

Japanese Society of Hematology (JSH) 疾患登録事業
CML TFR研究実行委員会

慢性骨髄性白血病患者に対するチロシンキナーゼ阻害薬中止後の無治療寛解維持を検討する日本国内多施設共同観察研究

Multi-Institutional Collaborative Study for Estimating the Persistence of Treatment Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia after Stopping Tyrosine Kinase Inhibitor in Japan: J-SKI (Japan Stop TKI study)

実施計画書

研究代表者：高橋 直人
秋田大学医学部 血液腎臓膠原病内科
Phone: 018-884-6111
Fax: 018-834-2613
e-mail: naotot@doc.med.akita-u.ac.jp

研究事務局：木村 晋也
佐賀大学医学部 内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科
Phone: 0952-34-2366
Fax: 0952-34-2017
e-mail: shkimu@cc.saga-u.ac.jp

実施責任：一般社団法人日本血液学会
理事長 赤司 浩一
学術・統計調査委員会委員長 松村 到
Phone: 03-5844-2065
FAX: 03-5844-2066

改訂履歴

2018年1月19日 コンセプト最終案 作成
2019年1月4日 計画書草案 第0.1版作成
2019年1月4日 計画書草案 第0.2版作成
2019年1月7日 計画書草案 第0.3版作成
2019年1月21日 計画書草案 第0.4版作成
2019年1月26日 研究計画草案 第0.5版作成
2019年2月20日 研究計画草案 第0.6版案
2019年3月15日 研究計画 第1版
2019年4月26日 佐賀大学医学部IRB承認
2019年6月27日 研究計画 第1.1版

目次

0. 概要	6
1. 背景	11
1.1. 対象疾患	11
1.2. チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の概要と標準治療	11
1.3. 本研究計画設定の根拠	13
1.4. 本研究の意義	14
2. 研究目的	14
3. 研究デザイン	15
4. 対象（適格基準）	15
4.1. 登録適格基準	15
4.2. 登録除外基準	15
4.3. 他の臨床試験への登録	16
5. 評価項目	16
5.1. 主要評価項目（Primary endpoint）	16
5.2. 副次的評価項目（Secondary endpoint）	16
5.3. 探索的評価項目（Exploratory endpoint）	16
6. 研究スケジュール	16
6.1. CML発症時	16
6.2. TKI治療の中止時	17
6.3. TKI治療の中止からTFRを継続中	17
6.4. TKI治療を再開後	18
7. 本研究に用いる基準と定義	18
7.1. 分子遺伝学的効果	18
7.2. 分子遺伝学的再発	18
7.3. 病期	18
7.4. Sokal score	19
7.5. ELTS (EUTOS Long-Term Survival) score	19
7.6. Hasford score	19
8. 評価項目における定義	20
8.1. 無治療寛解 (TFR ; Treatment-free remission)	20
8.2. Progression Free Survival	20
8.3. TKI中止後の無治療期間 (TFS : Treatment free survival)	20
9. 統計的事項	20
9.1. 解析方法	20
9.1.1. 主要評価項目の解析	20

9.1.2.	副次的評価項目の解析	21
9.1.3.	探索的評価項目の解析	21
9.1.4.	中間報告と年次報告	21
9.2.	目標症例数1200例の根拠	21
10.	対象者の登録	22
10.1.	症例登録	22
11.	研究の中止基準	23
11.1.	患者ごとの研究の中止基準	23
11.2.	研究全体の中止基準	23
12.	研究の費用負担	23
12.1.	資金源及び財政上の関係	23
12.2.	治療に関する費用	24
12.3.	健康被害に対する補償	24
13.	研究等における医学倫理的配慮について	24
13.1.	研究等の対象となる個人の人権の擁護	24
13.3.	医学上の貢献の予測	24
13.4.	研究等の対象となる個人及び代諾者に同意を得る方法	25
13.5.	同意説明文書の内容	25
13.6.	同意取得時期	26
13.7.	患者の秘密保護	26
14.	プロトコールの遵守	26
15.	倫理審査委員会の承認	26
15.1.	研究参加開始時の承認	26
15.2.	承認の年次更新	26
16.	健康被害に対する補償	26
17.	研究に係る情報等の保管および廃棄について	26
17.1.	本研究で収集した情報の二次利用について	27
18.	研究計画の変更	27
18.1.	プロトコールの内容変更の区分	27
18.2.	プロトコール改正 / 改訂時の施設倫理委員会承認	27
19.	研究実施中の管理および有害事象報告について	28
19.1.	モニタリング	28
19.2.	監査	28
19.3.	有害事象報告	28
20.	研究報告・発表	28
21.	研究期間	28

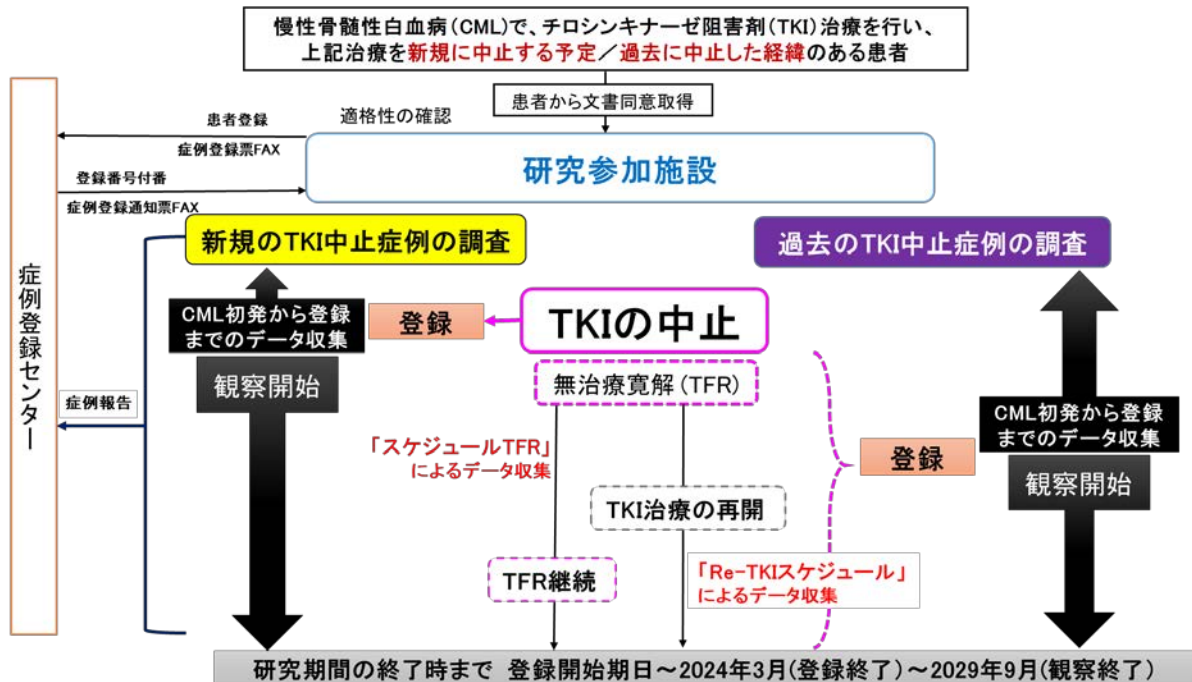
22. 研究組織	29
22.1. 研究実施責任	29
22.2. CML TFR研究実行委員会	29
22.3. 研究事務局：	29
22.4. 統計解析責任者	29
22.5. データセンター	30
22.6. 参加予定医療機関	30
23. 参考文献	31

0. 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同前向き観察研究

0. 1. 1. シェーマ



0.2 研究目的

本邦における慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) の患者でチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) を中止した全ての症例を対象とした前向き観察研究を行い、無治療寛解 (treatment-free remission; TFR) の長期成績を把握する。また、初診時の患者背景やTKI中止前の治療内容が長期成績に及ぼす影響を評価する。

0.3 対象

CML患者で以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

0.3.1 登録適格基準

- 1) *major BCR-ABL*陽性CML症例
- 2) TFRの成功・失敗に関わらず、何らかの理由でTKI治療を中止した患者、臨床試験でTKIを中止したことのある患者、またはこれから何らかの理由

でTKI治療を中止する予定の患者。

- 3) 過去のTFR試験の適格基準および造血器腫瘍診療ガイドラインのTFR適格基準、本研究の目的などを十分説明した上で文書による本人（未成年者の場合は本人および代諾者）の参加の同意が得られた患者

0.3.2登録除外基準

- 1) TKI中止前後またはTKI再投与後の臨床情報や検査結果を提供できない患者
- 2) 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. 目標症例数と研究期間

- 1) 予定登録症例数：1200例（新規TKI中止患者600例＋過去のTKI中止患者600例）
- 2) 予定登録期間：倫理審査委員会承認日から2024年3月31日（5年間）
- 3) 研究期間：倫理審査委員会承認日から2029年9月30日（10年間）

0.5. 評価項目

- 1) **主要評価項目 (Primary endpoint)**
 - ・ TKI中止後5年時点でのTFR率
- 2) **副次的評価項目 (Secondary endpoint)**
 - ・ TKI中止後10年時点でのTFR率
 - ・ TKI中止後のTreatment Free Survival (TFS)、 Progression Free Survival (PFS)
 - ・ TFR喪失患者に対するTKI再投与後の累積major molecular response (MMR)再獲得率
- 3) **探索的評価項目 (Exploratory endpoint)**
 - ・ 初診時のリスク分類 (Sokal score、ELTS score、 Hasford score) 別サブ解析
 - ・ 前治療（インターフェロン(IFN)の使用の有無）、薬剤（IFNまたはTKI）投与期間別サブ解析
 - ・ 中止直前のTKI別サブ解析
 - ・ MMR/deep molecular response (DMR) 達成時期またはMMR/DMR持続期間別サブ解析
 - ・ その他、患者背景別サブ解析

0.6. 研究計画

0.6.1. 観察スケジュール

本研究は前向き観察研究であり、治療介入は行わず、登録された患者に対してTKI中止前の臨床情報を収集し、登録後は規定されたスケジュールで観察と検査を行い治療成績や予後を調査する。再治療は担当医師の判断により各患者に実施される。

新規にTKI治療を中止する登録患者については、以下の観察スケジュール（TFRおよびRe-TKIスケジュール）に基づいて前向きに評価を行う。また、過去にTKI治療を中止した登録患者についても同様のスケジュールに基づいて、後ろ向きおよび前向きに以下の情報を可能な限り取得する。

1) CML発症時：

CML診断日、診断時年齢、性別、人種、診断時の脾腫、髄外腫瘍の有無、血算・血液像、Sokal score¹、ELTS score²、Hasford score³、病期、染色体（核型、クローン数）。

2) TKI治療の中止時：

- ・中止時の身長、体重
- ・初発時から登録時までのIFN治療の有無と期間
- ・TKI治療開始日とTKIの種類
- ・治療経過中TKIの変更あれば変更日・変更理由（抵抗性・不耐容・その他）とTKIの種類（複数あればすべて）
- ・TKI中止日と中止直前TKI、中止理由（臨床試験参加、副作用、妊娠希望、妊娠、経済的理由、他 [複数選択可]）
- ・TKI 中止歴（複数回のTKI中止歴がある場合は以前のTKI中止歴を含めた情報をすべて収集する）
- ・臨床試験登録がある場合には、臨床試験名を記載する。（DADI、JALSG-STIM213、STAT2、NILSt、JALSG-N-STOP、JALSG-D-STOP、D-STOP、JALSG-RE-STOP、DOMEST、1st-DADIなど）
- ・造血幹細胞移植の有無
- ・MMR達成日、MR4.0達成日、MR4.5達成日、MMR持続期間、MR4.0持続期間、MR4.5持続期間（MR4.5に関しては、大塚またはシスメックスのキットでの検査以外は、参考値とする）
- ・中止時の分子遺伝学的効果（International scale (IS)-PCRデータ：BCR-ABLコピー数、対照ABL遺伝子コピー数、IS%など）（AMP-CML 100コピー/ μ gRNA [50コピー/assay]をMMR相当、10コピー/ μ gRNA [5コ

ピー/assay]未満をMR4.0相当と換算する)

3) TKI治療の中止からTFR継続期間中：

- ・ AP/BCへの移行の有無。移行日。
- ・ 「スケジュールTFR」に基づくIS-PCRデータ。

【TFRスケジュール】

TKI中止後1ヶ月（±15日）、2ヶ月（±15日）、3ヶ月（±15日）、4ヶ月（±15日）、5ヶ月（±15日）、6ヶ月（-15日/+31日）、8ヶ月（±31日）、10ヶ月（±31日）、12ヶ月（-31日/+46日）、15ヶ月（±46日）、18ヶ月（±46日）、21ヶ月（±46日）、24ヶ月（±46日）、27ヶ月（±46日）、30ヶ月（±46日）、33ヶ月（±46日）、36ヶ月（-46日/+92日）、42ヶ月（±92日）、48ヶ月（±92日）、54ヶ月（±92日）、60ヶ月（±92日）、66ヶ月（±92日）、72ヶ月（±92日）、78ヶ月（±92日）、84ヶ月（±92日）、90ヶ月（±92日）、96ヶ月（±92日）、102ヶ月（±92日）、108ヶ月（±92日）、114ヶ月（±92日）、120ヶ月（±92日）

4) TKI治療の再開後：

以下の「Re-TKIスケジュール」に基づくIS-PCRデータ、TKI再開日と再開時のTKI

【Re-TKIスケジュール】

MMR再達成時までTKI再開後1ヶ月（±15日）から毎月（±15日）

0.7. 統計的事項

0.7.1. 解析方法

本研究の主要評価項目解析の目的は、TKI中止後5年時点のTFR維持率を評価することである。TKI中止後5年時点のTFR維持率は、TKI中止後5年の間にMMR以上の治療効果を維持し、かつTKIを再開していない患者数を、TKIを中止した患者の集団で除した値として定義する。解析対象集団は本研究に登録した患者集団とし、60ヶ月時点での検査がされていない場合には、failureとして扱う。また、同意撤回例はfailureとして扱う。

なお、本研究では、過去のTKI中止症例を含めすべてのTKI中止症例の情報を収集するため、2回目のTKI中止など複数回TKI中止症例についても対象となる。

過去のTKI中止は個別に登録されるが、症例番号を統一し（J-SKI 1038-2: 症例1038番の2回目のTKI中止case、J-SKI-0751-1: 症例0751番の1回目のTKI中止case）解析時、初回TKI中止のみの検討で主要評価項目のTKI休薬後5年時点のTFR維持率を評価する。また、複数回のTKI中止症例を含む全ての中止症例の解析と複数回TKI中止症例のみの解析も別途行う。

0.7.2. 目標症例数1200例の根拠

フランスにおけるTKI Stop臨床試験（STIM1）の12ヶ月TFR率が41%（95% CI, 29-52%）であり、長期フォローアップの5年TFR率は38%（95%CI, 29-47）であった⁴。一方758人がエントリーしている世界最大の前向きTKI中止試験EURO-SKIの24ヶ月TFR率は50%（95%CI 46-54）と報告されている⁵。本邦におけるこれまでの同様の臨床試験⁶⁻⁹のTFRが海外に比べ良好であることから期待奏効率を55%とする。期待奏効率をClopper-Pearsonの95%信頼区間の幅が±3%を達成できる確率を90%として、計算すると必要症例数は1094例となる。脱落症例を10%程度見込み、目標症例数は1200例とした。

CMLの年間10万人あたり1-2人の発症率より¹⁰、国内では1年に約1500人以上新規CML症例が発症していると予想される。10年の全生存率はTKI治療によりほぼ年齢を一致させた集団の生存曲線と差はなく現在15000人以上のCML症例がTKI治療を受けていると考えられる。このうち長期TKI療法によりDMRを達成し維持している症例は30%程度と見込まれることから約4500人がTKI中止の候補者となると考えられる。

日本血液学会血液疾患登録による2017年集計ではCMLが計1072人（20歳以上1049例、20歳未満23例）新規に登録されており、これは推定される年間発症の60%程度である。本研究は、血液学会登録事業に参加しているアクティブな施設以外での症例登録を含める観察研究であることから新規TKI中止候補者は、約2700人と推定される。そのうちTKI中止の同意を得られる割合を30%、および適格除外基準に該当する対象者の存在を考慮すると、本研究に登録できる症例は70%程度と推測されることから、本研究における新規のTKI中止症例は600人と計算された。

一方、過去に本邦で行われた、あるいは現在行われているTKI中止試験の報告は複数あり、UMINで検索し得る代表的な多施設共同研究としてJALSG D-STOP216試験（50人予定、現時点で35人程度）、JALSG N-STOP216試験（50人予定、現時点で35人程度）、STKI-14（25人）、JALSG STIM213（62人）⁸、S TDAST（60人）、NILSt（87人）¹¹、STAT2（78人）、DADI（63人）¹²、KEIO-STIM（41人）^{6,13}（以上計461人）のほか単施設で行われ未発表の試験（東京女子医大、順天堂大学、岩手医大など）も多数あり、これらの中止試験による中止症例に日常診療での過去のTKI中止症例を追加すると、過去のTKI中止症

例は、約1200例となると推測される。このうち半数から同意が得られるとすると過去のTKI中止症例で長期前向き観察が可能な症例数は600人と推測された。したがって、解析に必要と推定された目標症例数1200例（新規TKI中止600例+過去の中止例600例）のリクルートは可能であると判断した。

1. 背景

1.1. 対象疾患

CMLの年間発生率は10万人当たり約1-2人であり¹⁰、著明な白血球増加や血小板増加を特徴とする多能性造血幹細胞の腫瘍性疾患である。主な病因としては、Ph染色体と呼ばれる特異的な染色体異常により生じる*BCR-ABL*融合遺伝子から*BCR-ABL* mRNAが転写され、翻訳された*BCR-ABL*融合蛋白質が白血病細胞を増加させると考えられている¹⁴。CMLは慢性期から移行期、急性転化へと進行する造血器悪性腫瘍であり、慢性期では症状が軽度にとどまるが、適切な治療がなされない場合、通常数年の経過で移行期を経て、血液及び骨髄中に幼若な細胞（芽球）が増加した急性転化へ進展する¹⁵。急性転化は出血、感染症、貧血など重篤な症状を呈する致死的な病態であり、有効な治療法のない時代の生存期間中央値は3~5年であったが、TKIの開発により急性転化を回避することで、現在は長期生存が可能となっている⁵。

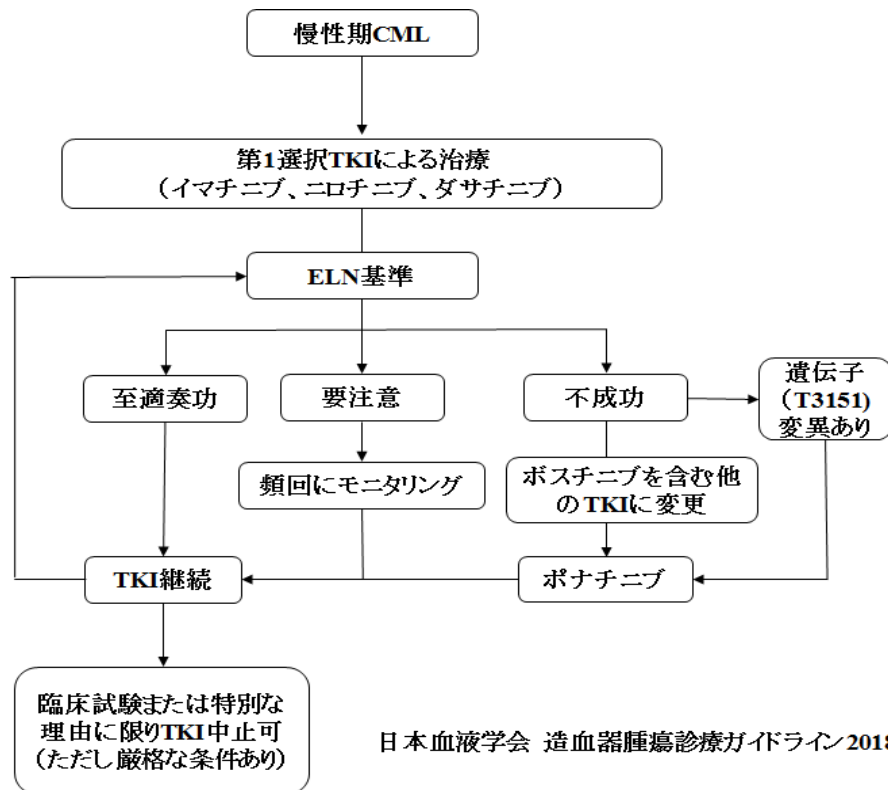
1.2. チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の概要と標準治療

CMLに対するTKI治療効果の判定方法には、血液学的効果、細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の3つがあり、末梢血データの正常化による血液学的完全寛解 (complete hematologic response; CHR)、Ph染色体の消失による細胞遺伝学的完全寛解率 (complete cytogenetic response; CCyR)、末梢血中の*BCR-ABL*遺伝子数 ($IS \leq 0.1\%$) による分子遺伝学的大寛解率 (MMR)、および分子遺伝学的完全寛解率 ($IS \leq 0.01\%$; MR4.0あるいは $IS \leq 0.0032\%$; MR4.5) などで評価される¹⁶。イマチニブは、TKIとして初めて米国のFood and Drug Administrationの承認を受けたCML治療薬であり、既存のCML治療であったインターフェロン- α (IFN- α) およびシタラビンと比較して非常に高い有用性が示された¹⁷。2017年に報告されたIRIS試験ではイマチニブで治療され10年時点で評価可能であった症例のCCyR率は92%、MMR率は93%であり、10年間の生存率は83.3%であった¹⁸。

ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブは、イマチニブ耐性および不耐容の克服を目的として開発された第二世代ABLチロシンキナーゼ阻害薬である。初発慢性期CML (chronic phase CML; CP-CML) 患者を対象としたイマチニブとダサチ

ニブとの無作為化比較試験（DASISION）の報告では、24ヶ月時点のCCyR率はイマチニブ群で82%、ダサチニブ群で86%でありダサチニブ群で有意に高いことが示された¹⁹。本試験の5年後の結果では、日本人のダサチニブ治療を受けた患者の77%、イマチニブ治療を受けた患者の61%が初期治療を継続していた²⁰。ニロチニブはイマチニブ感受性CML細胞株ではイマチニブの30~50倍の阻害活性を示し²¹、変異ABLキナーゼのイマチニブ抵抗性細胞株33種類のうち32種類に阻害活性を示す薬剤である²²。したがって、イマチニブよりABLキナーゼに対し高い結合親和性と選択性を有しており、ENESTnd試験において5年時までのMR4.5達成率は、全患者の半数以上という高い奏効率を示した²³。ボスチニブはT315Iの遺伝子変異を持つ患者には無効であるが、ABLに対する作用はイマチニブの約50倍であり、イマチニブで副作用の原因となるC-KITやPDGF受容体の阻害作用が弱い点の特徴である。BFORE試験における12ヶ月時点でのボスチニブのMMR率は47%、CCyR率は77%とイマチニブの37%、66%と比較して有意に高かった²⁴。ポナチニブは、本邦で2016年に承認された第三世代BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬であり、PACE試験ではTKIに抵抗性または不耐容を示すCML患者でのCCyR率は49%（T315I変異の患者では70%）であった²⁵。この薬剤は、T315Iを含むほぼ全ての遺伝子変異BCR-ABLに有効である。

現時点のCP-CMLの治療では、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブが第1選択薬として投与され、効果判定により至適奏功であればTKI治療を継続し、不成功であれば他のTKIへと変更する（図1）。



日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2018 改編

図1. 現在のTKIによる慢性期CMLの治療概略

1.3. 本研究計画設定の根拠

TKI治療によって、CML患者の生存期間は大きく改善されてきたが、現在のCML治療のガイドラインでは継続したTKI治療を推奨している¹⁶。しかしながら、長期の継続したTKI治療は患者のQOLの低下や高額な医療費による負担が大きいことから、TKI治療の中止を長期に追跡した臨床試験が実施されてきた^{4,5,11,12,26-33} (図2)。

Sausseleら (EURO-SKI) は、3年以上TKI療法を受け、1年以上の深い分子遺伝学的奏効が確認されたヨーロッパ11ヶ国のCML患者 (n=758) で、TKI治療を中止した結果、分子遺伝学的無再発生存率は6か月時点で61%、24ヶ月で50%であった。本試験の初回イマチニブ治療を受けた患者での解析では、より長い期間のTKI治療 (1年あたりオッズ比 [OR] 1.14) とより長く深い分子遺伝学的奏効の維持期間 (OR: 1.13) が6ヶ月時点でのMMRの維持率と関連した。また、31%の患者でTKI離脱症候群の発症が確認されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。さらに本試験では、TKI中止は大きなコスト削減と関連していた (2200万ユーロ) ことも報告されている⁵。本邦でも、イマチニブ治療を中止した患者の47%で長期間のCMRが観察されており⁷、多くのTKI中止試験 (KEIO Study⁶、JALSG-STIM213⁸、DOMEST⁹、DADI¹²、D-STOP、1st-DADI、Nilst¹¹) でもTKI治療を中止できる可能性が示されてきた。

現在の標準治療による継続したTKI治療により、多くの患者が深い分子遺伝学的奏効を獲得している状況にあり、これまでの臨床試験の成果から、2年以上にわたり深い分子応答 (\geq MR4.0、 \leq 0.01% BCR-ABLIS) を維持している慎重に選択された患者において、適正なモニタリングとともにTKI治療の中止を実施できる可能性が実臨床においても期待されている。

Study	N	TKI中止基準	TKIの再開基準	無治療寛解率 (TFR)
STIM1 (2017) ⁴	100	2年以上のMR5.0	MR5.0消失	60ヶ月時38%
TWISTER (2013) ²⁶	40	2年以上のMR4.5	MR5.0消失	24ヶ月時47%
HOVON(2013) ²⁷	15	2年以上のMR4.5	MR4.5消失	24ヶ月時33%
A-STIM (2014) ²⁸	80	18ヶ月以上のMR5.0	MMR消失	36ヶ月時61%
ISAV study (2015) ²⁹	108	2年以上のCMR	MMR消失	36ヶ月時52%
KID study (2016) ³⁰	90	2年以上のMR4.5	MMR消失	24ヶ月時59%
Stop2G-TKI (2017) ³¹	60	2年以上のMR4.5	MMR消失	48ヶ月時54%
ENESTFreedom (2018) ³²	190	1年以上のMR4.5	MMR消失	96ヶ月時49%

ENESTop study (2018) ³³	126	1年以上のMR4.5	MMR消失	96ヶ月時53%
EUO-SKI (2018) ⁵	758	1年以上のMR4.0	MMR消失	24ヶ月時50%
<i>Japanese population</i>				
KEIO STIM (2012) ⁶	41	2年以上のCMR	Amp-CML \geq 100 copies	12ヶ月時55%
Nilst (2016) ¹¹	87	2年以上のMR4.5	MR4.5消失	12ヶ月時61%
JALSG-STIM213 (2018) ⁸	68	2年以上のCMR	MMR消失	12ヶ月時68%
DOMEST (2018) ⁹	99	2年以上のMR4.5	MMR消失	24ヶ月時64%
DADI (2018) ¹²	63	1年以上のMR4.0	MR4.0消失	36ヶ月時44%

図2. 主なTKI中止試験の一覧

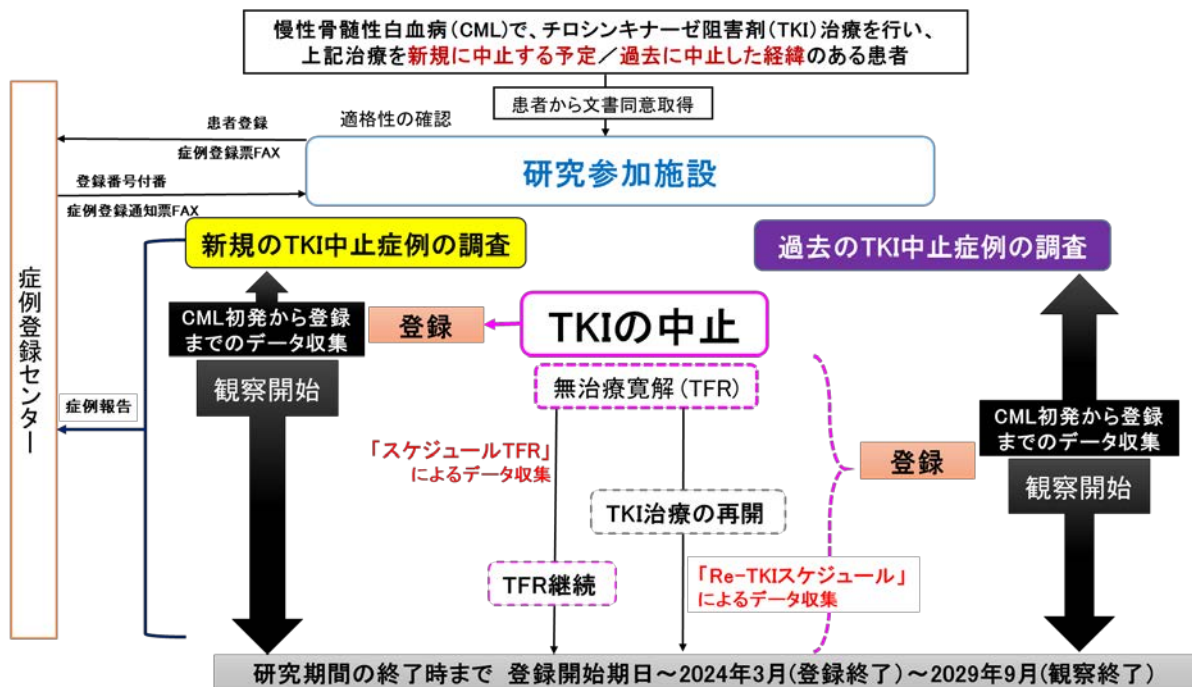
1.4. 本研究の意義

本研究は、これまで実施されてきた日本人のTKI stop臨床試験の患者集団と、実臨床においてTKI中止を予定している患者というリアルワールドの患者集団を長期に追跡する初めての大規模なコホート研究である。本研究により、TKI治療中止後の日本人のTFR達成率を明らかにすることは、本集団でのTKI治療薬の投与を中止する“TKI off therapy”を可能とするための信頼性の高いエビデンスを提供できる。さらにTKI stopに適したtarget populationを同定することで、より質の高い“TKI off therapy”をCML患者に提供することに大きく寄与することが期待できる。

2. 研究目的

本邦におけるCMLの患者でTKI を中止した全ての症例を対象とした前向き観察研究を行い、TFRの長期成績を把握する。また、初診時の患者背景やTKI中止前の治療内容が長期成績に及ぼす影響を評価する。

3. 研究デザイン



本研究は観察研究であり、治療介入は行わず、登録された患者に対して規定したスケジュールにおける検査結果、治療成績について、後ろ向きおよび前向きに調査する (図3)。

図3. 本研究のシェーマ

4. 対象(適格基準)

CML患者で以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 登録適格基準

- 1) major BCR-ABL陽性CML症例
- 2) TFRの成功・失敗に関わらず、何らかの理由でTKI治療を中止した患者、臨床試験でTKIを中止したことのある患者、またはこれから何らかの理由でTKI治療を中止する予定の患者。
- 3) 過去のTFR試験の適格基準および造血器腫瘍診療ガイドラインのTFR適格基準、本研究の目的などを十分説明した上で文書による本人（未成年者の場合は本人および代諾者）の参加の同意が得られた患者

4.2. 登録除外基準

- 1) TKI中止前後またはTKI再投与後の臨床情報や検査結果を提供できない患者
- 2) その他、試験への参加が困難と担当医師が判断した患者

4.3. 他の臨床試験への登録

本研究は、他の臨床試験との2重登録は妨げない。患者の同意があれば、個々の研究における同意内容に基づき実施されることを許可する。

5. 評価項目

5.1. 主要評価項目 (Primary endpoint)

- ・TKI中止後5年時点でのTFR率

5.2. 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

- ・TKI中止後10年時点でのTFR率
- ・TKI中止後のTreatment Free Survival (TFS)、Progression Free Survival (PFS)
- ・TFR喪失患者に対するTKI再投与後の累積MMR再獲得率

5.3. 探索的評価項目 (Exploratory endpoint)

- ・初診時のリスク分類 (Sokal score¹、ELTS score²、Hasford score³) 別サブ解析
- ・前治療 (IFNの使用の有無)、薬剤 (IFNまたはTKI) 投与期間別サブ解析、
- ・中止直前のTKI別サブ解析
- ・MMR/DMR達成時期またはMMR/DMR持続期間別サブ解析
- ・その他、患者背景別サブ解析

6. 研究スケジュール

本研究は前向き観察研究であり、治療介入は行わず、登録された患者に対してTKI中止前の臨床情報を収集し、登録後は規定されたスケジュールで観察と検査を行い治療成績や予後を調査する。再治療は担当医師の判断により各患者に実施される。

新規にTKI治療を中止する登録患者については、以下の観察スケジュール (TFRおよびRe-TKIスケジュール) に基づいて前向きに評価を行う。また、過去にTKI治療を中止した登録患者についても同様のスケジュールに基づいて、後ろ向きおよび前向きに以下の情報を可能な限り取得する。

6.1. CML発症時

CML診断日、診断時年齢、性別、人種、診断時の脾腫、髄外腫瘍の有無、血

算・血液像、Sokal score¹、ELTS score²、Hasford score³、病期、染色体（核型、クローン数）。

6.2. TKI治療の中止時

- ・初発時から登録時までのすべてのIFN- α 治療の有無と期間
- ・TKI治療開始日とTKIの種類
- ・治療経過中TKIの変更あれば変更日・変更理由（抵抗性・不耐容・その他）とTKIの種類（複数あればすべて）
- ・TKI中止日と中止直前TKI、中止理由（臨床試験参加、副作用、妊娠希望、妊娠、経済的理由、他〔複数選択可〕）
- ・TKI中止歴（複数回のTKI中止歴がある場合は以前のTKI中止歴を含めた情報をすべて収集する）
- ・臨床試験登録がある場合には、臨床試験名（DADI、JALSG-STIM213、STAT2、NILSt、JALSG-N-STOP、JALSG-D-STOP、D-STOP、JALSG-RE-STOP、DOMEST、1st-DADIなど）
- ・造血幹細胞移植の有無
- ・MMR達成日、MR4.0達成日、MR4.5達成日、MMR持続期間、MR4.0持続期間、MR4.5持続期間（MR4.5に関しては、大塚またはシスメックスのキットでの検査以外は、参考値とする）
- ・中止時の分子遺伝学的効果（IS-PCRデータ：*BCR-ABL*コピー数、対照*ABL*遺伝子コピー数、IS%など）（AMP-CML 100コピー/ μ gRNA [50コピー/assay]をMMR相当、10コピー/ μ gRNA [5コピー/assay]未満をMR4.0相当と換算する）

6.3. TKI治療の中止からTFRを継続中

- ・AP/BCへの移行の有無。移行日。
- ・「TFRスケジュール」に基づくIS-PCRデータ。

【TFRスケジュール】

TKI中止後1ヶ月（ ± 15 日）、2ヶ月（ ± 15 日）、3ヶ月（ ± 15 日）、4ヶ月（ ± 15 日）、5ヶ月（ ± 15 日）、6ヶ月（ -15 日/ $+31$ 日）、8ヶ月（ ± 31 日）、10ヶ月（ ± 31 日）、12ヶ月（ -31 日/ $+46$ 日）、15ヶ月（ ± 46 日）、18ヶ月（ ± 46 日）、21ヶ月（ ± 46 日）、24ヶ月（ ± 46 日）、27ヶ月（ ± 46 日）、30ヶ月（ ± 46 日）、33ヶ月（ ± 46 日）、36ヶ月（ -46 日/ $+92$ 日）、42ヶ月（ ± 92 日）、48ヶ月（ ± 92 日）、54ヶ月（ ± 92 日）、60ヶ月（ ± 92 日）、66ヶ月（ ± 92 日）、72ヶ月（ ± 92 日）、78ヶ月（ ± 92 日）、84ヶ月（ ± 92 日）、90ヶ月（ ± 92 日）、96ヶ月（ ± 92 日）、102

ヶ月（±92日）、108ヶ月（±92日）、114ヶ月（±92日）、120ヶ月（±92日）

6.4. TKI治療を再開後

以下の「Re-TKIスケジュール」に基づくIS-PCRデータ、TKI再開日と再開時のTKI。

【Re-TKIスケジュール】

MMR再達成時までTKI再開後1ヶ月（±15日）から毎月（±15日）

7. 本研究に用いる基準と定義

7.1. 分子遺伝学的効果

分子遺伝学的奏効 (Molecular Response; MR) は、以下の*BCR-ABL* 遺伝子レベル (RQ-PCR 法) 基準を用いる。

- ・ **Major molecular response (MMR)** : IS% *BCR-ABL* ≤ 0.1%
- ・ **Deep Molecular Response (DMR)** : 既に完了した臨床試験では、MR4.0 またはMR4.5以下のいずれかをDMRとし、新たに中止する場合は MR4.5 (IS 0.0032%) 以下をDMRと定義する。
 - MR4.0 : IS% *BCR-ABL* ≤ 0.01% あるいは*ABL*遺伝子cDNA > 10,000 copy で*BCR-ABL*が検出感度以下
 - MR4.5 : IS% *BCR-ABL* ≤ 0.0032% あるいは*ABL*遺伝子cDNA > 32,000 copy で*BCR-ABL*が検出感度以下
- ・ **MMR消失** : IS% *BCR-ABL*が0.1%以下から増加した場合と定義する。AMP-CMLでは100コピー以上に増加した場合とする。
- ・ **DMR消失** : IS% *BCR-ABL*が定量限界以下 (<0.0032%) から増加し、4週間以降の分子遺伝学的検査で再度確認された場合と定義する。既に完了した臨床試験では、それぞれの試験での定義に従う。AMP-CMLでは5コピー未満から増加した場合と定義する。

7.2. 分子遺伝学的再発

MMR消失とする。ただし、過去の中止試験の症例についてはその定義に従う。

7.3. 病期

病期については、WHO分類 (2008) によるCML の病期分類とする³⁶。

1) 慢性期 (chronic phase)

以下の移行期、急性転化期を満たさないものとする。

2) 移行期 (accelerated phase)

以下のいずれかひとつに該当

- ・末梢血あるいは骨髄中の芽球10 ~19%
- ・末梢血の好塩基球 $\geq 20\%$
- ・治療とは無関係の持続性血小板減少症 ($< 100 \times 10^9/L$)
- ・治療が奏効しない血小板増加症 ($> 1,000 \times 10^9/L$)
- ・治療が奏効しない白血球数の増加と脾臓サイズの増加
- ・治療中のCCA/Ph+

3) 急性転化期 (blast phase)

以下のいずれかひとつに該当

- ・末梢血あるいは骨髄の芽球 $\geq 20\%$
- ・脾臓以外の骨髄外芽細胞の増殖
- ・骨髄生検における大きな病巣または芽球の大きな集積像を認める

7.4. Sokal score

Sokal scoreはCML診断確定日の年齢(歳)、脾腫(季肋下cm)、末梢血芽球(%)、血小板数($\times 10^9/L$)の4因子を用いて下記の計算式で計算する¹。

$$\text{Sokal score (hazard ratio)} = \text{EXP} \{ 0.0116 (\text{age} - 43.4) + 0.0345 (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 [(\text{platelet}/700)^2 - 0.563 + 0.0887 (\text{blasts} - 2.10)] \}$$

7.5. ELTS (EUTOS Long-Term Survival) score

ELTS scoreはCML診断確定日の年齢、脾腫(肋骨弓下cm)、末梢血芽球(%)、血小板数の4因子を用いて下記の計算式で計算される²。

$$\text{ELTS score} = 0.0025 \times (\text{age in completed years}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size below costal margin} + 0.1052 \times \text{blasts in peripheral blood} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$$

7.6. Hasford score

Hasford score は診断確定日の年齢、脾腫(肋骨弓下cm)、末梢血芽球(%)、血小板数、末梢血好酸球比率(% of 白血球)、末梢血好塩基球比率(% of 白血球)の6因子を用いて下記の計算式で計算される³。

$$[(0.6666 \times \text{age} [0 \text{ when age} < 50 \text{ years}; 1 \text{ otherwise}]) + (0.0420 \times \text{spleen}$$

size [cm]) + (0.0584 x blasts [%]) + (0.0413 x eosinophils [%]) + (0.2039 x basophils [0 when basophils < 3%; 1 otherwise]) + (1.0956 x platelet count [0 when platelets < 1500 x 10⁹/L; 1 otherwise]) x 1000]

8. 評価項目における定義

8.1. 無治療寛解 (TFR; Treatment-free remission)

TKI治療を中止したのち、MMR以上の治療効果を維持し、かつTKIを再開していない状態のこと。

8.2. Progression Free Survival

TKIを中止した日を起算日とし、AP/BCへの進展までの期間。

- 1) 生存例では最終生存確認日を打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。
- 2) 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打ち切りとする。

8.3. TKI中止後の無治療期間 (TFS: Treatment free survival)

TKIを中止した日を起算日とし、TFRを失うまでの期間。

- 1) 生存例では最終生存確認日を打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。
- 2) 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打ち切りとする。

9. 統計的事項

9.1. 解析方法

本研究における解析は、データベース固定前に最終とする「統計解析計画書」に従う。統計解析計画書は統計解析責任者が作成する。実施責任組織が確認後、研究代表者が最終決定する。統計解析結果は統計解析報告書にまとめる。統計解析計画書からの逸脱、論文作成または学会報告にあたり追加解析を行った場合には、その旨を統計解析報告書に記載する。解析方針は以下のとおりとする。

9.1.1. 主要評価項目の解析

本研究の主要評価項目解析の目的は、TKI中止後5年時点のTFR維持率を評価することである。TKI中止後5年時点のTFR維持率は、TKI中止後5年の間にMMR以上の治療効果を維持し、かつTKIを再開していない患者数を、TKIを中止した患者の集団で除した値として定義する。解析対象集団は本研究に登録した患者集

団とし、60ヶ月時点での検査がされていない場合には、failureとして扱う。また、同意撤回例はfailureとして扱う。

なお、本研究では、過去のTKI中止症例を含めすべてのTKI中止症例の情報を収集するため、2回目のTKI中止など複数回TKI中止症例についても対象となる。過去のTKI中止は個別に登録されるが、症例番号を統一し（J-SKI 1038-2: 症例1038番の2回目のTKI中止case、J-SKI-0751-1: 症例0751番の1回目のTKI中止case）解析時、初回TKI中止のみの検討で主要評価項目のTKI休薬後5年時点のTFR維持率を評価する。また、複数回のTKI中止症例を含む全ての中止症例の解析と複数回TKI中止症例のみの解析も別途行う。

9.1.2. 副次的評価項目の解析

TFR喪失患者に対するTKI再投与後の累積MMR再獲得率、TKI中止後のTFS、PFSをKaplan-Meier法を用いて推定する。中央値の95%信頼区間の推定にはBrookmeyerおよびCrowleyの方法を用いる。

TKI中止後10年時点でのTFR維持率についても5年目時点と同様に算出する。

9.1.3. 探索的評価項目の解析

TFR維持率に影響するリスク因子を検討するために、初診時のリスク（Sokal、ELTS、Hasford score）、前治療、薬剤投与期間、MMR/DMR達成時期、MMR/DMR達成期間、その他の患者背景とTFR維持率の関連について解析する。この解析ではTFR維持率と各因子との関連を単変量、および多変量解析を用いて解析する。また、TKI再投与後の累積MMR再獲得率、PFSやTFSがTFR維持率に関連していた因子により異なるかについての層別解析を行う。この検定には両側有意水準5%のログランク検定を用いる。

9.1.4. 中間報告と年次報告

本研究の途中で、本研究の主たる目的が達成されているかを判断する目的で2024年9月30日のデータ固定後に中間報告を行う。また、登録を継続することが妥当かどうかを判断する目的で登録から4年間は毎年9月のスナップショットを用いて主要評価項目について年次報告を行う。

9.2. 目標症例数1200例の根拠

フランスにおけるTKI Stop臨床試験（STIM1）の12ヶ月TFR率が41%（95% CI, 29-52%）であり、長期フォローアップの5年TFR率は38%（95%CI, 29-47）であった⁴。一方758人がエントリーしている世界最大の前向きTKI中止試験EURO-SKIの24ヶ月TFR率は50%（95%CI 46-54）と報告されている⁵。本邦におけるこれ

までの同様の臨床試験⁶⁻⁹のTFRが海外に比べ良好であることから期待奏効率を55%とする。期待奏効率をClopper-Pearsonの95%信頼区間の幅が±3%を達成できる確率を90%として、計算すると必要症例数は1094例となる。脱落症例を10%程度見込み、目標症例数は1200例とした。

CMLの年間10万人あたり1-2人の発症率より¹⁰、国内では1年に約1500人以上新規CML症例が発症していると予想される。10年の全生存率はTKI治療によりほぼ年齢を一致させた集団の生存曲線と差はなく現在15000人以上のCML症例がTKI治療を受けていると考えられる。このうち長期TKI療法によりDMRを達成し維持している症例は30%程度と見込まれることから約4500人がTKI中止の候補者となると考えられる。

日本血液学会血液疾患登録による2017年集計ではCMLが計1072人（20歳以上1049例、20歳未満23例）新規に登録されており、これは推定される年間発症の60%程度である。本研究は、血液学会登録事業に参加しているアクティブな施設以外での症例登録を含める観察研究であることから新規TKI中止候補者は、約2700人と推定される。そのうちTKI中止の同意を得られる割合を30%、および適格除外基準に該当する対象者の存在を考慮すると、本研究に登録できる症例は70%程度と推測されることから、本研究における新規のTKI中止症例は600人と計算された。

一方、過去に本邦で行われた、あるいは現在行われているTKI中止試験の報告は複数あり、UMINで検索し得る代表的な多施設共同研究としてJALSG D-STOP 216試験（50人）、JALSG N-STOP216試験（50人）、STKI-14（25人）、JALSG STIM213（62人）⁸、STDAST（60人）、NILSt（87人）¹¹、STAT2（78人）、DADI（63人）¹²、KEIO-STIM（41人）^{6,13}（以上計516人）のほか単施設で行われ未発表の試験（東京女子医大、順天堂大学、岩手医大など）も多数あり、これらの中止試験による中止症例に日常診療での過去のTKI中止症例を追加すると、過去のTKI中止症例は、約1200例となると推測される。このうち半数から同意が得られるとすると過去のTKI中止症例で長期前向き観察が可能な症例数は600人と推測された。したがって、解析に必要と推定された目標症例数1200例（新規TKI中止600例+過去の中止例600例）のリクルートは可能であると判断した。

10. 対象者の登録

10.1. 症例登録

本研究ではEDCを使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名（IDとパスワード）を用いてEDCにログインし、収集された症例情報を速やかにEDCに入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者

に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

11. 研究の中止基準

11.1. 患者ごとの研究の中止基準

以下のような場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして、症例報告書に記入する。

- 1) 本人及び代諾者より同意の撤回があった場合
- 2) 追跡不能となった場合
- 3) 死亡した場合

11.2. 研究全体の中止基準

CML TFR研究実行委員会は、中間報告等に基づき研究の継続の妥当性を検討する。継続が適切でないと判断した場合には、同委員会は研究代表者に研究の中止あるいは中断を勧告する。研究代表者が勧告に従い研究の中止を決定した場合には、可及的速やかに中止とその理由、研究中の対象患者に対する対応方法を担当医師に伝達する。担当医師は経緯を審査委員会（臨床研究審査委員会、倫理審査委員会など）に報告し、研究代表者と審査委員会の指示に従い、研究中の患者に対して適切な対応をとる。

12. 研究の費用負担

12.1. 資金源及び財政上の関係

本研究は、厚生労働科学研究における利益相反（conflict of interest: COI）の管理に関する指針（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定、平成30年6月26日 一部改正）に基づいて、患者が不当な不利益を被らないことを第一に考え、インフォームド・コンセント等に十分留意した上で、研究者・企業間の利益相反について、透明性の確保を基本として、科学的な客観性を保証するような適正な管理の下で実施されるものとする。

本研究の実施にあたり研究費を購うため、一般社団法人日本血液学会は製薬企業4社（ノバルティスファーマ株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社）とそれぞれ各社のTKI別の研究結果を個人が特定できないように集計した形で報告する委受託契約を締結し、資金提供を受ける予定である。本研究は治療介入を行わない観察研究であり、特定の製薬企業の特定のTKIを対象としたものではない。また、分子遺伝学的再発時におけるTKIの選択についても特定の薬に誘導することはなく、

患者さんに不利益をもたらすものではない。研究者の個人的な利益相反の管理については、一般社団法人日本血液学会のCOI管理委員会で審査・管理するとともに、各施設の規定に従う。

12.2. 治療に関する費用

本研究は観察研究であり、治療や検査に要する費用（検査、投薬、処置、入院、診療、通院など）に対する補助は行われたい。

12.3. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、本臨床研究に参加することで生じた被害については研究参加施設が通常の診療で病状に応じた適切な治療を保険診療として提供すること。医療費の自己負担分については患者の負担とする。

13. 研究等における医学倫理的配慮について

13.1. 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本試験に関係する全ての研究者は研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報保護に関する法律

13.2. 研究等によって生ずる個人への利益、不利益並びに危険性

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の慢性骨髄性白血病の治療法の進歩に有益となる可能性がある。本研究に参加することによる研究対象者に生じる肉体的負担並びにリスクはない。情報漏えいによるプライバシーの侵害のリスクを最小化すべく、情報セキュリティマネジメントシステムに関する国際規格であるISO27001を取得しているデータセンターにてバリデーションされているEDCを用いてデータマネジメントを行う。

13.3. 医学上の貢献の予測

TFR成功により、以後の保険診療によるTKI治療が長期的に不要となる可能性がある。そのため患者個人のみならず社会的な医療費の軽減に寄与する可能性がある。TKI治療は各薬剤で長期治療における副作用が問題となっており、TFR成功により生命予後や生活の質を改善できる可能性がある。この観察研究の成果により、診療ガイドラインを改定し、すべてのCML患者に対して理由を問わ

ずTFRを日常診療で行うことができる。

13.4. 研究等の対象となる個人及び代諾者に同意を得る方法

研究についての説明を所定の説明文書を用いて行い、患者が研究の内容を十分に理解したことを確認の上で、研究への参加について文書による同意を得る。患者が未成年者（満20歳に達しない者）の場合、患者および代諾者（親権者、配偶者、後見人、その他これらに準じる者で患者の最善の利益を図りうる者）に対して説明文書を用いて説明し、患者および代諾者から研究の参加について文書による同意を得る。なお、未成年の患者本人に対しても理解力に応じて説明を行い、患者からも文書による同意を得る。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人もしくは代諾者に手渡し、1部は各施設において研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。

13.5. 同意説明文書の内容

- 1) 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- 3) 研究の目的と意義
- 4) 対象者として選ばれた理由
- 5) 研究の方法
- 6) 研究の実施期間
- 7) 参加することで期待される利益
- 8) 参加することで生じる負担および予想されるリスク
- 9) 参加することで生じる経済的負担
- 10) 同意しないこと、同意を撤回することの自由
- 11) 研究に関する情報公開
- 12) 質問の自由と研究に関する資料の公開
- 13) 個人情報の取り扱い
- 14) 情報の保管および廃棄の方法
- 15) 健康被害に対する補償
- 16) 情報の二次利用
- 17) 研究の資金源および利益相反
- 18) 研究実施機関および研究責任者
- 19) 研究組織
- 20) お問い合わせ先

13.6. 同意取得時期

同意の取得は症例登録の前とする。

13.7. 患者の秘密保護

本研究実施に関わる者は、患者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。本研究で得られた患者のデータは本研究の目的以外には使用しない。本研究で得られた患者のデータを本研究の目的以外で使用する場合は、必要に応じ別途対象者から同意を取得する。なお、研究の結果を公表する際も患者を特定できる情報は使用しない。

14. プロトコルの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

15. 倫理審査委員会の承認

15.1. 研究参加開始時の承認

本研究への参加に際しては、各施設の倫理審査委員会で本研究への参加が承認されなければならない

15.2. 承認の年次更新

本研究に関する各施設倫理審査委員会の審査・承認の年次更新については各参加施設の規定に従う。

16. 健康被害に対する補償

本研究で使用されるTKIは医薬品副作用被害救済制度の補償対象外医薬品であり、また、観察研究であることから研究に関する特別な補償には加入しない。本研究において有害事象などの健康被害が発生した場合には、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治療を行う。

17. 研究に係る情報等の保管および廃棄について

症例報告書データについて、研究期間中はデータセンターにて保管を行い、研究期間終了後は固定データとして研究代表者が保管する。本データについては可能な限り長期間保管されるよう努めるが、廃棄が必要になった際はプライバシーの保護に十分配慮の上、適切な方法で廃棄を行う。

実施医療機関において、収集された情報等は研究代表者が、情報等の名称、保管場所、研究対象者等から得た同意の内容を把握できるように、少なくとも

本研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。保管期間終了後は、電子データはデータ消去、文書類は裁断して適切に廃棄する。匿名化した対応表を各施設で保管する場合も同様とする。

17.1. 本研究で収集した情報の二次利用について

本研究で得られたデータについては、CML TFR研究実行委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用（サブ解析およびメタアナリシス等）することがあり得る。

18. 研究計画の変更

18.1. プロトコルの内容変更の区分

倫理審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂・メモランダムに3種類に分けて取り扱う。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。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、あるいは、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明については、研究事務局の承認と研究代表者に報告を要する。データセンターで管理する事項についてはデータセンター長の承認を必要とし、カバーページへの記載不要とする。施設IRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。

18.2. プロトコル改正 / 改訂時の施設倫理委員会承認

研究期間中に本研究実施計画書もしくは患者への説明文書の改正がなされた

場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各参加施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査・承認を要するか否かは各参加施設の取り決めに従う。

19. 研究実施中の管理および有害事象報告について

19.1. モニタリング

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙（CRF）の記入データに基づいて行われる中央モニタリング（central monitoringまたはin-house monitoring）であり、モニタリング報告の結果は、研究代表者に報告される。

19.2. 監査

本研究にて監査は行わない。

19.3. 有害事象報告

本研究の後ろ向き観察部分に関してはレトロスペクティブ研究であるため、有害事象の個別報告は行わない。また、本研究は登録後に研究参加者への特定のTKIの投与を規定しておらず安全性情報の収集を目的としていないため、研究期間内の観察部分に関しては有害事象情報の収集及び報告は不要である。しかし、製品の安全性報告に関する規制に従い自発報告を行う。

20. 研究報告・発表

発表時期

- 1) 研究開始から4年間は毎年9月にスナップショットを用いて主な評価項目を解析し、日本血液学会総会などで年次報告を行う。
- 2) 2024年9月30日にデータ固定し、中間報告としてすべての評価項目を解析し、日本血液学会総会などでの報告とInternational Journal of Hematologyなどの学術雑誌に発表を行う。
- 3) 2029年3月31日にデータ固定し、研究期間内にすべての評価項目を解析し、研究終了から1年以内に日本血液学会総会などでの報告とInternational Journal of Hematologyなどの学術雑誌に発表を行う。

21. 研究期間

症例登録期間

倫理審査委員会承認日から2024年3月31日（5年間）

総研究期間

倫理審査委員会承認日から2029年9月30日（10年間）

22. 研究組織

22.1. 研究実施責任

一般社団法人日本血液学会（JSH）理事長 赤司 浩一

学術・統計調査委員会委員長 副理事長 松村到

東京都文京区本郷3-28-8 日内会館 8階

Phone: 03-5844-2065 Fax: 03-5844-2066

*本研究の実施に対して責任を持つ。

22.2. CML TFR研究実行委員会

委員長：高橋 直人（秋田大学医学部 血液腎臓膠原病内科）

副委員長：木村 晋也（佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科）

委員：猪口 孝一（日本医科大学医学部 血液内科）

入山 規良（日本大学医学部 血液膠原病内科）

大橋 一輝（東京都立駒込病院 血液内科）

川口 辰哉（熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科）

高久 智生（順天堂大学医学部 血液内科）

中世古 知昭（国際医療福祉大学 医学部血液内科学）

松木 絵里（慶應義塾大学医学部 血液内科）

松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科）

南 陽介（国立がんセンター東病院 血液腫瘍科）

宮本 敏浩（九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科）

齋藤 俊樹（名古屋医療センター 臨床研究センター）

*本研究を発案計画し研究全体を運営・統括する。

22.3. 研究事務局:

研究事務局：木村 晋也

佐賀大学医学部 内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科

Phone: 0952-34-2366 Fax: 0952-34-2017

e-mail: shkimu@cc.saga-u.ac.jp

*実行委員会の指示により本研究の進捗管理、調整および記録の保管を行う

22.4. 統計解析責任者

山本 松雄（名古屋医療センター臨床研究センター 情報システム研究

室)

特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR)

*本研究において統計解析を行う

22.5. データセンター

齋藤 明子 (名古屋医療センター臨床研究センター 臨床疫学研究室)

特定非営利活動法人臨床研究支援機構(OSCR) データセンター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

Phone: 052-951-1111 (内線2751) Fax: 052-972-7740

E-mail: datacenter@nnh.go.jp

*本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

22.6. 参加予定医療機関

日本血液学会員が所属する施設で本研究について倫理委員会の承認が得られた施設。

23. 参考文献

1. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; **63**(4): 789-99.
2. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; **30**(1): 48-56.
3. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**(11): 850-8.
4. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; **35**(3): 298-305.
5. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**(6): 747-57.
6. Matsuki E, Ono Y, Sakurai M, et al. Discontinuation of Imatinib in Patients with CML and Sustained Complete Molecular Response (CMR) for Over 2 Years in the Japanese Population - An Interim Analysis of KEIO STIM Study. *Blood* 2011; **118**(21): 3765-.
7. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2012; **97**(6): 903-6.
8. Takahashi N, Tauchi T, Kitamura K, et al. Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *Int J Hematol* 2018; **107**(2): 185-93.
9. Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, et al. Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial). *Int J Clin Oncol* 2018.
10. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2018; **93**(3): 442-59.
11. Kadowaki N, Kawaguchi T, Kuroda J, et al. Discontinuation of Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Have Maintained Deep Molecular Responses for at Least 2 Years: A Multicenter Phase 2 Stop Nilotinib (Nilost) Trial. *Blood* 2016; **128**(22): 790-.
12. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; **18**(5): 353-60.e1.
13. Matsuki E, Ono Y, Tonegawa K, et al. Detailed Investigation On Characteristics of Japanese Patients with Chronic Phase CML Who Achieved a Durable CMR After Discontinuation of Imatinib - an Updated Result of the Keio STI

- M Study. *Blood* 2012; **120**(21): 2788-.
14. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; **340**(17): 1330-40.
 15. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med* 1996; **100**(5): 555-70.
 16. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; **16**(9): 1108-35.
 17. 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. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**(11): 994-1004.
 18. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; **376**(10): 917-27.
 19. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; **119**(5): 1123-9.
 20. Nakamae H, Fujisawa S, Ogura M, et al. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int J Hematol* 2017; **105**(6): 792-804.
 21. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; **7**(2): 129-41.
 22. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; **354**(24): 2542-51.
 23. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; **30**(5): 1044-54.
 24. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**(3): 231-7.
 25. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; **132**(4): 393-404.
 26. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013; **122**(4): 515-22.
 27. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 2013; **49**(15): 3242-6.
 28. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy

- in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014; **32**(5): 424-30.
29. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol* 2015; **90**(10): 910-4.
 30. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica* 2016; **101**(6): 717-23.
 31. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017; **129**(7): 846-54.
 32. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; **144**(5): 945-54.
 33. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med* 2018; **168**(7): 461-70.
 34. JW V, JV M, M B, J T. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008