクローン≦65%)、6ヶ月で細胞遺伝学的部分寛解(partial cytogenetic response, PCyR:骨髄中Phクローン≦35%)、12ヶ月で細胞遺伝学的完全寛解(complete cytogenetic response, CCyR: 骨髄中Phクローン0%)、18ヶ月で分子遺伝学的大寛解(major molecular response, MMR: *BCR-ABL* mRNA比率≦0.1%)を治療目標(達成例をoptimal response)とし17)、IRIS試験では12ヶ月時点でのCCyR達成率は69%、18ヶ月時点でのMMR達成率は62%であった18)。しかしながら、一部にイマチニブ抵抗性や不耐容を示す患者も存在する。IRIS試験7年においてイマチニブ治療を中止した内訳は、効果不十分な患者が15%、不耐容の患者が8%であった14)。イマチニブ抵抗性の原因としては、イマチニブの血中濃度が低いなどの薬理学的な問題点19）-22）や*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異23）-26）、Srcファミリーチロシンキナーゼの活性化など27）-29）が挙げられる。特に、*BCR-ABL*の点突然変異はイマチニブ抵抗性例の約60%程度に検出される。その後、イマチニブ耐性例に対して第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるニロチニブ、ダサチニブが開発された。30)-33)ニロチニブはBCR-ABLに選択性が高く、ダサチニブはSrcファミリーキナーゼも阻害するという異なった特性を有し、両者はそれぞれ有効性を示す*BCR-ABL*の点突然変異の種類が異なり、非血液毒性などの副作用のプロファイルも異なっている30)-33)。これらの第二世代TKIはイマチニブと交差不耐容をほとんど示さず、イマチニブ不耐容例に対する標準治療となっている。また、海外の第Ⅱ相試験でイマチニブ抵抗性または不耐容のCML-CP患者にニロチニブ400mg,bidで投与した際、CHR は76%、MCyRは 59%、CCyR は44%で達成され、MCyR達成例でのMCyR達成までの期間の中央値は2.8ヶ月であった34)。また、28ヶ月時点のOSは88%、24ヶ月時点のPFSは64%と良好な成績が得られている34)。一方、ダサチニブをわが国で承認されている投与法である100mg,qdで投与した海外の第Ⅱ相試験の結果では、MCyRは 63%、CCyR は50%で達成され、MCyR達成例での達成までの期間の中央値は2.5ヶ月であった。ニロチニブと同様に、3年時点でのOSは87%（95%CI, 82-93%）、PFSは73%（95%CI, 65-81%）と良好な治療成績が報告されている35),36)。以上の結果から、ELNは2009年の改訂版では、イマチニブがFailureのCML-CP患者には、2nd TKIが無効なT315I変異が認められない限り、第二世代TKIを投与することを推奨している17)。これらの結果をもとに、ニロチニブ、ダサチニブはイマチニブ抵抗性CMLに対してわが国でも2009年3月に市販された。さらに、2014年12月には3つ目の第二世代TKIとしてボスチニブも承認された。ボスチニブをイマチニブ抵抗性/不耐容のCML-CPの288例に対して投与した第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果では全症例でMCyRの達成率は59%であり、このうちCCyRは48%であった37)。また、イマチニブ抵抗性例(n=200)と不耐容例(n=88)別にみると、イマチニブ抵抗性例ではMCyRが58%、CCyRが46%、イマチニブ不耐容例ではMCyRが61%、CCyRが54%で達成された。2年時点でのPFS、OSはそれぞれ81%(95%CI;74-85)、91%(95%CI;87-94)であった37)。これらの結果はほぼ同様の症例を対象としたニロチニブ、ダサチニブの第Ⅱ相試験の結果に匹敵するものである。また、ボスチニブはニロチニブ、ダサチニブと同様にイマチニブとは交差不耐容をほとんど示さず、ダサチニブとの交差不耐容もほとんど示さない。*BCR-ABL*の各種点突然変異のボスチニブに対するin vitroでのIC50はニロチニブ、ダサチニブのものとは異なっている38)、イマチニブおよび第二世代TKIに抵抗性/不耐容を示したCML-CPに対するボスチニブの3rd/4thラインでの有効性も検討されている。イマチニブ＋ダサチニブ抵抗性(IM+Dres)、イマチニブ＋ダサチニブ不耐容(IM+Dint)、イマチニブ＋ニロチニブ抵抗性(IM+Nres)、イマチニブ＋ダサチニブ±ニロチニブ(IM+D±N)の4つのコホートに分けて解析され、MCyRの達成率はIM+Dres群39%、IM+Dint群42%、IM+Nres群36%、IM+D±N群50%、2年時点でのPFSはIM+Dres群65%、IM+Dint群81%、IM+Nres群77%、IM+D±N群38%であった(ASH2013,#4025)39)。

　第二世代TKIであるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高いBCR-ABL阻害作用を有することから、初発CML-CPに対してイマチニブより高い治療効果を示すことが予想されてきた。実際、2010年に報告された未治療のCML-CP患者を対象としたニロチニブ300mg,bid、400mg,bid、イマチニブ400mg,qdの3群無作為化第Ⅲ相比較試験（Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients; ENESTnd）の結果では、投与開始1年時点のMMRはそれぞれ44%, 43%, 22%、1年までのCCyRはそれぞれ80%, 78%, 65%、AP/BPへの移行はそれぞれ<1%, <1%, 4%、18ヶ月時点のOSはそれぞれ98.5%, 99.3%, 96.9%であり、ニロチニブがイマチニブより優れていた40, 41)。また、ニロチニブ300mg,bidはニロチニブ400mg,bidに治療効果で劣らないことが確認された。一方、未治療のCML-CP患者を対象としたダサチニブ100mg,qd、イマチニブ400mg,qdの無作為化第Ⅲ相比較試験（Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients;　DASISION）の結果では、投与開始1年までのMMRはそれぞれ46%, 28%、CCyRはそれぞれ77%, 66%、AB/BPへの移行はそれぞれ1.9%, 3.5%、18ヶ月時点のOSはそれぞれ96.0%, 97.9%であり、OS以外ではダサチニブがイマチニブより優れていた42, 43)。これらの成績をもとに、わが国でも初発未治療のCML-CP患者に対して、2010年12月にニロチニブが承認され、ダサチニブも2011年6月に承認された。一方、現時点でボスチニブは初発未治療のCML-CP患者に対して承認されていない。

　このようにTKIはCML-CPに対して高い治療効果を示すことが確認されてきたが、*in vitro*でCML幹細胞を死滅させないことから、TKIの投与は中止できないとされてきた。実際、MMR達成時点でイマチニブを中止した症例のほとんどが再発している。ところが、イマチニブによってCMRを2年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止するSTIM試験が海外で実施され、イマチニブ中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告された（以後、TKI中止後の無再発を“治癒”と表現する）44)。この結果から、TKIの単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CPが治癒する可能性が示唆されるようになった。

　上述のENESTndにおいては観察期間の中央値が18.5カ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はニロチニブ300mg,bid群で21%、ニロチニブ400mg,bid群で18%（イマチニブ 400mg,qd群で6%）であった45)。また、DASISIONでは観察期間の中央値が18カ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はダサチニブ100mg,qd群で13%（イマチニブ 400mg,qd群で7%）であった46)。また、ENESTnd、DASISION、それぞれの国内症例のサブグループ解析では、24ヶ月までのCMRの累積達成率は、ニロチニブ300mg,bid群(30例)で36.7%〔イマチニブ 400mg,qd群(25例)で12%〕、ダサチニブ100mg,qd群(26例)で35%〔イマチニブ 400mg,qd群(23例)で17%〕であった47),48) 。一方、MD Anderson癌センターにおいて初発CML-CPに対するニロチニブ400mg,bidとダサチニブ100mg,qdの第Ⅱ相試験がそれぞれシングルアームで実施されている。その結果、ニロチニブの試験では18ヶ月までのCMRの累積達成率は21%49)、ダサチニブの試験では18ヶ月時点でのCMRの累積達成率は6%であった50)。これらの結果から、第二世代TKIによってより早期に、しかも高率にCMRを達成することによって、CML-CPの治癒を目指す時代が遠くないと予想される。

# 2.4.治療計画設定の根拠

上述のように初発CML-CPの治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題はTKIによってCML-CPが治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代TKIであるニロチニブ、ダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、また、どのような特性を有する症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CPを治癒させるためには、残存CML細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、海外の臨床試験においても国際標準法での4.5log減少(≦0.0032%IS,CMR4.5)をもってCMRとするのが一般的で、CMR(本試験ではCMR4.5を意味する)達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。そこで、本研究では、初発CML-CPに対して治癒に向けてのマイルストーンとなるCMRの達成率をニロチニブとダサチニブで比較することを目的とした。また、両薬剤の安全性、治療継続性を検証すると共に、初診時の予後因子であるSokalスコア51)、EUTOSスコア52)、ニロチニブ/ダサチニブのトラフ濃度と治療効果との関係を明らかとすることも目指している。

さらに、引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積することも目的としている。

# 2.5.社会的意義

本試験によってどちらの薬剤がより効率にCMRを達成するのかが明らかになれば、CML患者さんにとって薬剤選択の際の重要な情報となる。また、CMR症例を蓄積し、引き続き薬剤中止試験を実施する予定であるが、薬剤を中止することが可能になれば、高額な医療費が免除され、患者さんにとって利益が大きいのみでなく、社会的にも医療費の削減となり、社会的利益も大きい。一方、本試験に参加することによる患者の不利益は3.4.被験者に予想される利益と不利益に記載するように大きな問題とはならない。

# 3.治療計画

# 3.1.試験デザイン

初発CML-CPに対するニロチニブとダサチニブの18ヶ月時点までのCMRの累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第Ⅲ相ランダム化比較試験

# 3.2.治療レジメン

対象症例をニロチニブ群とダサチニブ群にランダム化割り付けする。その際、CMR達成に最も影響することが知られているSokalスコアについて両群で人数分布に偏りが生じないよう、Sokalスコアを層別化因子として用いる。

# 3.3.エンドポイント

1)プライマリーエンドポイント

ニロチニブ群とダサチニブ群における18ヵ月時点までの国際標準法によるCMRの累積達成率

2)セカンダリーエンドポイント

①両薬剤の安全性

②両薬剤の治療継続性

③両薬剤の治療効果

治療開始後12,18,24,36か月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果〔MMR,CMR,2回連続のCMR(Confirmed CMR)など〕、無増悪生存率(PFS)､無イベント生存率(EFS)、全生存率(OS)、治療開始後12,18,24,36か月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet(ELN) 2009の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

④両薬剤のSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果

⑤両薬剤投与時の*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

3)探索的エンドポイント

1. 両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性
2. CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係
3. 正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

# 3.4.被験者に予想される利益と不利益

ニロチニブ、ダサチニブはいずれも、それぞれの第Ⅲ相臨床試験ENESTnd、DASISIONで、初発CML-CPに対して細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果において、これまでの標準治療薬イマチニブに優ることが示され、初発CML-CPに対して承認された標準治療薬である。初発CML-CPに対してニロチニブとダサチニブの効果を直接比較したランダム化比較試験は実施されておらず、両者の優劣は明らかではない。このため、どちらの薬剤が割り付けられたとしても被験者に大きな不利益はない。また、本試験では割り付けられた薬剤の治療効果が不十分な場合には、薬剤変更および同種造血幹細胞移植を含む治療法の変更を許容しており、治療効果の点で被験者が不利益を蒙ることはない。両薬剤を初発CML-CPに対して投与した際には、半数以上の症例で血液毒性あるいは非血液毒性が見られるが、本研究ではGrade 3以上の有害事象が認められた場合には、休薬し適切な処置を講じる。また、休薬例で有害事象の回復に時間を要した場合には、薬剤を再開する際に減量して再開し、患者の安全を担保することとする。こういった対応でも不耐容と考えられる症例には薬剤変更、治療法変更も許容されている。以上より、本試験で実施される治療は、両薬剤の適正使用ガイドに基づくもので、日常診療とほとんど変わらないものである。

　一方、本研究に参加することによって、被験者は国際標準法による*BCR-ABL*の遺伝子レベルの定量、投与薬剤の血中濃度の測定、効果不十分例では*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異の解析などの保険適応外検査を受けることができ、より正確な治療効果のモニタリング、分子病態の把握が可能となる利益がある。ただし、2015年4月に国際標準法による*BCR-ABL*の遺伝子レベルの定量が保険承認されたことから、2015年5月以降の国際標準法による*BCR-ABL*の遺伝子レベル定量は通常の保険診療として実施する。

# 4.薬剤について

# 4.1.ニロチニブ

ニロチニブの市販名はタシグナ®で、保険適応は未治療あるいはイマチニブ抵抗性の慢性期または移行期のCMLである。初発CML-CPに対する用量は300mg,bidであり、食事の1時間以上前または食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。初発CML-CPに用いられるタシグナ®は150mgカプセルで、1カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物165.45mg (ニロチニブとして150mg) を含有する。また、減量時に用いる200mgカプセルは1カプセル中にニロチニブ塩酸塩水和物220.60mg (ニロチニブとして200mg) を含有する。ニロチニブはイマチニブと比較してABLに対する特異性と阻害効果を高めた薬剤である。本剤は主に代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C8で代謝され、またP糖蛋白の基質であることから、本剤の吸収と消失はCYP3A4またはP糖蛋白に影響を及ぼす薬剤により影響をうけると考えられる。また、CYP3A4活性を誘導するグレープフルーツジュースの摂取は薬剤投与中には避ける（併用注意薬などについては添付文書参照）。

# 4.2.ダサチニブ

ダサチニブは市販名スプリセル錠®20mgおよび50mgで、1錠中にダサチニブ水和物20.7mg、51.8mg (ダサチニブとして20mg、50mg) を含有する。保険適応はCMLと再発または難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病である。用量はCML-CPに対しては100mgを1日1回経口投与する。初発症例において効果不十分であれば140mg.qdまで増量可能である。ダサチニブはイマチニブと比較してABLに対する阻害効果が高く、またSrcファミリーのキナーゼを阻害する薬剤である。CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性があるためCYP3A4に影響を及ぼす薬剤の併用には注意を要する。また、CYP3A4活性を誘導するグレープフルーツジュースの摂取は薬剤投与中には避ける（併用注意薬などについては添付文書参照）。

# 4.3.副作用

4.3.1.ニロチニブ

ニロチニブの服用による主な副作用（添付文書2014年9月改訂版より）

対象：初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

国際共同第Ⅲ相試験における副作用は、本剤（300㎎1日2回又は400㎎1日2回注1）投与556例（日本人51例を含む）中526例（94.6％）にみられた。主な副作用は発疹202例（36.3％）、頭痛108例（19.4％）、血小板減少症103例（18.5％）、悪心97例（17.4％）、高ビリルビン血症93例（16.7％）、そう痒症92例（16.5％）、低リン酸血症76例（13.7％）、好中球減少症72例（12.9％）、脱毛症67例（12.1％）等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT（GPT）増加148例（26.6％）、AST（GOT）増加76例（13.7％）、血中ビリルビン増加67例（12.1％）、リパーゼ増加58例（10.4％）等であった。（注1： 60ヵ月時点（2013年9月）の集計）

対象：イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

国内第Ⅱ相試験における副作用は、慢性期、移行期、急性期注2の慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病注2患者34例中34例（100.0％）にみられた。主な副作用は発疹17例（50.0％）、好中球減少症12例（35.3％）、頭痛、悪心各11例（32.4％）、血小板減少症、嘔吐、高ビリルビン血症各10例（29.4％）、白血球減少症、高血糖各9例（26.5％）、貧血、発熱各8例（23.5％）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加10例（29.4％）、リパーゼ増加8例（23.5％）、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加各6例（17.6％）等であった。（注2：効能又は効果の一変承認時までの集計）

重大な副作用

1）骨髄抑制：汎血球減少（0.5％）、好中球減少（14.7％）、白血球減少（9.3％）、

血小板減少（21.4％）、貧血（11.9％）

2）QT間隔延長（2.5％）

3）心筋梗塞（1.2％）、狭心症（1.4％）、心不全（0.3％）

4）末梢動脈閉塞性疾患（1.0％）

5）脳梗塞（頻度不明注3）、一過性脳虚血発作（0.3％）

6）高血糖（7.5%）

7）心膜炎（0.2％）

8）出血（頭蓋内出血（頻度不明注3））、消化管出血（0.2％）、後腹膜出血（頻

度不明注3））

9）感染症：肺炎（0.5％）、敗血症（0.2％）等

10）肝炎（0.2％）、肝機能障害（5.1％）、黄疸（0.7％）

11）膵炎（2.2％）

12）体液貯留（胸水（0.5％）、肺水腫（頻度不明注3））、心嚢液貯留（0.3％）、うっ血性心不全（頻度不明注3））、心タンポナーデ（0.2％）

13）間質性肺疾患（0.2％）

14）その他

脳浮腫（頻度不明注3））、消化管穿孔（頻度不明注3））、腫瘍崩壊症候群（頻

度不明注3））

（注3）:初発の慢性期の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（60ヵ月時点）及びイマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。）

4.3.2.ダサチニブ

ダサチニブの服用による主な副作用（添付文書2012年9月改訂版より）

対象：初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第III相試験において本剤（初回用量100mg1日1回）の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例（日本人安全性評価対象26例を含む）の成績を以下に示す。10％以上の患者にみられた副作用は，下痢45例（17.4％），頭痛30例（11.6％），胸水26例（10.1％）であった。また，10％以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は，好中球減少症53/256例（20.7％），血小板減少症49/256例（19.1％），貧血26/256例（10.2％）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

対象：イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及び

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

国内の臨床試験において本剤（初回用量50mg※，70mg又は90mg※1日2回，100mg1日1回）の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す（※：承認外用法用量）。20％以上の患者にみられた副作用は，血小板数減少58例（75.3％），好中球数減少57例（74.0％），白血球数減少50例（64.9％），リンパ球数減少45例（58.4％），ALT（GPT）増加40例（51.9％），LDH増加39例（50.6％），AST（GOT）増加37例（48.1％），下痢36例（46.8％），貧血34例（44.2％），胸水32例（41.6％），発疹31例（40.3％），頭痛，発熱各30例（39.0％），血中リン減少29例（37.7％），CK（CPK）増加，ヘモグロビン減少，赤血球数減少各28例（36.4％），ヘマトクリット減少26例（33.8％），倦怠感，咳嗽各25例（32.5％），尿中蛋白陽性24例（31.2％），血中アルブミン減少23例（29.9％），鼻咽頭炎，γ-GTP増加各22例（28.6％），浮腫，便秘，悪心，ALP増加各20例（26.0％），体重増加18例（23.4％），筋痛17例（22.1％），CD4リンパ球減少，血中尿酸増加，総蛋白減少，尿中血陽性各16例（20.8％）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

重大な副作用

1. 骨髄抑制：

汎血球減少（0.9％），白血球減少（21.5％），好中球減少（34.3％），血小板減少（34.0％），貧血（16.4％）

2. 出血（脳出血・硬膜下出血，消化管出血）：

脳出血・硬膜下出血（0.8％注1）），消化管出血（3.3％）

3. 体液貯留（胸水，肺水腫，心嚢液貯留，腹水，全身性浮腫等）：

胸水（17.3％），肺水腫（0.6％），心嚢液貯留（3.0％），腹水（0.3％），全身性浮腫（3.5％注1））等

4. 感染症：

肺炎（1.8％），敗血症（0.3％）等

5. その他

間質性肺疾患（0.9％）、腫瘍崩壊症候群（0.9％）、心電図QT延長（2.7％）

心不全（0.6％）、心筋梗塞（0.2％注1））、急性腎不全（0.3％）、肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）

注1）：海外臨床試験における副作用発現頻度

# 4.4.吸収、分布、代謝、排泄

4.4.1.ニロチニブ

ニロチニブを健常人成人に経口投与したときの吸収率は約30%と推定される。高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。血漿中蛋白結合率は98%と高く、また濃度に依存しなかった。ニロチニブは血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白はα1-酸性糖蛋白質であると考えられた。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった。主代謝酵素はCYP3A4であった。主排泄経路は糞中であると考えられた。

4.4.2.ダサチニブ

ダサチニブは速やかに吸収され、投与1時間後付近で最高血漿中濃度に達した。高脂肪食摂取30分後に投与したとき、AUCは空腹時に比べて14%増加した。ダサチニブ及び活性代謝物の血漿中蛋白結合率は93-96%で、濃度に依存しなかった。また血管外に広く分布することが示唆された。主代謝酵素はCYP3A4であった。主排泄経路は糞中であった。

# 5.患者選択基準

# 5.1.適格基準

1)初発CML-CP症例

1. 染色体分析(G-バンド法またはFISH法)でt(9;22)(q34;q11.2)が確認されたあるいはRT-PCR法で*BCR-ABL* mRNAが確認された診断確定後6ヶ月以内の症例
2. 試験登録前にHydroxyureaなどの経口抗がん剤の投与が1カ月以内の症例、イマチニブの投与が2週間以内の症例
3. AP/BPへの進行を示唆する下記の所見をいずれも有さない症例

　　・血小板10万/l未満

　　・末梢血又は骨髄における芽球が10%以上

　　・末梢血における好塩基球が20%以上

2)年齢16歳以上

3)ECOG Performance Status 0～2の患者

　　ECOG Performance Statusについては、9. 本研究で用いる基準と定義の項を参照。

4)以下の臨床検査値を満たしている患者

① ASTおよびALT：施設基準値上限(ULN)の1.5倍以下

② 直接および間接ビリルビン値：施設ULNの1.5倍以下

③ 血清クレアチニン値：施設ULNの1.5倍以下

④ 血清アミラーゼ、リパーゼ値：施設ULNの1.5倍以下

⑤ 血清カリウム(K)、マグネシウム(Mg)、リン(P)、アルブミン補正後カルシウム(Ca):

施設基準値下限(LLN)以上

1. 心電図検査でQTc 450msec以下
2. 胸部レントゲンで胸水を認めない
3. SpO2 94％以上

5)規定された来院スケジュールに試験実施医療機関への通院が可能な患者

6)文書による本人（未成年者の場合は本人および代諾者）の同意が得られた患者

7)なお、0.6.3)に記載する探索的エンドポイントである、②CML細胞における網羅

　的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異

常の有無と治療反応性の関係、③正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などについての全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析、および、12.将来の研究のための試料の保存　についての同意が得られなかった症例についても本試験への登録は可とする。

# 5.2.除外基準

1)イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害薬の投与を受けた経験のある患者

2)新TARGET以外の他の臨床試験に参加中あるいは参加予定の患者

3*)BCR-ABL*点突然変異T315Iが既に判明している患者

4)造血幹細胞移植歴のある患者

5)以下のいずれかを含む心機能障害を認める患者

1. 心電図検査でQT間隔の測定が不可
2. 完全左脚ブロック
3. 心室ペースメーカーの使用
4. 先天的QT間隔延長症候群又はQT間隔延長症候群の家族歴
5. 重大な心室性又は心房性頻脈の既往又は合併
6. 臨床的に重大な安静時徐脈 (<50 bpm)
7. 臨床的に診断された心筋梗塞の既往
8. 試験開始前12ヶ月以内の不安定狭心症の既往
9. 胸部X線で心拡大が認められ、心エコー検査で左室駆出率(LVEF)45%未満の患者
10. その他臨床的に重大な心疾患を合併している患者

6)活動性の重複がんを合併しているあるいは試験開始前5年間以内に浸潤性の重複癌を

　認めた患者

7)抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤などの投与を必要とする活動性の感染症を

　有する患者

8)治療薬の吸収に変化を及ぼす可能性のある消化管機能障害または消化器疾患のある患者

9)妊娠又は妊娠している可能のある患者、授乳中の患者及び試験中に出子計画のある患者

10)精神病、精神症状または認知障害を有しており試験への参加が困難と判断される患者

11)重篤またはコントロール不能の合併症を有する患者

（治療によっても空腹時血糖が200mg/dl以上ある場合など）

12)その他、試験への参加が困難と担当医師が判断した患者

# 6.登録・割付

# 6.1.登録方式

中央登録方式とする。

# 6.2.登録の手順

6.2.1.施設登録

1)新TARGETへの施設登録\*

1.各施設は新TARGETの観察研究1について施設の倫理委員会に提出し、承認を得る。

2.「新規施設情報申請書」に必要事項（倫理審査委員会の承認日の記入が必要）を記入し、PDFファイルとして新TARGETのWebサイトにアップロードする。

　　その際、新TARGETのWebサイトには血液学会の会員番号とパスワードにてログインする。

3.施設登録後、新TARGETシステム（症例登録、検査オーダー、症例報告等）ログイン用のパスワードが申請者にメールで発行され、インターネット上での症例登録、その後に保険適応外検査のオーダーが可能となる（付表：新TARGETへの施設登録、症例登録、データ入力についての項を参照）

\*本ステップは新TARGETの登録終了後に本試験に参加する場合は不要である。

2)JALSG事務局での本試験への施設登録

1. 各施設は本プロトコールを施設の倫理委員会に提出し、承認を得る。

なお、3.3.3)に記載する探索的エンドポイントである、②CML細胞における網羅

　的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異

常の有無と治療反応性の関係、③正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などについての全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析、および、12.将来の研究のための試料の保存　について倫理委員会の同意が得られなかった施設についても、それ以外の内容についての承認が得られれば本試験への参加は可とする。

2.施設登録用紙(付表)に必要事項を記入し、倫理審査委員会の承認書の写しとともにFAXまたはPDFファイルとして電子メールにてJALSG事務局へ送付する。

送付先:JALSG事務局

FAX番号:053-433-4993、E-mail: jalsgsc@hama-med.ac.jp

1. 倫理審査委員会の承認をJALSG事務局で確認した後に、本研究参加の施設登録が完了し、インターネット上での登録が可能となる。
2. 施設登録が行われた施設には頬粘膜DNA採取のためのスワブ器具と検査発注用紙がSRLより送付される。

6.2.2.患者の選定

施設代表医師又は試験分担医師は患者の人権保護の観点から、試験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験への参加の有無などを考慮し、患者を試験の対象とすることの適否について慎重に検討する。

6.2.3.同意取得

施設代表医師又は試験分担医師は、新TARGETの観察研究1および本試験について｢19. 倫理的事項｣に従い、同意を取得する。

6.2.3 適格性の確認

施設代表医師又は試験分担医師は、適格基準をみたし、除外基準に抵触していないことを確認する。

6.2.4.登録手順

1. 各施設は、本研究に参加するにあたって、新TARGETの観察研究1および本研究について事前に各施設の倫理委員会の承認を受け、新TARGETおよびJALSGの事務局にてそれぞれ施設登録を行う必要がある（6.2.1を参照）。
2. 適格症例に対して、新TARGETの観察研究1に登録を行う\*。

\*新TARGETの登録期間終了後の本試験登録例については、このステップは不要である。

1. 適格症例に対してinformed consent を行い、口頭および文書による同意が得られたらJALSG データセンター(金沢大学大学院医学系研究科)にインターネットを用いて登録適格確認事項を記入して登録する。この際に、新TARGET症例登録センターより付与された症例登録番号を記入する\*\*。

JALSG データセンター

TEL／FAX: 076-265-2602

〒920-0942 金沢市小立野5-11-20 金沢大学大学院医学系研究科病態検査学

http://jalsg.mp.kanazawa-u.ac.jp/

\*\*新TARGETの登録期間終了後の本試験登録例については、新TARGETの症例登録

　　　　番号の記入は不要である。

1. 適格例に対しては, JALSGデータセンターより登録番号が登録施設および研究事務局に送られる。これをもって本試験への登録完了とする。新TARGETの登録期間終了後は、JALSGデータセンターより登録番号と遺伝子検査番号が付与される。引き続き、BMLより検査発注用紙がメールで送付されるので、血液サンプルをBML、頬粘膜をSRLに提出する。
2. 各施設は症例選択のバイアスを避けるため、該当する患者が発生した場合、連続的に本試験の説明を行うよう努める。

6.2.5.登録に際しての注意事項

1. データとして収集される患者識別番号に関しては、各病院で付与される患者IDをデータとして提供できない施設においては（例えば、患者IDを個人情報として取り扱うため、別に匿名化が必要と判断する施設など）、患者ごとに登録時に患者識別番号を付与して記入する。施設における患者識別番号は、各施設で責任を持って管理する。
2. 登録時Web画面上で適格基準・除外基準の各項目の有無を選択することにより適格性を判定する。不適格例および未記入・不明項目のある症例は登録できない。以下の基準を満たす場合に限り、同意取得前に行った検査結果を、適格性の確認に用いることが出来るものとする。

①登録の1ヶ月以内に試験実施医療機関で実施された血液検査,心電図、胸部X線

②登録の3ヶ月以内に試験実施医療機関あるいは紹介医療機関で実施された骨髄検査、

　骨髄染色体検査

3)ニロチニブあるいはダサチニブの投与開始後の症例の登録は不可とする。

4)本試験で規定される治療中あるいは検査スケジュールの観察中に本研究に参加するJALSG参加の他施設に転院した場合、速やかにデータセンターに連絡することとする。また、JALSG非参加施設に転院した場合には、症例登録施設が責任を持って経過を追跡することとする。

5)誤登録、重複登録が判明した場合には速やかにデータセンターに連絡する。

# 6.3.無作為割り付け

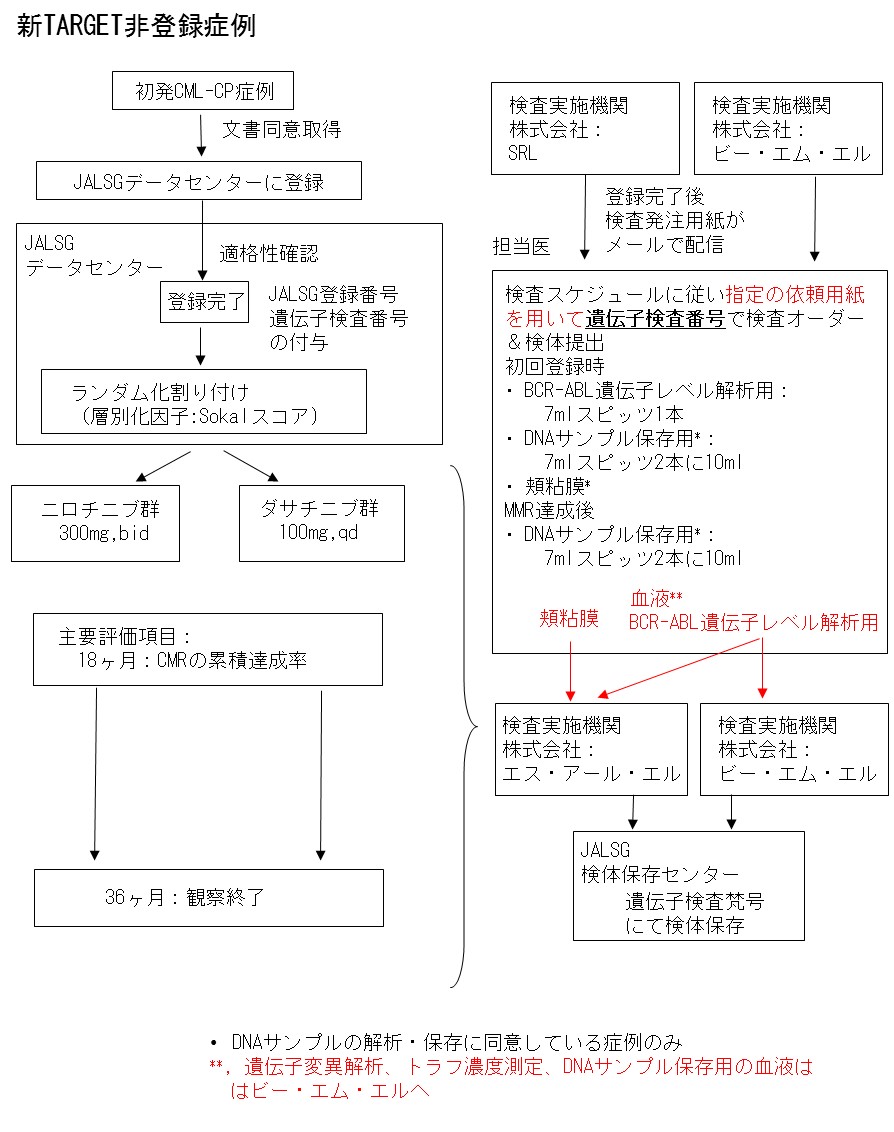
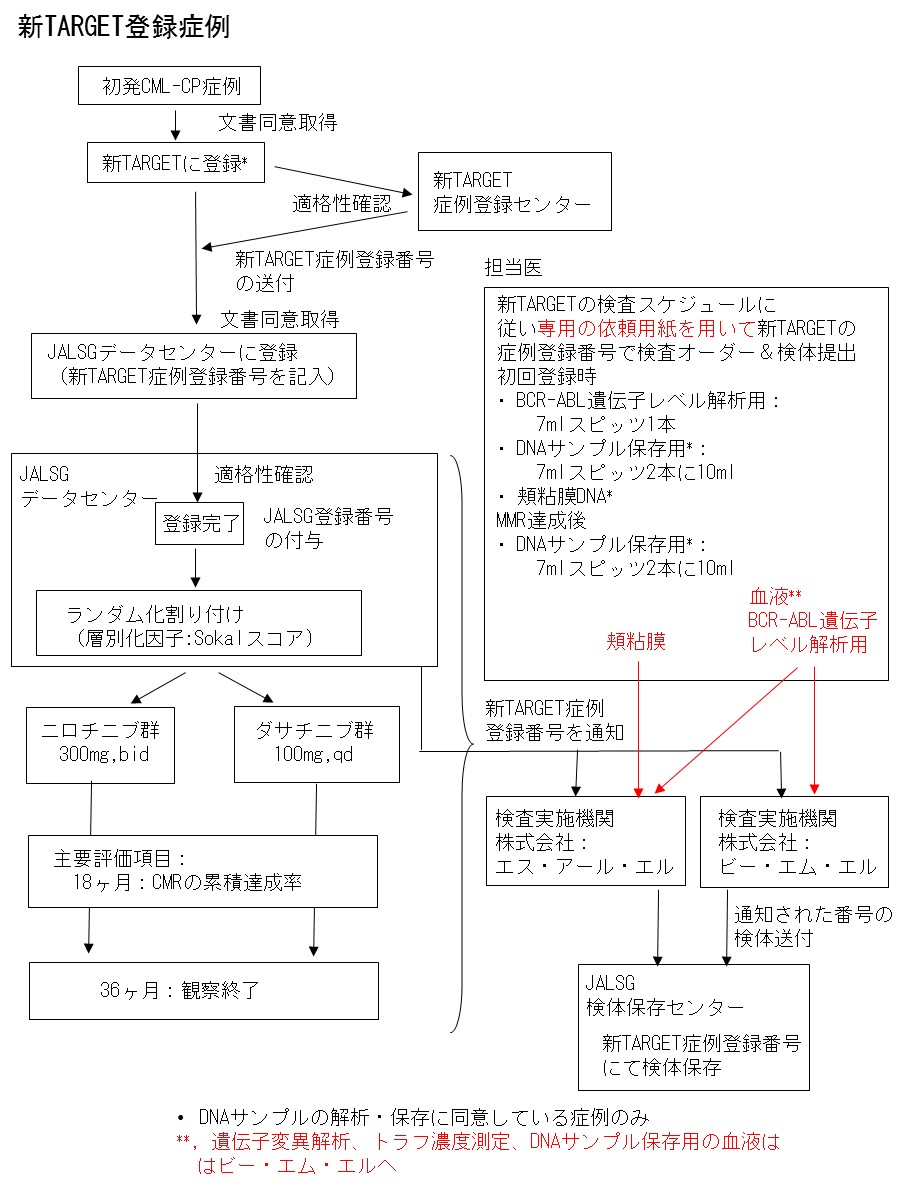
本試験に適格と判断された症例は、JALSG統計センターで中央割付法によりニロチニブ群またはダサチニブ群に割り付けられる。その際、診断時のSokalスコア (低リスク, 中間リスク, 高リスク) を層別化因子として用い、両群での人数分布の偏りを最小化する。

# 7.治療計画と治療変更基準

# 7.1.治療計画

7.1.1.治療計画シェーマ

平成27年5月以降



# 7.2.薬剤投与方法

いずれの薬剤も添付文書に記載されている注意事項に従って下記の用量で36ヶ月間投与する。ただし、36カ月以内にCMRを2年間以上維持した症例については、JALSGの実施する新たな薬剤中止試験に参加する場合のみ薬剤の中止を許容し、「打ち切り」扱いとする。

ニロチニブ群：300mgを1日2回朝夕食後2時間に約12時間間隔で投与

　（効果不十分でも増量不可）

ダサチニブ群：100mgを1日1回朝食後に経口投与する。

　　 （効果不十分の場合 140mg,1日1回 まで増量可）

# 7.3.有害事象による治療薬の休薬・減量・中止基準

7.3.1.有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には特別に記載されていないものはNCI-CTCAE ver.4.0日本語訳JCOG版（2011年4月改訂：JCOG web site: <http://jcogweb.res.ncc.go.jp/> より入手可能）を用いて評価する。下記の基準に該当する血液毒性、非血液毒性が発生した場合、週1回以上の観察を行い、休薬、減量、中止を行なう。

7.3.2血液毒性と減量・休薬・中止

CMLに関連しない好中球減少、血小板減少が認められた場合には、添付文書の記載に従って、下記のようにそれぞれの薬剤を休薬あるいは投与量の調節を行う。

1)Grade 3の好中球数減少(＜1000/μL) 、血小板数減少(＜5万/μL) が認められた場合

にはいずれの薬剤も休薬とする。

2)休薬後の再開

①ニロチニブ

a.2週間以内に好中球数≧1000/μL及び血小板数≧5万/μLに回復した場合

　　→　同一用量（300mgを1日2回朝夕食後2時間に約12時間間隔）で投与を再開する。

b.2週間より後に好中球数≧1000/μl及び血小板数≧5万/μlに回復した場合

　　→　ニロチニブ400mgを1日1回朝食後2時間に減量して投与を再開する。

（200mgカプセルが採用されていない施設では300mgを1日1回朝食後2時間での再開

　　　も可とする）

②ダサチニブ

a.好中球≧1000/μL及び血小板数≥5万/μlに回復した場合

　　　　　→　同一用量（100mgを1日1回朝食後）で投与を再開する。

b.血小板数＜2.5万/μLとなるか再び7日間を超えて好中球数＜1000/μlとなる

　　　　　→　休薬し、aに戻る。

c.血液毒性の発現が2回目の場合には80mgを1日1回朝食後で再開し、3回目の場合に

　は50mgを1日1回朝食後で再開する。

3)減量後の規定量への復帰

減量して再開後に好中球≧1500/μl、血小板数≧10万/μlが4週間以上続けば規定用量（ニロチニブでは300mgを1日2回朝夕食後2時間に約12時間間隔、ダサチニブでは100mgを1日1回朝食後）まで増量を試みる。

4)支持療法

貧血（原則としてヘモグロビン値が7g/dl以下）、血小板減少（原則として血小板が3万以下）がみられた場合は医師の判断で輸血する。必要に応じて支持療法（G-CSF、感染予防など）を行う。

5)血液毒性による割り付け薬剤の投与中止

上記対応によっても休薬が3回におよぶ場合には、不耐容例として割り付け薬剤を中止する（13.ニロチニブ、ダサチニブ不耐容の定義を参照）。なお、休薬が3回に達して以降も実臨床上の理由で割付薬剤を継続する場合は、継続は許容するがEFS計算上はイベントとして扱う。

7.3.3.非血液毒性と減量・休薬

1)Grade2以上の非血液毒性

2)Grade1以下またはベースラインに回復するまで休薬する。

3)休薬後の再開

①Grade2の非血液毒性による休薬

→　規定量（ニロチニブでは300mg,bid ダサチニブでは100mg,qd）で再開する。

②Grade3以上の非血液毒性

→　ニロチニブ：400mg,qdに減量して再開する。

　　　（400mgカプセルが採用されていない施設では300mg,qdでの再開も可とする）

→　ダサチニブ：80mg,qdで再開する。

4)薬剤再開後の有害事象の再発

　　　再度薬剤を休薬する。2)の基準まで回復したら、再度3)に従って投薬する。ただし、

ダサチニブ80mg,qdでGrade3以上の非血液毒性が再発した場合には、ダサチニブ

50mg,qdで再開する。

5)非血液毒性による割り付け薬剤の投与中止

14.ニロチニブ、ダサチニブ不耐容の定義に該当する非血液毒性がみられる場合には割り付け薬剤を中止する。

# 7.4.治療効果不十分例における増量規定

1. ダサチニブ群において、ELN2009の判定基準でFailureまたはSuboptimal responseと判定された場合、患者の忍容性などから主治医が増量可能と判断する場合には、140mg,qdへの増量を許容する。
2. ニロチニブ群においては、効果不十分であっても、増量は許容されない。

# 7.5.プロトコール治療中止基準

下記に該当する場合は、プロトコール治療を中止し、割り付け薬剤から別のTKIを含む他の治療への変更を許容する。ただし、CML治療に用いることのできるTKIには限りがあることから継続することも許容する。このような継続例は、割り付け薬剤中止（プロトコール治療中止）症例として取り扱う。

1)研究開始後に不適格例であることが判明した場合

2)割り付け薬剤に不耐容を示す場合

　　14.に記載する不耐容の定義をみたす症例

3)ELN2009の判定基準でFailureと判定された場合

4)APまたはBPへの進行

5)割り付けられたTKIに抵抗性と考えられる点突然変異が出現した場合

　ニロチニブ抵抗性の変異：T315I, Y253H, E255K/V, F359V

　ダサチニブ抵抗性の変異：T315I, V299L, F317L

6)患者の同意の撤回

7)担当医が試験治療の継続が不適当と判断した場合

# 7.6.割り付け薬剤以外の治療への変更

7.6の基準に該当した場合には、他のTKI、経口抗がん剤、IFN、同種造血幹細胞移植術、新規薬剤の臨床試験などの治療に切り替えることを許容する。他のTKIに切り替えた場合には、引き続き後述の検査スケジュールに従って治療効果のモニタリングを実施する。IFN、経口抗がん剤、新規薬剤の投与、同種造血幹細胞移植術が施行された場合には転帰のみをフォローする。なお、14.7.細胞遺伝学的効果累積達成率、14.8.分子遺伝学的効果累積達成率の項に記載するように、プロトコール治療を中止して、その後の治療により細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果を達成しても、ITT解析においてこれらの効果を達成した症例としては取り扱わない。

# 7.7.併用薬物治療について

1)併用禁止薬

①割り付けを受けた薬剤（ニロチニブまたはダサチニブ）以外の抗がん剤

②インターフェロン

③すべての治験薬（抗癌剤に限らずすべての治験薬）

2)併用注意薬

①禁止ではないが有害事象を高める可能性がある薬剤で有害事象発生増加に注意を払う必要がある薬剤

a.QT延長の可能性のある薬剤　（クラリスロマイシン、ハロペリドール、モキシフロキサシン、ベプリジル、ピモジド、イミプラミンなど。添付文書参照）

b.CYP3A4を阻害するもの　（アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、グレープフルーツなど。添付文書参照）

c.血小板機能抑制薬（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールなど）

②禁止ではないがニロチニブ、ダサチニブの血中濃度を低下させる可能性がある薬剤

a.制酸剤　（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤、H2ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤）

b.CYP3A4を誘導するもの（デキサメタゾン、フェニトインなど。添付文書参照）

③許容される併用薬

a.皮疹出現時の抗ヒスタミン・ステロイドの局所および全身投与

b.胸水発症時の利尿剤・ステロイド

c.糖尿病発症･増悪時の経口糖尿病薬、インスリンなど

d.好中球減少時や感染症合併時の併用禁止薬以外の抗生物質など

# 8.観察・検査項目

# 8.1.患者背景

登録医師は登録時に、身長、体重、性別、年齢、合併症、既往歴、CML確定診断日、Sokalスコア、EUTOSスコア、ECOG Performance Status(PS)を調査する。

# 8.2.治療内容

登録医師は観察期間中に行ったCMLに対する治療について、薬剤名、投与量および休薬期間を調査する。また、血漿中トラフ濃度測定用検体採取前1週間に投与された併用薬剤名を調査する。

# 8.3.体重、PS

体重測定、PS評価は血漿中トラフ濃度測定時に実施する。

# 8.4.血液検査

血液学的検査の項目としてヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数、血液生化学検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン(TB)、直接ビリルビン(DB)、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を観察・検査スケジュールに従って測定する。

なお、新TARGETでは、白血球分画、TB、DB、アミラーゼ、リパーゼ、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を検査項目としていないので、本研究では有害事象の捕捉のために、これらの検査も実施し、データを回収する。

# 8.5.骨髄検査

CCyR未達成の患者に対しては、検査スケジュールに従って骨髄サンプルを採取し、Gバンド法によって細胞遺伝学的効果の判定を行う。骨髄サンプルがドライタップなどのために十分でなく、細胞遺伝学的効果が評価できない場合は、末梢血（好中球）を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法で測定した検査データを代用してもよい。なお、診断のため同意取得前に実施した検査であっても、試験開始前 3ヶ月以内に実施されたデータであればベースライン値として許容する。CCyR達成後は不要とする。

# 8.6.末梢血（好中球）FISH

CCyR未達成の患者に対して検査スケジュールに従って実施し、細胞遺伝学的効果の判定を行う。末梢血（好中球）をFISH法にて測定する。CCyR達成後は不要とする。

# 8.7.*BCR-ABL*遺伝子発現レベル

末梢血サンプルを用い、株式会社ビー・エム・エルにおいて国際標準法であるMMD社のキットを用いて測定する。本法は、ENESTnd、DASISIONでも使用され40),42)、28mlの採血によりCMR〔4.5log減少(≦0.0032%IS,CMR4.5)〕の評価が可能である。ただし、平成27年4月に国際標準法による*BCR-ABL* mRNAのモニタリングが保険承認されたことから、平成27年5月以降の測定は日常診療において株式会社ビー・エム・エルまたは株式会社エス・アール・エルにて実施する。その際に検査会社で使用されるキットについては、国際標準法でのMR4.5(0.0032%)以下の微小残存病変(minimal residual diseses, MRD)を検出する感度を有するキット[Molecular MD社のキット、ipsogen BCR-ABL1 Mbcr IS-MMR DX (M135R) 試薬(シスメックス株式会社)、Major　BCR−ABL　mRNA測定キット「オーツカ」(大塚株式会社)など]であれば指定はない。しかし、個々の症例のフォローは同一のキットを用いることが望ましい。採血は、新TARGETの検査スケジュールに従って実施する。なお、新TARGETでは9ヶ月目、15ヶ月目の採血は、任意となっているが、本試験登録症例は必須とする。平成25年4月以降に本試験に登録された新TARGET非登録例も新TARGETの検査スケジュールに従って実施する。

本サンプルの採取には、参加施設の採取容器（EDTA2Na採血管）を使用し、施設で採取容器の準備が困難な場合には、検査会社（株式会社ビー・エム・エルまたは株式会社エス・アール・エル）に事前に準備を依頼する。平成27年5月以降は、*BCR-ABL*遺伝子発現レベル解析用サンプルは、EDTA2Na採血管 7mL×1本(Molecular MD社のキットでCMRを測定する際のみEDTA2Na採血管 7mL×4本)を採取し、採血当日中に検査会社へ冷蔵(4℃)保存で提出する。検体回収の依頼は事前に検査会社へ連絡し、可能であれば本試験専用の依頼用紙を用いる。その際、新TARGET登録例については新TARGETの登録番号、新TARGET非登録例はJALSGデータセンターより与えられた遺伝子検査番号を付記する。

なお、残余検体の保存・解析について施設の倫理委員会の承認と被験者の同意が得られている検体は、JALSG検体保存センター保管・管理する（10.試料等の保存の項を参照）。

# 8.8.*BCR-ABL*遺伝子の変異解析

末梢血サンプルを採取し、株式会社ビー・エム・エルにおいてダイレクトシークエンス法により*BCR-ABL*遺伝子のcodon 225-505における変異を解析する。新TARGETの検査スケジュールBまたはCでの遺伝子変異解析は、ベースライン及び12ヶ月時点以外にPCR値が最低値から5倍以上増加した時点で実施可とする。また、24ヶ月以降1年ごとの変異分析は、遺伝子変異が確認された患者のみ実施する。検体回収の依頼は事前に検査会社へ連絡する。

なお、残余検体の保存・解析について施設の倫理委員会の承認と被験者の同意が得られている検体は、JALSG検体保存センターにて保管・管理する（10.試料等の保存の項を参照）。

# 8.9.網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

3.3.3)に記載する探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討する。治療前の末梢血よりゲノムDNAを採取し、次世代シークエンサーを用いた全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析、SNP Arrayを用いた網羅的ゲノムの構造解析、遺伝子のメチル化領域の網羅的解析を行う。また、症例登録後、正常コントロールとして、スワブにより頬粘膜より正常ゲノムDNAを採取し、CML細胞における異常の有無を解析する。これらの正常ゲノムDNAを用いて治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする。また、MMR達成の次の採血時（1回のみ）の末梢血10mlより得られる末梢血ゲノムDNAを採取し、治療前後での変化を継時的に解析する。

〔血液細胞からのゲノムDNA保存用検体の提出〕

血液細胞からのゲノムDNAの抽出は、遺伝子検査実施施設であるBMLで実施される。ゲノムDNA保存に同意を得られた施設から治療前およびMMR達成後のサンプルをBMLに送付する際には、検査の依頼用紙にJALSG CML212検体と記載して*BCR-ABL*遺伝子レベル検査用のEDTA2Na採血管7mlとは別に、ゲノムDNA保存用に7mlのEDTA2Na採血管2本に10ml採血してメールで送付された検査オーダー用紙と共に、採血当日中に冷蔵(4℃)保存で提出する。施設にスピッツがない場合にはBMLに請求する。

〔頬粘膜細胞からのゲノムDNA保存用検体の提出〕

頬粘膜細胞のゲノムDNAの抽出は、SRLで実施される。施設登録後にSRLから送付されたスワブ採取器具2本を用いて下記の方法で頬粘膜より検体を採取し、SRLに送付する。その際、専用伝票にCML212試験登録時に付与された新TARGETの症例登録番号（新TARGET終了後の症例ではJALSGデータセンターが付与する遺伝子検査番号）を記載し、スワブのブラシが挿入された滅菌管2本（スワブ2回施行分）とともに提出する。

　　口腔粘膜スワブ採取法

1. スワブでの採取前には、患者に充分なうがい（3回以上）をしてもらう。
2. スワブのブラシ部分で頬粘膜を10回程度擦り、口腔粘膜細胞を採取する。
3. スワブのブラシ部分を専用滅菌管に挿入し、スワブの柄の先端部分を押し込むとブラシ部分がはずれるのでブラシ部分のみを滅菌管に入れ、蓋をして提出する。
4. 異なるスワブ器具を用いて左右の頬部から2回採取を行う。

スワブのブラシ部分は施行毎に異なる滅菌管に挿入すること。

　全エクソン解析、全ゲノム解析の結果については、「次世代がん研究戦略推進プロジェ

　クト」の指針に従いデータベース登録を行う。

なお、以下に記載する理由により、本付随研究で得られた遺伝子解析の結果は患者本人に報告しない。

①本付随研究の目的は、CMLの発症や再発、および治療反応性や治療薬剤の副作用に関

　係する遺伝子異常や個人差を明らかにすることにあり、その結果は将来の個別化医療

　に役立つ可能性はあるが、すぐに個人の病気の治療に役に立つ結果が出る可能性はほ

　とんどない。

②全ゲノムや全エクソンの塩基配列の解析を行った際に、この研究の対象としない遺伝

　情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もあるが、本付随研究で

　は、CMLの発症・進展に関与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に関連す

　る遺伝子などを同定することを目的とするため、単一遺伝子病の発症などに関係する

　遺伝子の情報を使用することはない。

③網羅的な遺伝子解析を行うため、解析結果が確定するまでに数年を要すること。

④新たに同定された遺伝子異常や遺伝子の個人差の場合、それらと病気との関連性がま

　だ不確実なため病気にかかる予測や病気であることを正確に示すことが難しい。

# 8.10.血漿中薬剤トラフ濃度

血漿中薬剤トラフ濃度は、新TARGETの検査スケジュールに従って、維持投与量を1週間以上継続している患者において測定する。

ニロチニブの血漿中トラフ濃度測定は、株式会社ビー・エム・エルにて測定する。ニロチニブは1日2回の投与であるので、採血はニロチニブ服用直前（前日服用12時間±2時間）とする。

ダサチニブの血漿中トラフ濃度は、株式会社ビー・エム・エルにて血漿分離したサンプルを株式会社マシス食品医薬品安全評価分析センターに送り、測定する。ダサチニブは1日1回の投与であるので、採血はダサチニブ服用直前（前日服用24時間後±2時間）とする。朝服用の患者は朝採血とし、朝以外の服用の患者は原則、朝服用に変更後１日１回の維持投与量を１週間以上継続してから朝採血する。

維持投与量を1週間継続していない場合（休薬、飲み忘れ、減量、増量など）や採血当日服用をして来院した場合には、次回来院時に測定することとする。

また、血漿中トラフ濃度測定日1週間前から測定日までの投薬内容や前日の服用時間と当日の採血時間などを「患者日誌」（新TARGETのサイトよりダウンロード）へ患者に直接記入していただく。

血液サンプルは採血同日に株式会社ビー・エム・エルへ冷蔵(4℃)保存で提出する。検体回収の依頼は事前に検査会社へ連絡する。

# 8.11.胸部X線

登録症例全例で治療開始前に実施する。投与開始前の胸部X線で心拡大が認められた場合には心エコー検査を実施し、左室駆出率(LVEF)を計測する。ダサチニブ群では、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、胸水貯留、間質性肺炎などの有害事象がないことを確認する。

# 8.12.心電図

登録症例全例で、治療開始前、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、QTc延長や不整脈の出現などの有害事象がないことを確認する。

# 9.検査スケジュール

本試験では新TARGETの検査スケジュールに則って検査を実施する。新TARGET登録終了後に本試験に登録された症例も新TARGETと同様の検査スケジュールで検査を実施する。

ただし、本試験では、新TARGETで規定されていない、血液検査の項目（白血球分画、TB、DB、アミラーゼ、リパーゼ、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値など）、胸部X線、心電図なども有害事象の捕捉のため実施する。

当初の割り付け薬剤から別のTKIに変更した場合も、検査スケジュールに従って、検査を実施する。それ以外の治療に変更した場合は、その後の経過のみをフォローする。

# 9.1.割り付け薬剤を継続した症例



血液検査、染色体検査、*BCR-ABL* mRNA定量検査、薬剤血中濃度測定、点突然変異の解析は、新TARGETの観察研究1の検査スケジュールAに従って実施する。

新TARGETでは9ヶ月目、15ヶ月目の定量検査が任意となっているが、本試験登録例では必須とする。

# 9.2.割り付け薬剤から高用量イマチニブに変更した症例

血液検査、染色体検査、*BCR-ABL* mRNA定量検査（CMR測定用も含む）、薬剤血中濃度測定、点突然変異の解析は、新TARGETの観察研究1の検査スケジュールBに従って実施する。



# 9.3.割り付け薬剤から直接別の第二世代TKIに変更した症例、イマチニブに変更後別の

# 第二世代TKIに変更した症例



# 10.データの収集と固定

1. 新TARGETへの同時登録例については、本試験と新TARGETで重複する検査結果は新TARGETの症例登録センターから回収する。
2. 新TARGETで収集しないデータは本試験独自でデータを回収する。
3. 新TARGET終了後の登録症例については本試験独自でデータ回収する。
4. 各登録医はデータセンターからの要請に対し,14日以内に臨床経過などについての必要なデータをウエブ上で入力しなければならない。データの登録の責任は参加施設の運営委員が負う。
5. データセンターは半年ごとに登録状況を調査し、各施設の登録状況、未記入報告書リストを作成し、各参加施設の運営委員に連絡する。
6. データセンターは半年ごとに登録内容を精査し、各施設運営委員と協議の上データの固定を行う。この方法についてはデータセンター委員会で別に定める。
7. 一度登録された患者の登録の取り消しは行わない。

# 11.付随研究の実施について

1. 保存（残余）検体を用いた新たな付随研究についてはプロトコール承認後2年までの間、申請を受け付ける。その実施に際してはCML212小委員会、JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認を得る必要がある。その際、臨床研究に関する倫理指針（平成20 年厚生労働省告示第415 号）に従い、遺伝子解析実施機関の倫理委員会での承認と検体提出機関の病院長への報告を必要とする。
2. JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、JALSG参加施設以外の研究機関での付随研究を共同研究として実施することを可能とする。
3. JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での承認が得られれば、付随研究のための遺伝子解析をJALSG 参加施設以外の検査受託会社などで実施することを可能とする。
4. 保存検体のみでなく、付随研究のための検体提供に別途同意している症例については、JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認があれば、付随研究のための検体をJALSGの検体保存センターにおいて保管することを許可する。その際の検体も新TARGETの症例登録番号で保存する。
5. 付随研究の承認後、JALSG ホームページ上で、「JALSG CML212研究では付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究の実施機関と実施責任者名」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への残余検体の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開する。
6. 付随研究の実施に関わる全ての研究者はヘルシンキ宣言（1964 年、以後1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年サマーセットウエスト、2000 年エジンバラ、2008 年ソウル、2013年フォルタレザ各世界医師会総会にて修正）、臨床研究に関する倫理指針（平成20 年厚生労働省告示第415 号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成13 年3 月29 日作成、平成16 年12 月28 日全部改正、平成17 年6 月29 日一部改正、平成20 年12 月1 日一部改正）に従って研究を実施するとともに、本研究計画書ならびに説明・同意文書に記載された残余検体を用いた付随研究に関する全ての事項を遵守することが求められる。
7. 予想される新たな付随研究の内容について

本研究実施中または終了後に、CMLの病態、薬物代謝などに関与する新たな遺伝子変異が見いだされた場合には、残余検体やゲノムDNAを用いて解析を行うことがある。また、次世代シークエンス技術を活用した全ゲノム（あるいは全エクソン）塩基配列解析、SNP Arrayを用いたゲノム構造異常の網羅的同定解析、網羅的メチル化領域解析、cDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析などの網羅的遺伝子解析を行うことが想定され

8) 遺伝子解析の結果の開示

本研究における遺伝子解析結果は研究事務局に報告される。本研究終了後、遺伝子解析結果は研究事務局からJALSGデータセンターおよび検体保存センターに送付し、保管される。各検体提出機関へは報告されない。したがって、本研究の解析結果は患者に通知しない。ただし、偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがある。

【遺伝子解析結果を患者に通知しない理由】

* 全ゲノムシークエンスや全エクソンシークエンスを行った際に、本研究の対象としない遺伝情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もある。しかし、本研究では、CML の発症・進展に関与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に関連する遺伝子などを同定することを目的とするため、単一遺伝子病の発症などに関係する遺伝子の情報を使用することはない。合併症に関係する遺伝子がわかるとしても，患者には，すでに生じており，知ることが本人の利益には結びつかない．また，将来，親族等が同様の疾患にかかることはきわめてまれであり，その際に利用することができない．
* 網羅的な遺伝子解析を行うため、解析結果が確定するまでに数年を要する。
* 新たに同定された遺伝子異常や遺伝子多型の場合、それらと病気との関連性がまだ不確実なため病気にかかる予測や病気であることを正確に示すことが難しい。

9)遺伝カウンセリング

原則は，開示されないのでカウンセリングは行わない．ただし，偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかることがある。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を　知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあるので，その際は遺伝カウンセリングを行う。

# 12.将来の研究のための試料の保存

# 12.1.保存対象となる残余検体

本研究では、残余検体(12.1.1および12.1.2に記載するcDNA、ゲノムDNA)の保存について倫理委員会の承認を得られた施設において登録され、同意が得られている症例については、残余検体を12.3に記載する方法によって匿名化状態で保存する。同意書には研究参加とは別に残余検体の保存についての確認項目を設ける。これらの残余検体は11の項目7)にその内容を記載する付随研究に備えて保存するものである。

12.1.1．cDNA

*BCR-ABL*遺伝子発現レベルなどの検査に用いた残りのcDNAを保存する。

12.1.2.ゲノムDNA

本研究では探索的研究としてCML細胞、正常細胞のゲノムDNAを用いた解析を実施するが、その残りのゲノムDNAを保存する。

# 12.2.遺伝子検査実施施設、ゲノムDNA抽出施設からJALSG検体保存センターへの検体の移動

検体(cDNA、ゲノムDNA)の保存に同意が得られている症例については、JALSGデータセンターから検査を実施した機関あるいはDNAを抽出した機関に該当症例の新TARGETの症例登録番号（新TARGET終了後の症例ではJALSGデータセンターが付与する遺伝子検査番号）を通知し、下記のJALSG検体保存センターに検体を送付してもらい、新TARGETの症例登録番号にて保管する。

新TARGETの登録終了後の症例については、症例の本登録時にJALSGデータセンターが遺伝子検査番号を付与し、新TARGETの症例登録番号の代わりとする。検体の移送についてはp22、p23のフローチャートを参照。

JALSG 検体保存センター

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科　教員研究棟7階

〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1

TEL: 042-984-4662

FAX: 042-984-4567

保管・管理責任者：麻生範雄

# 12.3.検体の管理について

保管期間：検体の保管期間は定めない。

報告義務について：本研究終了後も検体は継続して保存されるため、臨床研究に関する倫理指針（平成20 年厚生労働省告示第415 号）に従い、本研究実施責任者および参加施設の研究責任者は本研究終了後、下記の事項をそれぞれの施設の長（倫理委員会または該当する審査機関など）に報告する。下記の事項に変更が生じた場合にも同様に報告を行う。

① 保存試料の名称：

･残余検体：患者末梢血7ml（CMR測定の場合には28ml）より採取され、*BCR-ABL*遺伝子レ

　　　　　ベル、点突然変異の解析に用いられた残りのRNA

･ゲノムDNA：治療前、MMR達成後の患者末梢血10mlおよび頬粘膜細胞より抽出された

　　　　　　ゲノムDNA

1. 試料の保管場所：

JALSG 検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター）

1. 試料の管理責任者：

麻生範雄

④ 被験者等から得た同意の内容：

各施設の倫理委員会または該当する審査機関などで承認を受けた説明・同意文書に記載された事項

⑤使用方法

本研究実施中または終了後に、11.付随研究 7)付随研究の内容についてに記載する研究を残余検体やゲノムDNAを用いて解析を行う。

# 12.4.個人情報の保護について

* 1. 検体保存センターには、新TARGETの症例登録番号のみが通知され、個人情報との連結が不可能となる。このため、個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみである。従って、本研究の検体の保存と使用は臨床研究に関する倫理指針（平成20 年厚生労働省告示第415 号）に記載されている「連結可能匿名化を行って、対応表を有していない場合」に該当する。｢ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針｣では、原則として、匿名化された試料・情報を用いて、解析研究を実施しなければならない。しかし、本研究は、提供者又は代諾者などが同意し、かつ、倫理審査委員会の承認を受け、研究を行う機関の長が許可した研究計画書において実施する場合に該当し、上記の条件での解析が可能と考える。
  2. 検体保存センターでは下記の方法により検体を保管・管理し、個人情報の保護に努める。

a.施錠された専用の保温庫にてRNA、ゲノムDNAを保存する。

b.ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューター

　を用いて保存検体の管理を行う。

c.検体の受け入れ、保管・管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての

業務は保管・管理責任者の監督のもとに行う。

# 12.5.検体保存・使用に関する同意の撤回について

* 1. 本研究/付随研究への参加同意取得時に、残余検体(RNA、ゲノムDNA)の保存・使用に関する同意の撤回方法（登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者に連絡すること）を同意説明文書に基づき、患者（未成年者の場合には代諾者にも）に説明を行う。
  2. 患者あるいは代諾者より残余検体(RNA、ゲノムDNA)の保存・使用に関する同意の撤回の申し出を受けた場合、担当医あるいは施設責任者は速やかに「検体保存同意撤回通知書」に当該患者の新TARGETの登録番号(新TARGET終了後の登録症例では遺伝子検査番号)を記入の上、検体保存センター保管・管理責任者に送付する。
  3. 患者あるいは代諾者よりJALSG 事務局、研究事務局、データセンター、検体保存センターなどに直接同意撤回の連絡があった場合には、「登録施設以外では新TARGETの登録番号(新TARGET終了後の登録症例では遺伝子検査番号)と患者個人の連結ができない」こと、「登録施設の担当医・施設責任者以外は患者氏名を知り得てはいけない」ことを説明し、登録を行った施設の担当医あるいは施設責任者への連絡を依頼する。
  4. 検体保存センターの保管・管理責任者は「検体保存同意撤回通知書」を受け取った場合、速やかに該当する残余検体をオートクレーブ処理の上廃棄する。
  5. 検体の保存に関する同意撤回時に進行中の付随研究がある場合には、検体保存センター保管・管理責任者は付随研究実施責任者に該当検体の廃棄を指示する。
  6. 検体の廃棄を指示された付随研究実施責任者は該当検体をオートクレーブ処理の上、廃棄する。
  7. 付随研究実施施設で既に該当検体の遺伝子解析が終了していた場合には解析結果も廃棄する。ただし、学会あるいは論文などで公表済みのものについてはこの限りではない。
  8. 付随研究に関する同意撤回時に既に検体が付随研究実施責任者へ送付されていた場合、検体保存センター保管・管理責任者は付随研究実施責任者に該当検体の検体保存センターへの返送を指示する。
  9. 本研究あるいは付随研究の一部に関する同意撤回のみで、残余検体や付随研究用の検体の保存・解析に関する同意の撤回がない場合には、検体の保存・解析を可能とする。

# 13.治療効果の判定基準の定義

# 13.1.血液学的効果

1) Complete Hematological Response (CHR)の定義

①末梢血球数の正常化

•白血球数 <10×103/μL

•血小板数 <450×103/μL

②正常な白血球分画

•末梢血中に骨髄球、前骨髄球、骨髄芽球 (<1%)が存在しない。

•好塩基球 <5%

③疾患に関連する症状が認められず、脾臓に髄外病変が認められない。

2) CHR喪失の定義

以下のいずれかが認められ、同じ所見が4週間以降に実施した検査で再確認された場合

•白血球数が >20.0×103/μLに上昇

•血小板数が ≥600×103/μLに上昇

•4週間以上の間隔で2回確認される左肋間縁下5cm以上の脾腫の増悪

•末梢血中の骨髄球＋後骨髄球≥5％

•末梢血中に芽球又は前骨髄球が認められる。

3)CHRを達成していない患者の白血球数増加の定義

最低4週間を空けた2度の測定でWBC数が倍増し、2度目の測定値が >20.0×103/μLの場合

# 13.2.細胞遺伝学的効果

骨髄検査にて、20 個の細胞の分裂像を分析し、Ph 染色体の消失度を以下の基準に従い評価する。染色体が 20 個分析できない場合には、観察細胞に対するPh陽性率(%)にて判定する。ただし、染色体分染法による判定が困難な場合には、別途測定した末梢血（好中球）FISH法の陽性率(%)に基づき、細胞遺伝学的効果を判定することも可とする。細胞遺伝学的効果の定義は以下とする。

•Complete Cytogenetic Response (CCyR)：分裂期細胞のPh陽性率0%

•Partial Cytogenetic Response (PCyR)：分裂期細胞のPh陽性率1～35%

•Major Cytogenetic Response (MCyR)：分裂期細胞のPh陽性率0～35%(=CCyR+PCyR)

•Minor CyR(mCyR)：分裂期細胞のPh陽性率 36～65%

•Minimal CyR：分裂期細胞のPh陽性率 66～95%

•No CyR：分裂期細胞のPh陽性率 96～100%

•CCyRの消失：CCyR達成例がCCyRを喪失し、4週間以降の検査で再確認された場合

•PCyRの消失：PCyR達成例がPCyRを喪失し、4週間以降の検査で再確認された場合

# 13.3.分子遺伝学的効果

末梢血により国際標準法であるqRT-PCR法で測定した分子遺伝学的効果の定義は以下とする。

•No major molecular response (NMR)： 0.1%＜*BCR-ABL/ABL*比

•Major molecular response(MMR)： 0.0032%＜*BCR-ABL/ABL*比≦0.1%

･Complete molecular response(CMR)： *BCR-ABL/ABL*比≦0.0032%

･confirmed CMR： 2回連続のCMR達成

# 13.4.治療効果の総合的判定

初発CML-CPに対してニロチニブ、ダサチニブを投与した際の総合的な治療効果判定基準は確立されておらず、初発CML-CPに対してイマチニブを投与した際のELN2009年版の治療効果判定を用いて判定する17)。TKI抵抗性は、本判定におけるFailureまたはSuboptimal Responseと定義する。治療効果判定が改訂された場合には、プロトコール作成委員会にて協議し、必要があれば本プロトコールを改正あるいは改訂する（20.プロトコールの内容変更についてを参照）。

1) Failure

・TKI投与開始後3ヶ月においてCHR未達成

・TKI投与開始後6ヵ月において細胞遺伝学的反応なし（Ph>95%）

・TKI投与開始後12ヶ月においてPartial Cytogenetic Response (PCyR)未達成 (Ph>35%)

・TKI投与開始後18ヶ月においComplete Cytogenetic Response (CCyR)未達成

・TKI投与開始後にCHRまたはCCyRを失った場合

・TKIに対して感受性の低い*BCR-ABL*遺伝子の変異が出現した場合

・TKI投与開始後にPh陽性細胞に付加的染色体異常が出現した場合

2) Suboptimal Responseの基準

　・TKI投与開始後3ヶ月において細胞遺伝学的反応なし（Ph>95%）、CHR達成

　・TKI投与開始後6ヶ月においてPCyR未達成 (Ph>35%)、Minimal Cytogenetic Response  
（Minimal CyR）達成（Ph≤95%）

　・TKI投与開始後12ヶ月においてCCyR未達成、PCyR達成

　・イマチニブ投与開始後18ヶ月においてCCyRを達成しているがMMR未達成

　・イマチニブ投与開始後にMMRを失った場合

　・イマチニブに対して感受性のある*BCR-ABL*遺伝子の変異が出現した場合



# 14.ニロチニブ、ダサチニブ不耐容の定義

7.3.2.に記載する、5)血液毒性による割り付け薬剤の投与中止基準をみたす場合、および、適切な支持療法にもかかわらず、Grade2の非血液毒性が1ヶ月以上持続するか、Grade3以上の非血液毒性により投与を中断または減量している症例

# 15.評価項目の定義

# 15.1.Performance Status(PS)

ECOG scaleの日本語版をもとに評価する。

PS0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。

PS1：軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽作業、座業はできる。

　　例えば軽い家事、業務など。

PS2：歩行や身のまわりのことはできるが、時に介助がいることもある。

　　　軽作業はできないが、日中の50%以上は起居している。

PS3：身のまわりのことはある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、

　　日中の50%以上は臥床している。

PS4：身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要とする。

# 15.2.Sokalスコア51)

[算出式]

　Sokalスコア = EXP｛0.0116（age－43.4）＋0.0345（spleen－7.51）＋0.188［(〔platelet

　×10〕/ 700)2－0.563＋0.0887（blasts－2.10）］｝

　小数点以下第2位までの表示（小数点以下第3位を四捨五入）

　年齢 : 確定診断日の年齢

　脾臓のサイズ（肋骨弓より下の最大値）（cm） : 確定診断日の脾臓サイズ

　血小板数（x104/mm3） : 確定診断日の血小板数

　末梢血芽球比率（％）: 確定診断日の芽球数（末梢血）

[リスク分類]

・ 低リスク ： score点数 < 0.8

・ 中間リスク ： 0.8<= score点数 <=1.2

* 高リスク ： 1.2 < score点数

# 15.3.EUTOSスコア49)

下記の計算式にて算出し、判定する

EUTOS スコア = (7 x 末梢血中好塩基球の比率 [%])+(4 x 脾腫のサイズ [肋骨弓下の最大値(cm)])

高リスク : > 87

低リスク: ≤ 87

# 15.4.全生存期間（OS：Overall survival）

割り付け日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。

・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

# 15.5.無増悪生存期間（PFS：Progression free survival）

割り付け日を起算日とし、下記で定義されるAP/BPへの進行と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

1)移行期

・末梢血又は骨髄における芽球が15%以上、しかし末梢血と骨髄の両方とも芽球が30%未満

・末梢血又は骨髄における芽球＋前骨髄球が30%以上

・末梢血における好塩基球が20%以上

・治療に関連しない血小板減少（100,000/mm3未満）

2)急性期

・末梢血又は骨髄における芽球が30%以上

・生検によって証明された肝脾腫大症以外に髄外浸潤が出現（例：緑色腫）

# 15.6.無イベント生存期間（EFS：Event free survival）

割り付け日を起算日とし、イベントと判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

「イベント」の定義は、CHRの消失、細胞遺伝学的効果の減弱（CCyR、PCyRの喪失）、CHRを達成していない患者の白血球数増加、CMLの移行期又は急性期への進行、割り付け薬剤の中止(7.5.プロトコール治療中止基準を参照)、死亡とする。ただし、CMRを2年間以上維持し、JALSGが新たに実施する薬剤中止試験に参加した症例は、薬剤中止試験に登録した時点で「打ち切り」扱いにして以降のイベントは評価しないこととする。

# 15.7.細胞遺伝学的効果累積達成率

割り付け薬剤の投与開始日を起算日とし、割り付け薬剤を継続し、かつ、CCyRまたはMCyRを最初に達成した日を各々、CCyR達成日またはMCyR達成日とする。ある時点において、一度でもCCyRまたはMCyRに到達していた患者数を累積し、その時点に到達している全解析対象症例数で除した率。

# 15.8.分子遺伝学的効果累積達成率

割り付け薬剤の投与開始日を起算日とし、割り付け薬剤を継続し、かつ、CMRまたはMMRに最初に到達した日を各々、CMR到達日またはMMR到達日とする。ある時点において、一度でもCMRまたはMMRに到達していた患者数を累積し、その時点に到達している全解析対象症例数で除した率。Confrimed CMRについてもCMRと同様に算出する。

# 15.9. 細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間の算定は、CCyRまたはMCyR、あるいはCMRまたはMMRの到達をイベントとし、未到達で死亡もしくは追跡中断あるいは追跡不能となった患者を中途打切として算出する。

# 16.有害事象

# 16.1.重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、発現した有害事象のうち、投与量の如何にかかわらず、以下のいずれかに該当する有害事象である。

1. 死亡

2. 死亡につながる恐れのある有害事象

3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となる有害事象

4. 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全）

5. 障害につながる恐れのある有害事象

1. 1.～5.に準じる重篤な有害事象
2. 後世代における先天性疾病又は異常

16.2、16.3に記載する重篤な有害事象が発生した場合、担当医もしくは各施設の運営委員は16.2、16.3に記載する急送報告または通常報告を行う。

# 16.2,急送報告

1. 以下の事態が発生した時は発生から３日以内に1次報告を行う

1)治療開始後30日以内の全ての死亡  
2)予期しないGrade 4の有害事象＊

* 報告先：JALSG事務局  
  Faxまたはメールの添付文書により「有害事象急送1次報告書」（付表）をJALSG事務局へ伝える。JALSG事務局はこれを研究代表者に転送する。
* 研究代表者は報告書の内容を検討して対応を決定するが、必要があればJALSG CML212委員会、JALSG代表・副代表と協議するものとする。協議の結果は各施設に報告される。
* 効果・安全性評価委員会への審査が必要な場合はJALSG事務局を通じて審査を依頼する。
* 1次報告内容  
  JALSG症例番号、有害事象の種類と転帰、概要、プロトコールとの関連

（報告日、施設名、担当医名、運営委員名はシステムにより自動的に報告される）

＊予期しない有害事象の定義

「4.3.副作用」に記載された有害事象、および本試験プロトコールに記載された薬剤の添付文書に記載された有害事象以外の有害事象、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを予期しない有害事象と定義する。

1. 発生から２週間以内に2次報告を行う  
   報告先と方法は1次報告に同じ  
   報告内容：詳細な病状経過と主治医のコメント

# 16.3,通常報告

1. 以下の事態が発生した時は発生から２週間以内に報告を行う

* 予期しないGrade 3の有害事象
* 既知のGrade 3の有害事象の頻度が連続して2例以上発生した場合、あるいは施設登録例の50%を超えた場合
* 重篤な有害事象のうち下記のもの  
  　・プロトコール治療との因果関係が否定できない３１日以降の死亡  
  　・Grade 4の非血液毒性  
  　・永続的、顕著な障害や機能不全（二次癌、二次性MDSなど）
* 有害事象によるプロトコール治療の中止

1. 報告先：JALSG事務局  
   Faxまたはメールでの添付文書によりJALSG事務局へ伝える。自動的にプロトコール事務局、データセンターへメールによる連絡が入る。
2. 報告内容  
   JALSG症例番号、有害事象の種類と転帰、病状経過、プロトコールとの関連、主治医のコメント  
   （報告日、施設名、担当医名、運営委員名はシステムにより自動的に報告される）

# 

# 16.4.JALSG事務局とデータセンターの役割

① 有害事象報告をファイルし、保存する。

② 全ての情報はJALSG事務局を介して関係者に通知される。

TEL/FAX: 053-433-4993

E-mail : [jalsgsc@hama-med.ac.jp](mailto:jalsgsc@hama-med.ac.jp)

# 16.5.プロトコール事務局の役割

1. プロトコール事務局は後述の基準に従って、参加施設への連絡が必要と判断した場合は、連絡文書を作成しJALSG事務局に通知を依頼する。
2. プロトコール事務局は後述の基準に従って、効果安全性委員会への審査依頼が必要と判断した場合は、JALSG事務局に審査依頼書を提出する。
3. 効果安全性委員会からプロトコールの継続、中止および再調査等の指示があった場合は、プロトコール事務局はその指示に従ってJALSG事務局およびデータセンターと協議して迅速かつ適切に対処する。必要がある場合はJALSG代表・副代表と協議する。

# 16.6.有害事象報告の取り扱い基準

プロトコール事務局が有害事象報告を取り扱う基準は下記に従っておこなう。

1. 全施設への報告
   1. 早期死亡：１例でも報告があれば
   2. 予期されないGrade 4の有害事象：特異な場合は１例の報告で  
      　　　　　　　　　　　　　　　　偶発的な場合は２例の報告で
   3. 重篤な有害事象で報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、

　　参加施設への連絡が必要と判断した場合

1. 効果安全性委員会への諮問
   1. 早期死亡：１例でも報告があれば
   2. 予期されないGrade 4の有害事象： 同一有害事象が２例

JALSG事務局: 浜松医科大学臨床腫瘍学講座内(牧野)

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20-1

# 

# 16.7.効果安全性委員会の審査

効果安全性委員会の審査結果はJALSG事務局を通じてプロトコール事務局へ通知される。

# 16.8. 各参加医療機関の長、厚生大臣への有害事象の報告

16.8.1. 各参加医療機関の長への報告

* 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に基づき、“重篤な有害事象”の通知を受けた場合、研究代表者、有害事象発生施設の代表医師、および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）に報告しなければならない。ただし、研究実施責任者、有害事象発生施設以外の施設において、それぞれの医療機関独自の報告規定が有る場合には、その規定に従って各施設代表医師の責任において適切に行うこと。
* 有害事象発生施設の代表医師および各参加施設の代表医師は、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）から“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果などを受けた場合には、研究代表者に速やかにその内容を報告する。その際には、「9.6.厚生労働大臣への報告」に記載する厚生労働大臣への報告について、各施設独自に提出を行うか、研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出を行うかについて、各施設の方針を銘記すること。
* 各研究機関の長は、各施設の代表医師から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について通知がなされた場合には、 速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象及び不具合等について倫 理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必 要な措置を講じなければならない。また、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行わなければならない。

16.8.2.厚生大臣への報告

* 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に基づき、“予期されない重篤有害事象”が発生した場合は、研究代表者は所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に報告する。
* 厚生労働大臣への報告を研究実施責任者の所属する医療機関の長から提出する報告書に連名として提出することに決定した施設については、各施設での“予期されない重篤有害事象”に対する措置などの指示や審議結果を研究代表者が取りまとめ、所属する医療機関の長（施設倫理委員会あるいは該当する審査機関）と協議の上、所定の様式に従い厚生労働大臣に連名として報告する。

# 16.9.その他の報告

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設代表者の責任において適切に行うこと。

# 17.統計学的事項

# 17.1.患者の解析上の取り扱い

17.1.1.プロトコール逸脱・違反

1） 違反

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

② 担当医/施設に原因がある

③ 故意または系統的

④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

違反の例

・ 比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施

・ プロトコール治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用

・ 大幅な過量投与 など

2） 逸脱

1）の違反にも、3）の許容範囲にも該当しない逸脱。

3） 許容範囲

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

17.1.2　解析対象集団

1) Intention-to-treat (ITT)集団

本試験において全ての割付された患者。

2) Per-protocol（PP）集団

ITT集団のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された例のうち、登録後不適格が判明した患者、割付された薬剤と誤って別の薬剤が投与されたなどの患者を除いた集団。

3) 安全性対象集団

本試験登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全症例

ニロチニブ群あるいはダサチニブ群のどちらかに割り付けられたITT集団を患者背景・ベースライン情報の集計およびITT有効性解析対象集団とする。ITT解析では、ITT集団を対象とし、割付とは逆の薬剤を誤って投与された場合を含め、割付された群において解析する。ただし、PP集団を対象とした解析も行い、結果の頑健性を確認する。安全性の解析では、安全性対象集団を対象とし、実際に投与された薬剤の確認を行ったうえで解析を行う。

# 18.予定登録数・登録期間・追跡期間

# 18.1.予定登録症例数

　450例

# 18.2.症例数決定の根拠

初発CML-CPを対象としてニロチニブ300mg,bid、ニロチニブ400mg,bidとイマチニブ 400mg.qdの有効性をランダム化比較したENESTndにおいて観察期間の中央値が18.5カ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はニロチニブ300mg,bid群で21%、ニロチニブ400mg,bid群で18%（イマチニブ 400mg,qd群で6%）であった5)。本試験の結果、ニロチニブ300mg,bid群はニロチニブ400mg,bid群に治療効果で劣らないことが確認された。同様に、ダサチニブ100mg,qdとイマチニブ 400mg,qdをランダム化比較したDASISIONでは観察期間の中央値が18カ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はダサチニブ100mg,qd群で13%（イマチニブ 400mg,qd群で7%）であった6)。一方、MD Anderson癌センターにおいて初発CML-CPに対するニロチニブ400mg,bidとダサチニブ100mg,qdの第Ⅱ相試験がそれぞれシングルアームで実施されている。その結果、ニロチニブの試験では18ヶ月までのCMRの累積達成率は21%9)、ダサチニブの試験では18ヶ月時点でのCMRの累積達成率は6%であった10)。これらの結果から、18ヶ月までのCMRの累積達成率をニロチニブ300mg,bid群で21%、ダサチニブ100mg,qd群で9.5%と想定し、1対1にランダム化し、「18ヵ月までのCMRの累積達成率でニロチニブが優ること」を検出率(1-)90%、値5%でstratified CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testを用いて両側検定するのに、1群あたり204例が必要となる。脱落症例を約10%見込むと、1群あたり225例、両群併せて450例となる。

# 18.3.予定登録期間とその根拠

予定登録期間：承認後平成28年3月31日まで

初発CMLを対象とした過去のCML202試験、CML207試験などの登録実績から、JALSGの参加施設からの登録は年間150例程度と予想された。しかし、今回の症例の集積状況を鑑み平成28年3月31日までとした。

# 18.4.追跡期間

　登録後36ヶ月（全研究期間5年半）

　　本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、

　　36ヶ月間を追跡期間とする。

# 19.データ解析

# 19.1.Primary endpointの解析

本試験のprimary endpoint解析の目的は、ダサチニブに対し、18ヵ月時点までのCMRの累積達成率でニロチニブが有意に上回るかどうかを検証することである。本解析での帰無仮説は「18ヵ月時点までのCMR累積達成率で両群に差がない」であり、対応する対立仮説は「両群に差がある」とする。解析対象集団は、ITT集団とし、ニロチニブ群/ダサチニブ群での登録後18ヵ月時点までのCMR達成率の上記帰無仮説の検定を、割付時の層別化因子で層別したCochran-Mantel-Haentzel (CMH) testで行う。P値は両側検定で求め、両側有意水準は5％に定める。帰無仮説が棄却されれば、両群に差があると判断する。治療効果の判定がない治療中止や、治療効果の情報がない患者は治療中止と判断し、ITT解析では、対象に含めた上で登録後18ヵ月時点までにCMR達成していない患者として取り扱う。また、結果の頑健性を確認するための補助的解析として、PP集団における同解析を実施する。

# 19.2.Secondary endpointの解析

1. 全生存率（OS）は、ITT集団およびPP集団を対象とし、割り付け日を起算日とし、理由を問わない死亡をイベントとし、Kaplan-Meier法を用いて割付群ごとに算出する。群間比較にはlog rank検定を用い、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。
2. 無増悪生存率（PFS）はITT集団およびPP集団を対象とし、割り付け日を起算日とし、移行期または急性転化への移行など15.6で規定する事象をイベントとし、Kaplan-Meier法を用いて割付群ごとに算出する。群間比較にはlog rank検定を用いる。
3. ニロチニブ・ダサチニブ投与開始後各時期における細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果は、各群に割りつけられた例（ITT集団の各群割り付け例）を分母に、各治療効果の達成例を分子にし、点推定値を算出する。その95％信頼区間は、正確な二項分布をもとに算出する。群間比較にはSokalスコアで層別化したCochran-Mantel-Haentzel (CMH) testを用いる。検査の未実施などによるデータの欠落例は各治療効果未達成と判断する。両群でのSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果の解析、またPP集団での解析も行う。
4. 細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

CCyRまたはMCyR、あるいはCMRまたはMMRの到達をイベントとし、未到達で死亡もしくは追跡中断あるいは追跡不能となった患者を中途打切としたKaplan-Meier法で算出し、曲線を描出する。ただし、未到達死亡例のうち原病で死亡した例に関してはresponseが得られる可能性はなく、累積反応率の過大評価を避けるため、これを競合リスクとするcumulative incidence法でも算出する。群間比較に関してはstratified log-rank検定を用いる。

5)安全性の解析は安全性対象集団を対象に、各群における各有害事象項目とCTCAEグレー

ドの表を作成する。すべてのGrade 3 以上の有害事象については、各群における発生率

有害事象発生割合の点推定値及びその95％信頼区間を正確な二項分布より求める。

# 19.3.中間解析

本試験では中間解析を予定しない。

# 19.4.データ管理

登録されたすべてのデータはJALSG データセンターで管理する。

# 20.倫理的事項

# 20.1.患者の保護

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言（1964年、以後1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーセットウエスト、2000年エジンバラ、2002年ワシントン、2004年東京、2008年ソウル、2013年フォルタレザ各世界医師会総会にて修正）および臨床研究に関する倫理指針平成２０年７月３１日付け告示代４１５号に従って実施する。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会（以下、倫理委員会等と略す）での承認を得た上で実施する。

# 20.2.インフォームド・コンセント

20.2.1　患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書（付表20.1の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1)本研究が臨床研究であること。

2)試験の目的

3)試験の方法

4)治療方法

5)予測される試験の利益（効果など）および予測される不利益（副作用など）

6)試験への参加予定期間

7)試験に参加する予定の患者数

8)この試験に参加しない場合の他の治療法

9)試験への参加の自由と同意撤回の自由について

研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

10)プライバシーの保護について

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること

11)健康被害が発生した場合に必要な治療が行われることについて

12)この試験に関する新たな情報が得られた場合について

13)試験への参加を中止させる場合の条件又は理由

14)検体保存について

15)付随研究について

16)費用負担について

17)質問の自由

担当医師の連絡先、および研究の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、研究や治療内容について自由に質問できること

20.2.2.同意

研究についての説明を行った後、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加を依頼する。当該被験者にインフォームド・コンセントを与える能力がない場合あるいは未成年者（満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないもの）の場合には、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる法定代理人又は保有する個人情報の利用、目的の通知、開示、訂正等、利用停止等若しくは第三者提供の停止の求めをすることにつき本人が委任した代理人を代諾者とする。患者本人が研究参加に同意した場合、説明をした医師名、同意した患者名、患者が上記の代諾者を必要とする場合には代諾者名、同意日を記載し、医師、患者、代諾者の各々が同意書に署名する。同意文書は2部作成し、1部は患者本人に手渡し、1部はカルテに添付あるいは電子カルテの場合には画像保存を行う。画像保存を行った場合には、主治医の責任において同意書を保管する。

# 20.3.施設の倫理審査委員会の承認

本試験への参加に際しては、本研究計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。この際、患者への説明文書は内容に影響を与えない範囲で各施設において変更可能とする。

# 20.4.利益相反 (conflict of interest)

利益相反（conflict of interest）とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含む。利益相反申請等の取り扱いに関する事項は各施設の規準に委ねる。本研究は公的研究費： 厚生労働科学研究費補助金 『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立』班（班長 直江知樹）；がん研究開発費 『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（班長 小林幸夫、文部科学省｢次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム｣（グループリーダー　直江　知樹）によって行われる。また、保険適応外検査など一部の研究費用および本研究の事務局業務をサポートするノイエス株式会社への委託業務に関わる費用は、｢成人白血病治療共同研究支援機構（詳細はホームページ参照http://www.npo-jalsg.jp/）｣によって賄われる。｢成人白血病治療共同研究支援機構｣の資金は複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存していない。よって、｢成人白血病治療共同研究支援機構｣に本研究結果に影響を及ぼすような利益相反はないと考える。なお、本研究が利用する新TARGETを実施する一般社団法人日本血液学会は特定の企業との利益相反はないと判断される。

**20.5.補償**

本臨床試験に参加することで生じた被害については通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際，医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金，各種手当てなど経済的な補償は行わない。

# 21.プロトコールの内容変更について

倫理審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。プロトコールの内容の改正(amendment)・改訂(revision)の際には、内容変更に先だって効果安全性評価委員会の承認を得なければならない。承認された改正・改訂の定義と取り扱いは下記の通りとする。

1）改正（Amendment）

本研究のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。

各参加施設の倫理審査委員会の審査・承認を要する。

2）改訂（Revision）

本研究のprimary endpointに関連しないプロトコールの変更。

各施設の倫理審査委員会の審査・承認については各参加施設の取り決めに従う。

また、プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する必要があった場合、本研究のプロトコール委員会およびJALSGのデータセンター長の承認を得たうえで、補足説明として研究代表者/研究事務局から試験の関係者にメモランダム(Memorandum)を配布する。その際には、配布後速やかに効果安全性評価委員会へ報告する。

# 22.モニタリング・監査

# 22.1.実施方法

* データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回モニタリングを行う。
* モニタリングは、インターネットを通じて収集されたデータを基にセントラルモニタリングで行う。
* モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。
* モニタリングは金沢・長崎のデータセンターが実施する。
* 必要に応じ、施設審査・監査委員会による施設訪問モニタリング（病歴の直接閲覧を含む）が行われる。

# 22.2.モニタリングの項目

・症例の集積状況

・登録後6ヶ月を経過した例に関してのデータ収集状況

・データの論理チェック

# 23.特記事項

# 23.1.本研究と新TARGETとの関連

日本血液学会の事業として実施中のCMLの観察研究である新TARGETは、CML患者の登録と保険適用外検査の支援を主としたCML治療の基礎部分と位置づけられ、その上での各臨床研究の実施も可能としている。

新TARGET実施期間中は、本試験への登録症例は、新TAREGTにも登録し、新TARGETのシステムを利用することとする。ただし、新TARGETの登録終了後に本試験へ登録した症例では、本研究を独自で実施する。

# 23.2.保険適応外検査の費用について

新TARGET登録例では、RQ-PCR法を用いた国際標準法での*BCR-ABL*遺伝子レベル、薬剤血中濃度測定、*BCR-ABL* 遺伝子の遺伝子変異の解析は、新TARGETの実施機関である日本血液学会の負担によって賄われる。新TARGET終了後の本試験への登録例については、特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構（詳細はホームページ参照<http://www.npo-jalsg.jp/>）によって負担される。また、文部科学省が実施する次世代がん研究戦略推進プロジェクトの次世代がんシーズ戦略的育成プログラム｢創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立〔チームリーダー：直江　知樹（名古屋大学）〕｣などからも研究資金の補助を受ける予定である。ただし、平成27年4月に国際標準法による*BCR-ABL* mRNAのモニタリングが保険承認されたことから、平成27年5月以降の測定は株式会社ビー・エム・エルまたは株式会社エス・アール・エルにて保険診療として実施する。その他の治療に要する費用（検査、投薬、処置、入院、診療、通院など）に対する補助は行われない。

# 23.3.本試験の登録患者が参加しうる他の研究

上述のように新TARGETとの重複登録は認めるが、その他、本研究の付随研究として実施する研究以外への重複登録は認めない。ただし、CML212試験に影響しない、検査機関などが実施する*BCR-ABL*の定量性評価や点突然変異の解析の感度などを検討する採血のみの試験については登録可能とする。

# 24.研究組織

# 24.1.関係する研究班

厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業

『成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立』班

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（班長：直江　知樹）

国立がん研究センター/がん研究開発費

　『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班　（班長：小林　幸夫）

文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト・次世代がんシーズ戦略的育成プログラム

　『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』（チームリーダー：直江　知樹）

# 24.2.JALSG

JALSG 代表： 直江知樹（国立病院機構名古屋医療センター）

JALSG 事務局： 浜松医科大学臨床腫瘍学講座内

大西一功　（事務担当: 牧野祐子）

TEL/FAX：053-433-4993

E-mail: jalsgsc@hama-med.ac.jp

http://www.jalsg.jp/

データセンター： 金沢大学医薬保健研究域・保健学系

〒920-0942 金沢市小立野5-11-80

TEL: 076-265-2602　　FAX:076-234-4369

E-mail：大竹　茂樹　[sohtake@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:sohtake@staff.kanazawa-u.ac.jp)

http://jalsg.mp.kanazawa-u.ac.jp/

検体保存センター：検体保存センター：

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科　教員研究棟7階

〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1

TEL: 042-984-4662

FAX: 042-984-4567

保管・管理責任者：麻生範雄

# 24.3.事務局業務サポート

　　　　　　　　ノイエス株式会社

　　　　　　　　〒103-0028 東京都中央区八重洲一丁目6番6号

　　　　　　　　TEL：03-6214-1288 FAX：03-6214-1343

　　　　　　　　担当　渡辺　孝二　事業本部 事業開発推進部 部長

　　　　　　　　E-mail: watanabe.koji@neues.co.jp

# 24.4. 臨床検査、DNA抽出の実施施設、網羅的遺伝子解析施設

1)イマチニブ/ニロチニブ血漿中濃度測定、*BCR-ABL*遺伝子変異解析、*BCR-ABL* mRNA qRT-PCR

解析、血液細胞からのゲノムDNAの抽出機関：

株式会社ビー・エム・エル　総合研究所

〒350-1101　川越市的場１３６１－１

（担当）学術営業部学術営業課　山本善規

TEL: 049(232)3131　FAX: 049(232)3132

2)頬粘膜細胞からのゲノムDNAの抽出、*BCR-ABL* mRNA qRT-PCR解析機関：

株式会社エス・アール・エル

〒190-8567　東京都立川市曙町2-41-19

（担当）商品企画部門学術企画部　牧野　育也

TEL 03-6279-0927　Fax 03-6279-0976

3)ダサチニブ血漿中濃度測定機関：

株式会社マシス　食品医薬品安全評価分析センター

〒036-8104　青森県弘前市大字扇町2-2-7

（担当）分析統括課長　工藤美奈子

TEL: 0172(29)1777　FAX: 0172(29)1776

4)網羅的遺伝子解析施設（全エクソン解析など）

　　　　　　　東京大学医学部附属病院　がんゲノミクスプロジェクト

　　　　　　　〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1 TEL: 03-5800-9046

　　　　　　2013年4月より兼任：京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座

　　　　　　　〒606-8501　京都市左京区吉田近衛町　TEL： 075-753-4300

　　　　　　　(代表者)小川誠司

千葉大学大学院医学研究院（細胞治療内科学・血液内科）

〒260-8677　千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL: 043-222-7171

(代表者)中世古知昭

株式会社　医学生物学研究所

〒460-0008　名古屋市中区栄4-5-3　KDX名古屋栄ビル10階

（担当）営業本部営業部基礎試薬グループ　山田裕之

TEL: 052-238-1904　FAX: 052-238-1441

# 24.5.研究実施責任者/プロトコール事務局

松村　到

近畿大学医学部血液･膠原病内科

〒589-8551　大阪狭山市大野東377-2

Tel 072-366-0221

Fax 072-368-3732

E-mail: i.matsu@med.kindai.ac.jp

# 24.6.プロトコール作成委員

松村　到（近畿大学）（委員長）

南　陽介（神戸大学）（副委員長）

入山　規良（日本大学）

今井　陽俊（札幌北楡病院）

小笠原　洋治（東京慈恵会医科大学）

小野　孝明（浜松医科大学）

岡田　昌也（兵庫医科大学）

垣花　和彦（駒込病院）

品川　克至（岡山大学）

田内　哲三（東京医科大学）

高橋　直人（秋田大学）

中世古　知昭（千葉大学）

藤巻　克通（藤沢市民病院）

宮本　敏浩（九州大学）

生物統計担当

　熱田　由子（名古屋大学）

オブザーバー

臼杵　憲祐（NTT東日本関東病院）

大西　一功（浜松医科大学）

宮村　耕一（名古屋第一赤十字病院）

# 24.7.研究実施施設（2013年4月1日現在）

JALSG 運営委員のいる以下の施設およびその関連病院とする。また更新される場合があるのでJASLSGホームページに記載のある最新の施設を参照する。

【運営委員氏名（施設名・所属）】

八田　善弘　（日本大学医学部内科学系血液膠原病内科）、蔵　良政　（春日部市立病院）、垣花　和彦　（東京都立駒込病院血液内科）、石山　謙　（東京都立大塚病院輸血科（血液内科））、清井　仁　（名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）、小島　由美　（名古屋掖済会病院血液内科）、森下 剛久　（（愛知厚生連）江南厚生病院血液・腫瘍内科）、市橋　卓司　（岡崎市民病院血液内科）、小島　博嗣　（大同病院血液化学療法科）、竹尾 高明　（市立四日市病院血液内科）、北村 邦朗　（一宮市立市民病院）、内藤 和行　（小牧市民病院内科）、杉浦　勇　（豊橋市民病院血液・腫瘍内科）、小杉　浩史　（大垣市民病院血液内科）、梶口　智弘　（公立陶生病院）、笠井　雅信　（国立長寿医療研究センター血液内科）、山本　一仁　（愛知県がんセンター中央病院血液細胞療法部）、鏡味　良豊　（豊田厚生病院）、小澤　幸泰　（名古屋第一赤十字病院血液内科）、柳田　正光　（藤田保健衛生大学医学部血液内科）、門間　文彦　（三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）、田中 公　（鈴鹿回生病院）、塚田　哲也　（武内病院内科）、玉木　茂久　（伊勢赤十字病院血液・感染症内科）、川上　恵基　（鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科）、関根　隆夫　（松阪中央総合病院）、宮武　淳一　（近畿大学医学部血液内科）、前田裕弘、口分田貴裕　（国立病院機構大阪南医療センター）、上田　宏次（近畿大学医学部堺病院血液内科）、吉田　均　（大阪府立成人病センター血液・化学療法科）、許 鴻平　（広島赤十字原爆病院血液内科）、吉田　功　（国立病院機構四国がんセンター血液腫瘍内科）、波多　智子　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設（原研内科））、森内　幸美　（佐世保市立総合病院血液内科）、吉田　真一郎　（国立病院機構長崎医療センター）、松野　直史　（熊本大学大学院生命科学研究部血液内科学）、津田　弘之　（熊本市民病院血液・腫瘍内科）、鈴島　仁　（くまもと森都総合病院血液内科）、翁　家国　（自治医科大学附属病院血液内科）、近藤　英生　（岡山大学医学部歯学部附属病院血液腫瘍内科）、竹内　誠　（国立病院機構南岡山医療センター血液内科）、今城　健二　（岡山市立市民病院）、木口　亨　（公立学校共済組合中国中央病院）、朝倉　昇司　（国立病院機構岡山医療センター内科（血液））、矢野 朋文　（岡山労災病院）、滝本　秀隆　（（独立行政法人労働者健康福祉機構）香川労災病院）、半田　寛　（群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科血液・腎・リウマチ内科）、沢村　守夫　（国立病院機構西群馬病院）、神保 貴宏　（公立藤岡総合病院内科）、金　佳虎　（深谷赤十字病院）、山内　高弘　（福井大学医学部血液・腫瘍内科）、上田　恭典　（倉敷中央病院血液内科）、木下　圭一　（福井赤十字病院）、森永　浩次　（福井県立病院血液内科）、吉尾 伸之　（国立病院機構金沢医療センター内科）、小林　幸夫　（国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科）、前田　智也　（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科）、岡田 昌也　（兵庫医科大学血液内科）、井上　信正　（国立病院機構大阪医療センタ―総合内科）、岡本 隆弘　（宝塚市立病院血液免疫内科）、大江　与喜子　（（医療法人財団樹徳会）上ヶ原病院内科）、高塚　広行　（（医療法人中央会）尼崎中央病院）、和田 秀穂　（川崎医科大学血液内科）、今井 利　（高知県・高知市病院企業団立高知医療センター血液内科・輸血科）、中世古　知昭　（千葉大学医学部附属病院血液内科）、横田 朗　（千葉市立青葉病院内科）、深澤　元晴　（社会保険船橋中央病院内科）、藤川 一寿　（千葉県済生会習志野病院）、田中 宏明　（国保大網病院血液内科）、天野　逸人　（奈良県立医科大学呼吸器・感染症・血液内科）、土橋　史明　（東京慈惠会医科大学腫瘍・血液内科）、三谷 絹子　（獨協医科大学血液腫瘍内科）、宮田　泰彦　（名古屋医療センター血液内科）、神林　裕行　（太田西ノ内病院血液疾患センター）、池添　隆之　（高知大学医学部第三内科）、奥野　貴史　（滋賀医科大学血液内科）、塚崎　邦弘　（国立がん研究センター東病院化学療法科）、澤　正史　（安城更生病院血液腫瘍内科）、高橋　正知　（聖マリアンナ医科大学血液･腫瘍内科）、佐野　文明　（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院血液腫瘍内科）、石田 文宏　（信州大学医学部血液内科）、小林　光　（長野赤十字病院血液内科）、北野　喜良　（国立病院機構まつもと医療センター松本病院）、小原　洋一　（昭和伊南総合病院）、森　直樹　（東京女子医科大学血液内科）、本村　小百合　（多摩北部医療センター）、竹下　明裕　（浜松医科大学第三内科）、内藤　健助　（浜松医療センター血液科）、鈴木 紳介　（鹿児島大学病院血液膠原病内科）、和泉 透　（栃木県立がんセンター血液内科）、大畑　欣也　（金沢大学附属病院血液内科）、山崎　雅英　（恵寿総合病院）、村田　了一　（NTT西日本金沢病院）、寺崎 靖　（富山市民病院）、山口　正木　（石川県立中央病院）、経田　克則　（厚生連高岡病院）、伊藤　良和　（東京医科大学第一内科(血液内科））、岩瀬　理　（東京医科大学八王子医療センター）、高山 信之　（杏林大学医学部第二内科）、近藤　健　（北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野）、岩崎　博　（札幌厚生病院内科）、盛　暁生　（札幌愛育病院）、柿木　康孝　（市立旭川病院 ）、堤　豊　（市立函館病院血液内科）、黒澤　光俊　（北海道がんセンター血液内科）、佐倉　徹　（済生会前橋病院血液内科）、石田 高司　（名古屋市立大学腫瘍・免疫内科）、伊藤 歩　（JA静岡厚生連遠州病院内科）、竹内　隆浩　（静岡済生会病院総合血液内科）、鬼塚　真仁　（東海大学医学部内科学系血液腫瘍科）、渡辺　茂樹　（海老名総合病院）、湯尻　俊昭　（山口大学医学部第三内科）、高橋　徹　（山口県立総合医療センター血液内科）、大野　伸広　（東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科）、中前　博久　（大阪市立大学　血液内科・造血細胞移植科）、太田　健介　（大阪府済生会中津病院）、田所　誠司　（大阪大学医学部血液・腫瘍内科）、南谷　泰仁　（東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）、増子　正義　（新潟大学医歯学総合病院血液内科）、緒方 正男　（大分大学医学部　血液内科）、佐分利　能生　（大分県立病院血液内科）、小野　敬司　（大分市医師会立アルメイダ病院血液内科）、中山　俊之　（厚生連鶴見病院血液内科）、鵜池　直邦　（国立病院機構九州がんセンター血液内科）、高瀬　謙　（国立病院機構九州医療センター血液内科）、柴田 恵介　（福岡逓信病院血液内科）、油布　祐二　（飯塚病院血液内科）、秋山　暢　　（帝京大学　内科）、吉田　稔　（帝京大学溝口病院内科）、今井 陽俊　　（札幌北楡病院人工臓器・移植・遺伝子治療研究所血液内科）、三輪　啓志　（愛知医科大学医学部血液内科）、東原　正明　（北里大学病院　血液内科）、加藤　裕一　　（山形大学医学部第三内科）、清水　隆之　（慶應義塾大学病院血液内科）、久保　恒明　（青森県立中央病院血液内科）、村山 徹　（兵庫県立がんセンター血液内科）、堀池　重夫　（京都府立医科大学血液・腫瘍内科）、村頭　智　（社会保険京都病院内科）、足立　陽子　（社会保険神戸中央病院内科）、魚嶋　伸彦　（松下記念病院血液科）、山根　孝久　（大阪市立総合医療センター血液内科）、木村 文彦　（防衛医科大学校血液内科）、廣川　誠　（秋田大学医学部附属病院腫瘍情報センター）、臼杵 憲祐　（NTT東日本関東病院血液内科）、山崎　悦子　（横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科）、藤澤 信　（横浜市立大学附属市民総合医療センター血液内科）、金森　平和　（神奈川県立がんセンター血液内科）、小川　浩司　（横須賀市立市民病院血液内科）、藤巻　克通　（藤沢市民病院血液膠原病科）、田口　淳　（静岡赤十字病院血液内科）、橋本　千寿子　（大和市立病院血液内科）、藤田　浩之　（済生会横浜市南部病院血液内科）、大西　康　（東北大学医学部血液・免疫科）、石川　泉　（大崎市民病院内科）、兵頭　英出夫　（広島大学原医研血液腫瘍内科（原爆放射線医科学研究所放射線災害医療研究センター血液内科研究分野））、下村　壮司　（国立病院機構広島西医療センター）、松永　卓也　（香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）、川上　公宏　（香川県立中央病院血液内科）、田岡　輝久　（坂出市立病院内科）、原田　浩徳　（順天堂大学医学部血液内科）、福島 俊洋　（金沢医科大学血液免疫内科学 ）、松岡　広　（神戸大学大学院医学系研究科腫瘍・血液内科）、高塚　祥芝　（慈愛会今村病院分院血液内科）、成見　弘　（愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学（第一内科））、大和田　啓　（東京都立墨東病院内科）、大野　辰治　（大津赤十字病院血液免疫内科）、大居　慎治　（松江赤十字病院血液内科）、福田　哲也　（東京医科歯科大学医学部血液内科）、山本　晃　（横浜市立みなと赤十字病院血液内科）、神田　善伸　（自治医科大学附属さいたま医療センター血液科）、池田　宇次　（県立静岡がんセンター血液・幹細胞移植科）、名和　由一郎　（愛媛県立中央病院血液腫瘍科）、萩原　将太郎　（国立国際医療研究センター血液内科）、伊藤　琢生　（国立病院機構呉医療センター血液内科）、鈴木 達也　（名古屋第二赤十字病院血液・腫瘍内科）、桐戸　敬太　（山梨大学医学部附属病院血液･腫瘍内科）、狩俣　かおり　（ハートライフ病院血液内科）、高野　弥奈　（武蔵野赤十字病院血液腫瘍内科）、渡部　玲子　（埼玉医科大学総合医療センター血液内科）、松田　光弘　（医療法人宝生会ＰＬ病院血液内科）、奥村　廣和　（富山県立中央病院内科）、吾郷　浩厚　（島根県立中央病院血液腫瘍科）、田中　孝幸　（鳥取県立中央病院）、原崎　頼子　（宮城県立がんセンター血液内科）、能登　俊　（国立病院機構災害医療センター血液内科）、田中　順子　（島根大学医学部附属病院腫瘍・血液内科）、三井　秀紀　（（国家公務員共済組合連合会）大手前病院血液内科）、林　　正樹　（敬愛会中頭病院血液腫瘍内科）、千葉　滋　（筑波大学附属病院血液内科）、米野　琢哉　（国立病院機構水戸医療センター）、清水　誠一　（総合病院土浦協同病院）、品川　篤司　（日立総合病院）、伊藤　孝美　（JAとりで総合医療センター）、青山　泰孝　（府中病院血液疾患センター）、堀　　光雄　（茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター血液内科）、木村 晋也　（佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科）、飯野　昌樹　（山梨県立中央病院化学療法科）、田中　英夫　（広島市立安佐市民病院血液内科）、横山　寿行　（国立病院機構仙台医療センター血液内科）、長藤　宏司　（久留米大学病院血液・腫瘍内科）、大野　裕樹　（北九州市立医療センター内科）、樋口　雅一　（九州厚生年金病院内科）、下田　和哉　（宮崎大学医学部附属病院第2内科）、衛藤　徹也　（（国家公務員共済組合連合会）浜の町病院血液内科）、宮本　敏浩　（九州大学病院血液腫瘍内科）、上村　智彦　（原三信病院血液内科）、内田　直之　（（国家公務員共済組合連合会）虎の門病院血液内科）、藤崎　智明　（松山赤十字病院内科）、池田　和彦　（福島県立医科大学附属病院血液内科）、高松　泰　（福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科）、仲里　朝周　（横浜市立市民病院血液内科）、脇田　充史　（名古屋市立西部医療センター血液・腫瘍内科）、山形　昇　（高の原中央病院血液内科）、友寄　毅昭　（琉球大学医学部内分泌代謝・血液・膠原病内科）、通堂　満　（大阪赤十字病院血液内科）、佐藤　勉（札幌医科大学附属病院第4内科）

# 24.8.効果安全性評価委員

研究期間中はJALSG効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

加藤剛二（名古屋第一赤十字病院　小児医療センター血液腫瘍科）

竹内　仁（名理会中央総合病院　血液内科　顧問）

朝長万左男（日本赤十字長崎原爆病院）

# 25.研究成果の発表

研究成果については、本研究期間終了後または追跡期間終了後の時期に、規約に基づき学会あるいは論文等で発表を行う。論文著者は原則としてJALSG規約に沿って決める。ただし、試験実施に関わる貢献度も考慮し、運営委員会での承認を得る。学会発表についても同様とする。なお、共同研究として報告するまで各施設では本研究の研究目的に関するデータを公表しない。ただし、他の知見に関する症例報告や研究報告は差し支えない。

全エクソン解析、全ゲノム解析の結果については、「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」の指針に従いデータベース登録を行う。

# 26.参考文献

1. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, et al. [Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879460?ordinalpos=20&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Cancer 98:437-457, 2003.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. [Cancer statistics, 2004.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974761?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) CA Cancer J Clin Oncol. 54:8-29, 2004.
3. [Redaelli A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Redaelli%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Bell C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Bell%20C%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Casagrande J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Casagrande%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), et al. Clinical and epidemiologic burden of chronicmyelogenous leukemia. Expert Rev Anticancer Ther 4:85-96, 2004.
4. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. [Chronic myelogenous leukemia: a review.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8644769?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Am J Med 100:555-570, 1996.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. [Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428738?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Ann Intern Med 131:207-219, 1999.
6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798583?ordinalpos=261&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Blood 82:398-407, 1993.
7. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. [Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7994025?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Blood 84:4064-4077, 1994.
8. Italian cooperative study group on chronic myeloid leukemia and Italian group for bone marrow transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 17: 1858-1868, 1999.
9. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798583?ordinalpos=261&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Lancet 352:1087-1092, 1998.
10. Radich JP, Olavarria E, Apperley JF.　[Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271400?ordinalpos=27&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)　Hematol Oncol Clin North Am18:685-702, 2004.
11. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998838?ordinalpos=34&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Blood 106:2969-2976, 2005.
12. 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).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533723?ordinalpos=30&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Haematologica 91:513-521, 2006.
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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637609?ordinalpos=87&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) N Engl J Med 348:994-1004, 2003.
14. O’Brien S, Guilhot F, Druker Brian, et al. International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 7 Year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. ASH2008,abstract #186.
15. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519952?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) J Clin Oncol 26:3358-3363, 2008.
16. Kizaki M, Okamoto S, Tauchi T, et al. Current and future perspectives on the TARGET system: the registration system for Glivec established by the JSH. Int J Hematol 88:409-417, 2008.
17. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. [Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884523?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1) J Clin Oncol 27:6041-6051, 2009.
18. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. [Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17151364?ordinalpos=26&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) N Engl J Med 355:2408-2417, 2006.
19. 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 109:3496-3499, 2007.
20. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256322?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Blood 111:4022-4028, 2008.
21. [Cortes JE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Cortes%20JE%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Egorin MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Egorin%20MJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Guilhot F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Guilhot%20F%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. [Leukemia.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Leukemia.');)23:1537-1544, 2009.
22. Kawaguchi T, Hamada A, Hirayama C, et al. Relationship between an effective dose of imatinib, body surface area, and trough drug levels in patients with chronic myeloid leukemia. Int J Hematol 89:642-648, 2009.
23. 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 23:4100-4109, 2005.
24. Nicolini FE, Corm S, Lê 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 20:1061-1066, 2006
25. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. Blood. 2007; 110:2242-2249.
26. Quintás-Cardama Alfonso and Cortes J. Molecular biology of *bcr-abl1*–positive chronic myeloid leukemia. Blood 113: 1619-1630, 2009.
27. Wu J, Meng F, Kong LY, et al. Association between imatinib-resistant BCR-ABL mutation-negative leukemia and persistent activation of LYN kinase. J Natl Cancer Inst 100:926-939, 2008
28. 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 68:9809-9816, 2008.
29. Apperley JF. [Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17976612?ordinalpos=25&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Lancet Oncol 8:1018-1029, 2007.
30. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 354:2542-2551, 2006.
31. 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 110:3540-3546, 2007.
32. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 354:2531-2541, 2006.
33. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401416?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) Leukemia 22:1200-1206, 2008.
34. Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et al: Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase （CML-CP） with imatinib resistance or intolerance：2-year follow-up results of a phase 2 study. ASH2008, abstract #3238,
35. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541900?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) J Clin Oncol 26:3204-3212, 2008.
36. R. M. Stone, D. W. Kim, N. P. Shah, et al. Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS). J Clin Oncol 27:15S (abstract #7007), 2009.
37. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-upAm J Hematol 89:732-742, 2014.
38. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. [Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075254) J Clin Oncol 27:469-471, 2009.
39. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371878) Blood 119:3403-3412, 2012.
40. Saglio G, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2251-9, 2010.
41. Timothy P. Hughes, Andreas Hochhaus, Hagop M. Kantarjian, et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). ASH2010, abstract #207.
42. Kantarjian H, Shah NP, Baccarani M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2260-70, 2010.
43. Neil Shah, Hagop Kantarjian, Michele Baccarani, et al. Dasatinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) In the DASISION Trial: 18-Month Follow-up. ASH2010, abstract #206.
44. [Mahon FX](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mahon%20FX%22%5BAuthor%5D), [Réa D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22R%C3%A9a%20D%22%5BAuthor%5D), [Guilhot J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Guilhot%20J%22%5BAuthor%5D), 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 Oocol 11:1029-1035, 2010.
45. Hochhaus A, Lobo A, Pasquini, et al. Continued superiority of Nilotinib vs Imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond 1 year. EHA2010, abstract #1113.
46. Shah N, Kantarjian H, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus Imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION trial: 18-month follow-up. ASH2010, abstract #206.
47. Nakaseko C, Nakamae H, Shibayama H, et al. Nilonib versus imatinib for newly- diagnosed CML-CP: ENESTnd 24-month update in Japanese patients. 臨床血液　52(9): 834 (abstract OS-2-1), 2011.
48. Ogura M, Nakamae H, Fujisawa S, et al. Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase CML: Japanese subanalysis. 臨床血液　52(9): 835 (abstract OS-2-5), 2011.
49. 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 28:392-397, 2010.
50. 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 28:398-404, 2010.
51. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. [Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184) Blood 63:789-799, 1984.
52. [Hasford J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hasford%20J%22%5BAuthor%5D), [Baccarani M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Baccarani%20M%22%5BAuthor%5D), [Hoffmann V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hoffmann%20V%22%5BAuthor%5D), et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood 118:686-692, 2011.

**27.付票**

**新TARGETへの施設登録、症例登録、データ入力について**

**1.「新ターゲット」サイトへのアクセスについて**

日本血液学会Webのトップページにある｢新TARGET｣バナーをクリックしますと学会誌IJH閲覧サイト（会員専用）ログイン画面となります。こちらの画面より日本血液学会のID、パスワードでログインして下さい。会員以外はログインできません。ログイン後「新ターゲット」サイトへアクセス可能となります。

**2. 観察研究への参加手順**

**1) 施設IRBの承認**  
 ｢新TARGETの詳細｣をクリックしますと｢新TARGET資料｣の画面が開かれます。実施計画書

などの当該資料はこちらからダウンロードして、施設でのIRBへの申請にご利用ください。

**2) 新規施設申請**

施設IRBの承認が得られましたら「新TARGET新規申請（初めて登録される場合）」をクリック下さい。「新TARGET新規施設申請」の画面が開きますので新規施設情報申請書をこちらよりダウンロードして下さい。新規施設情報申請書に必要事項が入力できましたら本サイトよりアップロードしていただくか、新TARGET症例登録センターまでメールにて送付をしてください。後日、新TARGET症例登録センターより申請時に入力頂きましたメールアドレスへ、電子データ収集システム(EDC)のユーザーIDおよび初期パスワードが送付されます。送信してから3稼働日を過ぎても返信がない場合は、新TARGET症例登録センター([prj-target@eps.co.jp](mailto:prj-target@eps.co.jp))へお問い合わせください。ユーザーIDと初期パスワードでログインし、手順にそってパスワードをご自身のお好きなパスワードに変更下さい。

**3) 症例登録**

「新ターゲット」サイトにある｢新TARGET症例登録｣のバナーをクリック下さい。新TARGETのEDCのログイン画面となりますので、新TARGET症例登録センターより送られたEDCのユーザーIDとご自身で変更されたパスワードでログインして下さい。ログインしますと、〔試験一覧〕の画面が開きますので、試験コード001の｢初発未治療｣をクリックして下さい。新たな画面が開きますので、｢登録、症例報告書入力およびスケジュール管理｣をクリック下さい。さらに新たな画面が開き、左の上に｢登録｣｢調査票入力｣があります。｢登録｣をクリックしていただくと、【医療機関】【担当医師】 【担当症例一覧】が画面上に現れます。新規症例の症例の登録の場合は、この画面の右下に新規登録のバナーがありますので、これをクリックして症例登録を行って下さい。データを入力する場合には｢調査票入力｣をクリックしますと、【担当症例一覧】が現れます。登録済みの各症例をクリックするとデータの入力状況、検査日が表記され、検査のオーダー用紙もこの画面よりプリントできます。

**4) 施設申請の内容を変更したい（または利用者を追加したい）場合**

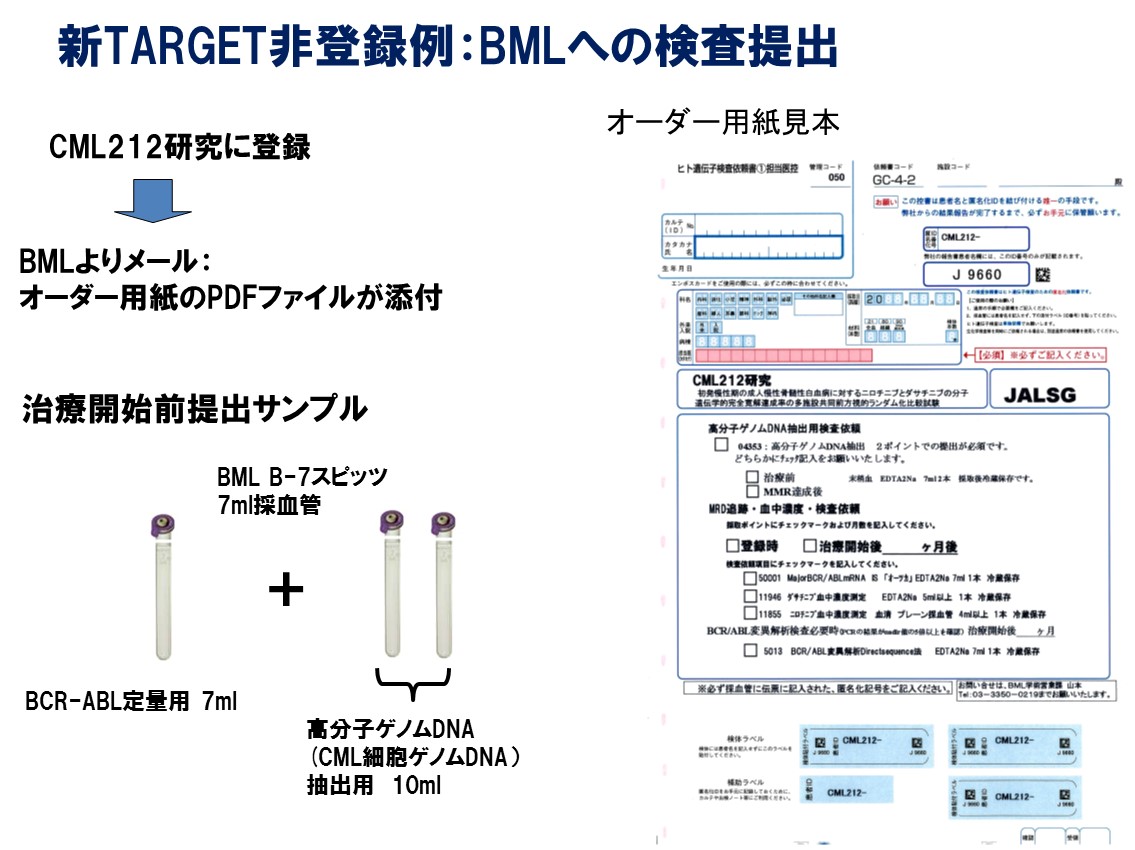
施設情報（Ｗｅｂ利用者情報）追加・変更届に必要事項を入力したのちアップロードしていただくか、新TARGET症例登録センターまでメールにて送付をしてください。後日新TARGET症例登録センターよりメールにて変更完了お知らせメールが届きます。  
同一施設内での利用者情報の変更（または利用者の追加）が可能です。

**5) その他**

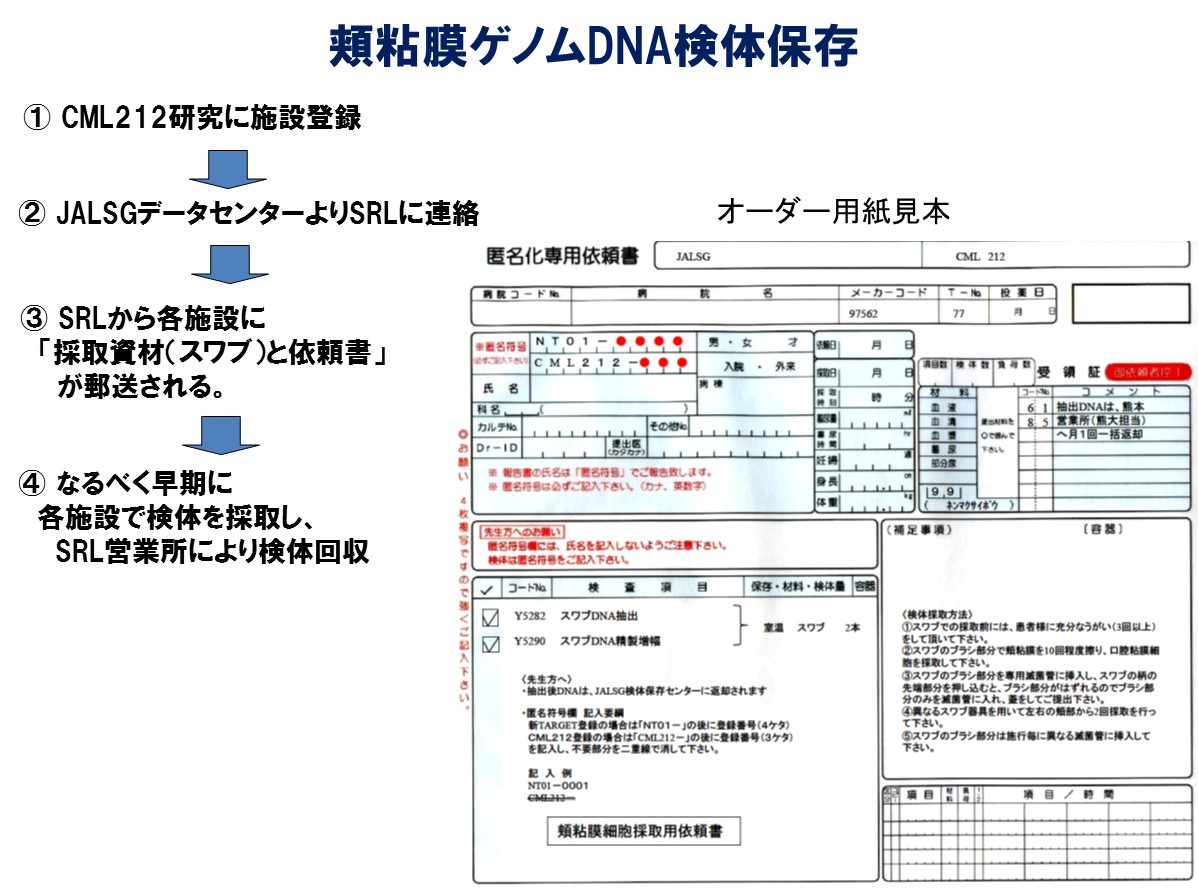
その他不明な点がございましたら新TARGETデータセンター([prj-target@eps.co.jp](mailto:prj-target@eps.co.jp))へ

お問い合わせください。

検体検査および生理学的検査の実施スケジュール



**＊SRLにおいても同様の発注書が作成されております。**



**説明文書・同意書**

**日本成人病白血病治療共同研究グループ（JALSG） CML212研究**

「初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験」

**同意説明文書**

**1.はじめに**

　この説明文書は、あなたに本研究の内容を正しく理解していただき、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みになり、担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは一切ありません。また、説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問があればどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

2.この研究について

私たちは患者さんに対して最良の治療を提供することを目的に、効果や安全性の優れた治療法の開発を試みています。新しい治療法の開発のためには、患者さんを対象とした臨床研究が必要となります。このため、当院をはじめ全国多数の病院で白血病のよりよい治療法を共同で開発するために、日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）という研究組織を作っています。今回参加をお願いする臨床研究は、このJALSGが行っている臨床研究の一つで、慢性骨髄性白血病(CML)と初めて診断された患者さんを対象とした**「**初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験**」**という研究です。この研究は、私たちが日常診療の中から、より有効な治療法を立案・確立するために行うものです。これは、製薬会社が厚生労働省から新しい医薬品の承認を得るために実施する「治験」と呼ばれる臨床試験ではありません。今回の試験の実施にあたっては、当院の倫理委員会の審議に基づく病院長の許可を得ております。

この研究には日本国内のJALSGに参加する約200の医療機関から約450名の患者さんに参加していただく予定にしております。あなたの病気はCMLですが、この病気の患者さんは極めて少なく、あなたにこの研究への参加をお願いすることに致しました。

**3.この研究の参加対象となる患者さんの病状と治療について**

あなたの病気は、CMLという血液がんの一種です。CMLは、赤血球・白血球・血小板をつくる細胞（造血幹細胞）が、がんになる病気です。がんになった血液細胞はCML細胞と呼ばれ、骨髄や末梢血に存在します。CMLでは、白血病細胞の中にフィラデルフィア染色体という異常な染色体がみられます。この染色体の中に存在する*BCR-ABL*遺伝子によってつくられるBCR-ABL蛋白が、この病気の発症の原因となっています。この病気は無治療で放っておくと数年（多くの場合4-6年）の慢性期の後に、移行期、急性転化期へと進行します。慢性期のうちは、全身倦怠感や脾臓のはれによる腹部違和感程度の軽い自覚症状しかありませんが、移行期、急性転化期へと進行すると急性白血病のように急激に病気が悪化し、命が脅かされます。この研究の対象となるのは、CMLと診断されて6ヶ月以内で、まだ本格的な治療を受けていない慢性期のCMLの患者さんです。

現在慢性期のCMLに対する治療法には薬剤のみによる治療と造血幹細胞移植の2種類があります。このうち確実に治す事ができる方法は造血幹細胞移植で、約60%の患者さんが治ります。しかし造血幹細胞移植を行うには患者さんの年齢が若い事(50～55歳以下)とHLAと呼ばれる白血球の型が一致したドナーが見つかる事が必要です。ドナーは患者さんのご兄弟や骨髄バンクなどから探しますが、これらの条件をすべて満たす患者さんは全CML患者さんの30%程度にすぎません。また、最も大きな問題点は、造血幹細胞移植が強力な化学療法や放射線療法を伴う治療法であるため、移植が原因で患者さんが早期に死亡される危険性があることです。あとでご説明しますBCR-ABL阻害薬が安全で高い治療効果を示すため、現在では、BCR-ABL阻害薬が効かなくなった慢性期の患者さんや移行期/急性転化期へ進行してしまった患者さんのみが造血幹細胞移植の対象になると考えられています。

一方、薬剤治療の場合には、造血幹細胞移植と違って早期の死亡はほとんどありません。しかし、CMLの治療薬としてこれまで用いられた経口の抗がん薬であるブスルファン、ハイドロキシウレアは病期進行を遅らせることはできません。また、注射薬インターフェロンは一部の患者さんに高い治療効果を示し、病期進行を有意に遅らせるものの、CML患者さん全体でみるとCML診断からの全生存率の中央値は6年（2人に1人は6年以内に死亡することを意味します）、10年後の全生存率は25%程度にすぎません。

その後開発されたグリベック（一般名：メシル酸イマチニブ）は、CML発症の原因となっているBCR-ABL蛋白の働きを阻害する薬剤で、未治療の慢性期患者さんを対象とした欧米の試験において、それまでの薬剤治療の標準療法であったインターフェロン と抗がん剤Ara-Cの低用量との併用と比較して、CML細胞をより早く減少させ、病期進行を回避することにおいて明らかに優れていることが示されました。本試験においてグリベックの投与が行われた患者さんの治療開始から5年時点までの移行期/急性転化期への病期進行はわずか7%であり、5年時点での全生存率は89%と画期的な成績でありました。この結果をもとに、グリベックはわが国では2001年に市販され、未治療慢性期CMLに対する標準治療薬として広く用いられてきました。

　しかしながら、慢性期CMLの15%程度の患者さんはグリベックに抵抗性を示し、10%程度の患者さんは副作用のためグリベックを継続できません。こういった患者さんに対応するため第二世代のBCR-ABL阻害薬であるタシグナ（一般名：ニロチニブ）とスプリセル（一般名：ダサチニブ）,ボスチニブ（一般名：ボシュリフ）というお薬が開発されました。タシグナはBCR-ABLに選択性が高く、スプリセルは他の酵素の活性も阻害するという異なった特性を有し、両者はそれぞれ有効性を示す*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異1)の種類が異なり、非血液毒性などの副作用の現れ方も異なっています。これらの薬剤は第一世代のグリベックよりBCR-ABLの阻害作用が高く、臨床試験によってグリベック抵抗性の患者さんに有効で、グリベック不耐容2)の患者さんにも投与可能であることが示されました。この結果、タシグナとスプリセルは、グリベック抵抗性CML患者さんを対象として2009年にわが国でも市販され、これらの患者さんに対する標準治療薬となりました。

第二世代BCR-ABL阻害薬であるタシグナとスプリセルがグリベックより高いBCR-ABL阻害作用を有することから、初発慢性期のCMLに対してグリベックより高い治療効果を示すのではないかと以前から予想されてきました。その後、初発慢性期CML患者さんを対象として、タシグナとグリベック、スプリセルとグリベックの治療効果を比較する臨床試験がそれぞれ実施され、タシグナとスプリセルはいずれもグリベックと同等あるいはそれ以下の副作用しか示さず、グリベックよりも早期にCML細胞を減少させることが証明されました。また、タシグナの臨床試験では、観察期間の中央値（各症例の観察期間を短い順に並べた時に真ん中となる観察期間）が18.5ヵ月時点で、グリベックを400mg1日1回内服した患者さんの4.2%が移行期/急性転化期へ進行したのに対し、タシグナを300mg1日2回内服した患者さんでは病期進行が0.7%と、タシグナの内服により病期進行がほぼ抑制されることが示されました。同様に、スプリセルの臨床試験では、観察期間の中央値が18ヵ月時点で、グリベックを400mg1日1回内服した患者さんの3.5%が移行期/急性転化期へ進行したのに対し、スプリセルを100mg1日1回内服した患者さんでは病期進行が2.3%と、スプリセルの内服により病期進行が回避される傾向にありました。これらの結果をもとに、タシグナとスプリセルは、わが国においても2011年初発CMLに対して新たな標準治療薬として市販されました。

CMLでは白血病細胞にフィラデルフィア染色体という異常な染色体があるため、骨髄や末梢血中の白血球にこの染色体がどの位含まれるかを調べる事によって治療効果を評価する事ができます。初発慢性期CMLをBCR-ABL阻害薬で治療した際には、患者さんの体内に存在するCMLが徐々に減少していきますが、最初に血液中からCML細胞が消失します。この状態を血液学的完全寛解(CHR)と呼びます。治療を継続していると、次に骨髄中のCML細胞が減少し、やがて消失します。この状態を細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)と呼びます。ここから先は、体内に残存したCML細胞を測定するためには、末梢血を用いたRQ-PCR法という遺伝子増幅法によって*BCR-ABL*遺伝子量を測定する方法しかなくなります。国際標準法という測定方法で*BCR-ABL*遺伝子量が基準とする遺伝子の量の0.1%以下（AMP-CML法という方法ではおおよそ50コピー/assay以下）になることを分子遺伝学的大寛解(MMR)と呼びます。体内のCML細胞数がさらに減少し、106個以下となると*BCR-ABL*遺伝子量がコントロールの遺伝子の発現量の0.0032%以下となり、高感度のRQ-PCR法を用いても*BCR-ABL*遺伝子を検出できなくなくなります。この状態を分子遺伝学的完全寛解(CMR)と呼びます。初発慢性期CMLの患者さんを対象としたタシグナの臨床試験では、観察期間の中央値が18.5カ月の時点で、タシグナを300mg1日2回内服した患者さんではCMRの累積達成率が21%と、グリベックを400mg１日1回で内服した患者さんのCMRの累積達成率6%と比較して、タシグナの方がより早期から高頻度にCMRを達成することが示されています。また、初発慢性期CMLの患者さんを対象としたスプリセルの臨床試験では観察期間の中央値が18カ月の時点でスプリセル錠50mgを2錠1日1回内服した患者さんではCMRの累積達成率が13%と、グリベックを400mg１日1回内服した患者の7%と比較して、スプリセルの方がより高頻度にCMRを達成する傾向にあることが示されています。



このようにBCR-ABL阻害薬は慢性期CMLに対して高い治療効果を示すことが確認されてきましたが、多くの基礎的研究においてグリベック、タシグナ、スプリセル、いずれのBCR-ABL阻害薬もCML細胞の起源となるCML幹細胞を死滅させないことから、病気の増悪を防ぐためにはBCR-ABL阻害薬を継続する必要があり、たとえCMRを達成しても薬剤の投与は中止できないとされてきました。ところが、グリベックによってCMRを2年以上維持した症例を対象として、グリベックを中止する臨床試験が海外で実施され、グリベック中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告されました。この結果から、BCR-ABL阻害薬の単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、慢性期CMLが治癒する可能性が示唆されました。特に、第二世代BCR-ABL阻害薬はグリベックよりもBCR-ABLに対する阻害効果が高く、第二世代BCR-ABL阻害薬によってより早期に、しかも高率にCMRを達成することも示されていますので、CMLの治癒を目指す時代がそう遠くないと予想されています。ただし、残存CML細胞の正確な評価が可能で、CMLの再発を注意深く観察することのできる臨床試験以外の日常臨床では、たとえCMRを達成してもBCR-ABL阻害薬の内服は継続して下さい。

*1)BCR-ABL*遺伝子の点突然変異：

*BCR-ABL*遺伝子においてこれまでに60種類以上報告されており、BCR-ABL阻害薬抵抗性の原因となります。タシグナとスプリセルにそれぞれ抵抗性を示す点突然変異がわかっており、V299L, F317Lはスプリセルに抵抗性、Y253H, E255K/V, F359Vはタシグナに抵抗性を示します（アルファベットはアミノ酸の種類を意味し、数字の番号のアミノ酸が数字の前のアミノ酸から数字の後のアミノ酸に変化したことを示します）。また、T315I変異はタシグナ、スプリセルのいずれにも抵抗性を示します(5.5.検査の内容についての2)を参照)。

2)不耐容：

適切な補助療法によっても軽症ではない副作用が持続すること

4.この研究の意義について

これまで説明してきましたように、タシグナとスプリセルはいずれも、それぞれの臨床試験において、治療効果の点で初発慢性期CMLに対してこれまでの標準治療薬グリベックに優ることが示され、すでに市販されている新たな標準治療薬です。

慢性期CMLの治療において最も重要な目標は移行期/急性転化期への病期進行を回避することですが、初発慢性期CMLの患者さんではタシグナあるいはスプリセルをきちんと継続的に服用することによって、ほとんどの症例で病期進行が回避できるようになりました。つまり、タシグナあるいはスプリセルを継続して内服した初発CMLの患者さんにおいては、病期進行の回避という最も重大な課題はほぼ解決され、残された最重要課題はBCR-ABL阻害薬によって慢性期CMLが治癒するかどうか、治癒するのであれば、タシグナ、スプリセルのどちらがより高率に治癒させるのか、また、どのような特徴（病気の時期、検査値、治療反応、治療期間など）を有する患者さんが治癒するのかを明らかにすることです。ここで重要なことは、これまで説明しました初発慢性期CMLに対するタシグナとスプリセルの臨床試験はそれぞれ別個に実施されたものであり、それぞれの治療効果の数値を直接比較することができないことです。つまり、初発慢性期CMLに対してタシグナとスプリセルの治療効果を直接比較した臨床試験は実施されておらず、両者の優劣は明らかではありません。

そこで、本研究では、初発慢性期CMLの患者さんにおいて治癒に向けての大きな目標となるCMRの達成率をタシグナとスプリセルで比較することを目的としました。さらに、本試験では、両薬剤の安全性、治療継続性を検証すると共に、初診時のCMLの予後因子であるSokalスコア1)、EUTOSスコア2）、BCR-ABL阻害薬の血中濃度と治療効果との関係を明らかとすることも目指しています。

また、この試験を通じてCMR症例を蓄積し、将来実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積することも目的としています。ただし、この試験に参加し、CMRを達成したからといって、薬剤中止試験に参加しないといけないという訳ではありません。

1)Sokalスコア：

診断時の患者さんの年齢、末梢血中の未分化なCML細胞の比率、左季肋下で蝕知される脾臓のサイズ（センチメートルで計測）によって、CML患者さんの予後を低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分類する方法。

2)EUTOSスコア：

診断時の末梢血中の好塩基球の比率、脾腫の程度などから予後を低リスク、高リスクに分類する方法。

**5.この研究の内容について**

**5.1. ｢新TARGET｣について**

　「新TARGET」は日本血液学会が行っているCMLの観察研究で、わが国のCML患者さんの治療成績や予後についてのデータを収集するために実施されています。CMLの治療においてBCR-ABL阻害薬の治療効果を保険適応のあるAMP-CML法より正確に判定したり、薬剤が効きにくい場合の病気の状態を調べるためには、国際標準法による*BCR-ABL*遺伝子量の定量、*BCR-ABL*遺伝子の点突然変異の解析、BCR-ABL阻害薬の血中濃度の測定などの検査が非常に有用です。これらの検査は保険適応外ですが（平成27年4月より国際標準法による*BCR-ABL*遺伝子量の定量は保険承認されました）、新TARGETに登録することによって、日本血液学会の負担でこれらの検査を受けることができるようになります(5.5.検査の内容についての2), 3)を参照）。

　ただし、｢新TARGET｣の登録期間は平成25年3月末までですので、それ以降に本試験に登録された患者さんの保険適応外検査は特定非営利活動+法人成人白血病治療共同研究支援機構の負担で実施します。

**5.2.登録・ランダム化について**

あなたの担当医は、血液検査、骨髄検査などから、あなたがこの研究に参加するのに適していると判断した場合、あなたの同意を得たうえで保険適応外検査を実施するために、日本血液学会が実施する観察研究｢新TARGET｣に登録します。｢新TARGET｣に症例を登録後、あなたの担当医は、心電図検査、胸部X線などの結果に問題がないことを確認し、本研究についてのあなたの同意を得たうえでJALSGのデータセンターに登録します。

JALSGのデータセンターでは、あなたがこの試験に参加することに問題がないかを再度確認し、問題がないと判断した場合に、症例登録が完了します。それと同時に、あなたにタシグナとスプリセルのどちらを飲んでいただくかを無作為に決定いたします。

これは、無作為化試験という試験の方法で2つの治療法の治療効果をバイアス（他の要因の影響のことです）なく比較検証する場合に不可欠な方法とされています。ただし、治療反応や予後に深く影響するとすでにわかっている因子（年齢、合併症などの患者さんの背景因子や病気の状態などが候補となります）について、2つの治療群で人数に偏りがでてはいけませんので、特定の条件についてのみ考慮して公平な割り付けが行われます。この因子を層別化因子と呼び、この研究では初発CMLの予後因子とされるSokalスコアが該当します。このように患者さんの担当医、患者さん自身が治療薬を決定できないことが、患者さんに不利益をもたらさないかどうかは、あなたの病院の倫理委員会で厳密に審査され、問題がないと判断され、すでに承認されています。ただし、患者さんの人権に配慮して説明と同意を義務付けるなどいろいろな規則のもとに行われます。

したがって、この試験に参加すると患者さんも主治医も治療法については自分の判断で選ぶことができません。



**5.3.登録予定症例数**

JALSG参加約200施設からタシグナ群、スプリセル群各々225例、併せて450例登録予定です。

**5.4.投薬について**

JALSGデータセンターでの割り付けに応じて、いずれかの薬剤を下記の用法で内服していただきます。

**1)薬剤と用法：**

・タシグナが選択された場合：タシグナ300mg（タシグナカプセル150mgを2カプセル）

　　　　　　　　　　　　　　を1日2回朝夕食後2時間おおよそ12時間間隔で内服

・スプリセルが選択された場合：スプリセル100mg（スプリセル錠50mgを1錠）

　　　　　　　　　　　　　　を1日1回朝食後内服

* いずれの薬剤も副作用があらわれた場合、あらかじめ決められた基準に基づき休薬、

　 減量を行います。

**2)薬剤投与および観察期間：**

　投薬開始から36ヶ月

＊　ただし、薬剤開始後早期にCMRを達成し、36ヶ月以内にCMRを2年以上持続した

　　症例でJALSGが新たに実施する薬剤中止試験に登録される場合は薬剤の中止が認め

　　られます。

**5.5.検査の内容について**

**1)一般的な検査**

　血液検査は、治療開始前、開始後1ヶ月目、3ヶ月目、以降2年目までは3ヶ月間隔、それ以降3年まで6ヶ月間隔で実施します。骨髄検査は、治療開始前、3ヶ月目、以降3年目までは6ヶ月間隔で受けていただきます。治療法を変更した場合には、血液検査は、変更前、変更後1ヶ月目、3ヶ月目、以降3年目までは3ヶ月間隔で、骨髄検査は、変更前、（3ヶ月目）、変更後3年目までは6ヶ月間隔で受けていただきます。ただし、骨髄検査は骨髄から白血病細胞が消えるまで実施されるだけです。それ以外にも、BCR-ABL阻害薬に耐えられるのかどうか、また副作用がでていないかどうかを確認するため胸部X線、心電図などの検査を検査スケジュールに従って受けて頂きます(5.6.検査スケジュールを参照下さい)。この研究で調べる一般的な検査の項目は、2)と3)で説明します検査を除いて、保険診療で認められた日常診療においてあなたの治療を行うにあたって必要な項目ばかりです。その回数も必要最小限になっており、臨床研究だからといって検査の頻度や通院回数が多くなるわけではありません。

**2）*BCR-ABL*遺伝子量検査と*BCR-ABL*遺伝子変異解析について**

先ほど3章で説明しましたようにあなたの病気は、*BCR-ABL*遺伝子によって引き起こされる病気です。今回の研究では、あなたの体の中に残っている*BCR-ABL*遺伝子の量と*BCR-ABL*遺伝子の変異についても検討したいと考えています。病気の原因となっている*BCR-ABL*遺伝子の量をより感度の高い検査で測定することにより、あなたの体の中に残っている白血病細胞の量を正確に推測でき、薬の効き具合をくわしく知ることが出来ますので、治療効果の指標となります。判明した検査結果につきましては各施設の担当医師に連絡いたしますので、あなたの主治医の先生にお尋ねください。これらの検査は、あなたの血液（約7ml、用いる検査方法によっては約28ml）で調べることができますので、治療効果に応じて、数ヶ月に1回検査することを考えています。また、治療の経過中に一部の患者さんにおいて*BCR-ABL*遺伝子にさらに変異が付け加わることもわかってきました。お薬の効果が十分ではない場合には、変異が付け加わっている可能性もありますので、変異が起こっていないかどうかも調べます。

検査の手順を具体的に説明しますと、採取されたあなたの検体は、あなたの名前などの個人を識別できないように、｢新TARGET｣登録時に割り振られた新TARGET登録番号（新TARGET終了後の本試験への登録例ではJALSGから代わりとなる遺伝子検査番号が割り振られます）がつけられ、検査会社（株式会社ビー・エム・エルまたは株式会社エス・アール・エル）へ移送されます。検査会社では送付された検体からRNA を抽出し、*BCR-ABL*遺伝子量検査あるいは*BCR-ABL*遺伝子変異解析が実施され、その結果は各施設の担当医師とJALSG データセンターに報告されます。

**3)CML細胞および正常細胞を用いた網羅的遺伝子解析について**

　CMLの治療成績をさらに良くするためには、CMLのことをもっと調べる必要があります。JALSGではより良い白血病の治療法を開発するための臨床試験に加えて、白血病の原因や病像の解析のための研究も行なっています。本研究では、探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討したいと考えております。まず、CML細胞においてどのような遺伝子がどの程度発現しているのかを発現アレイ解析と呼ばれる技術を用いて網羅的に調べます。また、治療前のCML細胞由来のゲノムDNA1)および十分な治療効果が達成されたあとの正常の血液細胞（治療効果が十分でない患者さんの場合には頬の粘膜）から得られたゲノムDNAを用いて、次世代シークエンサーやSNP Arrayと呼ばれる技術などを用いて、全遺伝子（あるいは全エクソン2））の構造や塩基配列3)の異常の有無、特定の遺伝子の発現をコントロールするシステムの異常（エピゲノムの異常と呼ばれます）の有無を網羅的に調べるメチローム解析を実施して,CML細胞と正常細胞との違いを検討します。これは、CML細胞のゲノムDNAで異常がわかった場合、それがCMLの発症に関与しているCML細胞だけの異常かどうかを確認するためです。

　また、治療効果が不十分な患者さんについては、正常細胞のゲノムDNAに治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)4)などの有無がないかどうかを全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにしようと考えております。

　これらの研究を実施するために、治療前および十分な治療効果を達成後に10ml採血させて頂きたいと考えております。また、正常DNA採取のため、スワブと呼ばれるブラシのようなもので、頬粘膜を10回程度擦り、口腔の粘膜細胞を採取させていただきます。また、*BCR-ABL*遺伝子量の測定や*BCR-ABL*遺伝子変異解析の検査を行った後に残ったcDNA5)も利用させていただきたいと考えております。

　これらの研究におきましても、検体は匿名化状態で取り扱われますので、あなたの個人情報は保護されます。

　これらの研究成果は、将来、CMLの患者さんに最適な治療法の選択や、副作用の少ない新しい治療薬剤の開発に繋がると期待されます。また、解析された全エクソンあるいはゲノム塩基配列が匿名化の上、公的データベースに登録されます。なお、この研究でご提供いただきましたDNAやRNAを用いた遺伝子解析の結果は、ご本人にご報告しません。その理由として、

* この研究の目的は、CMLの発症や再発、および治療反応性や治療薬剤の副作用に関係する遺伝子異常や個人差を明らかにすることにあります。この研究の結果は将来、白血病細胞におこっている遺伝子異常や遺伝子の個人差をもとに、患者さんそれぞれに最適かつ副作用の少ない治療法の開発につながると期待されますが、すぐに個人の病気の治療などに役に立つ結果が出る可能性はほとんどないこと。
* 全ゲノムや全エクソンの塩基配列の解析を行った際に、この研究の対象としない遺伝情報（単一遺伝子病に関するデータなど）が得られる可能性もありますが、この研究では、CMLの発症・進展に関与する遺伝子の変異や治療に対する反応性や副作用に関連する遺伝子などを同定することを目的とするため、単一遺伝子病の発症などに関係する遺伝子の情報を使用することはないこと。
* 網羅的な遺伝子解析を行うため、解析結果が確定するまでに数年を要すること。
* 新たに同定された遺伝子異常や遺伝子の個人差の場合、それらと病気との関連性がまだ不確実なため病気にかかる予測や病気であることを正確に示すことが難しいことなどがあげられます。
* 遺伝子解析結果は原則開示されません。ただし，偶然に、重大な病気に係わる遺伝子異常が見つかった場合、あなたやあなたの家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、担当医師からあなたや家族、血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。その際に希望されれば遺伝カウンセリングを行います。

この探索的研究への協力はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。また、この探索的研究に同意されなくても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。今まで通りに何ら不利益を受けることなく診療が行われます。また、探索的研究に同意されなくとも、本研究に参加することは可能です。

1)ゲノムDNA

細胞に存在するデオキシリボ核酸のことで、遺伝情報を担う分子です。ゲノムDNAにはタンパク質を作るための遺伝情報を持つ部分と持たない部分があります。

2)エクソン

ゲノムDNAのうち蛋白の情報を担っている部分をエクソンと呼びます。

3)塩基配列

DNAはA,G,C,Tという4種類のデオキシリボ核酸が連なってできており、この並びのことを塩基配列と呼びます。

, 4)一塩基多型

ヒトのゲノムDNAでは1000塩基に1つ程度の頻度で[塩基配列](http://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%A1%A9%E5%9F%BA%E9%85%8D%E5%88%97)中の一[塩基](http://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%A0%B8%E9%85%B8%E5%A1%A9%E5%9F%BA)が別の塩基に変異した多様性が見られます。その変異が特定の集団内で1%以上の頻度で見られる時、これを一塩基多型と呼びます。この一塩基多型は、それ自身で疾患を引き起こすことは稀ですが、薬剤の代謝の活性の違いや特定の疾患にかかりやすさという体質の違いのもとになることが知られています。

5)cDNA

ゲノムDNAからタンパク質が作られる際には、DNAからRNAというリボ核酸に遺伝情報が伝えられ、それを鋳型にDNAが合成されたもの。

1)血液細胞からのゲノムDNAの抽出機関：

　株式会社ビー・エム・エル　総合研究所

　〒350-1101　川越市的場１３６１－１

　（担当）学術営業部学術営業課　山本善規

　TEL: 049(232)3131　FAX: 049(232)3132

2)頬粘膜細胞からのゲノムDNAの抽出機関：

　株式会社エス・アール・エル

　〒190-8567　東京都立川市曙町2-41-19

　担当）商品企画部門学術企画部　牧野　育也

　TEL 03-6279-0927　Fax 03-6279-0976

3)網羅的遺伝子解析施設（全エクソン解析など）

　　　　　　東京大学医学部附属病院　がんゲノミクスプロジェクト

　　　　　　〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1 TEL: 03-5800-9046

　　　　　　2013年4月より兼任：京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座

　　　　　　　〒606-8501　京都市左京区吉田近衛町　TEL： 075-753-4300

　　　　　　　(代表者)小川誠司

千葉大学大学院医学研究院（細胞治療内科学・血液内科）

〒260-8677　千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL: 043-222-7171

(代表者)中世古知昭

株式会社　医学生物学研究所

〒460-0008　名古屋市中区栄4-5-3　KDX名古屋栄ビル10階

（担当）営業本部営業部基礎試薬グループ　山田裕之

TEL: 052-238-1904　FAX: 052-238-1441

**3）BCR-ABL阻害薬の血液中濃度の測定**

　今回の研究では、タシグナ、スプリセル、グリベック（タシグナ、スプリセルからグリベックへ切り替えた症例のみ）の血液中濃度についても検討したいと考えています。これらの薬剤を服用しても血液中の濃度が良好に一定以上になる患者さんとならない患者さんがいます。また最近の研究から、CMLに対するBCR-ABL阻害薬の効果や副作用の発現頻度が、薬剤の血液中濃度と関係していることがわかってきました。そこで今回の研究では、BCR-ABL阻害薬の血液中濃度がどの程度治療効果に影響しているのかくわしく調べようと計画しています。この検査は、あなたの血液（約5ml）で調べることができ、一度の測定では誤差がでることがありますので、2～3回検査することが必要です。この検査においても検体からあなたの名前などの個人を識別できないように、｢新TARGET｣登録時に割り振られた番号（新TARGET終了後の本試験への登録例ではJALSGから代わりとなる遺伝子検査番号が割り振られます）がつけられ、検査会社（株式会社BML）へ移送されます。タシグナの血液中濃度はBMLで測定され、スプリセルの血液中濃度は、BMLで血液が処理された後に、株式会社マシスで測定されます。検査結果は各施設の担当医師とJALSG データセンターに報告されますので、あなたの結果は主治医の先生にお聞き下さい。

1) *BCR-ABL*遺伝子量検査、*BCR-ABL*遺伝子変異解析、タシグナ/血液中濃度測定

　　　　解析機関：

株式会社ビー・エム・エル　総合研究所

〒350-1101　川越市的場１３６１－１

（担当）学術営業部学術営業課　山本善規

TEL: 049(232)3131　FAX: 049(232)3132

株式会社エス・アール・エル

　 〒190-8567　東京都立川市曙町2-41-19

　 (担当）商品企画部門学術企画部　牧野　育也

　 TEL 03-6279-0927　Fax 03-6279-0976

(上記のうち*BCR-ABL*遺伝子量検査のみ)

2)スプリセル血液中濃度測定機関：

株式会社マシス　食品医薬品安全評価分析センター

〒036-8104　青森県弘前市大字扇町2-2-7

（担当）分析統括課長　工藤美奈子

TEL: 0172(29)1777　FAX: 0172(29)1776

**5.6.検査スケジュール**

1. 割り付け薬剤を継続した場合

「新TARGET」の観察研究1の検査スケジュールAに従って検査を実施します。



2)割り付け薬剤から高用量グリベックに変更した場合

「新TARGET」の観察研究1の検査スケジュールBに従って検査を実施します。



3)割り付け薬剤から直接別の第二世代BCR-ABL阻害薬に変更した場合、グリベックに変更

　後別の第二世代BCR-ABL阻害薬に変更した場合

　　「新TARGET」の観察研究1の検査スケジュールCに従って検査を実施します。



**6.予想される副作用とその対応について**

　どんなお薬も副作用を起こしえますが、特に、白血病治療に用いるお薬では比較的高頻度に、副作用があらわれます。どのような副作用が現れるかはある程度予測できます。それぞれの薬剤についてこれまでに報告されている副作用を記載していますのでお読み下さい。しかし、個人差があるため、それぞれの患者さんに現れる副作用を完全に予測することはできません。そのため、治療はあなたのお身体の状態をみながら慎重にすすめられます。ご自身でも、体調がいつもと違うと感じた時や、何かつらいことがあった時などは担当医師にご遠慮なくお知らせください。重い副作用が出たときは、一時的に治療をお休みして症状を改善する治療を行ったりします。また、投与量を減量することもあります。これらの対処法によっても副作用が持続する場合には、別の治療法を変更します。命にかかわるような危険な副作用が現れた場合は、そのお薬の服用を中止し、病状に応じた治療を行います。

女性の患者さんの治療中の避妊について

　この研究中に妊娠した場合、胎児にどのような影響を与えるかわかっていません。そのため、この治療を受けている間は、必ず避妊してください。なお、避妊の方法は担当医師または産科・婦人科専門の医師にご相談ください。

タシグナの服用による主な副作用（添付文書2014年9月改訂版より）

対象：初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

国際共同第Ⅲ相試験における副作用は、本剤（300㎎1日2回又は400㎎1日2回注1）投与556例（日本人51例を含む）中526例（94.6％）にみられた。主な副作用は発疹202例（36.3％）、頭痛108例（19.4％）、血小板減少症103例（18.5％）、悪心97例（17.4％）、高ビリルビン血症93例（16.7％）、そう痒症92例（16.5％）、低リン酸血症76例（13.7％）、好中球減少症72例（12.9％）、脱毛症67例（12.1％）等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT（GPT）増加148例（26.6％）、AST（GOT）増加76例（13.7％）、血中ビリルビン増加67例（12.1％）、リパーゼ増加58例（10.4％）等であった。（注1： 60ヵ月時点（2013年9月）の集計）

対象：グリベック抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

国内第Ⅱ相試験における副作用は、慢性期、移行期、急性期注2の慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病注2患者34例中34例（100.0％）にみられた。主な副作用は発疹17例（50.0％）、好中球減少症12例（35.3％）、頭痛、悪心各11例（32.4％）、血小板減少症、嘔吐、高ビリルビン血症各10例（29.4％）、白血球減少症、高血糖各9例（26.5％）、貧血、発熱各8例（23.5％）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加10例（29.4％）、リパーゼ増加8例（23.5％）、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加各6例（17.6％）等であった。（注2：効能又は効果の一変承認時までの集計）

重大な副作用

1）骨髄抑制：汎血球減少（0.5％）、好中球減少（14.7％）、白血球減少（9.3％）、

血小板減少（21.4％）、貧血（11.9％）

2）QT間隔延長（2.5％）

3）心筋梗塞（1.2％）、狭心症（1.4％）、心不全（0.3％）

4）末梢動脈閉塞性疾患（1.0％）

5）脳梗塞（頻度不明注3）、一過性脳虚血発作（0.3％）

6）高血糖（7.5%）

7）心膜炎（0.2％）

8）出血（頭蓋内出血（頻度不明注3））、消化管出血（0.2％）、後腹膜出血（頻

度不明注3））

9）感染症：肺炎（0.5％）、敗血症（0.2％）等

10）肝炎（0.2％）、肝機能障害（5.1％）、黄疸（0.7％）

11）膵炎（2.2％）

12）体液貯留（胸水（0.5％）、肺水腫（頻度不明注3））、心嚢液貯留（0.3％）、うっ血性心不全（頻度不明注3））、心タンポナーデ（0.2％）

13）間質性肺疾患（0.2％）

14）その他

脳浮腫（頻度不明注3））、消化管穿孔（頻度不明注3））、腫瘍崩壊症候群（頻

度不明注3））

（注3）:初発の慢性期の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（60ヵ月時点）及びグリベック抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。）

スプリセルの服用による主な副作用（添付文書2012年9月改訂版より）

対象：初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第III相試験において本剤（初回用量100mg1日1回）の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例（日本人安全性評価対象26例を含む）の成績を以下に示す。10％以上の患者にみられた副作用は，下痢45例（17.4％），頭痛30例（11.6％），胸水26例（10.1％）であった。また，10％以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は，好中球減少症53/256例（20.7％），血小板減少症49/256例（19.1％），貧血26/256例（10.2％）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

対象：グリベック抵抗性の慢性骨髄性白血病及び

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

国内の臨床試験において本剤（初回用量50mg※，70mg又は90mg※1日2回，100mg1日1回）の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す（※：承認外用法用量）。20％以上の患者にみられた副作用は，血小板数減少58例（75.3％），好中球数減少57例（74.0％），白血球数減少50例（64.9％），リンパ球数減少45例（58.4％），ALT（GPT）増加40例（51.9％），LDH増加39例（50.6％），AST（GOT）増加37例（48.1％），下痢36例（46.8％），貧血34例（44.2％），胸水32例（41.6％），発疹31例（40.3％），頭痛，発熱各30例（39.0％），血中リン減少29例（37.7％），CK（CPK）増加，ヘモグロビン減少，赤血球数減少各28例（36.4％），ヘマトクリット減少26例（33.8％），倦怠感，咳嗽各25例（32.5％），尿中蛋白陽性24例（31.2％），血中アルブミン減少23例（29.9％），鼻咽頭炎，γ-GTP増加各22例（28.6％），浮腫，便秘，悪心，ALP増加各20例（26.0％），体重増加18例（23.4％），筋痛17例（22.1％），CD4リンパ球減少，血中尿酸増加，総蛋白減少，尿中血陽性各16例（20.8％）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

重大な副作用

1. 骨髄抑制：

汎血球減少（0.9％），白血球減少（21.5％），好中球減少（34.3％），血小板減少（34.0％），貧血（16.4％）

2. 出血（脳出血・硬膜下出血，消化管出血）：

脳出血・硬膜下出血（0.8％注1）），消化管出血（3.3％）

3. 体液貯留（胸水，肺水腫，心嚢液貯留，腹水，全身性浮腫等）：

胸水（17.3％），肺水腫（0.6％），心嚢液貯留（3.0％），腹水（0.3％），全身性浮腫（3.5％注1））等

4. 感染症：

肺炎（1.8％），敗血症（0.3％）等

5. その他

間質性肺疾患（0.9％）、腫瘍崩壊症候群（0.9％）、心電図QT延長（2.7％）

心不全（0.6％）、心筋梗塞（0.2％注1））、急性腎不全（0.3％）、肺動脈性肺高血圧症（頻度不明）

注1）：海外臨床試験における副作用発現頻度

**7.この研究における治療の中止について**

　下記に該当する場合は、割り付け薬剤から別のBCR-ABL阻害薬を含む他の治療への変更が行われます。ただし、CML治療に用いることのできるBCR-ABL阻害薬には限りがあることから治療を継続することもあります。割り付け薬剤から別のBCR-ABL阻害薬に変更した場合は、検査スケジュールに従った検査は継続します（5.6.検査スケジュールの2）,3)を参照）。それ以外の治療法に変更した場合は治療経過のみ追跡させていただきます。

1)研究開始後に不適格例であることが判明した場合

2)割り付け薬剤に不耐容を示す場合

3)治療効果が十分でない場合（ELN2009の判定基準\*1でFailureと判定された場合）

4)移行期または急性転化期への進行

5)割り付けられたBCR-ABL阻害薬に抵抗性と考えられる点突然変異が検出された場合

　タシグナ抵抗性の変異：T315I, Y253H, E255K/V, F359V

　スプリセル抵抗性の変異：T315I, V299L, F317L

6)患者さんが同意を撤回された場合

7)担当医が試験治療の継続が不適当と判断した場合

\*1ヨーロッパ白血病グループが提唱する初発慢性期のCMLをBCR-ABL阻害薬で治療した際

　の治療効果判定基準。治療開始後の各時期において治療反応が良好なoptimal response、

　治療効果がないfailure、その中間すなわち治療効果はみられるが十分ではない

　suboptimal responseに分類されます。

**8.この研究への参加に伴って期待される利益について**

　あなたは、この研究に参加することによって、保険では認可されていない*BCR-ABL*遺伝子量検査を定期的に受けることができます。あなたの担当医師は、この検査により、あなたの体の中に残っているCML細胞の数をより正確に評価できます。ただし、この検査は平成27年4月より保険承認を受けましたので平成27年5月からは保険診療として実施されます。また、保険では認可されていない薬剤の血液中濃度の測定、必要に応じて*BCR-ABL*遺伝子変異解析の検査も行われます。これらの検査結果は、あなたの担当医師がより有効な治療法を選択するにあたって役立ちます。この研究に参加することによって、あなたの担当医師があなたの病気の状態をより正確に評価し、適切な治療を行うことが可能になります。

**9.この研究への参加に伴う不利益について**

この研究に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、副作用による健康被害が生じる可能性があります。私たちはそれらの可能性を最小限にするために、この研究を慎重に計画しました。また、研究中も患者さんの不利益が最小になるよう最大の努力をいたしますが、このような不利益が起こる可能性がないわけではありません。

* この研究では、通常の診療に比べて、検査の種類が多くなるため、採血量が少し多くなりますが、このことによって健康状態が影響されることは一般にありません。また、来院頻度などの診察自体も、日常診療とほとんど変わりません。
* この研究に参加いただく患者さんには、タシグナとスプリセルのうちどちらかの薬が投与されます。患者さんはどちらのお薬を飲むかは選択できませんが、いずれの薬もあなたの病気に対して承認されたお薬です。従って、これらのお薬はあなたの病気を治療するのに適切な薬ですが、6章で説明しましたように副作用があらわれる可能性があります。お薬によると思われる体の変調が生じた場合には速やかに担当医師にお知らせください。速やかに適切な処置をいたします。

**10.この研究への参加について**

　この研究に参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加しない場合でも何ら不利益はありませんし、その場合も担当医師があなたのご希望をうかがいながら最善と思われる治療を行います。

　参加に同意していただきこの研究を始めた後でも、理由によらず研究を続けたくないと思ったときは、いつでもやめることができますのであなたの担当医師にご連絡下さい。また、この研究をやめることに加えて、論文発表前であれば、それまでに得られたあなたの治療のデータを一切使わないようにすることもできますし、その場合にもあなたが何ら不利益を被ることはありません。

　この研究に参加していただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身で署名をお願いします。同意書はこの研究を十分にご理解いただいて参加に同意されたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

**11.この試験に関する新たな情報が得られた場合について**

試験に参加されている期間中、新たにあなたの試験継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合は、直ちにあなたにお知らせします。試験継続についてあなたの意思に基づき中止することができます。

**12.この研究に参加しない場合の治療法について**

　今回の試験に参加されなくても、日常診療でタシグナやスプリセルの治療を受けることができます。そのほかには、グリベックというお薬もあります。ただし、あなたのように初発の慢性期CMLの患者さんにはタシグナ、スプリセルを用いた方が高い治療効果が得られることが示されています。インターフェロンαやハイドロキシウレアといったお薬もありますが、3章で説明しましたようにBCR-ABL阻害薬（グリベック、タシグナ、スプリセル）の方がより有効であることが示されています。薬物療法以外には造血幹細胞移植という治療もありますが、初発の慢性期CMLに対して、現在は一般には行われません。

**13.この研究への参加に伴う費用負担について**

　この研究は、保険診療制度にしたがっておこなわれます。使用するタシグナやスプリセルはいずれもCMLの治療薬として厚生労働省から承認され市販されています。従いまして、あなたには、ご自身が加入されている健康保険で定められている自己負担分を負担していただきます。診察や検査も、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくことになります。

　ただし一部の保険で認められていない検査（*BCR-ABL*遺伝子量検査、*BCR-ABL*遺伝子変異解析、薬剤血液中濃度測定）の費用は社団法人日本血液学会から補助されますので（新TARGET終了後はJALSGなどの研究グループより負担されます）、あなたにこれらの検査の費用をご負担いただくことはありません。ただし、*BCR-ABL*遺伝子量検査は平成27年4月より保険承認を受けましたので平成27年5月からは保険診療として実施されますので費用をご負担いただくことになります。（検査内容は、5章をご参照ください。）

　また、通院のための交通費などはご自身で負担していただくことになりますので、この研究では、あなたに対する報酬やその他の手当てなどはありません。治療にかかる費用は、検査・処置・抗がん剤以外の薬・食事などにより病院によって異なります。費用の詳しいことについては、担当医師や病院の担当者にお尋ねください。

なお、タシグナ、スプリセルを規定量で内服された場合の費用負担は下記のようになります。

タシグナを規定された量（150mg1日4カプセル）で内服した場合の薬剤費

：150mg×4カプセル/日×30日＝421,980円

スプリセルを規定された量（100mg1日1回）で内服した場合の薬剤費

：50mg×2錠/日×28日＝552,852円

　いずれの薬剤を規定量で内服された場合には高額医療費制度※1の対象となります。

高額療養費制度が適用された場合は、自己負担限度額※2を超えた分の費用を払い戻すことができます。また、平成24年4月より医療保険制度の改正により、外来診療であっても、あらかじめ限度額適用認定証※3の交付を受け、医療機関の窓口に提示することで、医療機関ごとにひと月の支払額が自己負担限度額までとなります。

※1：高額療養費制度：各種健康保険に加入している場合、1か月の医療費の自己負担分がある一定の額を超えると、超えた分が払い戻される制度があります。医療費請求額（患者負担分）をいったん支払った後（3～4か月後）、申請が承認されると払い戻しを受けることができます。

※2：自己負担限度額は年齢、収入などによって異なりますので、所属する保険組合などでお確かめ下さい。

※3：平成24年4月診療分から、年齢を問わず、事前に社会保険事務所・市町村の担当窓口に申請し、承認されると、窓口で支払う入院費が所得区分に応じた自己負担限度額までで済むようになりました。

**14.健康被害が生じた場合の補償と必要な治療が行われることについて**

　この研究に参加している期間中または終了後に、上記に記載されたような治療に関連した副作用（6章をご参照ください）が生じたり、予測できなかった死亡を含む重い副作用などの健康被害が生じる可能性があります。その場合、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切な最善の処置を行います。この臨床試験は、通常の保険診療の範囲内で行いますので、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償することはできません。治療費に関しても、通常の診療と同様に保険診療として治療いたしますので、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくことになります。また、この試験では、お見舞い金や各種手当てなど、健康被害に対する特別な経済的な補償は準備しておりません。

薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合がありますが、タシグナやスプリセルなどの抗がん剤はこの対象外医薬品であるため、抗がん剤による健康被害に対する補償金は支払われないと考えられます。詳しくは担当医師または病院の担当者にお尋ねください。

**15.この研究の倫理審査について**

　この研究は、当院の倫理審査委員会によって、人権と安全性に最大限の配慮をおこなうために、研究計画の科学的倫理的妥当性が審議され、承認を受けています。つまり、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが認められています。

**16.プライバシーの保護について**

　最初に新TARGETの症例登録センターにあなたのイニシャル、性別、生年月日（施設によっては日にちの登録はありません）が各施設でつけた識別番号とともに登録されます。観察期間が終了するまでの臨床データは、新TARGETの症例登録センターやJALSGデータセンターへ定期的に報告されます。また、あなたの診療記録が施設審査・監査委員会などの外部の関係者に閲覧され、正しくデータが記載されているかどうかを調査される可能性があります。いずれの場合も臨床データは匿名化（名前がわからないようにすること）されて、あなたであることが特定できないようにされていますので、あなたの個人情報が他に漏れることはありません。

　研究結果が学会や論文として公表されることがありますが、その際にもあなたの個人情報などのプライバシーに関するものが公表されることはありません。

　この試験で得られた患者さんの臨床データが、将来的に他の臨床研究に使用される場合があります。この場合もあなたの情報は匿名化され個人情報は厳重に保護されます。その際、どのような研究に使用されるかは、厚生労働省の定める医学研究に関する指針(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」など)に基づいて運用されます。

**17.研究結果の公表について**

　この研究が実施されていることは、JALSGのホームページに記載されています。最終的なこの研究の結果は学術雑誌や学会で公表される予定です。また、解析された全エクソンあるいはゲノム塩基配列が匿名化の上、公的データベースに登録されます。いずれの場合も公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。研究終了後に研究結果をお知りになりたい場合は担当医にお尋ね下さい。

**18.他の臨床試験にも参加される方について**

　この研究に参加された患者さんは、｢新TARGET｣の観察研究1と本研究の付随研究以外の臨床試験に参加することはできません。付随研究に参加された場合には、この観察研究で予定されている項目以外の検査が行われたり、検体（検査の際に余った血液や骨髄液など）の保存や解析が行われたりする場合があります。参加される付随研究によりそれぞれ内容が異なりますので、付随研究にも参加される場合には、あなたの担当医師から詳しく説明をお聞き下さい。

**19.付随研究について**

　本研究では、20章で説明します保存検体を用いた新たな研究がJALSG参加施設あるいはそれ以外の研究機関で実施されることがあります。この新たな研究は、CML212小委員会、JALSG 検体保存・付随研究委員会およびJALSG運営委員会での審査・承認が得られた研究に限られます。また、これらの研究が実施される際には、JALSG ホームページ上で、「JALSG CML212研究では付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究の実施機関と実施責任者名」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への残余検体の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開致します。

**20.将来の研究に備えた検体保存について**

　将来、CMLの病気や病気の状態、薬物代謝に非常に重要な影響を及ぼす遺伝子が見つけられる可能性があります。また、CML細胞より取り出したRNA、DNA、正常細胞より取り出したDNAを用いて、特定の遺伝子や網羅的な遺伝子の発現解析、次世代シークエンサーを用いた全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析、SNP Arrayを用いた網羅的ゲノムの構造解析、網羅的なメチローム解析などの研究が新たに提案される可能性があります。これら以外にも、CML患者さんの正常細胞から取り出したゲノムDNAを用いてCML発症に関わる何らかの異常やSNPの有無を解析される可能性があります。

　本研究では、*BCR-ABL*遺伝子量の測定や*BCR-ABL*遺伝子変異解析の検査、網羅的な遺伝子解析を行った後にCML細胞および正常細胞から取り出したRNAやゲノムDNAが残ります。われわれは、これらの貴重な検体を将来の医学研究のための貴重な資源として保存させていただきたいと考えております。検体保存にご同意いただける場合、あなたのRNAとゲノムDNAはJALSG 検体保存センターに集められ、将来の研究に備えて匿名化されたまま厳重に保存されます。JALSGに参加している施設以外の研究機関と共同で研究を行なうこともありますが、これらの研究機関におきましても匿名化されたまま研究が行われますので、あなたの個人情報は保護されます。また、検体はすべて使い切るまでJALSG 検体保存センターで保管されます。

　この検体保存への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。また、検体保存に同意されなくても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。今まで通りに何ら不利益を受けることなく診療が行われます。また、検体保存に同意されなくとも、本研究に参加することは可能です。

【保管場所】

　JALSG検体保存センター

　国立がん研究センター中央病院　11階支援施設内に設置

【保管・管理責任者】

　国立がん研究センター中央病院

　小林幸夫

【保管方法】

検体保存センターでは、下記のようなシステムで個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と残余検体を保管・管理しています。

1. RNA、ゲノムDNAは連結可能匿名化\*されて検体保存センターに送付されます。
2. 施錠された専用のフリーザーにてDNA、RNAを保存しています
3. 検体保存センターには遺伝子番号のみが通知され、個人情報との連結を行うことができません。個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみです。
4. ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存検体の管理を行っています。
5. 検体の受け入れ、保管・管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての業務は保管・管理責任者の監督のもとに行っています。

\*連結可能匿名化：将来、何らかの理由で患者さんを識別する必要があった場合に、患者さんとその患者さんに付された番号〔この研究では新TARGETの登録番号（新TARGET終了後の登録症例では遺伝子検査番号）の対応表を残し、個人情報を守る方法。本研究ではあなたの主治医のみが対応表を保管するため、あなたの主治医に問い合わせしない限りJALSGデータセンター、検体保存センターではあなたの個人情報はわかりません。

【保管期間】

　検体の保管期間は定めず、検体を使い切るまで保存させていただきます。

【保存検体の使用方法：付随研究の実施について】

　付随研究としての遺伝子解析などは、JALSG検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に従い、遺伝子解析実施機関の倫理委員会での承認と検体提出機関での病院長への報告を行った上で実施されます。

　あなたの個人情報と検体に付与される新TARGET登録番号(新TAREGT終了後の症例では遺伝子検査番号)の対応表はあなたの主治医のみが保管するため、JALSGデータセンターでは、検体とその臨床情報が誰のものであるのかはわからず個人情報は保護されます。また、付随研究として遺伝子解析を実施する機関には、検体と新TARGET登録番号(新TAREGT終了後の症例では遺伝子検査番号)、臨床情報のみが送付・通知されるため、遺伝子解析実施機関でもあなたの個人情報はわかりません。

　付随研究の実施承認後JALSGホームページ（http://www.jalsg.jp/）上で、「JALSG CML211付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への検体および臨床情報の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開いたします。

【検体保存に関する同意の撤回について】

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は検体保存センターに保存してあるRNAとゲノムDNA は廃棄されます。JALSG ホームページ上では「付随研究への残余検体の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開しますので保存された検体がその研究に使用することを希望されない場合はホームページに掲載された方法に従って申し出てください。手続きがよくわからない場合にはあなたの主治医あるいはこの研究への参加同意書を提出された施設の担当者に申し出てください。JALSG 事務局、研究事務局、データセンター、検体保存センターに直接ご連絡いただいても、どの保存検体があなたからいただいた検体であるかを結びつけることができませんので、ご注意下さい。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

また、検体保管について同意いただけない場合は、検査終了後、検査に使用した残りの検体は検査会社（株式会社BML）において廃棄いたします。

この検体保存への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。また、この検体保存への協力に同意されなくても、この試験にご参加いただくことは可能ですし、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。今まで通りに何ら不利益を受けることなく診療が行われます。

**21.研究計画の閲覧について**

　希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

**22.この研究から生じる知的財産権について**

　この研究の結果として特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。この知的財産権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。従って、あなたが検体を提供してもその検体に関わる知的財産権は、JALSGに帰属し、あなたが持つことはできません。また、その権利により経済的利益が生じる可能性がありますが、あなたにはその権利もありません。

**23.この研究に参加している間のお願い**

1）定期的に来院してください。

　担当医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話でご連絡をお願いします。

2）他の薬を使用する場合はご相談ください。

　他に服用されている薬や健康食品がある場合は、必ず担当医師へお伝えください。この研究で用いる薬剤と一緒に使うと、効果がなくなったり反対に強くなったりして、お身体によくない影響を及ぼす可能性があるためです。

3）タシグナやスプリセルを服用している間は、グレープフルーツ及びグレープフルーツを含む果物ジュースや食品、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）というハーブを原料にした健康食品を摂取しないで下さい。使用するお薬の血液中濃度が変化する可能性があります。

4）タシグナやスプリセルをを服用している女性の患者さんは、確実に避妊をして下さい。妊娠や授乳に関して安全性が確立されていません。授乳中の方は授乳を中止してください。もし、妊娠を疑う症状などがあった場合はすぐに担当医師へご連絡ください。

5）いつもと体調が違うときはご連絡ください

　担当医師に詳しくお話しください。適切に対応いたします。

6）連絡先の変更

　引っ越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

7）転院した場合

　この研究参加中に、今の病院から本研究に参加している病院以外に転院される場合は、この研究にそのまま参加し続けることができません。治療自体に関して、転院先の病院でもこの研究と同じ治療が続けられるかどうかについては、担当医師にご相談ください。

**24.研究の組織・資金源・利益相反について**

　この研究は、JALSGに参加している血液の専門医が実施しています。研究の責任者は、松村到（近畿大学医学部血液・膠原病内科）です。

　この研究で実施される保険適応外検査の費用の一部や事務局業務をサポートするノイエス株式会社への委託費用などは、厚生労働省の研究班、文部科学省の研究費、特定非営利活動法人｢成人白血病治療共同研究支援機構（詳細はホームページ参照http://www.npo-jalsg.jp/）｣によって賄われます。｢成人白血病治療共同研究支援機構｣の資金は複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、特定の企業からの寄付に依存しておりません。従いまして、｢成人白血病治療共同研究支援機構｣に本研究結果に影響を及ぼすような利益相反はないと考えております。また、一部の検査は日本血液学会が実施する｢新TARGET｣のシステムを用いて実施します。｢新TARGET｣の研究資金は日本血液学会から支出されています。これらの組織は本研究と利益相反（資金提供者の意向が研究に影響すること）はありません。

**25.いつでも相談窓口にご相談下さい**

　この研究についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師もしくは病院の担当者におたずねください。担当医師や病院の担当者に聞きにくいことや、この研究の責任者に直接お尋ねになりたいことがある場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせください。なお、あなたからのご要望があれば、あなたとあなたのご家族がお読みになるという目的に限り、この研究の実施計画書をご覧いただくことができます。研究の実施計画書は一般公開されていないため、担当医師にご依頼ください。この研究の結果は、ご希望があれば担当医師よりお伝えいたします。また、遺伝子解析の結果は原則お知らせしないことはすでにご説明しました。しかしながら、遺伝子解析を含む研究に参加することに不安などがあり相談を希望される場合は主治医、病院責任医師、あるいは研究実施責任医師にお申しでください。必要に応じて遺伝カウンセリングの資格を有する医師を紹介いたします。

**26.担当医師の連絡先・研究代表者・研究事務局**

担当医師：

　連絡先　　　　　　　　　　　　　　　　病院　　　　　　　　　　　科

　電話

　担当医師

研究代表者/研究事務局：

松村　到

近畿大学医学部血液・膠原病内科

〒589-8511　大阪狭山市大野東377-2

Tel 072-366-0221（内線3128）

Fax 072-368-3732

e-mail：i.matsu@med.kindai.ac.jp

**JALSG CML****212**

**「**初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験**」**

同意書

施設名

病院長　 　殿

研究責任者：　　　　　　　　　　殿

このたび、私はJALSG CML212「初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験」の臨床試験を受けるに当り、（氏名）　　　　　　　　　　　から以下について詳細な説明を受けて了承しましたので、その実施に同意します。

《説明を受け理解した項目》（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）

□　本研究が臨床研究であること。

□　試験の目的

□　試験の方法

□　治療方法

□　予測される試験の利益（効果など）および予測される不利益（副作用など）

□　試験への参加予定期間

□　試験に参加する予定の患者数

□　この試験に参加しない場合の他の治療法

□　試験への参加の自由と同意撤回の自由について

□　プライバシーの保護について

□　健康被害が発生した場合に必要な治療が行われることについて

□　この試験に関する新たな情報が得られた場合について

□　試験への参加を中止させる場合の条件又は理由

□　費用負担について

□　研究の組織・資金源・利益相反について

□　質問の自由について

□　匿名化により個人情報が保護されること

□　BCR-ABL遺伝子の変異遺伝子検査について

□　残余検体の保存の方法

□　付随研究について

□　研究から生ずる知的財産権について

《臨床研究に協力することの同意》

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

この臨床研究に協力することに同意しますか？

はい　　　　　　いいえ

《CML細胞を用いた探索的研究に協力することの同意》

　（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

あなたの検体(CML細胞から取り出したRNA、DNA)が探索的研究（網羅的遺伝子解析研究を含む）に使用されることに同意しますか？

はい　　　　　　いいえ

《正常細胞を用いた探索的研究に協力することの同意》

　（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

あなたの検体(正常血液細胞または頬粘膜細胞から取り出したDNA)が探索的研究（網羅的遺伝子解析研究を含む）に使用されることに同意しますか？

はい　　　　　　いいえ

《将来の遺伝子解析研究のための残余検体の保存と遺伝子解析研究に協力することの同意》

（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

本臨床研究および付随研究で使用した残りのあなたの検体(CML細胞、正常細胞から取り出したRNA、DNA)を将来の医学研究（新たに計画・実施される網羅的な全ゲノムの構造や塩基配列の解析やエピゲノムの解析研究など）のためにJALSG検体保存センターに保管され、提供者の氏名や住所など提供者本人を特定できる情報を完全に削除した上で，全国規模の共同研究に提供し，遺伝子解析研究に使用されることに同意しますか？

はい　　　　　　いいえ

本人氏名：

住所：

電話：

平成　　年　　月　　日

本人署名又は記名・押印：

代諾者氏名：

代諾者と本人との関係：

平成　　年　　月　　日

代諾者署名又は記名・押印：

**JALSG CML212**

**「**初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験**」**

臨床研究同意撤回書

施設名

病院長　 　殿

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名　：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　㊞

署名年月日　：　　西暦　　　年　　　月　　　日

同席者署名　：

（複数署名可）

私は担当医として、今回の臨床研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名　：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　㊞

署名年月日　：　　西暦　　　年　　　月　　　日

同席者署名　：

（複数署名可）

**JALSG CML212研究**

**検体保存同意撤回書**

研究責任者：　　　　　　　　　　　　　　　　殿

私は　研究課題「初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験（JALSG CML212研究）」で実施された残余検体の保存についての同意を撤回いたしますので、検体（DNAおよびRNA）の廃棄をお願いします。

平成　　　年　　　月　　　日

氏名（試料等の提供者本人または代諾者）

住所

（代諾者の場合本人との関係）

JALSG CML212研究

検体保存同意撤回通知書

国立がん研究センター中央病院内

JALSG検体保存センター　小林幸夫行

FAX: 03-3542-3815

新TARGET登録番号（遺伝子解析番号）：

残余検体の保存に関する同意の撤回がありましたので連絡いたします。

該当検体の廃棄をお願いいたします。

FAX送信日　平成　　　年　　　月　　　日

施設名　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　責任医師名

住所

TEL

FAX

**FAX用紙（様式1）**

**JALSG CML212研究**

**施設登録票**

JALSG事務局　行　（FAX: 053-433-4993）

□　このプロトコールに参加する

JALSG CML212研究の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）での審査・承認を受けましたので、審査結果のコピーを添えて施設登録を行います。施設登録後は、該当症例を連続的に登録するとともに、プロトコールを遵守し、登録症例のCRF 記入を遅滞なく行います。

以下の研究および検体保存についての審査結果をお知らせ下さい。

　0.6.3)探索的エンドポイント

②CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

　0.6.3)探索的エンドポイント

③正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

JALSG 検体保存センターでの中央保存について

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

□　このプロトコールに参加しない

　　参加しない理由

　　　　□　別プロトコールを施行中

　　　　□　プロトコールに以下の理由で賛同できない

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　以下の理由で倫理委員会（該当審査機関）の承認が得られなかった

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　その他

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

FAX 送信日

施設名

責任医師名

住所

TEL 　　　　　　　　　　　　　　　　 FAX

**FAX用紙（様式1）**

**JALSG CML212研究**

**施設登録票**

JALSG事務局　行　（FAX: 053-433-4993）

□　このプロトコールに参加する

JALSG CML212研究の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）での審査・承認を受けましたので、審査結果のコピーを添えて施設登録を行います。施設登録後は、該当症例を連続的に登録するとともに、プロトコールを遵守し、登録症例のCRF 記入を遅滞なく行います。

以下の研究および検体保存についての審査結果をお知らせ下さい。

　0.6.3)探索的エンドポイント

②CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

　0.6.3)探索的エンドポイント

③正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム（あるいは全エクソン）の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

JALSG 検体保存センターでの中央保存について

　　　 □ 承認

　　　 □ 非承認

□　このプロトコールに参加しない

　　参加しない理由

　　　　□　別プロトコールを施行中

　　　　□　プロトコールに以下の理由で賛同できない

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　以下の理由で倫理委員会（該当審査機関）の承認が得られなかった

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

　　　　□　その他

　　　　　　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

FAX 送信日

施設名

責任医師名

住所

TEL 　　　　　　　　　　　　　　　　 FAX

JALSG CML212研究

倫理委員会審査内容連絡用紙

JALSG 事務局

浜松医科大学医学部附属病院 化学療法部内

大西一功　（事務担当: 牧野祐子）

TEL/FAX：053-433-4993

E-mail: jalsgsc@hama-med.ac.jp

JALSG CML212試験の実施につき、当施設の倫理委員会（該当審査機関）で下記事項について指摘されましたので、連絡いたします。

倫理委員会での指摘事項

（対応策が提示された場合には併せてご記入下さい）

施設名 責任医師名

住所

TEL E-mail

|  |
| --- |
| **JALSG 有害事象急送一次報告書** |

**（72時間以内）**JALSG事務局受付日：（西暦）　　　　年　　月　　日

**小委員長・事務局への報告日：**（西暦）**年　　月　　日**

施設：　　　　　　　　　　　　　　　担当医：　　　　　　　記入者：

運営委員：　　　　　　　　　　　　　FAX：TEL：

**I．症例に関する情報**

JALSGプロトコール：　　　　　　　　　　　　登録番号：

有害事象発生時年齢：　　　　　　性別：M / F

**II．有害事象の転帰**（有害事象発生日：（西暦）　　　　　年　　月　　日）

□　治療中及び最終治療日から30日以内に発生したすべての**死亡**

□　治療に関連して発生した**重篤で、予期していない Grade 4**

□　その他

有害事象の概要（有害事象の具体的内容、関連する治療歴や検査データを含む）

|  |
| --- |
|  |

**III．有害事象と因果関係が疑われる治療**

□ 薬物療法　　□ その他の治療

　薬剤名：　　　　　　　　　　 投与量／日：　　　　　 投与方法：

　薬剤名：　　　　　　　　　　 投与量／日：　　　　　 投与方法：

　薬剤名：　　　　　　　　　　 投与量／日：　　　　　 投与方法：

**IV．プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価**

□　definite 明確に 死亡との因果関係があると思われる有害事象

□　probable 多分、十中八九は

□　possible ありそうな

□　unlikely ありそうにない 腫瘍増悪,急死,事故,自殺,殺人,不明　から死因選択

□　not related (unrelated) 関係ない

□　unassessable 評価不能

**V．プロトコール小委員長受領記録**

報告書受領日：（西暦）　　　　年　　月　　日 　小委員長チェック：　済

**（全 　枚）**

|  |
| --- |
| **JALSG 有害事象報告書** |

JALSG事務局受付日：（西暦）　　　　年　　月　　日

**□ 急送二次（7日以内） □ 通常（15日以内） □ 追加報告**

**小委員長・事務局への報告日：**（西暦）**年　　月　　日**

施設：　　　　　　　　　　　　　　　担当医：　　　　　　　記入者：

運営委員：　　　　　　　　　　　FAX：TEL：

**I．症例に関する情報：**

JALSGプロトコール：　　　　　　　　　　　　登録番号：

有害事象発生時年齢：　　　　　　性別：M / F

**II．有害事象の分類**（有害事象発生日：（西暦）　　　　　年　　月　　日）

□　**死亡**：最終治療日より □ **30日以内**　　□ 31日以降

□　**生命を脅かすもの** □ **予期していないもの**　　□ 予期されるもの

□　予期していない grade 2, 3 の毒性

□　永続的または顕著な障害／機能不全（再生不良性貧血、MDS、二次がんなど）

□　その他

**III．有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 有害事象の内容 | Grade | 因果関係が疑われる | 因果関係の  程度\* | 発生時期  (何ｺｰｽ目) | 転帰 | 死亡の場合,因果関係の程度\*,# |
| 治療法・薬物 |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

(\*)因果関係の程度： definite（明確に），probable（多分、十中八九は），possible（ありそうな）

unlikely（ありそうにない），not related (unrelated)（関係ない）, unassessable（評価不能）

(#)死因が有害事象と「unlikely」「not related」の場合、「有害事象の内容」に「腫瘍増悪、急死、事故、自殺、殺人、不明」のいずれかを記入。

**IV．症例報告の詳細**（別紙添付　　　枚）　　別紙に記載し報告書に添付する。

**V．小委員長の意見書**（別紙添付　　　枚）

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

**VI．小委員長の記録**

　1) 報告書受領日：（西暦）　　　　　年　　月　　日　研究代表者署名：

　2) JALSG代表者への報告日：（西暦）　　　　　年　　月　　日

　3) 本有害事象への小委員長としての対応

参加施設への通知日 ：（西暦）　　　　　年　　月　　日

症例登録一時中止日（データセンターへの連絡日） ：（西暦）　　　　　年　　月　　日

効果・安全性評価委員会への審査依頼日 ：（西暦）　　　　　年　　月　　日

　4) 厚生省への「医薬品等安全性情報報告」の提出確認日 ：（西暦）　　　　　年　　月　　日

　5) 当該企業への「副作用自発報告」の提出確認日 ：（西暦）　　　　　年　　月　　日



**CML212 症例登録票（インターネットで登録）**

1.　JALSG 施設

2. 担当医師名

3.　記入日　西暦　　　　年　　月　　日

4. メールアドレス

5. 性別 （1 :男　2 : 女）

6. 年齢　　　　　　歳  
7.　生年月日 西暦 　　　 年 月（ 日）

8. 匿名化番号（患者ID）

9.　CML確定診断日 西暦　　　 年　　月　　日

10. 治療開始予定日 西暦　　　　年　　月　　日

11. 新TARGET登録番号 NT01-

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| [適格基準] | |  |  |
| 1 | 染色体分析(G-バンド法またはFISH法)でt(9;22)(q34;q11.2)が確認されたあるいはRT-PCR法でBCR-ABL mRNAが確認された診断確定後6ヶ月以内の症例ですか？ | はい | いいえ |
| 2 | 試験登録前にHydroxyureaなどの経口抗がん剤の投与が1ヶ月以内の症例、イマチニブの投与が2週間以内の症例ですか？ | はい | いいえ |
| 3 | 移行期(AP)/急性転化期(BP)への進行が示唆されない症例ですか？ | はい | いいえ |
| 4 | 年齢16歳以上ですか？ | はい | いいえ |
| 5 | Performance status(ECOG)はどれですか？  ○0、○1、○2、○3、○4 | | |
| 6 | AST、ALT: 施設基準値上限の1.5倍以下 | はい | いいえ |
| 7 | 直接および間接ビリルビン値: 施設基準値上限の1.5倍以下 | はい | いいえ |
| 8 | 血清クレアチニン値: 施設基準値上限の1.5倍以下 | はい | いいえ |
| 9 | 血清アミラーゼ、血清リパーゼ: 施設基準値上限の1.5倍以下 | はい | いいえ |
| 10 | K、Mg、P、Ca(アルブミン補正後):　施設基準値下限以上 | はい | いいえ |
| 11 | 心電図でQTｃ( = QT/√RR)≦450msec | はい | いいえ |
| 12 | 胸部レントゲンで胸水を認めない | 認めない | 認める |
| 13 | SpO2 94%以上 | はい | いいえ |
| 14 | 規定された来院スケジュールに試験実施医療機関への通院が可能な患者ですか？ | はい | いいえ |
| 15 | 文書による本人の同意が得られた患者ですか？ | はい | いいえ |
| [除外基準] | |  |  |
| 1 | イマチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害薬やIFN-の投与を受けた経験のある患者ですか？ | いいえ | はい |
| 2 | 新TARGET以外の他の臨床試験に参加中あるいは参加予定の患者ですか？ | いいえ | はい |
| 3 | BCR-ABL点突然変異T315Iが既に判明している患者ですか？ | いいえ | はい |
| 4 | 造血幹細胞移植歴のある患者ですか？ | いいえ | はい |
| 5 | 心機能障害を認める患者ですか？ | いいえ | はい |
| 6 | 活動性の重複がんを合併しているあるいは試験開始前5年間以内に浸潤性の重複癌を認めた患者ですか？ | いいえ | はい |
| 7 | 抗生物質、抗真菌剤などの投与を必要とする活動性感染症を有する患者ですか？ | いいえ | はい |
| 8 | 治療薬吸収に大きく影響する可能性のある消化管機能障害／消化器疾患のある患者ですか？ | いいえ | はい |
| 9 | 妊娠又は妊娠の可能のある患者、授乳期間中及び試験計画中に出子計画のある患者ですか？ | いいえ | はい |
| 10 | 精神病、精神症状、認知障害を合併しており試験への参加が困難と判断される患者ですか？ | いいえ | はい |
| 11 | 重篤あるいはコントロール不能の合併症を有する患者ですか？ | いいえ | はい |
| 12 | その他、試験への参加が困難と担当医師が判断した患者ですか？ | いいえ | はい |
| **[割り付け因子：Sokal score]** | |  |  |
| 1 | CML診断時の年齢　　　　（　　　　　）歳  CML診断時の末梢血芽球　(　　　　　)％ | | |
| CML診断時の脾腫（季肋下　　　　　）ｃｍ触知  CML診断時の血小板 　 (　　　　　) 万/μL | | |

データセンターより

西暦　　　　年　　　月　　　日　登録を受け付けました。

登録番号　CML212 -

治療法の割り付けは後日JALSGデータセンターからお知らせします。

**CML212【治療開始時調査票】(インターネット入力)**

施設名

記入者氏名

記入日：西暦　 　年 月 　 日

登録番号 CML212 −

治療法　　1:ニロチニブ群　　 2:ダサチニブ群

治療開始日：西暦　　　　　年 月 日

**［患者背景］**

合併症の有無　（○あり、○なし）　既往歴の有無　（○あり、○なし、○不明）

EUTOS score：CML診断時の末梢血中好塩基球　　　　　％

**［診察所見］**

身長 ｃｍ 体重 　 ｋｇ PS ( 0, 1, 2)

**［治療開始前血液学的検査］**(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

Hb ｇ/ｄL　　　　血小板 万/μL

WBC /μL [芽球 ％, 前骨髄球 ％, 骨髄球 ％, 後骨髄球 ％,

好中球 ％（杆状核球 ％ , 分葉核球 ％）, 好酸球 ％, 好塩基球 ％

リンパ球 ％ 単球 ％]

**［治療開始前血液生化学検査］**(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

AST(GOT) IＵ/L, ALT(GPT) IＵ/L, T.Bil ｍｇ/ｄL, D.Bil ｍｇ/ｄL,  
Cr ｍｇ/ｄL, Alb　　　　g/dL, BS ｍｇ/ｄL,

AMY ｍｇ/ｄL, Lipase ｍｇ/ｄL, Na mEq/L, Cl mEq/L

K mEq/l, Ca ｍｇ/ｄL (Alb補正後の値), Mg　 ｍｇ/ｄL, P ｍｇ/ｄL

**［治療開始前心電図検査］**(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

１．異常なし、２．異常あり( )

**［治療開始前胸部レントゲン検査］**(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

１．異常なし、２．異常あり( )

心拡大（異常）が観察された場合は、下記の検査結果もご記入ください。

［心エコー検査］(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

検査結果（　　　 　　　　）

**[治療開始前骨髄染色体検査結果]** (検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

染色体検査（1施行、2未施行、3 施行したが解析不能）

染色体　　　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

**[治療開始前分子遺伝学的効果]** (検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

主治医コメント欄

**CML212【臨床経過調査票】(インターネット入力)**

施設名

記入者氏名　　　　　　　　　　　　 記入日：西暦　 　年 月 　 日

登録番号 CML212 −

治療法　　1:ニロチニブ群　　 2:ダサチニブ群

治療開始日：西暦　　　　　年 月 日

**［診察所見］（治療開始後3、6、12ヶ月時点）**

体重 　 ｋｇ PS ( 0, 1, 2, 3, 4)

**［血中薬剤トラフ濃度］（治療開始後3、6、12ヶ月時点）**

血中トラフ濃度：　　　　　　ng/mL　　採血日：西暦　　　　　年 月 日

採血前日投与量 　　　　mg × 　　回/day

前日服用時刻：AM ・ PM　　　　時　　　　　分

当日採血時刻：AM ・ PM　　　　時　　　　　分

血中濃度測定日～測定1週間前における併用薬剤：

（併用薬剤名：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　 　 　　　　　　）

主治医コメント欄（採血条件等で特記事項があればご記入ください。）

**[治療] 　（0～36ヶ月）**

**投与量**（投与量の変更がある場合は、投与量ごとに記載下さい）

西暦　　　　年　　月　　日～西暦　　　　年　　月　　日

投与量　（　　　　）mg/day

西暦　　　　年　　月　　日～西暦　　　　年　　月　　日

投与量　（　　　　）mg/day

西暦　　　　年　　月　　日～西暦　　　　年　　月　　日

投与量　（　　　　）mg/day

西暦　　　　年　　月　　日～西暦　　　　年　　月　　日

投与量　（　　　　）mg/day

主治医コメント欄（投与量について特記事項があればご記入ください。）

**［治療開始後血液学的検査］  
（治療開始後1、3、6、9、12、18、24、30、36ヶ月時点）**

検査年月日：西暦　　　　　　年　　　月　　　日

Hb ｇ/ｄL　　　　血小板 万/μL

WBC /μL [芽球 ％, 前骨髄球 ％, 骨髄球 ％, 後骨髄球 ％,

好中球 ％（杆状核球 ％ ,分葉核球 ％）, 好酸球 ％, 好塩基球 ％

リンパ球 ％ 単球 ％]

**［治療開始後血液生化学検査］  
（治療開始後1、3、6、9、12、18、24、30、36ヶ月時点）**

検査年月日：西暦　　　　　　年　　　月　　　日

AST(GOT) IＵ/L, ALT(GPT) IＵ/L, T.Bil ｍｇ/ｄL, D.Bil ｍｇ/ｄL,  
Cr ｍｇ/ｄL, Alb　　　　g/dL, BS ｍｇ/ｄL,

AMY ｍｇ/ｄL, Lipase ｍｇ/ｄL, Na mEq/L, Cl mEq/L

K mEq/l, Ca ｍｇ/ｄL (Alb補正後の値), Mg　 ｍｇ/ｄL, P ｍｇ/ｄL

**［治療開始後心電図検査］（治療開始後1、2週間、1ヶ月時点）**

検査年月日：西暦　　　　　　年　　　月　　　日

１．異常なし、２．異常あり（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

**［治療開始後胸部レントゲン検査］  
（ダサチニブ群のみ治療開始後1、2週間、1ヶ月時点）**

検査年月日：西暦　　　　　　年　　　月　　　日

１．異常なし、２．異常あり（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

心拡大（異常）が観察された場合は、下記の検査結果もご記入ください。

［心エコー検査］(検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

検査結果（　　　　　　　　　　　　　　　　　 　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

**[治療開始後骨髄染色体検査結果]** (検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

**（治療開始後3、6、12、18、24、36ヶ月時点（CCyR後は不要））**

染色体検査（1施行、2未施行、3 施行したが解析不能）

染色体　　　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

**[治療開始後末梢血（好中球）FISH検査結果]**

(検査年月日：西暦　　　年　　　月　　　日)

**（治療開始後(3)、9、15、21、30ヶ月時点（CCyR後は不要））**

FISH検査（1施行、2未施行、3 施行したが解析不能）

BCR-ABL陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

**[治療開始後分子遺伝学的効果]** (検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

**（治療開始後3、6、9、12、15、18、24、30、36ヶ月時点）**

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

**[CMR用分子遺伝学的解析]** (検査年月日：西暦　　　　　年　　　月　　　日)

**（治療開始後 6、9、12、15、18、24、30、36ヶ月時点：MMR達成例について実施）**

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

**[*BCR-ABL*遺伝子変異解析結果] （**必須項目でない）

変異の有無　（○あり、○なし）

検査年月日：西暦　　　　　　年　　　　月　　　日

変異箇所

**[治療効果]**

**1血液学的効果**

判定（ ○CHR到達, ○CHR到達せず,　 ○データ不足のため判定不能 ）

CHR到達日：（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

　　到達時データ

　　　白血球数 (　　　　　　/μL)

　　　白血球分類（未熟顆粒球　　　　　％、好塩基球 　　　　　％）

　　　血小板数 ( 万/μL)

　　　脾腫（触診）　(○あり、○なし)

　　　CMLに関連した臨床症状の消失　　　(○消失した、○消失していない)

**2-1細胞遺伝学的効果**

判定（ ○MCyR到達, ○MCyR到達せず,　 ○データ不足のため判定不能 ）

　　MCyR到達日：（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

　　　到達時骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

到達時末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　  
分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

**2-2細胞遺伝学的効果**

　判定（ ○CCyR到達, ○CCyR到達せず,　 ○データ不足のため判定不能 ）

　CCyR到達日：（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

　　　到達時骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

到達時末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　  
分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

**3-1分子遺伝学的効果（MMR）**

　判定（ ○MMR到達, ○MMR到達せず,　 ○データ不足のため判定不能 ）

　　MMR到達日：（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

到達時RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

**3-2分子遺伝学的効果（CMR）**

　判定（ ○CMR到達, ○CMR到達せず,　 ○データ不足のため判定不能 ）

　　CMR到達日：（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

到達時RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

**4-1治療開始後3ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-2治療開始後6ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-3治療開始後9ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-4治療開始後12ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-5治療開始後15ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-6治療開始後18ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-7治療開始後21ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-8治療開始後24ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-9治療開始後30ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

末梢血（好中球）FISH　（○末梢血、○好中球）　分析細胞数　　　　 Ph陽性率　　　　％

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**4-10治療開始後36ヶ月時点でのMCyR/CCyR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

骨髄染色体　Ph陽性数／分析細胞数（　　　/　　　）

付加的染色体異常　　（○あり、○なし）　核型

（ ○MCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○MCyR到達せず,　   
○CCyR到達維持, ○MCyR到達するが失う,　　○データ不足のため判定不能 ）

**5-1治療開始後3ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-2治療開始後6ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-3治療開始後12ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-4治療開始後18ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-5治療開始後24ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-6治療開始後30ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**5-7治療開始後36ヶ月時点でのMMR/CMR到達の有無**　（○あり、○なし）

検査日（西暦　　　　　年　　　月　　　日）

RQ-PCR（国際標準法）　　 　　*BCR-ABL*/*ABL* (%)

（ ○MMR到達維持, ○MMR到達するが失う,　 ○MMR到達せず,　 ○CMR到達維持, ○CMR到達するが失う, ○データ不足のため判定不能 ）

**[イベントの有無]**

**1病勢の進行** （○あり、○なし）

□　Loss of CHR　（進行を判断した検査日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

□　Loss of PCyR（進行を判断した検査日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

□　Loss of CCyR（進行を判断した検査日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

□　CHRを達成していない患者の白血球数増加  
（進行を判断した検査日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

□　AP/BPへの進行（進行を判断した検査日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

**2割り付け薬剤の中止** （○あり、○なし）

（試験治療を中止した日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

□　研究開始後に不適格例であることが判明した場合

□　割り付け薬剤に不耐容を示す場合

　　血液毒性による休薬が3回となった症例およびニロチニブ、ダサチニブ  
不耐容の定義をみたす症例

□　ELN2009の判定基準でFailureと判定された場合

□　APまたはBPへの進行

□　割り付けられたTKIに抵抗性と考えられる点突然変異が出現した場合

　　ニロチニブ抵抗性の変異：T315I, Y253H, E255K/V, F359V

　　ダサチニブ抵抗性の変異：T315I, V299L, F317L

□　患者の同意の撤回

□　担当医が試験治療の継続が不適当と判断した場合

□　その他　（　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　）

**3有害事象による試験治療の中止**（○あり、○なし）

（試験中止判断日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

**4あらゆる原因による死亡**（○あり、○なし）

（死亡日：西暦 　　　　年　　 月　　 日）

CMLとの関連性（○あり, ○なし）

　　　　　　死因　：

**[最終予後]　（治療開始後36ヶ月または試験治療終了時点）**

治療効果の判定：(判定日：西暦 　　　　年　　 月　　 日)

血液学的(　○CHR,　 ○CHRでない,　 ○不明)

細胞遺伝学的(　○complete,　 ○partial,　 ○minor,　 ○minimal,　 ○no,　 ○不明)

分子遺伝学的（　○CMR,　 ○MMR,　　○CMR/MMRでない,　　○不明）

**[有害事象]　(grade3以上発症した場合記載)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 有害事象 | grade3以上発症日（西暦年月日） | 最高grade | 転帰日　　　　　（西暦年月日） | 回復 |
|
| 皮疹 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 浮腫 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 下痢 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 悪心 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 筋肉痛 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 頭痛 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 胸水 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| QTc延長 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 間質性肺疾患 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 消化管出血 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 中枢神経出血 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| その他出血（　　　） |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 高血糖 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| アミラーゼ |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| リパーゼ |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| ビリルビン |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| ALP |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| GOT |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| GPT |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| クレアチニン |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 白血球 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 好中球 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| リンパ球 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| ヘモグロビン |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| 血小板 |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| その他（　　　　　　　） |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| その他（　　　　　　　） |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |
| その他（　　　　　　　） |  | grade（3、4、5） |  | 有・無 |

主治医コメント