

難治性急性リンパ性白血病に対する新たな
標準的治療法を確立する臨床研究への参加のお願い
『 初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ
性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同
種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験 』

JALSG Ph+ALL213

2013/04/30	v1.0
2013/07/22	v2.0
2013/09/04	v2.1
2015/04/17	v2.2
2016/12/20	v2.3
2018/10/18	v2.4

日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）

Ph+ALL213 小委員会

臨床研究の説明と参加のお願い

はじめに

この文書は、私たちが日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の参加施設の一つとして実施している、あなたの病気に対する新しい治療法について説明するものです。

説明は長く専門的なことも含まれますが、あなたの病気とそれに対する標準的な治療法を知ることにもなるので、よくお読みいただいてこの新しい治療法があなたの受けられる治療として適切かどうかを御検討下さい。わかりにくい内容や不安な点がある場合、またさらに詳しい説明を希望される場合には、主治医へ遠慮なくお申し下さい。

あなたの病状と治療について

あなたの病名と病状について

あなたの病気はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病です。フィラデルフィア染色体（Philadelphia chromosome）を Ph、急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia）を ALL と略して、これからは「Ph+ALL」と記させていただきます。

ALL は白血球の一種であるリンパ球が癌化するものです。Ph+ALL は ALL のなかでも Ph 染色体によって引き起こされる非常にまれで特殊なタイプです。ヒトは 22 対の常染色体と 1 対の性染色体を持っていますが、Ph 染色体は 9 番と 22 番の染色体の一部どうしが突然変異で入れ替わってできる異常染色体（図 1）です。Ph 染色体には本来別々の遺伝子にある BCR 遺伝子と ABL 遺伝子が近接して存在するために、BCR-ABL メッセンジャーRNA（BCR-ABL 転写物）が恒常的に転写され、その結果として産生される BCR-ABL 蛋白質の ABL 活性が常に働くことで病気が引き起こされます。

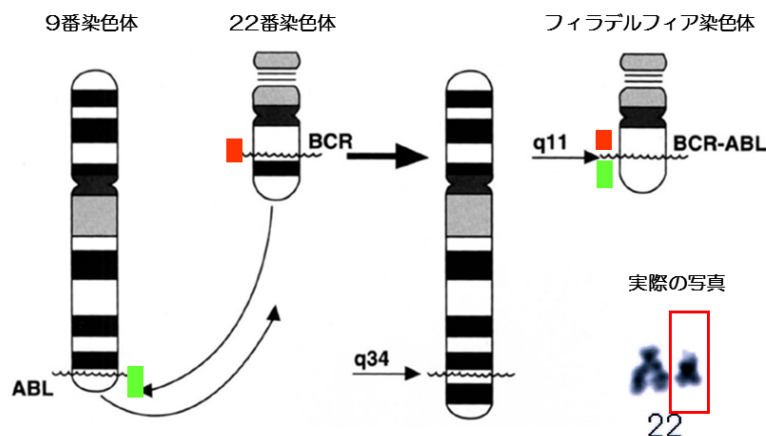


図 1. 9 番染色体と 22 番染色体の間の遺伝子転座でフィラデルフィア染色体が作られる。

診断を確定するには古典的染色体検査で Ph 染色体の存在を示すか、キメラ遺伝子スクリーニングと呼ばれる遺伝子増幅検査で BCR-ABL 転写物の存在を証明します。前者は結果が出るのに数週間を要するために、1 週間以内に結果が出るキメラ遺伝子スクリーニングを用

いて最初に診断されます。あなたは ALL と診断され、キメラ遺伝子スクリーニングで BCR-ABL 転写物の存在が証明されています。

あなたの病気に対する標準的な治療について

Ph+ALL は従来の治療で治すのは困難で、診断から残された余命（予後）も短い病気でした。通常の化学療法のみでは数年以内に 9 割近い患者さんが亡くなってしまいました。たとえ通常の検査で病気がいったん消えた（完全寛解）ようにみえても短期間に再発するために、骨髄移植を受ける機会を得る人は 4 人に 1 人程度しかありませんでした。また、移植を受ける機会に恵まれても、移植の副作用による死亡（移植関連死）と移植後の再発のために移植された患者さんの 4 割程度しか 5 年後に生存できませんでした。

ところが、2000 年代に入って BCR-ABL 蛋白の機能を特異的に抑えるチロシンキナーゼ阻害薬として最初の商品であるイマチニブ（商品名グリベック）が使用できるようになり、化学療法と組み合わせることで多くの患者さんが腫瘍細胞を極力減らした状態で移植を受けられるようになり、5 割ほどの患者さんが長期に生存できるようになりました。

JALSG が 2002 年に開始したイマチニブを導入した Ph+ALL202 試験では登録した 100 名の患者さんのうち 96 名が完全寛解に到達することに成功し、海外からも注目されました。また、55 歳以下の患者さんの 7 割、56 歳から 65 歳未満の患者さんの 3 割弱が移植療法を受けることができました。移植を受けた患者さんの 6 割 5 分、移植を受けなかった患者さんを含めた全体では 4 割 5 分が 3 年以上の生存を保つことができます。欧米からも同様の報告があり、Ph+ALL に対してはイマチニブ併用化学療法を用いて完全寛解に到達させ、ドナーがみえる患者さんは速やかに移植療法を行うことが、現在の世界的な標準療法となっています。

JALSG が行う臨床試験

成人白血病に対する治療法の進歩には目覚ましいものがありますが、急性白血病の長期生存率はなお 5 割程度であり、まだまだ治療法の改良が必要です。JALSG は、白血病に対するより良い治療を開発し治癒率を向上させることを目指して、1987 年に設立された多数の病院による白血病治療研究グループです。国内で 170 を超える病院が参加しており、多くの血液専門医が臨床試験を通して共同で治療法の改良に努めています。

JALSG は、Ph+ALL に対して初めてイマチニブを導入した Ph+ALL202 試験を実施し、これを改良し実施した Ph+ALL208 試験の結果を現在解析中です。Ph+ALL208 試験終了後にイマチニブより BCR-ABL 阻害作用の優れたダサチニブ（商品名スプリセル）が予後不良の Ph+ALL に対して新たに使用できるようになりました。そこで、従来のイマチニブをダサチニブに替え、また、化学療法のより安全性の高い併用方法を工夫した Ph+ALL213 試験を計画しました。この試験のプロトコールは 12 名のプロトコール委員が議論して作成し、JALSG プロトコール審査委員会、検体保存委員会、データセンター、および運営委員会の承認を得て 1 年以上をかけて完成させたものです。

この試験は、厚生労働省から新しい医薬品として承認を得るために製薬会社を中心となって実施される治験とは異なり、医師が主体となって保険診療の範囲で実施されます。

この臨床試験の詳しい説明

以下に試験の具体的な説明をしますので、内容をできるだけ理解していただきたいと思います。

試験の目的

この臨床試験は、成人 Ph+ALL に対して化学療法の併用薬としてダサチニブを導入した場合の有効性と安全性を評価し、また、それに続く同種造血幹細胞移植への影響を評価することを目的とします。試験の主要な評価項目は、全体の有効性であり、3 年無イベント生存率で示されます。本試験最終登録者が登録された日から 3 年経過した時点以降で解析し、再発あるいは理由を問わない死亡がない割合がどのくらいあるかで評価します。安全性は国際的に共通の毒性スケールで判定したうえで、毒性のスケール毎の発生頻度で評価します。

試験の意義

難治性の Ph+ALL に対する化学療法とそれに続く同種造血幹細胞移植に、イマチニブより効果の高い新たなダサチニブを使用した場合に、全体としてより優れた効果を得ることができ、かつ、安全性も保たれるであろうということを科学的に検証できます。また、予想される副作用が有意に増加しないかも検証することができます。

対象となる患者さん

新たに ALL と診断され、キメラ遺伝子スクリーニングにて BCR-ABL 陽性が証明されることで Ph+ALL と診断された 15 歳から 64 歳までの患者さんが対象となります。また臨床試験を安全に実施するためにあらかじめ定められた基準に合うことが必要です。さらに大事なことは、臨床試験の意義を理解して自発的に試験に参加する同意を規定の方法でご本人からいただけることが必要です。未成年の患者さんの場合は、ご両親の同意も必要となります。

試験の治療方法

JALSG B-ALL213 試験へ参加登録されて実施したキメラ遺伝子スクリーニングにて BCR-ABL 融合遺伝子が陽性であることが証明されました。主治医が本臨床試験の説明を本試験への参加の自発的同意がいただければ、すでに始まっているプレドニゾン先行投与の開始の 8 日目から以下の治療が開始されます。ただし、後で説明させていただくダサチニブにあり得る副作用を助長しないために、出血傾向を有する患者さんや血小板機能抑制剤を服用することが必須な患者さんは、参加することができません。各施設の判断で治療が最善の治療が行われます。

治療の概要

試験のながれを図 2 に示します。先行プレドニゾン療法に引き続いてステロイド併用ダサチニブ療法を約 4 週間実施します。この 4 週間の治療でほとんどの患者さんが通常の検査では白血病細胞が証明できない完全寛解状態になると予想しています。そのあとで従来のイマチニブ併用多剤化学療法におけるイマチニブをダサチニブに置き換えた強化地固め療法を 4 週間ほどかけて実施します。この治療では精密な遺伝子増幅検査でも白血病細胞が証明できない状態を目標としますが、7 割程度の患者さんがこの目標を達成できると推定していま

す。寛解導入療法と強化地固め療法を行っている間に造血幹細胞の提供者（ドナー）を探します。強化地固め療法後は2種類（C1 と C2）の地固め療法を最大4セット繰り返します。

ドナーが見出された患者さんは原則として最初の C1 地固め療法以降にドナーを提供者とした同種造血幹細胞移植を施行します。幹細胞移植の方法は各病院の方法に従います。移植療法前の精密な遺伝子増幅検査で残存する白血病細胞（微小残存白血病；MRD）が陰性の患者さんは再発のリスクが高くないとされるので、移植後 MRD が出現するまで無治療で経過観察を行います。移植前に遺伝子増幅検査で白血病細胞が陽性の患者さんは、そうでない患者さんと比較して再発のリスクが高いために移植後 30 日目に遺伝子増幅検査を実施したのちに、治療開始の条件を満たせばダサチニブの移植後治療を開始します。

適当なドナーがみいだせない場合、体調が移植に耐え得ないと判断される場合、あるいはご本人が移植を希望されない場合などには、C1 と C2 を 1 セットとして 4 セットの地固め療法を実施します。地固め療法を終えると 4 週間の維持療法を 1 コースとして 1 2 コース実施して試験治療を終了します。

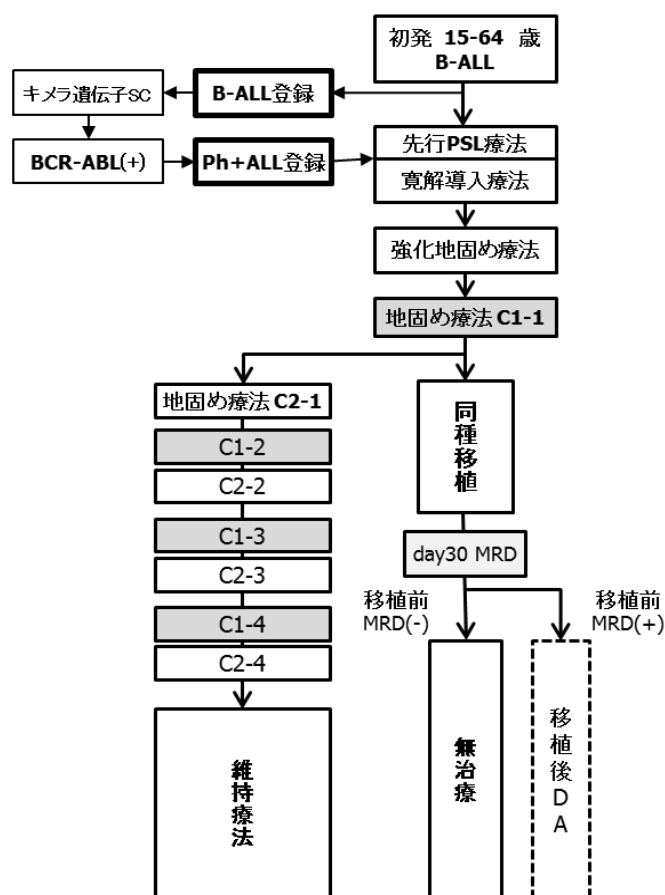


図 2. 試験のながれ

ダサチニブについて

この試験ではこれまでのイマチニブに替えて新しいダサチニブを使用します。少し難しい話となるかもしれませんが、まずこの薬剤の説明をさせていただきます。

この病気は BCR-ABL 蛋白が病気を起こすと説明させていただきました（“あなたの病名と病状について”）。BCR-ABL 蛋白は図 3 に示すように特異的に結合する相手（図の基質）に ATP と呼ばれるエネルギー物質から P（リン酸）をひとつ引き渡して相手を活性化する

機能があります。イマチニブやダサチニブはともにチロシンキナーゼ阻害薬（TKI；Tyrosin Kinase Inhibitor）に属して、この ATP を取り込む場所をふさぐことで P の受渡しをブロックして基質の活性化を阻害します。

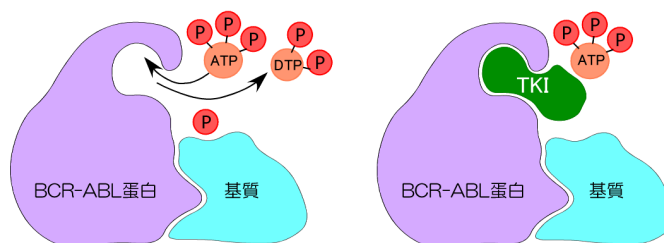


図 3. BCR-ABL 蛋白の働き

ダサチニブはイマチニブより BCR-ABL 蛋白の抑制能力が実験細胞で 350 倍高く、イマチニブが効かなくなった白血病細胞についても効果が示されています。実際に少数の患者さんへの臨床試験でイマチニブが効かなくなった Ph+ALL 患者さんに対して有用性が確認され、多数の患者さんで実施する第Ⅲ相臨床試験でも優れた効果が確認されました。さらに欧米で実施された複数の臨床試験において、新しく診断され治療歴のない患者さんに対しても効果と安全性が確認されています。たとえば、フランスの LAL1205 試験では平均 53.6 歳の患者さん 55 名に 140 mg のダサチニブをステロイドの併用だけで全員が完全寛解に到達しました。欧州の EWALL-PH-01 試験では平均年齢 69.1 歳の高齢な患者さん 71 名に対して弱い化学療法との併用療法が実施され、90%の患者さんが完全寛解に到達したと報告されています。米国の MD アンダーソンがんセンターでは平均年齢 53 歳の患者さん 35 名に 100 mg のダサチニブに hyperCVAD と呼ばれる強力な多剤併用化学療法を併用した第Ⅱ相臨床試験を行い 94%の患者さんが完全寛解となり、2 年生存率が 64%であることが報告されました。これらの報告から、ダサチニブは新たに診断された Ph+ALL に対して、若年者から高齢者まで幅広い患者さんに対して、単剤あるいは低強度から高強度までの化学療法を組み合わせ投与が可能であり、イマチニブ併用療法以上の効果が期待されます。重篤な副作用として胸水、出血傾向などの特異なものが報告されており注意を要しますが、安全性は許容の範囲と考えられます。

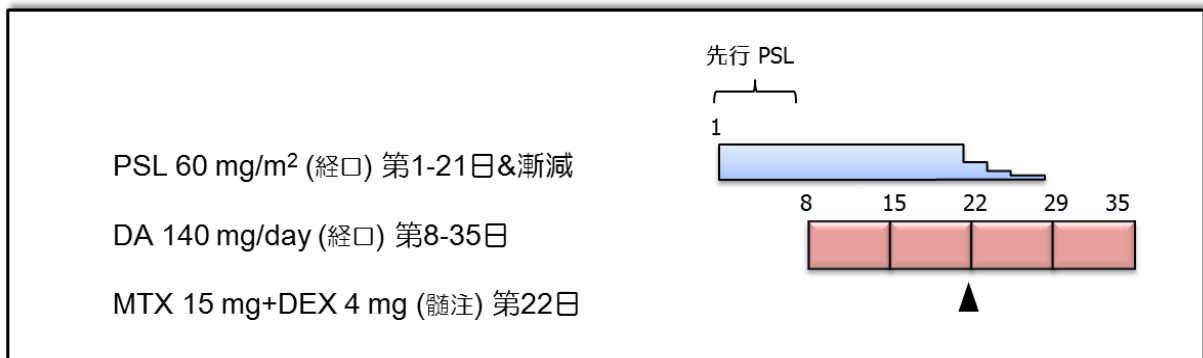
ダサチニブは日本では 2009 年に最初イマチニブが効かない慢性骨髄性白血病に保険適用が認められ、その後 2011 年に新たに診断された慢性骨髄性白血病にも保険適用が認められました。また、慢性骨髄性白血病から急性白血病化した場合や再発または難治性の Ph+ALL にも保険適用が認められ、すでに日本で広く使用されています。しかし、新しい患者さんにダサチニブを始めから使用することは、医学的には妥当と考えますが、日本の保険制度では厳密に言えば保険適用外と判断される可能性があります。そこで、個々の医師が自分の判断でダサチニブを使用するのではなく、JALSG が慎重な検討を重ねて本臨床試験を作成して、全国の血液専門医が共同で実施し効果と安全性を科学的に検証することにしました。その結果は学会、および論文として公開されます。

寛解導入療法

寛解導入療法では 7 日間の先行プレドニゾン療法に続いて 140 mg のダサチニブを 1

日1回朝食後に4週間服用していただきます。この治療ではこれまでの治療のように強力な化学療法を併用しないために比較的穏やかに白血病細胞を減らすことができます。

プレドニゾロン(内服開始から 22 日めに白血病細胞が中枢神経系に入り込まないために)



PSL:プレドニゾロン、DA:ダサチニブ、MTX:メソトレキセート、DEX:デキサメサゾン

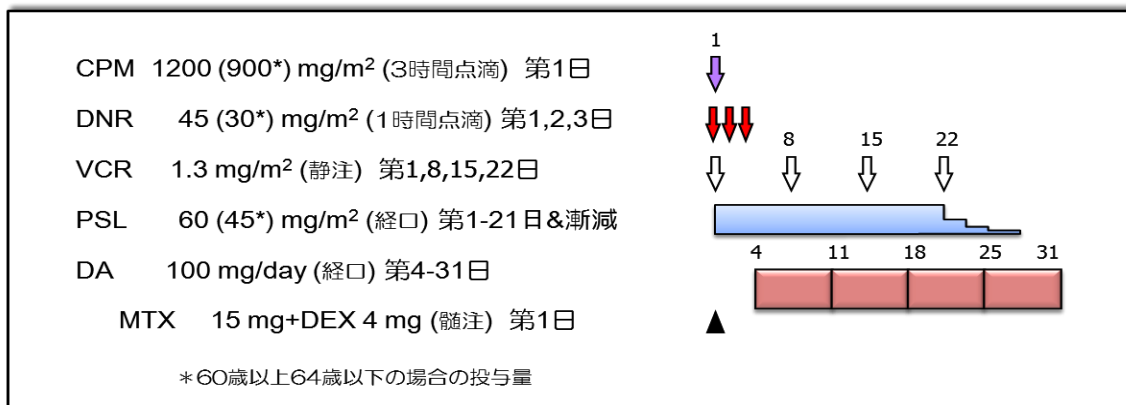
寛解導入療法の治療と検査スケジュールを以下に示します。■は内服薬、▼は点滴薬の投与、▲は段階的に減量して終了すること、▲は髄液内抗がん剤の投与を示します。●は通常の検査、★は JALSG の費用で実施する必須の検査、○は実施を推奨している検査を示します。

項目	週		1	2	3	4	5	6	7		
治療	PSL	day 1-21&tapering	■	■	■	▲					
	DA	day 8-35		8■	■	■	■35				
	IT	day 22				▲					
臨床症状			毎日	毎日	適宜						
血算・白血球分画		day 8(DA 投与前), day22	● 週3回								
生化学		day 1,3,5, day 8,10,12	●	●	週1回						
凝固・線溶検査		day 1,3,5 day 8,10,12	●	●	週1回						
尿検査			週2回								
胸部 XP・ECG			●								
骨髄検査		day 22±3, day 42±3				●22			●42		
RQ-PCR(JALSG)		day 42±3							★42		
RQ-PCR(各施設)						○22					
好中球 FISH		major 型必須	●								
血算・白血球分画:WBC、Hb、PLT、芽球(%、好中球(%、リンパ球(%) 治療開始前は day-3～day1 で実施。 血液生化学:総ビリルビン値、ALT(GPT)、LDH、Cr、(随時、空腹時)血糖値、CRP。TLS を把握するためには尿酸、血清 K、血清P、血清Caを含めて、PSL 開始、DA 開始の最初の週は 3 回測定する。 凝固・線溶:APTT、PT、Fibrinogen、FDP。DIC を把握するために PSL 開始、DA 開始の最初の週は 3 回測定する。 尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP:胸水の有無。 ECG:QTc など。 RQ-PCR: day42±3 は JALSG 研究費で実施(ポイント 01)、day22±3 は原則各施設で実施。											

強化地固め療法

強化地固め療法では寛解導入療法で到達した完全寛解状態をさらに強固なものとするために3種類（PSLを入れて4剤）の抗がん剤とともに100 mgのダサチニブを1日1回朝食後に4週間服用していただきます。この治療では精密な遺伝子増幅検査でも白血病細胞が検出できないほどの状態を目指します。約7割の患者さんがこの目標を達成できると予測しています。

強化地固め療法はあとで行う造血幹細胞移植を除けば最も強力な治療となります。この化学療法の組み合わせはJALSGの専門医が長年使用してきたものですが、JALSG Ph+ALL202試験とPh+ALL208試験では重篤な合併症を起こした患者さんが5%程度みえました。多数の白血病細胞が存在し、患者さんの体力も低下している最初の段階で強力な化学療法を施行し、さらにイマチニブを併用したためである可能性があります。この試験ではダサチニブの特性を生かして寛解導入療法で白血病細胞が通常の検査で証明できない完全寛解状態としたうえで強化地固め療法を実施する工夫をしました。この工夫で重篤な合併症を起こす患者さんを極力減らすことができると考えています。治療を開始する最初の日に脳などの中枢神経系白血病の予防目的で腰椎の脊髄腔内に抗癌剤の髄注が行われます。



CPM：シクロホスファミド、DNR：ダウノルビシン、VCR：ビンクリスチン

強化地固め療法の治療と検査スケジュールを以下に示します。

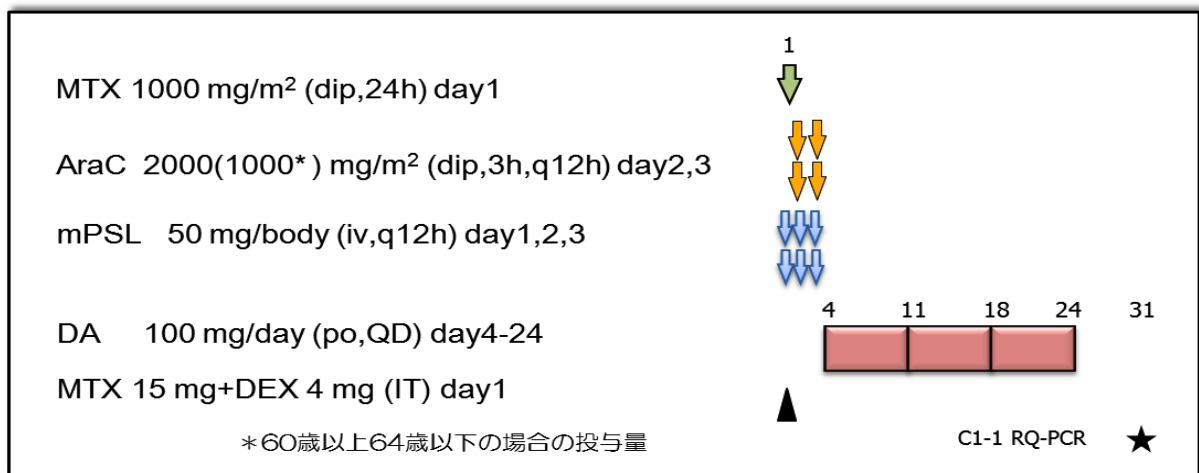
項目	週		1	2	3	4	5	6	7
治療	CPM	day 1	▼						
	DNR	day 1,2,3	▼▼▼						
	VCR	day 1,8,15,22	▼	▼	▼	▼			
	PSL	day 1-21&tapering	■	■	■	▲			
	DA	day 4-31	■	■	■	■	■		
	IT	day 1	▲						
臨床症状			●	適宜					
血算・白血球分画			●	週3回					
生化学			●	週1回					
凝固・線溶検査		day 1	●						
尿検査			週2回						
胸部XP・ECG			●						
骨髄検査		day 38±3						●38	
RQ-PCR(JALSG)		day 38±3						★38	
血算・白血球分画: WBC、Hb、PLT、芽球(%), 好中球(%), リンパ球(%). 治療開始前は day-3~day1 で実施。 血液生化学: 総ビリルビン値、ALT(GPT), 空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。 凝固・線溶: APTT、PT、Fibrinogen、FDP。 尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP: 胸水の有無。 ECG: QTc など。 RQ-PCR: day38±3 は JALSG 研究費で実施(ポイント 02)。									

地固め療法C1

強化地固め療法までは特に重要な初期治療ですが、これを経ると比較的強度の弱い2種類の地固め療法(C1 と C2) を繰り返します。地固め療法を繰り返すことで体内に残存する白血病細胞をできるだけ減らします。全体の6-7割の患者さんが移植を受けると予測しますが、この患者さん方は移植の準備ができるまで、移植を受けない患者さん方は 4 回まで C1/C2 を繰り返します。

地固め療法C1 では大量のメソトレキセートとシタラピンを投与したのちに100 mgのダサチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。大量に投与したメソトレキセートが適切に尿中に排泄されるように前日から数日間水分負荷を行います。このために尿量が増え、また尿量を測定したりするために十分な睡眠がとれなかったりする可能性があります。重要な治療であることをご理解ください。また、メソトレキセート投与終了から12時間後よりロイコボリン(血液中のメソトレキセートを中和する薬剤)を6時間毎に8回静注投与します。メソトレキセートが十分体から除去できるか24時間毎に少なくとも3回は血液中の濃度を測るために採血が行われます。第1日目から3日間1日2回メチルプレドニゾロンを点滴投与します。治療を開始する最初の日に髄注が行われます。ダサチニブの内服が終了してから1週間の休薬を置き、あらかじめ定めた開始基準を満たせば次の地固め療法C2を開始します。

この治療の主な目的は、通常の抗がん剤では到達しにくい中枢神経系(脳・脊髄)へ大量の抗がん剤を投与することで、中枢神経系への白血病細胞の浸潤を抑えることにあります。ダサチニブは従来のイマチニブより脳脊髄液の移行が比較的良いとされ実際の効果も報告さ



AraC：シタラビン、mPSL：メチルプレドニゾロン

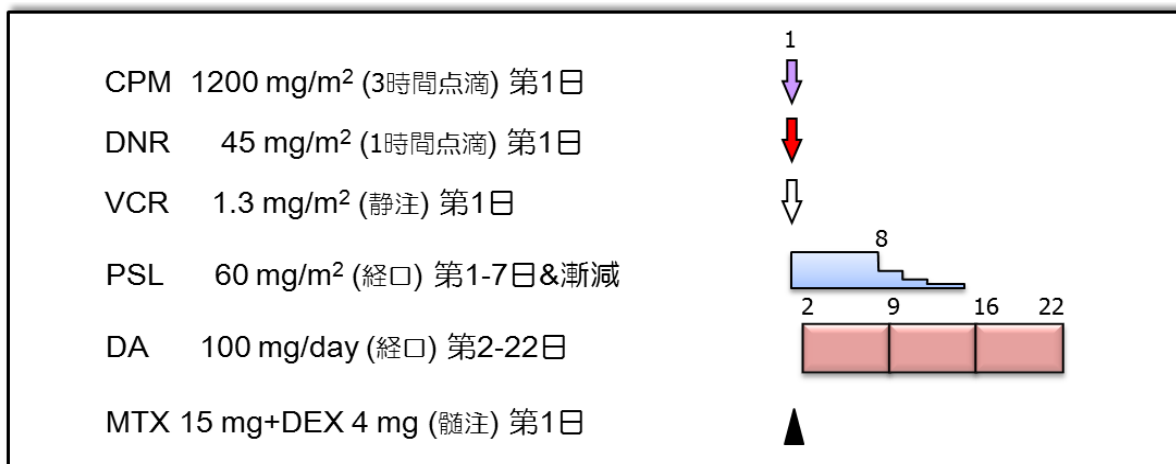
地固め療法 C1 の治療と検査スケジュールを以下に示します。

項目	週		1	2	3	4	5	6
治療	MTX	day 1	▼					
	AraC	day 2,3 (q 12h)	▼▼ ▼▼					
	mPSL	day 1,2,3 (q 12h)	▼▼▼▼ ▼▼▼▼					
	DA	day 4-24	4■	■	■	■24		
	IT	day 1	▲					
臨床症状			●	適宜				
血算・白血球分画		day8 (DA 投与前), day22	●	週 3 回				
生化学			●	週 1 回				
尿検査			●	週 1 回				
胸部XP・ECG			●					
骨髄検査		day 32±3					●32	
RQ-PCR (JALSG)		day 32±3					★32	
<p>血算・白血球分画：WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%), リンパ球(%). 治療開始前は day-3～day1 で実施。</p> <p>血液生化学：総ビリルビン値 ALT(GPT), LDH、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。</p> <p>MTX 血中濃度：day1MTX開始から 24 時間後、48 時間後、72 時間後に実施。</p> <p>尿検査：尿蛋白定性、尿糖定性。</p> <p>胸部 XP：胸水の有無。</p> <p>ECG：QTc など。</p> <p>RQ-PCR: C1-1 の day32±3 は JALSG 研究費で実施(ポイント 03)。C1-2、C1-3、C1-4 の day32±3 は原則各施設で実施。</p>								

地固め療法C2

地固め療法 C2 は強化地固め療法と薬剤の選択が同じです。しかし、抗がん剤の投与回数を減らしダサチニブの投与量と投与期間も短くして負担を減らした治療となっています。最初の日にシクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチンを点滴投与し、翌日から 100 mg のダサチニブを 1 日 1 回朝食後に 3 週間服用していただきます。プレドニソロンを 7 日間投与して 1 週間で漸減します。なお、治療を開始する最初の日に髄注が行われます。

この治療の目的は強化地固め療法で有効であった薬剤を再投与して残存する白血病細胞を減らすことにあります。ダサチニブの内服が終了してから 1 週間の休薬を置き、あらかじめ定めた開始基準を満たせば次の地固め療法 2 セットめの C1 を開始します。



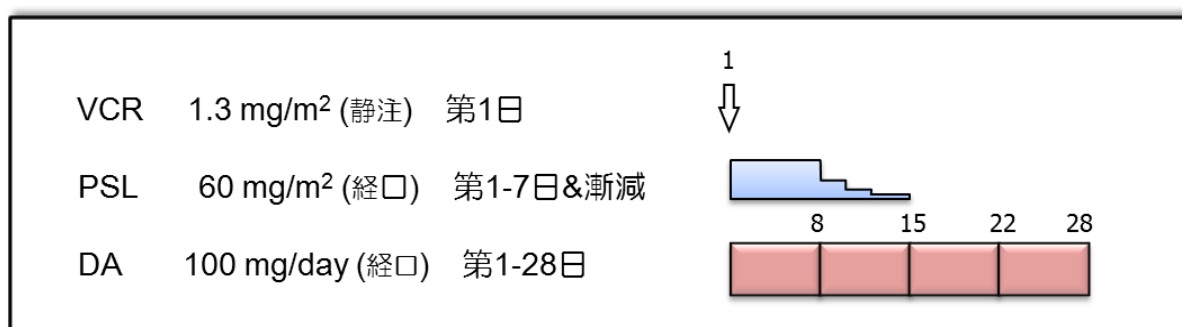
地固め療法 C2 の治療と検査スケジュールを以下に示します。

項目	週		1	2	3	4	5	
治療	CPM	day 1	▼					
	DNR	day 1	▼					
	VCR	day 1	▼					
	PSL	day 1-7&tapering	■	▲				
	DA	day 2-22	2■	■	■	■22		
	IT	day 1	▲					
臨床症状			●	適宜				
血算・白血球分画			●	週 3 回				
生化学			●	週 1 回				
尿検査				週 1 回				
胸部XP・ECG			●					
骨髄検査		day 29±3					●30	
RQ-PCR (JALSG)		day 29±3 (C2-1,C2-4)					★30	
RQ-PCR(各施設)		day 29±3					●30	
血算・白血球分画:WBC、Hb、PLT、芽球(%)、好中球(%)、リンパ球(%)。治療開始前は day-3～day1 で実施。 血液生化学: 総ビリルビン値、ALT (GPT)、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。 尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP: 胸水の有無。 ECG: QTc など。 RQ-PCR: 非移植群のみ C2-1 の day30±3 (ポイント 08)、およびC2-4 の day30±3(ポイント 09)に JALSG 研究費で実施。その他の C2 の day30±3は原則各施設で実施する。								

維持療法

地固め療法 C1 と地固め療法 C2 を4セット終了すると維持療法を開始します。最初の日
にピンクリスチンを静注投与しプレドニゾロンを1週間内服していただきます。ダサチニブ
は 100 mg を1日1回4週間服用していただきます。その後は1週間の休薬をおいて同じ治
療を合計 12 サイクル繰り返して治療を終了します。維持療法は外来で実施します。

12 サイクルの維持療法を終了後に治療を継続する場合がありますが、詳細は少し後の項
（“予定治療後の治療”）に書かれています。



維持療法の治療と検査スケジュールを以下に示します。12 コースのうちの3 回(4、8、12 コース) で開始前に骨髄検査を行います

			1、5、9 コース					2,6,10 コース					3,7,11 コース					4,8,12 コース					
項目	週		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
治療	VCR	day 1	▼					▼					▼					▼					
	PSL	day 1-7	■	▲				■	▲				■	▲				■	▲				
	DA	day 1-28	■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■		
臨床症状																							
血算・像			●					●					●					●					
胸部XP			●										●										
ECG:QTc			●										●										
骨髄検査																		●					
RQ-PCR(JALSG)		第 12 コース																★					
RQ-PCR(各施設)		第4, 8コース																●					
血算・白血球分画:WBC、 <u>Hb</u> 、PLT、芽球(%), 好中球(%), リンパ球(%). 治療開始前は day-3~day1 で実施。																							
血液生化学: 総ビリルビン値、ALT(GPT)、空腹時(または随時)血糖、Cr、CRP。																							
尿検査: 尿蛋白定性、尿糖定性。 胸部 XP:胸水の有無。 ECG: <u>QTc</u> など。																							
骨髄検査: 第 4,8,12 コースの開始前(day-3~day1)に実施。																							
RQ-PCR: 第 12 コースの開始前(day-3~day1)にJALSG研究費で実施(ポイント 10)。第4, 8コースでは原則各施設で実施する。																							

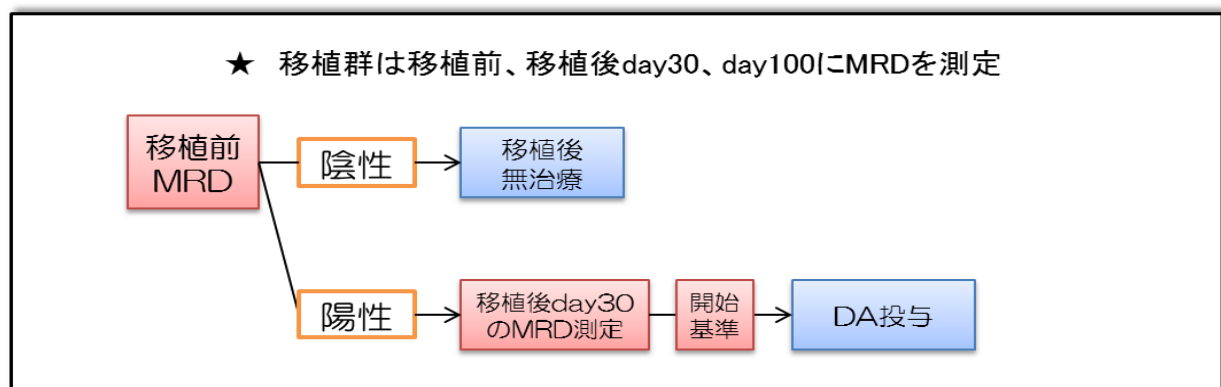
造血幹細胞移植

これまで Ph+ALL の治療では、化学療法にイマチニブを併用しただけでは治癒を望むことは難しく、造血幹細胞移植が重要な役割を果たしています。本試験ではイマチニブをダサチニブに替えて効果をあげられると考えていますが、まだ造血幹細胞移植をやめてもよいというには証拠となるデータがありません。この試験では従来標準的とされてきた同胞間、非血縁者間移植だけでなく、ここ数年成績の向上が認められる臍帯血移植も許容されます。また、通常の骨髄移植が合併症のためや高い年齢のために実施できない場合は移植前処置を弱めた骨髄非破壊的移植を行うことも許容します。実際の移植法については各病院の判断に任せられます。主治医と十分に協議をして移植方法を決定してください。

移植後治療

移植後のダサチニブの投与については、どんな状態の時に、どのような方法で投与すべきか確立していません。しかし、臨床試験外の臨床現場では、多くの医師は精密な遺伝子増幅検査で BCR-ABL 融合遺伝子が検出されると血液学的再発を防ぐためにイマチニブあるいはダサチニブの投与を考えます。

この試験では次に説明するように複数の臨床試験と少数のダサチニブ投与経験の報告から適当と考えられる投与法を提示します実施します。これまでの報告では移植前の遺伝子増幅検査で MRD が残っていることが証明される患者さんは移植後も再発する可能性が高いと考えられています。イマチニブを移植後に投与した報告では再燃率が減り、生存率が伸びることを示す報告があります。BCR-ABL 抑制効果が高いダサチニブを使用した場合にはより高い抗腫瘍効果が期待されるものの、移植後という特殊な状態でどの程度の効果が実際に得られるのか、またさまざまな合併症が起こり得る移植後の状態でダサチニブを継続的に服用していただくのに適当な投与量が何 mg なのか十分な報告がありません。断片的な経験では 1 日 50 mg 前後が妥当であり、多くても 100 mg と推定されるために、ダサチニブの服用をしていただく場合には 1 日 50 mg で開始し副作用の有無で増減して、あなたに適した投与量を決めていきます。内服が可能であれば 4 週間投与を 10 回繰り返します。問題となり得る副作用は気持ちが悪くなったり嘔吐したりする消化器症状、胸水貯留、出血傾向、および移植後の合併症である GVHD (移植した造血細胞が患者さんを拒否する病態) の悪化などです。



予定治療後の治療

予定された治療が終了した時点で MRD がなお陽性の場合には治療を継続していただくことになります。腫瘍細胞が少数でも残存する状態で治療を終了することは早晚増悪を来す可能性が高いためです。ただし、その場合でも MRD の増加が確実になってくれば各病院の判断で治療法の変更が行われます。

試験中実施される検査

本試験で実施される通常の検査の種類とスケジュールは治療法の部分に表で示しました。ここでは非常に重要ですが、一般の患者さんには理解が難しい特殊な遺伝子増幅検査の説明をさせていただきます。

遺伝子増幅検査

(1) キメラ遺伝子スクリーニング検査について

白血病の一部はすでに原因となる遺伝子の異常が分かっています。キメラ遺伝子スクリーニング検査は、これらの異常遺伝子によって産生される特異的なキメラ mRNA が存在するかどうかを調べるものです。あなたはこの検査でフィラデルフィア染色体がつくる BCR-ABL キメラ mRNA が陽性となりました。

(2) BCR-ABL キメラ mRNA リアルタイム定量 PCR (RQ-PCR)

体の中にある白血病細胞の数は、これまで採取された血液または骨髄液のなかの白血病細胞を顕微鏡で医師または技師が数えていました。この方法では数百個の白血球のうちのひとつ程度の白血病細胞までしかとらえることができませんでした。Ph+ALL では原因となる異常遺伝子が分かっているために、異常遺伝子からできる BCR-ABL キメラ mRNA を遺伝子増幅法で定量的に測定することができます。この方法で理論的には 10 万個に 1 個程度の白血病細胞までとらえることができます。この試験では、これまでの血液細胞を顕微鏡で調べるとともに BCR-ABL キメラ mRNA を RQ-PCR 法で測定していきます。この試験では治療効果の評価に重要なポイントについては JALSG の研究費で RQ-PCR を実施します。

(3) BCR-ABL キメラ mRNA 定性 PCR (RT-PCR)

BCR-ABL キメラ mRNA の定量検査 (RQ-PCR) には測定する感度の限界があり、白血病細胞の遺伝子がある一定量以下では測定できなくなります。この試験ではこの状態を分子的完全寛解と定義しますが、RT-PCR と呼ばれる別の方法で確認をすることができます。測定感度は RQ-PCR 法のせいぜい 10 倍程度と考えられますが、厳密な検討はできていません。この試験では RQ-PCR 法で測定不能となった場合のみ、RT-PCR 法による確認を 1 回のみ JALSG 研究費で実施します。

(4) ABL 遺伝子の変異解析

現在の治療では残念ながら 5 割近い患者さんが長期的には再発をきたすと予想されます。再発の理由は複数ありますが、ひとつにはダサチニブが特異的に働く BCR-ABL 蛋白の ABL 蛋白の部分を作る遺伝子に変異が生じてダサチニブが ABL 蛋白の穴に入り込めなくなるためとされています。この試験では再発を来した場合には ABL 遺伝子にダサチニブとの反応を低下させるような異常がないか遺伝子解析を JALSG 研究費で実施します。なお、ABL 遺伝子の異常以外の遺伝子異常が関与することがあるために、同意をいただけた患者さんについては後で説明する遺伝子を網羅的に調べる検査も予定しています。

試験中に保存される検体

この試験では 2 種類の検体が保存されます。この試験中に JALSG 研究費で中央検査を行った RQ-PCR の残余検体と網羅的遺伝子解析のために別に保存する検体です。

将来の研究に備える残余検体の保存

この試験ではひとりあたり最大 7 回の精密な遺伝子増幅検査を中央検査として予定しています。保険診療で実施できるものもありますが、病院基準や病院の都合で保険診療では実施できない場合もあります。また、検査結果の均一化が必要です。そこで、臨床研究を適切に評価するために欠かすことができないポイントについては、特定の検査センターにて測定をおこないます。この場合の費用は JALSG 研究費で行われるために皆様に負担となることはありません。

検査に用いる検体は検体量が不足して検査ができないことを避けるために通常十分量が採取されます。そこで測定後に検体に余裕がある場合には、貴重な検体を破棄することなく JALSG 検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター）に保存させていただいて将来の検査に備えたいと思います。現時点で具体的に想定されている検査は BCR-ABL 転写物に関わる解析ですが、将来ヒトゲノム指針の対象となる研究も実施される可能性があります。検体は使い切ってしまうまでは期限を定めずに保管します。解析が行われた場合には公的なデータベースに個人情報に連結できないよう匿名化して登録されます。

そこであなたには必要な検査後にも検体が残っている場合には破棄することなく将来の検査に残すことにご同意をいただきたいと思います。いったん同意されたのちに保存を望まない場合にはいつでも主治医に申し出てください。あなたの病気の治療に影響することなく検体の破棄を行います。

白血病細胞の全網羅的遺伝子解析（探索的研究）について

ヒトの体をつくる細胞は主に蛋白質で構成されています。この蛋白質は細胞の核の中にある染色体の中に畳み込まれた遺伝子（デオキシリボ核酸；DNA）がいわば設計図となって産生されます。DNA は蛋白質の設計図の書かれたエクソンと呼ばれる部分とふたつのエクソンを継ぐイントロンと呼ばれる部分からできています。イントロンは遺伝子が使われることの制御に関わる部分もありますが、多くはまだ十分に機能が分かっていません。ヒトには約 2 万 2 千個の遺伝子があります。これらの遺伝子はいろいろな制御を受けて約 5-7 倍の数の中間の遺伝子産物が産生されます。リボ核酸（RNA）は蛋白質を合成する情報を主に持つ遺伝子ですが、これに従って最終的に蛋白質が製造されます。

ヒトの遺伝子情報は C、G、A、そして T の 4 種類の塩基の組み合わせ（塩基配列）で決まっていますが、ヒトの遺伝子の塩基配列は一定ではなくバラつきがあり、たとえば蛋白質をつくる重要な部分にバラつきがあれば先天的な病気になったり、病気を起こすようなものでなくても、個人差や人種差に影響したりします。また、生まれてから起きた病気に対する反応やその治療に使用する薬剤の代謝にもかかわることがわかっています。このバラつきの頻度が人口の 1% 以上の場合には「遺伝子多型」と呼ばれますが、1% 以下の場合には「変異」と呼ばれます。このなかに一塩基変異（SNP）と呼ばれるものがありヒトの遺伝子の中に 300-1500 塩基ごとに散在して合計約 300 万個にもなります。SNP を解析することで遺伝子の全体的異常が把握できたり、遺伝子の差に基づく疾患の起きやすさの違いや薬剤の感受性の違いとの関係などを明らかにすることができたりすると考えられています。

あなたの病気である Ph+ALL のように一部の白血病は単一の遺伝子異常が主な役割をしていることがわかっていますが、まだ原因遺伝子が見つかっていない白血病がほとんどです。単一の遺伝子が発症の原因であることがわかっているにもかかわらず、患者さん毎の臨床症状の違い、薬剤への効果の違い、あるいは再発の仕組みなどわからないことが非常にたくさんあり、蛋白

質になるまでの多数の中間遺伝子が関わっている可能性が指摘されています。

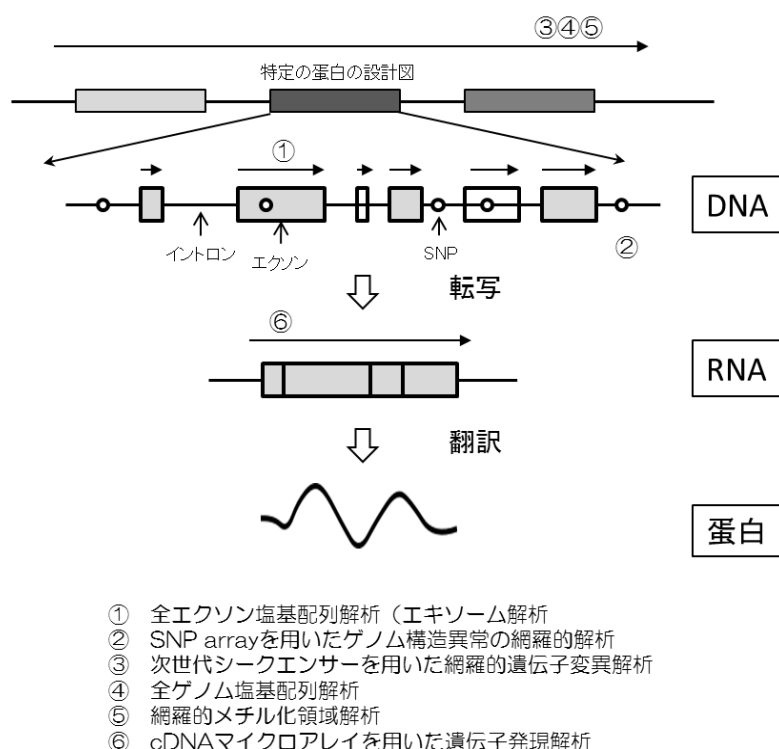


図4. 遺伝子から蛋白質ができるまでの流れと全網羅的遺伝子解析の種類

白血病細胞の全網羅的遺伝子解析に用いる検体採取のお願い

私たち JALSG は臨床研究で白血病に対する最善の治療法を開発する努力をするとともに、白血病のこうした問題にかかわる遺伝子の異常を図4に示す方法で網羅的に調べる計画にも参加しています。一定の適格条件を満たし一定の計画的治療を行った患者さんたちの腫瘍細胞の遺伝情報は極めて貴重と考えています。そこで JALSG の臨床研究に参加される患者さんには腫瘍細胞の遺伝子を保存しておいて網羅的遺伝子解析に備えることをお願いしています。この際には腫瘍細胞の遺伝子と比較のための正常細胞の遺伝子が必要となります。また、残念ながら再発した場合には再発した腫瘍細胞の遺伝子も再発原因を探るために必要になります。

こうした遺伝子の取り扱いについては厚生労働省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究のための倫理指針」（平成13年3月29日施行、平成25年2月8日全部改正、平成29年2月28日一部改正）に従っています。

具体的には、初発時の治療前、治療後の完全寛解状態に検体を収集します。再発した場合には検体をいただきます。骨髄液であれば1mL、血液であれば7-14mLを2本ずつ採取させていただきます。正常細胞が血液で採取できない場合は頬の内側の粘膜細胞を採取させていただくことがあるかもしれません。少量とはいえ特別の検体をお願いすることになります。通常は他の検査と同時に採取を行って負担を最小限とします。費用負担は全くありません。

解析にあたってはあなたの個人情報や匿名化され他の研究部門で実施されます。解析結果は全体として公表されることがあっても個人が特定されることはありません。

遺伝子を広く解析すると偶然あなたの病気とは関係のないあなたにとって重要な遺伝子情報が得られることが理論的にあり得ます。しかし、この試験で将来行う研究はあなたの病気である Ph+ALL に関わるものに限定されるために、偶然得られた所見の信ぴょう性は明らかでなく、また確認検査を行うことはないために、結果をあなたに伝えることも公表することはありません。

網羅的遺伝子解析へ参加は自由ですが、Ph+ALL は成人で10万人当たり1名以下の稀な疾患であるために、あらたなテーマができてあらためて遺伝子検体を収集するのに何年もかかってしまいます。この研究の意義をご理解いただき参加していただくことをぜひお願いしたいと思います。いったん同意されたのちに保存を望まれない場合にはいつでも主治医に申し出ていただければ、その後のあなたの病気の治療に影響することなく検体の破棄を行います。

遺伝子解析結果の公的データベースへの登録と公開

近年、研究で得られたデータを、より多くの研究者と共有できるようにするため、セキュリティが頑強な公的なデータベースにデータを登録する取り組みが進んでいます。解析されたデータが、公的データベースを介して研究者に利用されることによって、新しい技術の開発が進むとともに、様々ながんについて、今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立が早まる可能性が期待できるためです。

そこで、本研究の解析で得られたデータは、他のがん研究者にとっても、大変重要なデータとなるため、氏名など個人情報が特定できないように匿名化した上で、解析されたデータを公的なデータベースに登録します。現在、登録を予定しているデータベースは、独立行政法人科学技術振興機構(JST)が運営する、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)です(東京都千代田区)。NBDC にデータを登録する際には、データを2種類に分けて取り扱います。

(1) 多くの患者さんのデータを集計した結果は、研究者一般に広く公開します。

(2) 個人ごとの詳しいデータについては、科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて、承認された研究者にのみ、利用を許可します。

本研究では、大切なデータが、がんの解明に役立つ研究にのみ利用されるよう、NBDC との間で約束しております。NBDC の運営状況や NBDC から公開されているデータの内容をお知りになりたい場合には、下記のウェブサイトをご覧ください。

NBDC ヒトデータベース <http://humandbs.biosciencedbc.jp/>

本試験での治療により期待できる効果(利益)

この臨床試験に参加することにより、あなたの病気である Ph+ALL に対するこれまで行われてきた治療体系に比べて、高い治療効果が得られると期待しています。各医師あるいは各病院が思いつきで治療をすることがなく、全国的な組織が時間をかけて作成した治療スケジュールを受けることができ、その結果としての効果と安全性について科学的な検証を受けることができます。ただし、基本的には保険診療として行われる治療であるため、特別な診療上および経済上の利益はありません。

本試験の治療で起こり得る副作用（有害事象）とその他の不利益

不利益

本試験は、JALSG Ph+ALL202 試験、Ph+ALL208 試験の研究成果を基礎に、海外の情報も総合して慎重に計画したのですが、従来の治療法での成績を下回る可能性や、予想より強い毒性が生じるなど安全性が確保出来ない可能性が全くないとは言いきれません。（その場合でも JALSG が偶然でない有意な現象であるのかどうかを科学的に検討し将来に役立てることができます。）

副作用

試験全体での副作用

この試験全体での副作用の頻度は試験の結果で明らかにしていくことになりますが、JALSG でイマチニブを併用しながら同様の化学療法を行った Ph+ALL202 試験の報告では従来の治療と大きな差は認められませんでした。2006 年に柳田らが報告した結果によると、寛解導入療法中に 2 名の患者さんが有害事象で亡くなられ、それ以外に以下のような重篤な有害事象が報告されました。

	grade 3 %	grade 4 %
好中球減少性発熱	20	
肝機能異常	15	
敗血症	14	
イレウス	8	1
高血糖	8	1
悪心	6	
肺炎		4
脾炎	3	
水分貯留	3	
皮疹	3	
症候性サイトメガロウイルス感染	3	
肺出血		1
肝膿瘍	1	
下痢	1	
食道炎	1	
筋力低下	1	

ダサチニブ（商品名 スプリセル、略号 DA）

この試験で初めて導入されるダサチニブの副作用の主なものを薬剤添付文書から抜粋します。

主な副作用
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の患者さんに行われた国内の臨床試験の結果に基づく。本剤（初回用量 50 mg, 70 mg 又は 90 mg 1 日 2 回, 100 mg 1 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します。 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。

重篤な副作用

- (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%)
- (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%), 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%)
- (4) 感染症：肺炎 (1.8%), 敗血症 (0.3%) 等
- (5) 間質性肺疾患
- (6) 腫瘍崩壊症候群 (0.9%)
- (7) 心電図 QT 延長 (2.7%)
- (8) 心不全 (0.6%), 心筋梗塞 0.2%)
- (9) 急性腎不全 (0.3%)
- (10) 肺動脈性肺高血圧症 (頻度不明)

ダサチニブとイマチニブの副作用の違い

本試験で導入したダサチニブの副作用とイマチニブの副作用の違いを知る参考として、慢性骨髄性白血病の患者さんに両剤のいずれかを使用したときの副作用の違いを以下に示します (Radich ら、2012)。両剤ともに同様の副作用パターンを示しますが、ダサチニブでは全身の浮腫が少ないものの胸水貯留が多い傾向があります。機序がなお明らかではありませんが、出血傾向が増える可能性が指摘されているために、出血傾向を有する患者さんや血小板機能抑制剤を服用することが必須な患者さんは試験への参加ができません。

	ダサチニブ 100 mg/日 N = 122		イマチニブ 400 mg/日 N = 123	
	grade 1-4	grade 3-4	grade 1-4	grade 3-4
血液毒性				
貧血	71	10	71	4
好中球減少	37	15	37	12
血小板減少	58	18	34	8
非血液毒性				
水分貯留				
浮腫	23	1	50	2
胸水	17	2	2	1
消化器毒性				
下痢	34	5	41	2
悪心	28	0	51	1
嘔吐	16	1	20	0
食思不振	18	0	10	0
その他				
全身倦怠感	55	1	54	1
筋痛	32	2	44	2
発疹	34	0	28	2
頭痛	28	2	19	2
QTc延長	2	1	1	0
Radich JP et al. Blood 2012; 120: 3898-3905				

その他の薬剤に予想される副作用

以下の薬剤性副作用が予想されます。

(1) ビンクリスチン（商品名 オンコビン、略号 VCR）

主な副作用
承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例（33.2%）、脱毛 41 例（21.9%）、下肢深部反射減弱・消失 20 例（10.7%）、倦怠感（3.7%）、四肢疼痛（3.2%）、筋萎縮（2.1%）、眩暈（1.1%）、排尿困難（1.1%）
重篤な副作用
(1) 末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（頻度不明）：運動性ニューロパチー（筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等）、感覚性ニューロパチー（知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等）、自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧、尿閉等）、脳神経障害（視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等）、下肢深部反射の減弱・消失等
(2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血
(3) 錯乱、昏睡（頻度不明）：倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等
(4) イレウス（頻度不明）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）、麻痺性イレウス。
(5) 消化管出血、消化管穿孔（頻度不明）：消化管出血や消化管穿孔。
(6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群。
(7) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）。
(8) 心筋虚血（頻度不明）：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見。
(9) 脳梗塞（頻度不明）

- (10) 難聴（頻度不明）：一過性又は永続的な難聴。
- (11) 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）：呼吸困難及び気管支痙攣
- (12) 間質性肺炎（頻度不明）
- (13) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P 上昇等、黄疸。

(2) シクロホスファミド（商品名 エンドキサン、略号 CPM）

主な副作用
再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中、主なものは、白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等
重篤な副作用
<p>(1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）</p> <p>(2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血</p> <p>(3) 出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）：出血性膀胱炎，排尿障害</p> <p>(4) イレウス，胃腸出血（5%未満）：イレウス，胃腸出血。</p> <p>(5) 間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）：間質性肺炎，肺線維症。</p> <p>(6) 心筋障害，心不全（5%未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留。</p> <p>(7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）。</p> <p>(8) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群。</p> <p>(9) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸。</p> <p>(10) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害。</p>

(3) ダウノルビシン（商品名 ダウノマイシン、略号 DNR）

主な副作用
<p>副作用調査された総患者 302 例で報告された副作用の種類は 33 種類、症状累計 521 件。</p> <p>その主なものは、消化管障害 97 件 32.1%、一般的全身症状（発熱、悪寒、倦怠感、胸内苦悶等）79 件 26.2%、皮膚障害（脱毛、発疹等）60 件 19.9%、心臓障害（心不全、頻脈）11 件 3.6%、血管障害（血管炎、血管痛等）13 件 4.3%、血液障害（白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）212 件 70.2%、骨髄組織障害 21 件 7.0%、肝障害 16 件 5.3%、腎障害 7 件 2.3%、その他 5 件 1.7%。</p>
重篤な副作用
<p>(1) 心筋障害（0.1～5%未満）更に心不全（0.1%未満）：総投与量が 25 mg/kg を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多い。</p> <p>(2) 骨髄抑制（5%以上）</p> <p>(3) ショック（0.1%未満）</p> <p>(4) ネフローゼ症候群（0.1%未満）</p>

(4) メトトレキサート（商品名 メソトレキセート、略号 MTX）

主な副作用
メトトレキサート・ロイコボリン救援療法において副作用集計対象となった 222 例中、212 例（95.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは食欲不振（77.0%）、嘔気・嘔吐（71.2%）、ALT（GPT）上昇（43.7%）、AST（GOT）上昇（35.6%）等。

重篤な副作用
<p>(1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状（冷感、呼吸困難、血圧低下等）。</p> <p>(2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血。</p> <p>(3) 感染症（頻度不明）：呼吸不全にいたるような肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）</p> <p>(4) 劇症肝炎、肝不全（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）。</p> <p>(5) 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー（いずれも頻度不明）：急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害。</p> <p>(6) 間質性肺炎、肺線維症、胸水（いずれも頻度不明）：間質性肺炎、肺線維症、胸水等、呼吸不全。</p> <p>(7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害。</p> <p>(8) 出血性腸炎（5%未満）、壊死性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎。</p> <p>(9) 膵炎（頻度不明）</p> <p>(10) 骨粗鬆症（頻度不明）</p> <p>(11) 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群（いずれも頻度不明）</p>

(5) シタラビン（商品名キロシド、サイトサル、略号 AraC）

主な副作用
<p>シタラビン大量療法：再発又は難治性急性白血病を対象とした臨床第2相試験において、本療法との因果関係が否定できない死亡例が5例（感染症、真菌性肺炎・敗血症、心不全、成人呼吸窮迫症候群、肝不全）認められた。</p> <p>安全性評価対象患者41例中、発現した副作用は食欲不振（95.1%）、嘔気（90.2%）、嘔吐（80.5%）、下痢（58.5%）等の消化器症状、その他発熱（90.2%）、全身倦怠感（92.7%）。</p>
重篤な副作用
<p>(1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害（頻度不明）</p> <p>(2) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあり、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状。</p> <p>(3) シタラビン症候群（頻度不明）：シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感。</p> <p>(4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（頻度不明）：急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎。</p> <p>(5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：著しいAST上昇（著しいGOT上昇）、著しいALT上昇（著しいGPT上昇）、著しいビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸。</p> <p>(6) 不整脈、心不全（頻度不明）：完全房室ブロック（2、4%）や徐脈あるいは心筋障害。</p> <p>(7) 消化管障害（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害。</p> <p>(8) 中枢神経系障害（頻度不明）：一般に可逆的である言語障害、運動失調、傾眠、昏睡、白質脳症等の中枢神経系障害。</p> <p>(9) 肝膿瘍（頻度不明）：肝膿瘍。</p> <p>(10) 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑（頻度不明）：急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑。</p>

副作用が発生した場合の対応

一般的に薬剤は指定された用量用法で使用された結果として副作用が発生した場合には医薬品副作用被害救済制度（<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>）が用意されています。しかし、悪性腫瘍の治療に使用される薬剤については現時点では制度の対象となっていないです。また、通常の病気を対象とした臨床研究では民間の保険を用意することが求められていますが、現時点では悪性腫瘍に対する臨床試験に対して保険を用意する保険会社はないとされています。

従って、お見舞金や健康被害に関する特別な補償はありません。しかし、この臨床試験は保険診療の範囲で実施されるために他の疾患の治療と同様に副作用に対する治療も保険診療の適用となります。健康被害が発生した場合は、主治医は直ちに最善を尽くして適切な治療を開始します。

なお、臨床研究中に起きた重篤な副作用については研究事務局に報告され対策を検討しますが、各病院においても院長は予測できない重篤な副作用や不具合が生じた際には速やかに対応を検討し、また厚生労働大臣等へ報告することが臨床研究に関する倫理指針で義務付けられています。

急に発症した異常が薬剤によるものか判断が難しい場合がありますが、指定された研究期間中に異常を感じられた場合には、どんなことでも結構ですから、まず医師や看護師、薬剤師にお伝えください。

費用負担

この試験は日常診療の範囲内で行います。従って、薬剤を始め、処置、検査等の費用は通常の保険制度に従い、通常の診療と同じように自己負担分を負担していただきます。ただし、遺伝子検査の一部については、検査結果を一元的に把握するためと貴重な残余検体を将来の研究に備えて保存するため JALSG の研究費で中央検査します。その費用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から補助されます。腫瘍細胞の網羅的遺伝子解析への検体提供に同意をいただいた患者さんについては、その検査に要する費用は文部科学省・次世代がん研究戦略推進プロジェクト『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立』から支払われますので、あなたの負担はありません

本試験への参加は任意であること

JALSG としては効果と安全性を客観的に評価する試験への参加をお願いしたいと思います。が、この研究に参加するかどうかはあなたの自発的な判断で決めていただきます。

本試験に同意しない場合でも不利益を受けないこと

この研究に参加しない場合でも今後の治療になんらの不利益も受けることはありません。主治医はあなたのご希望をうかがいながらこれまでの情報と経験から最善と思われる治療を行います。

本試験への参加を同意した場合にも随時に撤回が可能であること

この試験への参加を同意していただいた後や、治療を始めた後でも、理由によらずあなたは同意を撤回することができます。それにより以降の治療になんらの不利益も受けることはありません。ただし、いったん投与された薬剤の影響は、末梢神経障害などの一部を除いて、通常治療開始より 3-4 週間は継続いたします。

人権と個人情報には常に保護されること

この臨床試験は、ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」(1964 年、2013 年フォルタレザ各世界医師会総会にて修正)、厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 27 年 2 月 9 日)および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年 2 月 8 日 全面改正、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)を遵守して実施されます。

実際に治療を受けるには、この試験は各病院において倫理審査委員会の審査を受け、研究方法が医学的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが確認され、最終的に病院長の実施許可を得ることが必要です。

あなたの臨床データは、個人情報の匿名化を行ったうえで、JALSG データセンターへこの研究の観察期間が終了するまで定期的に報告されます。また、正しくデータが報告されているかどうかを検討するために JALSG の代表者が病院を訪問し病院長の許可を得てあなたの診療記録を監査する場合があります。試験結果は必ず公表され、また臨床データが将来他の臨床研究に利用される可能性があります。いずれの場合もあなたの個人情報が他に漏れることはありません。

研究の組織について

研究組織

日本成人白血病治療共同研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group; JALSG)

<http://www.jalsg.jp/index.html>

JALSG 代表者

宮崎 泰司 (長崎大学原爆後障害医療研究所 教授)

JALSG 副代表

松村 到 (近畿大学医学部 血液・膠原病内科 教授)

JALSG 事務局

名古屋市中区錦 3 丁目 6 番 35 号 名古屋郵船ビル 8 階

その他の組織

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

保管責任者: 前田智也

JALSG データセンター

利益相反について

利益相反とは「臨床研究を実施する際に公正かつ適正な判断がゆがめられてしまう経済的利害関係があること、またはゆがめられているのではないかと疑われかねない事態があること」を指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床試験の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があるため、そのために利害関係を管理することが定められています。この研究の実施においては以下の公的資金と特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究（NPO-JALSG）支援機構の資金を受けて実施しています。NPO-JALSG 支援機構の運営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ません。それ以外の特定の私企業、組織、団体などからは試験援助を受けておらず、この研究の結果に影響する利益相反はないと考えています。

- ・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に関する研究』班（班長：直江知樹）（H25 年度）
- ・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『創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立（白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立）』班（班長：直江知樹）（H25-H27 年度）
- ・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）（H25-H28 年度）
- ・厚生労働科学研究費委託費 新のがん医療実用化研究事業『AYA 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究』班（班長：早川文彦）（H26-H28 年度）
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 『AYA 世代急性リンパ性白血病の小児型治療法および遺伝子パネル診断による層別化治療に関する研究』班（班長：早川文彦）（H29 年度より）

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た場合にも、患者さん個人への経済的利益はありません。

試験結果の公表

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。研究終了後に研究結果をお知りになりたい場合は主治医にお尋ね下さい。あなたの協力によって得

られた研究の成果は学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表され、また、厚生労働省や文部科学省へ提出する資料の一部として公表されます。しかし、あなたや家族など個人が特定されることはありません。

全網羅的遺伝子解析で得られた遺伝子情報等について、研究者が利用する公的データベースに登録することがあります。その場合でも、完全に匿名化をした上で登録を行いますので、誰の遺伝子情報であるかは利用者にはわかりません。

試験に関する問い合わせ先

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、いつでも遠慮なく下記の主治医もしくは病院の責任医師におたずねください。この研究の実施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「研究実施責任者」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ください。研究の実施計画書は一般公開されていないため、主治医師にご依頼ください。また、この研究の結果は、ご希望があれば主治医よりお伝えいたしますが、データが固定され最終解析が終わるまで公開できないために、長期間を要することを御承知ください。

全網羅的遺伝子解析についての問い合わせ

本試験で実施される遺伝子増幅検査（p.13）の対象となる遺伝子異常は腫瘍細胞特有のもので遺伝することはありません。しかし、この検査の残余検体の一部および別に採取するDNA/RNA を使用して行う白血病細胞の全網羅的遺伝子解析は遺伝する可能性のある遺伝情報を含みます。本研究の目的でない遺伝子異常が仮に偶発的に見つかったとしても不確実な結果をご本人にお伝えしないことをすでに説明させていただきました。それでも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てください。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。

主治医： _____

連絡先 _____ 病院 _____ 科

電話 _____

病院責任医師： _____

連絡先 _____ 病院 _____ 科

電話 _____

研究実施責任医師

杉浦 勇

豊橋市民病院 血液・腫瘍内科

TEL: 0532-33-6111、FAX: 0562-33-6177

E mail: sugiura-isamu@toyohashi-mh.ne.jp

「初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験（JALSG Ph+ALL213）」

参加同意書

病院名 _____

病院長 _____ 殿

このたび、私は 20__年__月__日に医師 _____ から上記臨床試験（JALSG Ph+ALL213）について規定の説明文とともに説明を受け、内容を十分理解したうえで、自分の意思で本試験の治療を受けることに同意いたします。

なお、臨床試験への参加の同意とは別に、検体の保存に関して

- ☐ 私は、規定の中央検査を行った後に残った残余遺伝子を JALSG 検体保存センターに保存することに同意します。（再確認）
- ☐ 私は、上記の残余検体を、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む将来の研究に使用することに同意いたします。（再確認）
- ☐ 私は、腫瘍細胞と完全寛解後の正常細胞、および再発した場合の腫瘍細胞の遺伝子を提供し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の対象となる腫瘍細胞の遺伝子の全網羅的遺伝子解析に利用することに同意いたします。（再確認）

同意年月日 20__年__月__日

本人氏名：（署名または記名・押印） _____ 印

住所： _____

（ご本人が未成年の場合には代諾者の署名等もお願いします）

代諾者氏名：（署名または記名・押印） _____ 印

本人との続柄 （ _____ ）

私、 _____ （所属 _____ ）は、20__年__月__日
上記患者さんより JALSG Ph+ALL213 臨床試験へ参加する同意をいただきました。

臨床研究同意撤回書

JALSG Ph+ALL213研究

「初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用
化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験（JALSG Ph+ALL213）」

病院名_____

病院長_____殿

私は、上記臨床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、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： _____ (印)

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。

主治医署名： _____ (印)

署名年月日： 西暦 年 月 日

同席者署名： _____
(複数署名可) _____