

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

特定臨床研究

FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を  
対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性  
を評価する第Ⅱ相臨床試験

- JSCT FLT3-AML20 -

多施設共同研究研究計画書

研究代表医師	唐津東松浦医師会医療センター	原田 実根
研究推進委員長	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	赤司 浩一
研究事務局	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
共同研究者	第一三共株式会社	

2021年4月1日	第2版
2020年1月10日	第1版

機密情報に関する注意

本研究計画書は機密情報であり、本研究に参加する研究者等、実施医療機関及び認定倫理審査委員会等、本研究の直接関係者に限定して提供されるものです。本研究計画書は、研究対象者に対し本研究の内容を説明する場合を除き、研究代表医師および第一三共株式会社の文書による同意なしに、第三者に開示すること及び本研究の目的以外に利用することができません。

0. 研究概要

0.1. 研究課題名

FLT3-ITD (FMS-like tyrosine kinase 3- internal tandem duplication) 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第II相臨床試験

0.2. 目的

<主要目的>

FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性 AML における、キザルチニブの耐性メカニズムの種類と耐性変異の割合を同定する

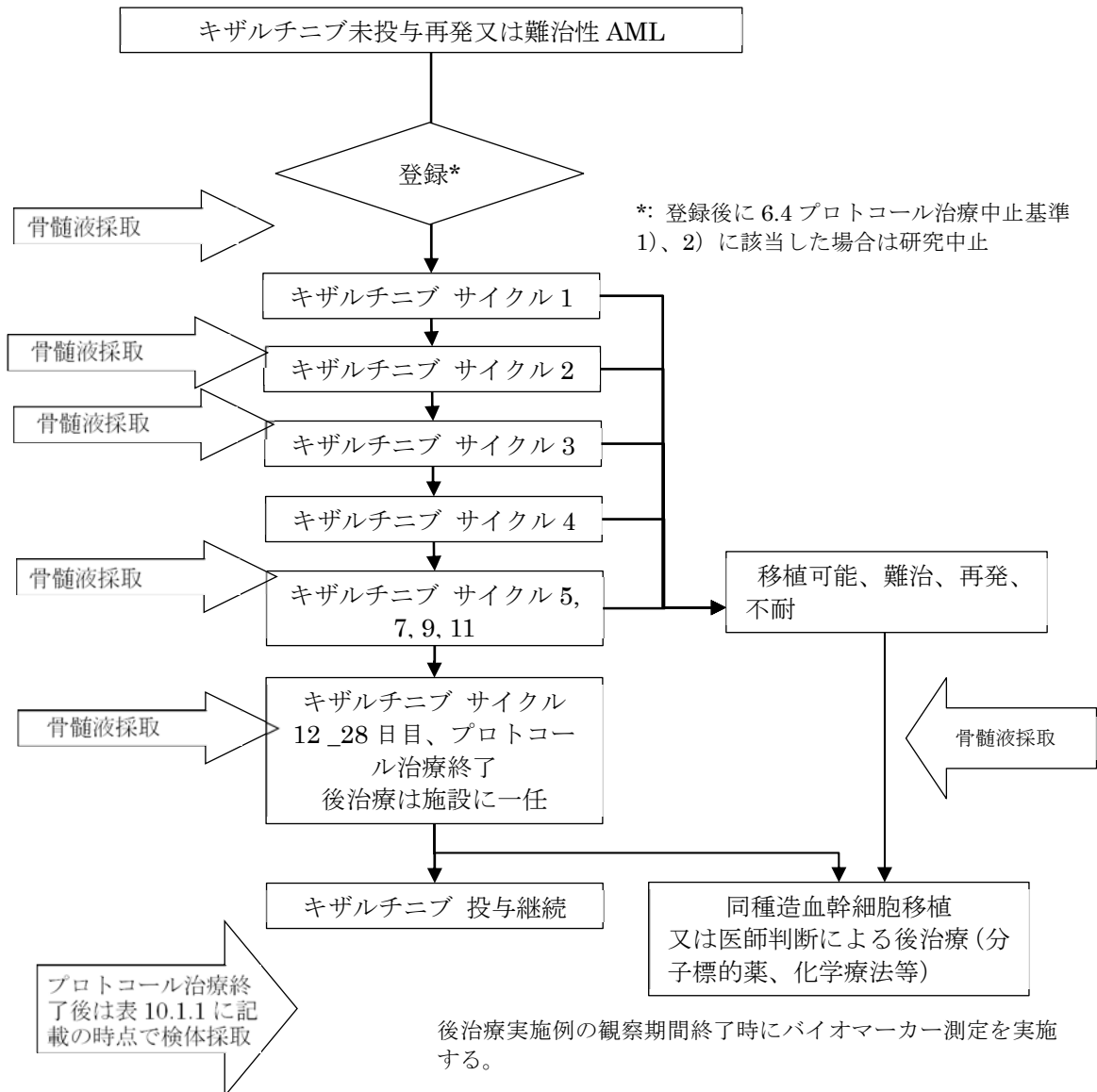
<副次目的>

- ・キザルチニブの有効性の評価
- ・安全性の評価 (キザルチニブ投与中止の理由、重篤な有害事象)

<探索的目的>

- ・バイオマーカーの評価

0.3. シェーマ



#### 0.4. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ研究参加について、自由意思によって自らが文書で同意した患者を対象とする。

##### 0.4.1. 選択基準

1. 本研究への参加に対して、文書で同意を取得した患者
2. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
3. WHO (World Health Organization) 分類 (2017) に従って AML と診断された患者
4. 本研究開始前に行われた全ての寛解導入療法後に寛解が認められなかった患者、もしくは寛解が得られた後に病勢進行が認められた患者
5. 過去に、承認された体外診断薬による FLT3 変異検査が実施されており、本研究登録後に FLT3 変異再検査の実施に合意した患者  
(直近の治療終了後に、承認された体外診断薬で FLT3-ITD 陽性と診断されている場合は、登録後の FLT3 変異再検査は不要)
6. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (PS) が 0~2 の患者
7. 男性又は妊娠の可能性のある女性で、本研究中及びキザルチニブ最終投与後、一定期間 (男性 3 ヶ月、女性 6 ヶ月) の避妊に同意した患者  
なお、妊娠の可能性のない女性患者 (2 年以上月経のない閉経後の患者、又は本研究の登録から少なくとも 1 ヶ月以上前に子宮摘出等の手術を行なっており妊娠の可能性がない患者) は登録可能とする。

##### 0.4.2. 除外基準

1. キザルチニブの投与歴がある患者
2. AML 以外に重複悪性腫瘍を有する患者  
ただし、以下の患者は本研究への参加を可能とする
  - 治癒と判断された悪性黒色腫以外の皮膚癌、上皮内癌、子宮頸部上皮内癌患者
  - 局所の再発・増悪が認められない前立腺癌患者 (ホルモン療法を開始しているか、手術によって腫瘍摘出しているか、放射線療法により病変が消失しているかのいずれか)
3. 急性前骨髄球性白血病 (APL) と診断された患者
4. 登録時点で患者の全身状態等により、骨髄穿刺が出来ないと判断された患者
5. 登録前 14 日以内に測定した最新の心電図の結果、QTcF 値が 450msec 超
6. 以下の疾患を合併している患者
  - 活動性の B 型、C 型肝炎
  - 過去に HIV 抗体検査結果が陽性
  - QT 延長症候群、心室性不整脈
  - 不整脈につながる心疾患
  - 電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症等)
  - 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C)
7. 妊娠中の患者及び授乳中又はキザルチニブ最終投与後 5 週間以内に授乳を行う可能性のある患者
8. その他、研究責任医師及び研究分担医師が本研究の参加に不適切と判断した患者

#### 0.5. プロトコール治療計画

再発又は難治性の AML 患者に対し、本研究の同意説明を行い、文書にて同意が得られた患者を登録する。同意・登録後、バイオマーカー評価 (一部、FLT3 変異再検査を含む) のため骨髄液を採取し、株式会社エスアールエルに提出する (詳細は 10.2 章参照)。FLT3-ITD 陽性が確認された患者のみ、キザルチニブの投与を開始する。キザルチニブは 1 サイクルを 28 日とし、連日投与する。プロトコール治療期間のキザルチニブの投与は最大 12 サイクルとする。用法・用量は添付文書に従うものとする (詳細は別紙「添付文書概要書」参照)。バイオマーカー

測定のための骨髄液採取スケジュールは表 10.1.1 に、骨髄液採取時期とキザルチニブ投与サイクルの概略は図 6.2-1 に示す。

#### 【プロトコール治療終了の定義】

12 サイクルまでのキザルチニブ投与を本研究のプロトコール治療期間とする。

キザルチニブ投与後、寛解に至らず、明らかな病態の増悪が認められた場合を難治性とし、一度寛解が確認された後、明らかな病態の増悪が認められた場合を再発とし、プロトコール治療を中止する。

また、同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 施行が可能となった場合は、HSCT 前のキザルチニブ投与終了日までをプロトコール治療期間とする。その他、中止基準に該当することが判明した時点 (6.4 プロトコール治療中止基準 1)、2) を除く) でプロトコール治療期間を終了とする。

#### 【プロトコール治療終了又は中止後】

キザルチニブ投与後、あらゆる理由によりキザルチニブの投与を中止した患者のうち、HSCT 又は薬物療法等(後治療)に移行した場合は、骨髄液採取及び治療経過を観察する。なお、プロトコール治療終了又は中止後の治療は本研究計画書に規定せず、参加施設に一任する。キザルチニブ投与中止後の骨髄液採取及び治療経過観察期間 (後観察期間) は最大 12 ヶ月とする。骨髄液採取スケジュールは表 10.1.1 を参照し、有効性評価は「10. 観察・検査・評価項目とスケジュール」に従って実施する。骨髄採取時に発現した重篤な有害事象は急送報告の対象とする。

### 0.6 研究のデザイン

多施設共同非盲検単群試験

### 0.7. 主要評価項目

FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性 AML における、DISCAVar Panel を用いたキザルチニブの耐性変異の種類と割合の同定

### 0.8. 副次評価項目

- キザルチニブの有効性評価項目  
複合完全寛解 (Composite CR: CRc: CR+CRp+CRi) 率、奏効率、Duration of CRc、Time to CRc、移植移行率
- HSCT 後又は後治療の有効性評価項目  
CRc 率、奏効率、Duration of CRc、Time to CRc、移植移行率、Relapse-free survival (RFS)、キザルチニブの耐性変異との相関
- 全体  
Overall survival (OS)、有害事象 (研究計画書で定められたもの)
- 次世代シーケンサーによる FLT3-ITD の MRD 解析

### 0.9. 探索的評価項目

- バイオマーカーの評価  
効果・抵抗性・安全性に関連する遺伝子発現・タンパク質・DNA 解析

### 0.10. 目標症例数

51 例(キザルチニブが投与された症例数)

### 0.11 研究期間全体の実施期間

2020 年 5 月 (jRCT に実施計画を公表する日) ~2024 年 6 月 (jRCT に総括報告書概要を公表する日)

- 登録期間: 2020 年 5 月 (jRCT に実施計画を公表する日) ~2022 年 12 月 31 日
- 後治療期間: 2023 年 1 月 1 日~2023 年 12 月 31 日 (登録から 1 年間)

- 解析期間: 2024年1月1日～2024年6月30日

0.12. 問い合わせ先

研究事務局: 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
e-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

登録・データセンター: JSCT FLT3-AML20 データセンター  
TEL : 042-505-4691 FAX : 0800-800-4855  
e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

0.13. 研究費用

本研究は、第一三共株式会社、一般社団法人 唐津東松浦医師会、及び一般財団法人 地域医学研究基金との「共同研究に関する契約」に基づき、研究者のグループである JSCT 研究会が主体となって第一三共株式会社から提供される資金で実施する。

## 目次

1. 目的	1
2. 背景と研究計画の根拠	1
2.1. 疾患背景	1
2.2. 対象疾患の標準治療	1
2.3. 治療計画の設定根拠	2
2.4. 臨床仮説と本研究の意義	2
2.5. 研究参加に伴って予想される危険(不利益)の要約	2
3. 本研究で用いる基準・定義	3
3.1. 基準・定義一覧	3
3.2. Child-Pugh 分類のためのスコア	4
3.3. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)	5
3.4. AML の WHO 分類 (2017)	5
3.5. 有効性評価項目の定義	5
4. 適格基準	6
4.1. 選択基準	6
4.2. 除外基準	6
5. 研究の開始と症例登録	7
5.1. 認定臨床研究審査委員会での審査	7
5.2. 研究代表医師が所属する実施医療機関の管理者から研究実施の許可	7
5.3. 各実施医療機関の管理者からの研究実施の許可	7
5.4. 施設登録	7
5.5. 研究対象者の選定	7
5.6. 同意取得方法	7
5.7. 症例登録	8
5.8. 登録に関する注意事項	8
6. プロトコール治療計画	8
6.1. 使用される薬剤	8
6.2. プロトコール治療	8
6.3. キザルチニブ減量・休薬基準	9
6.4. プロトコール治療中止基準	10
6.5. プロトコール治療完了基準	11
6.6. プロトコール治療期間中の併用禁止薬剤及び療法	11
6.7. プロトコール治療期間中に併用を注意する薬剤等	11
6.8. 治療変更に関する相談	11
7. 主要評価項目、有効性評価項目、及び探索的評価項目	11
7.1. 主要評価項目	11
7.2. 副次評価項目	12
7.3. 探索的評価項目	12
8. 安全性の評価と重篤な疾病等の報告	12
8.1. 有害事象の評価	12
8.2. 有害事象とプロトコール治療との因果関係	12
8.3. 予測性の評価	13
8.4. 重篤な有害事象の定義	13
8.5. 有害事象の転帰の分類	14
8.6. 重篤な有害事象の報告	14
8.7. 第一三共株式会社への重篤な有害事象及びその他有害事象の報告手順と期限	15
8.8. 研究代表医師から効果・安全性評価委員への報告	15
8.9. 効果・安全性評価委員の検討	15

9. 効果・安全性評価委員会	15
9.1. 効果・安全性評価委員会による審議	16
9.2. 効果・安全性評価委員会の審議内容	16
9.3. 効果・安全性評価委員会による勧告	16
10. 観察・検査・評価項目とスケジュール	16
10.1. 観察・検査・評価項目一覧表	16
10.2. 登録前評価項目	18
10.3. 研究実施中の評価項目・実施時期	18
10.4. 後治療期間の検査項目・実施時期	19
10.5. 症例報告書	20
11. 目標症例数と登録期間	20
11.1. 目標症例数	20
11.2. 研究期間	20
12. エンドポイントの定義	21
12.1. 主要評価項目の定義	21
12.2. 副次評価項目の定義	21
12.3. 有害事象の発生頻度	21
13. 統計的事項	21
13.1. 解析対象集団の定義	21
13.2. 欠落、不採用及び異常データの取り扱いの手順	21
13.3. 患者背景	22
13.4. 主要評価項目の解析	22
13.5. 副次評価項目の解析	22
13.6. その他の解析	22
13.7. 統計解析計画を変更する手順	22
14. 研究結果報告	22
14.1. 主要評価項目報告書	22
14.2. 総括報告書	23
15. 倫理的事項	23
15.1. 遵守すべき諸規則	23
15.2. 説明文書・同意文書の作成	23
15.3. プライバシーの保護	24
15.4. 原資料等の閲覧	24
15.5. 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取り扱い	24
16. 研究計画書変更	25
16.1. 研究計画書の内容変更の区分	25
16.2. 研究計画書・説明同意文書の改正/改訂時の手順	25
17. モニタリングと監査	25
17.1. モニタリング	25
17.2. 監査	26
17.3. 不適合の管理	26
18. 早期中止	27
18.1. 研究の終了	27
18.2. 研究の早期中止	27
18.3. 研究の早期中止決定の手順	27
19. 定期報告	27
19.1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告	27
19.2. 厚生労働大臣への定期報告	27
20. 記録の保管方法と期間と廃棄方法	27
20.1. 記録の保管方法と期間	28
20.2. データ及び試料の廃棄と二次利用	28



21. 研究の費用負担.....	28
21.1. 研究支援・資金管理.....	28
21.2. 研究代表医師の利益相反管理.....	29
21.3. 研究責任医師・研究分担医師等の利益相反管理.....	29
21.4. 本研究開始後の利益相反管理.....	29
21.5. 研究治療に関する費用.....	29
21.6. 健康被害に対する補償.....	29
21.7. 特許権等について.....	29
22. 研究の情報公開及び結果公表.....	29
22.1. 研究の登録.....	29
22.2. 研究結果の公表.....	30
22.3. 研究結果の発表.....	30
23. 研究組織.....	30
23.1. 研究代表医師.....	30
23.2. 研究推進委員長.....	30
23.3. 研究推進委員.....	30
23.4. 統計解析担当責任者.....	31
23.5. 効果・安全性評価委員.....	31
23.6. 研究事務局.....	31
23.7. 研究・開発計画支援担当者（問い合わせ窓口）.....	31
23.8. データマネージメント責任者.....	31
23.9. モニタリングに関する責任者.....	32
23.10. 監査担当機関.....	32
23.11. 調整・管理実務担当機関(研究支援組織).....	32
23.12. 共同研究者.....	32
23.13. バイオマーカー測定機関.....	32
23.14. 共同研究実施医療機関及び研究責任医師.....	33
24. 参考文献.....	34
25. 付録.....	35
付録 1. 参加施設登録用紙.....	35
付録 2. 研究対象者識別番号対応表.....	36
付録 3. 症例登録票.....	37
付録 4. 重篤な有害事象に関する急送報告書.....	38
付録 5. 重篤な有害事象に関する詳細報告書.....	39
付録 6. 医薬品疾病等報告書.....	40

## 略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
CR	complete remission	完全寛解
CRc	composite complete remission (CR + CRi + CRp)	複合完全寛解 (CR + CRi + CRp)
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery	好中球未回復の CR
CRp	Complete remission with incomplete platelet recovery	血小板未回復の CR
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
FMS	Feline McDonough sarcoma	McDonough ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
JALSG	Janan adult leukemia study group	日本成人白血病治療共同研究グループ
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
JSCO	Japan society of clinical oncology	日本癌治療学会
JSCT	Japan study group for cell therapy and transplantation	日本細胞移植研究会
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NR	no response	—
ORR	Overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	—
Q-R	QuANTUM-R	—
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave	心電図上の Q 波の始点から T 波の終点までの時間
QTcF	QT corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 補正法による QT 補正值
RFS	Relapse-free survival	無再発生存期間
VAF	variant allele frequency	変異アレル頻度
WHO	World Health Organization	—

## 1. 目的

### <主要目的>

FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FMS-like tyrosine kinase 3: FLT3)-遺伝子内縦列重複 (internal tandem duplication: ITD) 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) における、キザルチニブの耐性メカニズムの種類と耐性変異の割合を同定する。

### <副次目的>

- ・キザルチニブの有効性の評価
- ・安全性の評価 (キザルチニブ投与中止の理由、重篤な有害事象)

### <探索的目的>

- ・バイオマーカーの評価

## 2. 背景と研究計画の根拠

### 2.1. 疾患背景

AML は、分化・成熟能が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性増殖を特徴とする多様性に富む血液腫瘍である<sup>1</sup>。骨髄の白血病細胞が異常に増殖した結果、正常な造血機能は著しく阻害され、白血球減少、貧血、血小板減少に伴う様々な症状を呈する<sup>1</sup>。適切な治療がなされない場合は、感染症や出血により短期間で致死的となる重篤な疾患である<sup>1</sup>。政府統計のポータルサイト e-stat によると、本邦での白血病の粗罹患率は、2016 年の集計で人口 10 万人あたり 10.86 人 (男性 13.18 人、女性 8.66 人) であり、年々増加傾向を示している<sup>2</sup>。また、白血病は慢性/急性及び骨髄性/リンパ性の 4 つに分類できるが、JALSG (Janan adult leukemia study group) の報告によると、本邦の成人における急性と慢性の比は約 4 : 1 であり、急性白血病の内、骨髄性とリンパ性の比は、約 4 : 1 である<sup>3</sup>。近年、AML は治癒を期待できる疾患となってきたが、化学療法による完全寛解 (complete remission: CR) 後の長期生存率は未だ 40% 程度に止まる<sup>4</sup>。これは寛解後に再発する患者が多いためであり、AML 患者の約 50%~75% が一次治療で完全寛解を達成できるが、最終的には再発する<sup>5</sup>。再発 AML 患者は通常、頻回の長期入院を要し、予後は概して不良である<sup>5</sup>。

MD Anderson Cancer Center で行われた AML 患者に関する検討では、1991~2003 年に初回の CR を達成し、その時点で同種幹細胞移植を受けなかった 1069 名の、3 年後の無再発生存率はわずか 29% であった<sup>6</sup>。これらの患者は、年齢の中央値が 55 歳であり、22% で予後良好な細胞遺伝学的所見、64% で中リスクの細胞遺伝学的所見、14% で予後不良の細胞遺伝学的所見が認められた。低年齢及び良好な核型が 1 年時点の無再発生存率の有意な上昇と関連していた。

再発患者及び難治性患者ではこのように CR 率が低い上、細胞傷害性薬剤のレジメンのよく知られた毒性を伴う。一部の AML 治療により生存率の漸進的な改善は認められるものの、利用可能な治療法には重大な毒性がある。加えて、AML は概して今なお致命的な疾患であり、55 歳以上の AML 患者で治癒するのは 10% 未満であり、この集団における生存期間の中央値は 1 年未満である。したがって、AML の標準療法はいまだに不十分であり、比較的適合性が低く高齢で発症した患者では特にそう言える。

この課題を克服すべく、多くの研究から予後不良因子が明らかにされ、AML の層別化が進められた。中でも、FLT3 の遺伝子変異は、AML 患者の約 30% で認められる重要な予後不良因子であり、World Health Organization (WHO) 分類 2017 で検索すべき遺伝子異常の一つとして挙げられている<sup>7,8</sup>。FLT3 の主な遺伝子変異として、傍膜貫通領域の一部が重複して繰り返される ITD と、チロシンキナーゼ領域の 835 番目のアスパラギン酸残基 (D835) 及びその周囲の残基の点突然変異、欠失の変異の 2 種類が知られている<sup>9</sup>。

### 2.2. 対象疾患の標準治療

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) の有無を問わず難治性又は寛解導入後 6 ヶ月以内に再発した FLT3-ITD 陽性 AML 患者を対象として、キザルチニブ単剤療法とサルベージ化学療法の効果を比較する国際共同第 III 相非盲検試験 (QuANTUM-R 試験<sup>10</sup>) と AML に対する一次治療後に再発した、又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の成人

AML 患者を対象として、ギルテリチニブとサルベージ化学療法を比較する国際共同第 III 相非盲検試験 (ADMIRAL 試験<sup>11</sup>) があげられ、いずれも新規薬剤の有効性が報告されている。AML 治療ガイドラインの中で、最も引用されている NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン (Version 2. 2020)<sup>12</sup> では、本研究の対象疾患である再発又は難治性 FLT3-ITD 陽性 AML の標準治療は、FLT3 阻害剤として米国で承認されているギルテリチニブが推奨 (カテゴリー1) されている。一方、本邦ではギルテリチニブに加えて、キザルチニブが承認されており、キザルチニブとギルテリチニブを直接比較した臨床試験は無く、同様に再発又は難治性 FLT3-ITD 陽性 AML の治療薬として使用されている。

### 2.3. 治療計画の設定根拠

本研究のプロトコール治療期間は、同意取得からキザルチニブ投与期間の最大 12 サイクル (1 サイクル 28 日と定義する) もしくはキザルチニブ投与中止時までと設定した。キザルチニブの国際共同第 III 相試験 (QuANTUM-R: Q-R)<sup>10</sup> の結果を参考にすると、キザルチニブ投与期間の中央値は 97 日であり、12 サイクルを越えてキザルチニブの投与を継続している症例は、全体の 3% 未満であることから、プロトコール治療期間は最大 12 サイクルが妥当であると考えられる。

バイオマーカー測定のために必要な骨髄液採取は、キザルチニブのサイクル 1 投与開始前、サイクル 2 投与開始前、サイクル 3 投与開始前、その後は 2 サイクルごとの投与開始前に実施する。Q-R 試験の結果より、キザルチニブ投与開始から寛解に達するまでの期間の中央値は 4.9 週間であり、サイクル 2 投与開始前及びサイクル 3 投与開始前での骨髄液採取は、有効性評価のために必要である。また、Q-R 試験の結果より、キザルチニブによる寛解の維持期間の中央値は 12.1 週であり、これらを考慮するとサイクル 3 投与開始前、サイクル 5 投与開始前、及びその後は 2 ヶ月ごとに 12 サイクル終了時点又はキザルチニブ投与中止まで再発の有無を確認するために骨髄液を採取することが妥当である。日常診療において、AML の病態評価・治療効果の評価のために 2 ヶ月に 1 回程度の骨髄液採取を行うことから、本研究で設定したバイオマーカー測定のための骨髄液採取は、日常診療の範囲内から大きく外れることはなく、本研究のために骨髄穿刺の回数が増えることは無いと判断し、設定した。

### 2.4. 臨床仮説と本研究の意義

一般的に、分子標的薬は殺細胞性抗がん剤とは異なり、投与を続けていくとメカニズムベースの獲得耐性を生じることが知られている。分子標的薬の耐性メカニズムを明らかにすることは、その後の治療方針を決定する上で重要な情報である。FLT3 阻害剤でも、ギルテリチニブやミドスタウリンは耐性に繋がる遺伝子変異を獲得することが報告されている<sup>13-16</sup>。キザルチニブに関しても、Cathrine CS.らの報告<sup>17,18</sup>により、キザルチニブの耐性変異が確認されているが、少数例の報告に留まる。そのため、本研究では、より多くの患者を対象にキザルチニブの耐性変異を検討することで、先行研究と同じ耐性変異が同様の割合で発現するか否かを明らかにするとともに、これまで得られていない耐性メカニズムを明らかに出来る。

一方、キザルチニブ投与症例の中には、耐性化せずに長期投与可能な症例や HSCT に移行できる症例も含まれる。探索的な目的になるが、このような患者のキザルチニブ投与期間中の AML クローンの変化や FLT3-ITD の variant allele frequency (VAF) の推移を経時的に解析することで、長期投与が可能となるメカニズムや HSCT 移行後の再発予測に繋がるエビデンスを得る。

### 2.5. 研究参加に伴って予想される危険(不利益)の要約

本研究で設定した治療内容は日常診療の範囲内であり、薬剤の用法・用量は、添付文書に従うことから、日常の保険診療として扱われる。また、研究参加期間中の研究対象者の薬剤費を含む診療費は、すべて研究対象者の健康保険及び自己負担により支払われるため、通常診療に比べて、本研究への参加により得られる不利益はない。

また、バイオマーカー測定のための骨髄液採取の回数も、日常診療の範囲内から大きく外れることは無いが、一部の研究対象者ではサイクル 1 投与開始前時点の骨髄サンプルの量が足りず、短期間に骨髄液が採取される場合がある。Q-R 試験では Grade3 以上の毒性のうち発現頻

度が5%以上のものとして血液毒性、電解質異常、感染、呼吸困難、倦怠感などが報告されており、同様の有害事象が発現する可能性がある。

### 3. 本研究で用いる基準・定義

本研究で用いる基準・定義は以下のとおりである。

#### 3.1. 基準・定義一覧

基準・定義	該当項目 (研究計画書項目)	詳細説明
Child-Pugh 分類	除外基準	3-2
CTCAE v5.0	有害事象の重症度判定	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version5.0
ECOG PS	選択基準	3-3
WHO 分類 (2017)	選択基準	3-4World Health Organization (WHO) classification of AML, revised 4th edition
QTcF (QT corrected for heart rate using Fridericia's method)	除外基準 有害事象 観察項目	本研究で使用する補正 QT (interval between the start of the Q wave and the end of the T wave) 間隔。以下の計算式 (Fridericia 補正法) により算出する。 $QTcF = QT/RR^{1/3}$
キザルチニブ休薬、減量、中止基準	QT 間隔延長時、非血液系の副作用 (QT 間隔延長を除く) 発現時、骨髄抑制発現時	6.3 プロトコール治療 参照
キザルチニブ減量基準	強い CYP3A 阻害薬併用時	6.3 プロトコール治療 参照
研究関連記録	原資料等の閲覧	原資料、症例報告書及びその他のあらゆる研究管理文書を指す。原資料とは研究計画書にしたがって収集された医療情報、検査結果を含んだ記録で、手書き又はコンピュータからのアウトプットを指す
研究協力者	観察・検査・評価項目とスケジュール	研究実施医療機関において、研究責任医師又は研究分担医師の指導の下にこれらの者の研究に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者
研究者等	表紙	研究の実施に携わる関係者
研究責任医師	全般	臨床研究法に規定される臨床研究を実施する者。実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師
研究対象者	全般	本研究を実施される者 (キザルチニブを服用し観察される者)
研究代表医師	全般	臨床研究法における「研究代表医師」。参加医療機関の研究責任医師を代表する研究責任

		医師また、本研究の推進を主導し、主としてAML治療に対する助言、サポートを行う
個人情報	倫理的事項、記録の保管方法と期間と廃棄方法	生存する個人に関する情報に含まれる氏名、生年月日、住所、年齢、性別、電話番号、保険証番号、診療録番号等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができるものを含む）
疾病等	プロトコール治療計画、安全性の評価と重篤な疾病等の報告、定期報告	本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。疾病等は有害事象に含まれる
実施医療機関	全般	当該研究を実施する医療機関
特定臨床研究	倫理的事項、研究の終了と早期中止、定期報告	医薬品等製造販売業者等から研究資金等の提供を受けて実施する臨床研究及び承認外/適応外の医薬品等を用いる臨床研究
プロトコール治療期間	プロトコール治療計画	キザルチニブ投与開始から12サイクルまで又はキザルチニブ治療中止まで。HSCTや化学療法等、後治療実施後のキザルチニブ投与期間は含まない
有害事象	全般	有害事象評価期間に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気であり、治療との因果関係は問わない
有害事象評価期間	有害事象の評価と重篤な疾病等の報告	キザルチニブ投与開始よりキザルチニブ最終投与後30日まで（ただし医師判断によりサイクル13以降もキザルチニブを投与する場合サイクル12の最終投与日までとする。キザルチニブ最終投与後30日以内に次治療を開始した場合はその前日までとし、次々治療以降に医師判断によりキザルチニブを再投与する場合は対象外とする。）例外として、同意取得より、キザルチニブ投与開始までの間に発現した本研究手順との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象、後治療期間中の骨髄液採取による重篤な有害事象は収集する。

### 3.2. Child-Pugh 分類のためのスコア

判定基準	1点	2点	3点
アルブミン(g/dL)	3.5 超	2.8 以上 3.5 未満	2.8 未満
ビリルビン(mg/dL)	2.0 未満	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
腹水	なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症(度)	なし	1~2	3~4

プロトン ビン時間	(秒、延長) (%)	4 未満 70 超	4 以上 6 以下 40 以上 70 以下	6 超 40 未満
--------------	---------------	--------------	--------------------------	--------------

### 3.3. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

スコア	患者の状態
0	無症状で社会的活動ができ、制限をうけることなく発病前と同等にふるまえる
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限をうけるが、歩行、軽労働や座業はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽作業はできないが、日中 50%以上は起居している
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

### 3.4. AML の WHO 分類 (2017)

<p>AML with recurrent genetic abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AML with t (8;21) (q22;q22.1) ;<i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>AML with inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22) ;<i>CBFB-MYH11</i></li> <li>APL with <i>PML-RARA</i></li> <li>AML with t (9;11) (p21.3;q23.3) ;<i>MLLT3-KMT2A</i></li> <li>AML with t (6;9) (p23;q34.1) ;<i>DEK-NUP214</i></li> <li>AML with inv (3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i></li> <li>AML (megakaryoblastic) with t (1;22) (p13.3;q13.3) ;<i>RBM15-MKL1</i></li> <li>Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i></li> <li>AML with mutated <i>NPM1</i></li> <li>AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i></li> <li>Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i></li> </ul> <p>AML with myelodysplasia-related changes</p> <p>Therapy-related myeloid neoplasms</p> <p>AML, NOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AML with minimal differentiation</li> <li>AML without maturation</li> <li>AML with maturation</li> <li>Acute myelomonocytic leukemia</li> <li>Acute monoblastic/monocytic leukemia</li> <li>Pure erythroid leukemia</li> <li>Acute megakaryoblastic leukemia</li> <li>Acute basophilic leukemia</li> <li>Acute panmyelosis with myelofibrosis</li> </ul> <p>Myeloid sarcoma</p> <p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transient abnormal myelopoiesis (TAM)</li> <li>Myeloid leukemia associated with Down syndrome</li> </ul>
---

### 3.5. 有効性評価項目の定義

完全寛解 (complete remission: CR)	骨髄中の芽球数: 5%未満、好中球数: 1000 /mm <sup>3</sup> 以上、血小板数: 100000 /mm <sup>3</sup> 以上であり、赤血球及び血小板の輸血が無い状態 (赤血球は 4 週間、血小板は 1 週間輸血を行っていない状態)、かつアウエル小体及び髄外性白血病が認められていない状態。末梢血中には、芽球が認められない状態。
CR with incomplete hematological recovery (CRi)	好中球数が未回復 (1000 /mm <sup>3</sup> 未満) であることを除き、CR の条件を全て満たす状態。ただし、血小板数の回復

	や赤血球及び血小板輸血の有無は問わない。または、赤血球及び血小板輸血を行っているが、その他全ての CR 又は CRp の条件を満たす状態。
CR with incomplete platelet recovery (CRp)	血小板数が未回復 (100000 /mm <sup>3</sup> 未満) であることを除き、CR の条件を満たす状態。
部分寛解 (partial remission: PR)	好中球数: 1000 /mm <sup>3</sup> 以上、血小板数: 100000 /mm <sup>3</sup> 以上であり、赤血球及び血小板の輸血が無い状態 (赤血球は 4 週間、血小板は 1 週間輸血を行っていない状態)、骨髄中の芽球数が 50% 以上減少し、総骨髄芽球数が 5% ~25% の状態。
NR (No response)	CR、CRi、CRp、PR のいずれにも到達していない状態。
Refractory (難治)	CR、CRi、CRp のいずれにも到達せず、治療薬の投与を中止した場合。
Relapse (再発)	CR、CRi、CRp 達成した後、末梢血での芽球の出現、骨髄穿刺液中の芽球数が 5% 以上に増加、髄外性白血病の再発又は新たな発現のいずれかが認められた場合。
Unknown	ベースライン以降の評価が一度も実施されていない

#### 4. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ研究参加について、自由意思によって自らが文書で同意した患者を対象とする。

##### 4.1. 選択基準

1. 本研究への参加に対して、文書で同意を取得した患者
2. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
3. WHO 分類 (2017) に従って AML と診断された患者
4. 本研究開始前に行われた全ての寛解導入療法後に寛解が認められなかった患者、もしくは寛解が得られた後に病勢進行が認められた患者
5. 過去に、承認された体外診断薬による FLT3 変異検査が実施されており、本研究登録後に FLT3 変異再検査の実施に合意した患者。  
(直近の治療終了後に、承認された体外診断薬で FLT3-ITD 陽性と診断されている場合は、登録後の FLT3 変異再検査は不要)
6. ECOG PS が 0~2 の患者
7. 男性又は妊娠の可能性のある女性で、本研究中及びキザルチニブ最終投与後、一定期間 (男性 3 ヶ月、女性 6 ヶ月) の避妊に同意した患者  
なお、妊娠の可能性のない女性患者 (2 年以上月経のない閉経後の患者、又は本研究の登録から少なくとも 1 ヶ月以上前に子宮摘出等の手術を行っており妊娠の可能性がない患者) は登録可能とする。

##### 4.2. 除外基準

1. キザルチニブの投与歴がある患者
2. AML 以外に重複悪性腫瘍を有する患者  
ただし、以下の患者は本研究への参加を可能とする
  - 治癒と判断された悪性黒色腫以外の皮膚癌、上皮内癌、子宮頸部上皮内癌患者
  - 局所の再発・増悪が認められない前立腺癌患者 (ホルモン療法を開始しているか、手術によって腫瘍摘出しているか、放射線療法により病変が消失しているかのいずれか)
3. 急性前骨髄球性白血病 (APL) と診断された患者
4. 登録時点で患者の全身状態等により、骨髄穿刺が出来ないと判断された患者
5. 登録前 14 日以内に測定した最新の心電図の結果、QTcF 値が 450msec 超
6. 以下の疾患を合併している患者



- 活動性の B 型、C 型肝炎
  - 過去に HIV 抗体検査結果が陽性
  - QT 延長症候群、心室性不整脈
  - 不整脈につながる心疾患
  - 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）
  - 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）
7. 妊娠中の患者及び授乳中又はキザルチニブ最終投与後 5 週間以内に授乳を行う可能性のある患者
  8. その他、研究責任医師及び研究分担医師が本研究の参加に不適切と判断した患者

## 5. 研究の開始と症例登録

### 5.1. 認定臨床研究審査委員会での審査

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に本研究の研究計画書及び患者への説明・同意文書等審議書類を提出し、本研究の実施に関する審査を依頼し承認を得る。

### 5.2. 研究代表医師が所属する実施医療機関の管理者から研究実施の許可

本研究の実施について認定臨床研究審査委員会承認を得た後に、研究代表医師は研究代表医師が所属する実施医療機関の管理者から研究実施の許可を受ける。その後、厚生労働大臣（地方厚生局）に実施計画を提出し、臨床研究実施計画・研究概要公開システム:jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）にて公表した上で研究を開始する。

### 5.3. 各実施医療機関の管理者からの研究実施の許可

研究代表医師は厚生労働大臣に実施計画を提出し、実施計画を jRCT にて公表した後に、各施設の研究責任医師に研究開始の連絡をし、関連資料一式を送付する。各施設の研究責任医師は、各実施医療機関の管理者から研究実施の許可を受ける。

実施医療機関の管理者から許可を受けた場合、各施設の研究責任医師は許可文書の写しと参加施設登録用紙を研究代表医師とデータセンターに送付する。実施医療機関の管理者からの許可文書原本は施設研究責任医師が保管、写しは研究代表医師が保管する。

研究代表医師は、各実施医療機関の管理者からの許可日を追加した実施計画を jRCT に公表し厚生労働大臣（地方厚生局）に提出した後に各実施医療機関の研究を開始する。

### 5.4. 施設登録

データセンターは症例登録の際に必要な施設情報を登録し、研究責任医師に FAX にて連絡する。

### 5.5. 研究対象者の選定

- 1) 研究責任医師及び研究分担医師は、研究対象者の選定に当たっては、人権保護の観点から及び本研究の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師及び研究分担医師との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮して本研究に参加を求めることの適否について慎重に検討する。
- 2) 同意能力を欠く者については、研究対象者とししない。

### 5.6. 同意取得方法

登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は患者本人に認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、本研究内容を口頭で詳しく説明を行った後に、患者が本研究の内容をよく理解したことを確認した上で、本研究への参加について依頼する。

患者本人が本研究参加に同意した場合、認定臨床研究審査委員会にて定められた書式の本研究の同意文書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。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（電

子カルテ利用施設においては、研究責任医師保管ファイルに)に保管する。

なお、代諾者による同意は認めないものとする。

本研究参加中の患者が同意の撤回を申し出た場合、研究責任医師又は研究分担医師ならびに研究対象者はその旨を記載した文書(同意撤回文書)に各自日付を記入し、医師、研究対象者各々が署名する。同意撤回書は2部作成し、1部は研究対象者本人に手渡し、1部はカルテ(電子カルテ利用施設においては、研究責任医師保管ファイルに)に保管する。

### 5.7. 症例登録

- 1) 研究責任医師又は研究分担医師は、登録時の選択基準に合致し、また除外基準に該当しない症例について、本研究計画書に従った治療を開始する前に、症例登録票に必要事項(「付録3. 症例登録表」参照)を記入し、データセンターにFAXにて送付し症例登録を依頼する。
- 2) データセンターでは、送信された症例登録票に基づいて、適格基準に合致するかどうかを確認し、適格症例の場合には直ちに登録確認通知によって登録施設に対して症例登録番号の連絡をFAXにて行う。なお、データセンターにて症例の適格性が判断出来ない場合には、研究事務局にて症例登録の可否について判断し、適格でないことが明らかになった場合はその記録を残す。

### 5.8. 登録に関する注意事項

プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。症例登録票の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。一度登録された研究対象者は登録取り消しはなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(症例登録番号)を採用する。誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

## 6. プロトコル治療計画

### 6.1. 使用される薬剤

キザルチニブの詳細及び取り扱いについては、「キザルチニブ添付文書」を参照する。

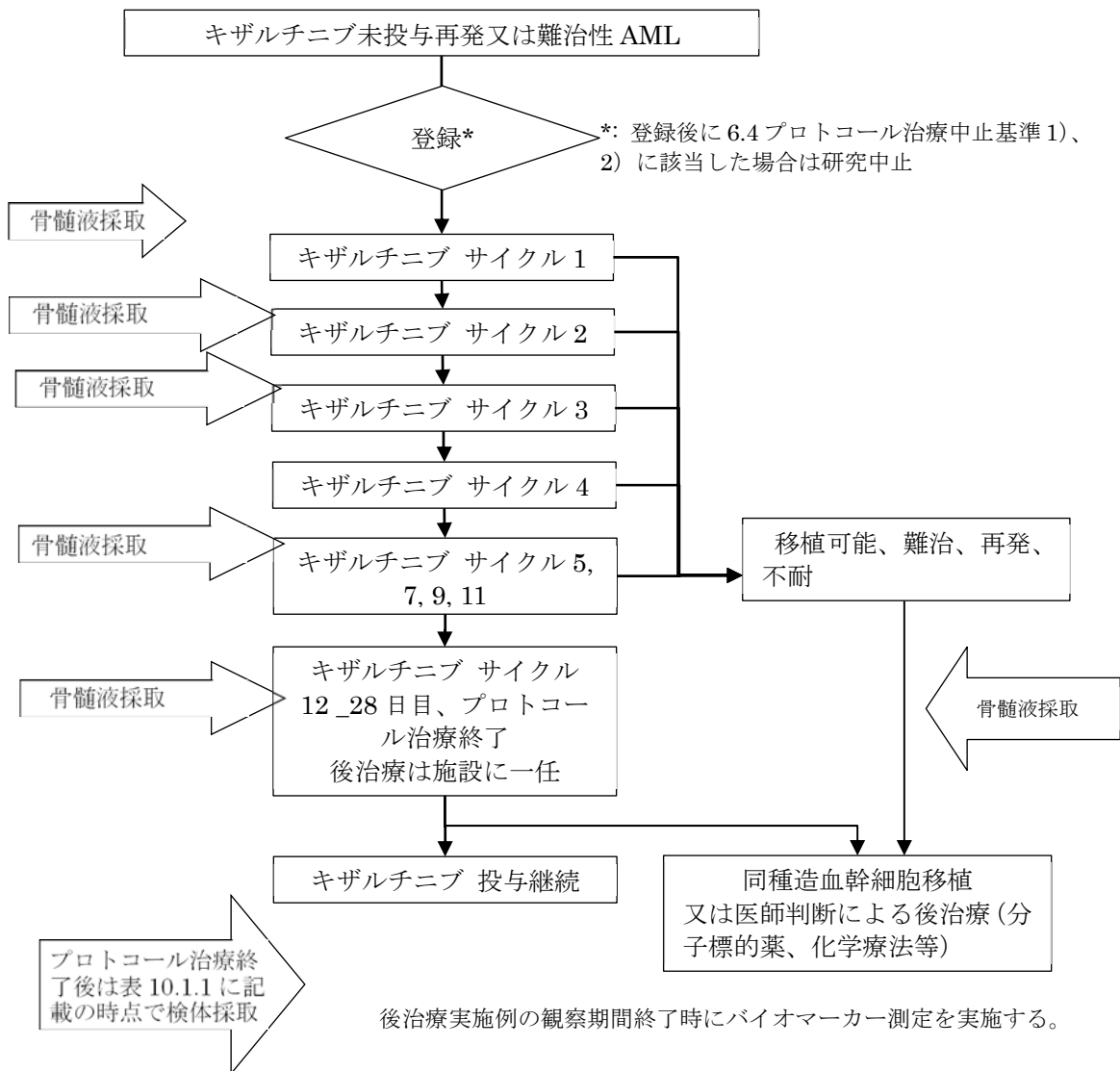
- ・ 使用薬剤：
  - (一般名) キザルチニブ塩酸塩
  - (販売名) ヴェンフリタ錠®17.7mg, 26.5mg
  - (化学名)：1-(5-*tert*-Butyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-(4-{7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl}phenyl)urea dihydrochloride
  - (分子式)：C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S・2HCl
- ・ 投与経路：経口
- ・ 用法及び用量
 

通常、成人にはキザルチニブとして1日1回26.5mgを2週間経口投与し、それ以降は1日1回53mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 6.2. プロトコル治療

再発又は難治性のAML患者に対し、本研究の同意説明を行い、文書にて同意が得られた患者を登録する。同意・登録後、バイオマーカー評価(一部、FLT3変異再検査を含む)のため骨髓液を採取し、株式会社エスアールエルに提出する(詳細は10.2章参照)。FLT3-ITD陽性が確認された患者のみ、キザルチニブの投与を開始する。キザルチニブは1サイクルを28日とし、連日投与する。プロトコル治療期間のキザルチニブの投与は最大12サイクルとする。用法・用量は添付文書に従うものとする(詳細は別紙「添付文書概要書」参照)。バイオマーカー測定のための骨髓液採取スケジュールは表10.1.1に、骨髓液採取時期とキザルチニブ投与サイクルの概略は図6.2-1に示す。

図 6.2-1 骨髄液採取時期とキザルチニブ投与サイクルの概略



6.3. キザルチニブ減量・休薬基準

強い CYP (cytochrome P450) 3A 阻害剤と併用する場合には、減量基準を参考に、本剤を 1 段階減量する。強い CYP3A 阻害剤との併用終了後には、本剤を減量前の投与量に戻す。本剤投与中に副作用がみられた場合は、次の基準を参考に、本剤を休薬又は減量する。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	53mg
1 段階減量	26.5mg
2 段階減量	17.7mg

## 本剤の休薬又は減量基準

副作用	基準	処置
QT 間隔延長	480msec を超え、 500msec 以下の 延長	53mg又は26.5mgを投与していた場合は、1 段階減量する。QTcF値が450msec以下に回復 後は、副作用発現時の用量で再開できる。 17.7mgを投与していた場合は、休薬する。
	500msec を超える延長	休薬する。QTcF値が450msec以下に回復後 は1段階減量して投与を再開できる。なお、 17.7mgを投与していた場合は、回復後に同 用量で再開できる。
非血液系の副作用（QT 間隔延長を除く）	グレード3以上	休薬する。グレード1以下に回復後は、1段階 減量して投与を再開できる。
骨髄抑制	血小板数： 100,000/mm <sup>3</sup> 未満かつ 好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量又は休薬する。回復後は、副作用 発現時の用量で再開できる。

## 6.4. プロトコール治療中止基準

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任医師又は研究分担医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、中止時に規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。有害事象が発現した場合、「8. 有害事象の評価と重篤な疾病等の報告」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を症例報告書に記入する。

- 1) 症例登録後の FLT3 変異再検査で陽性が確認できない場合
- 2) 症例登録後、キザルチニブ以外の治療（ハイドレアを除く）を開始した場合
- 3) 病態の明らかな増悪を認めた場合
- 4) キザルチニブ（キザルチニブ 17.7mg）を投与中に 480msec を超え、500msec 以下の QT 間隔延長を認め、2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合
- 5) キザルチニブ投与中に 500msec を超える QT 間隔延長を認め、2 週間の休薬後も QTcF 値が 450msec 以下に回復しない場合
- 6) キザルチニブ投与中に生命を脅かす不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長を認めた場合
- 7) キザルチニブ投与中にグレード3以上の非血液系の副作用（QT 間隔延長を除く）を認め、休薬をした後、グレード2以上の副作用が2週間を超えて継続する場合
- 8) キザルチニブ投与中に骨髄抑制（血小板数：100,000/mm<sup>3</sup>未満かつ好中球数：1,000/mm<sup>3</sup>未満）を認め、1段階減量または休薬した後、2週間を超えて継続する場合
- 9) 間質性肺疾患が疑われた場合
- 10) キザルチニブの休薬期間が28日以上となった場合
- 11) 有害事象の発現により、キザルチニブ投与継続が困難となった場合
- 12) 本研究への登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- 13) 本研究への登録後に妊娠が発覚した場合
- 14) 研究対象者が本研究への参加に対する同意を撤回した場合
- 15) 研究対象者が来院しないなど、本研究計画書を遵守した治療の継続が困難であると判断した場合
- 16) その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究継続を不相当と判断した場合

## 6.5. プロトコール治療完了基準

### 6.5.1. プロトコール治療終了の定義

12 サイクルまでのキザルチニブ投与を本研究のプロトコール治療期間とする。キザルチニブ投与後、寛解に至らず、明らかな病態の増悪が認められた場合を難治性とし、一度寛解が確認された後、明らかな病態の増悪が認められた場合を再発とし、プロトコール治療を中止する。

また、同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 施行が可能となった場合は、HSCT 前のキザルチニブ投与終了日までをプロトコール治療期間とする。

その他、中止基準に該当することが判明した時点 (6.4 プロトコール治療中止基準 1)、2) を除く) でプロトコール治療期間を終了とする。

### 6.5.2. プロトコール治療終了又は中止後

キザルチニブ投与後、あらゆる理由によりキザルチニブの投与を中止した研究対象者のうち、HSCT 又は薬物療法等 (後治療) に移行した場合は、骨髄液採取及び治療経過を観察する。なお、プロトコール治療終了又は中止後の治療は本研究計画書に規定せず、参加施設に一任する。キザルチニブ投与中止後の骨髄液採取及び治療経過観察期間 (後観察期間) は最大 12 ヶ月とする。骨髄液採取スケジュールは表 10.1.1. を参照し、有効性評価は「10. 観察・検査・評価項目とスケジュール」に従って実施する。

なお、キザルチニブ投与後、複数の治療を行った場合 (例: HSCT → 化学療法 → HSCT 等) キザルチニブ最終投与後から通年で最大 12 ヶ月、骨髄液採取及び治療経過観察を実施する。この場合、治療変更ごとに「表 10.1.1. バイオマーカー測定の骨髄液採取スケジュール」に従い、骨髄液採取及び有効性評価を実施する。

また、骨髄採取時に発現した重篤な有害事象は急送報告の対象とする。

## 6.6. プロトコール治療期間中の併用禁止薬剤及び療法

本研究のプロトコール治療期間中に併用を禁止する薬剤及び療法はない。

## 6.7. プロトコール治療期間中に併用を注意する薬剤等

本キザルチニブは主に CYP3A により代謝されるため、以下の薬剤等との併用に注意する。  
(キザルチニブ添付文書参照)

- 1) 強い CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール等)
- 2) CYP3A 誘導剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等)、  
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort : セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
- 3) QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 (キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン等)

## 6.8. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

研究事務局                      九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科                      宮本 敏浩  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230    FAX: 092-642-5247  
e-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

## 7. 主要評価項目、有効性評価項目、及び探索的評価項目

### 7.1. 主要評価項目

本研究の主要評価項目を、FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性 AML における、DISCAVar Panel を用いたキザルチニブの耐性変異の種類と割合の同定とする。

## 7.2. 副次評価項目

本研究の有効性の副次評価項目は以下の項目とする。

- キザルチニブの有効性評価項目  
複合完全寛解 (Composite CR: CRc) 率、奏効率 (Overall response rate: ORR)、複合完全寛解持続時間 (Duration of CRc)、複合完全寛解到達期間 (Time to CRc)、移植移行率
- HSCT 後又は後治療の有効性評価項目  
CRc 率、ORR、Duration of CRc、Time to CRc、移植移行率、無再発生存期間 (Relapse-free survival: RFS)、キザルチニブの耐性変異との相関
- 全体  
Overall survival (OS)、有害事象 (研究計画書で定められたもの)  
次世代シーケンサーによる FLT3-ITD の MRD 解析

## 7.3. 探索的評価項目

本研究では探索的に、効果・抵抗性・安全性に関連する遺伝子発現・タンパク質・DNA 解析等の評価を行う。詳細は「バイオマーカー測定及び解析に関する手順書」を参照。

## 8. 安全性の評価と重篤な疾病等の報告

### 8.1. 有害事象の評価

同意取得より、キザルチニブ投与開始までは、研究責任医師又は研究分担医師が本研究手順との因果関係を否定できないと判断したすべての重篤な有害事象について「8.6 重篤な有害事象の報告」の記載をもとに対応を行う。

キザルチニブ投与開始よりキザルチニブ最終投与後 30 日まで (ただし研究責任医師又は研究分担医師判断によりサイクル 12 の最終投与日以降もキザルチニブを投与する場合サイクル 12 の最終投与日までとする。キザルチニブ最終投与後 30 日以内に次治療を開始した場合はその前日までとし、次々治療以降に医師判断によりキザルチニブを再投与する場合の再投与期間は対象外とする。) を本研究の有害事象評価期間と定義し、観察された有害事象は、「10. 観察・検査・評価項目とスケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。

症例報告書には、観察時点毎に各有害事象の最大重症度を記載する。有害事象の評価には CTCAE v5.0 (日本語訳 JCOG (Japan clinical oncology group) /JSCO (Japan society of clinical oncology) 版) を用い、有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容に最も近いものに grading し、grade 3、4 のみを報告する。本研究の同意取得前から発現している症状や疾病は合併症とし、有害事象としない。ただし、本研究の同意取得後に本研究手順との因果関係を否定できないと判断した合併症の悪化が重篤であった場合、重篤な有害事象として取り扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とする。有害事象評価期間中に発生した、有害事象について、症例報告書に事象名、発現日、最悪 grade、死亡日を記載する。

治療関連死の場合、original CTCAE v5.0 では原因となった有害事象を「grade 5」としているが、本研究の記録用紙 (症例報告書、有害事象急送報告書・「付録 6 医薬品疾病等報告書 統一様式 8」) への記録においては「grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、「付録 4 重篤な有害事象に関する急送報告書」の「有害事象の詳細」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade 5 とするかどうかが決まる。) なお、原疾患 (AML) の病態増悪による死亡は有害事象とはせず、別途、死亡理由欄に記述するものとする。

### 8.2. 有害事象とプロトコール治療との因果関係

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、下表「有害事象と治療との因果関係の判定基準」に基づき判定する。

表 8.2.1 有害事象と治療との因果関係の判定規準

関連あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬等）によると判断することが妥当ではなく、本剤との関連性を否定できない場合</li> <li>・有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、本剤又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合</li> </ul>
関連なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬等）によると判断することが妥当であり、本剤との関連性を否定できる場合</li> </ul>

### 8.3. 予測性の評価

発生した有害事象について、次に掲げる文書等に記載されておらず、予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。また、研究に適用可能な情報から予測可能であっても、その発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生もしくは拡大のおそれを示すものは、「予測できない」ものとして扱う。

- ・添付文書

### 8.4. 重篤な有害事象の定義

同意取得後から有害事象評価期間中に発現した有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある有害事象
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる有害事象
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある有害事象
- 6) 1) から 5) に準じて重篤である有害事象
- 7) 後世代における先天性の有害事象または異常

#### 重篤な有害事象の各項目の定義

- 1) 死亡
 

全ての死亡（プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。原疾患の病態増悪による死亡は有害事象とはせず、別途死亡理由欄に記述する。）
- 2) 死亡につながるおそれのある有害事象
 

grade4 の有害事象（CTCAE v5.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象）
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる有害事象
 

grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院又は入院期間の延長※が必要となるもの

※ 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

  - ・ 有害事象が消失又は軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
  - ・ キザルチニブ治療及び経過観察を目的とした入院／入院期間の延長
  - ・ 造血肝細胞移植又は前治療を実施する目的での入院／入院期間の延長
  - ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
  - ・ その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長
- 4) 障害、5) 障害につながるおそれのある有害事象
 

永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群、二次がん等を除く）、あるいは、そのおそれのあるもの
- 6) 1) から 5) に準じて重篤である有害事象
- 7) 後世代における先天性の疾患または異常

## 8.5. 有害事象の転帰の分類

有害事象の転帰は以下の「有害事象の転帰の分類」により分類する。

分類	転帰の内容
回復	有害事象が消失、または元の状態まで戻っている
軽快	有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、またはほぼ元の状態に戻っている
未回復	有害事象は継続中である
後遺症あり	有害事象は元の状態まで回復/軽快したものの、後遺症が残っている
死亡	有害事象の結果、死亡した

## 8.6. 重篤な有害事象の報告

## 8.6.1. 急送報告義務のある有害事象

「8.4. 重篤な有害事象の定義」で規定した有害事象は急送報告の対象となる。

## 8.6.2. 急送報告の手順と期限

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。研究責任医師は下記手順で急送報告する。研究責任医師に連絡が取れない場合は、研究分担医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。

- 1 次報告：研究責任医師は有害事象の発生を知ったときは速やかに実施医療機関の管理者に報告した上で、有害事象の発生を知り得てから72時間以内に「付録4. 有害事象急送報告書」に所定事項を記入し、研究事務局に報告する。
- 2 次報告：更に研究責任医師は15日以内に「付録5. 有害事象詳細報告書」に所定事項を記入し、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究事務局に報告する。

## 8.6.3. 認定臨床研究審査委員会への疾病等の報告

研究代表医師は、「8.4. 重篤な有害事象の定義」で規定した重篤な有害事象のうちプロトコール治療との因果関係が否定できない「重篤な有害事象」（臨床研究法上の「重篤な疾病等」）が生じた場合には、以下に従い研究代表医師が疾病等の発生を知った時からそれぞれに定める提出期間内に、臨床研究法施行規則に定められた「付録6. 医薬品疾病等報告書」を作成の上、実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。さらに他の共同機関の研究責任医師に速やかに通知する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合は、認定臨床研究審査委員会からの意見について実施医療機関の管理者に対し報告を行う。また、認定臨床研究審査委員会から述べられた意見に基づき具体的な対応が必要な場合には、その対応の内容を含めて実施医療機関の管理者に報告する。さらに他の共同機関の研究責任医師に通知する。通知を受けた研究責任医師は所属する実施医療機関の管理者に報告する。

疾病等報告書式は、厚生労働省ウェブサイトにて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

表 8.6.1 認定臨床研究審査委員会への報告期限

疾病等	予測できないもの	予測できるもの
1) 死亡	15日	15日
2) 死亡につながるおそれのある疾病等	15日	30日
3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	15日	30日
4) 障害	15日	30日
5) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等	15日	30日



6) 死亡又は3)から5)まで掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等	15日	30日
7) 後世代における先天性の疾病又は異常	15日	30日
8) その他の疾病等	定期報告	定期報告

#### 8.6.4 2次報告・追加報告

研究代表医師は、研究責任医師から2次報告や追加報告の受領後、1次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を速やかに効果・安全性評価委員に報告する。1次報告の際、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合には、同様に2次報告や追加報告を行う。さらに他の共同機関の研究責任医師に通知する。通知を受けた研究責任医師は所属する実施医療機関の管理者に報告する。

#### 8.7. 第一三共株式会社への重篤な有害事象及びその他有害事象の報告手順と期限

研究事務局は「付録6 医薬品疾病等報告書 統一様式8」を入手した後、72時間以内に第一三共株式会社 安全性情報連絡先へFAX又はe-mailにて報告する。

研究責任医師又は研究分担医師はgrade 3/4の有害事象を症例報告書に記載し、研究事務局及びデータセンターへ提出する。研究事務局はキザルチニブ投与開始から6ヵ月時点、12ヵ月時点、または投与中止時点までの有害事象情報を取りまとめ、第一三共株式会社安全性情報連絡先へ提出する。なお、第一三共株式会社からさらに必要な情報の提供を求められたときは、研究責任医師及び研究分担医師はこれに応じなければならない。詳細情報の提供においては、第一三共株式会社から送付されるフォームを使用する。

第一三共株式会社 安全性情報連絡先  
 Fax: 0120-631317  
 e-mail: cis\_safety@daiichisankyo.co.jp

なお、本研究の実施期間はキザルチニブの全例調査実施期間と重複するため、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に基準に関する省令(平成16年12月20日付厚生労働省令第171号)」及びその改正省令、ならびに本剤の承認条件に基づいて行われる全例調査にて、報告内容が本研究からの報告内容と整合するように注意して適切に報告する。なお、不整合が生じた場合は追加調査が行われる。

#### 8.8. 研究代表医師から効果・安全性評価委員への報告

研究事務局は、研究責任医師からの有害事象の発生の報告内容を、研究代表医師、研究責任医師と協議し、効果・安全性評価委員への報告が必要と判断された場合は、施設から送付された有害事象報告書に研究代表医師として協議の検討結果及び対策等を付し、有害事象の発生を知ってから72時間以内に効果・安全性評価委員に電子メールで連絡する。

その際、可能な範囲で、施設から送付された「付録4. 有害事象急送報告書」に、研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、研究の続行/中止の判断を含む)などを併せて報告する。

#### 8.9. 効果・安全性評価委員の検討

効果・安全性評価委員は、研究代表医師からの報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表医師に、有害事象報告を受けてから72時間以内に文書で通知する。

### 9. 効果・安全性評価委員会

## 9.1. 効果・安全性評価委員会による審議

効果・安全性評価委員会は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う。また、効果・安全性評価委員会は、研究代表医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会は、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取などの形式で実施する。

### 9.1.1. 定期委員会

研究代表医師は、1年毎の臨床研究の進捗状況を、効果・安全性評価委員会に報告する。

### 9.1.2. 臨時審議

以下の場合には臨時で審議を行う

- 1) 本研究の進捗状況に問題が生じたとき
- 2) 本研究期間中に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき
- 3) 類似治療、その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
- 4) その他、研究代表医師、効果・安全性評価委員が必要と判断したとき

## 9.2. 効果・安全性評価委員会の審議内容

効果・安全性評価委員会は以下の事項について審議を行う。

### 9.2.1. 進捗状況報告

- 1) 本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
- 2) 本研究の進捗状況に関する評価
- 3) 有害事象の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる事項の評価

### 9.2.2. 重篤な有害事象発生時

- 1) 類似治療、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本研究全体の継続等に与える影響
- 2) 研究計画書の変更、又は認定臨床研究審査委員会による審査の必要性

## 9.3. 効果・安全性評価委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を研究代表医師に勧告する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で勧告を行う。

## 10. 観察・検査・評価項目とスケジュール

症例報告書の記載内容を原資料と解すべき項目については以下の通りとする。

- ・プロトコール治療中の有害事象の発生状況（CTCAE v5.0の grade 3以上）
- ・ECOG PS
- ・骨髄所見（腫瘍評価）

### 10.1. 観察・検査・評価項目一覧表

本研究の観察・検査・評価等の項目と実施時期等を「表 10.1.1. 観察・検査・評価項目とスケジュール」に示す。

本研究では、同意取得日から後観察検査終了日までの間、各研究対象者を観察・検査・評価する。ただし、他院への転院等の理由から実施医療機関での研究対象者の経過観察が困難になった場合や、キザルチニブ最終服用日よりも後の来院を研究対象者が拒否した場合等は、該当日を以って当該研究対象者の観察・検査・評価を終える。

表 10.1.1. 観察・検査・評価項目とスケジュール

観察・検査・評価時期		許容範囲	同意取得	患者背景	キザルチニブ投与	有害事象評価	臨床検査	心電図	骨髄液採取 骨髄所見評価
スクリーニング (登録前 28 日以内)			●	●		●*1	●	●*3	●*5
登録-キザルチニブ投与開始						●*1			●*4
プロトコル治療	1 日目				●	●*1	●	●*3	
	サイクル 1 8 日目	±3 日			●	●*1		●*3	
	15 日目	±3 日			●	●*1		●*3	
	サイクル 2 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 3 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 4 1 日目	±5 日			●	●*1		●*3	
	サイクル 5 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 6 1 日目	±5 日			●	●*1		●*3	
	サイクル 7 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 8 1 日目	±5 日			●	●*1		●*3	
	サイクル 9 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 10 1 日目	±5 日			●	●*1		●*3	
	サイクル 11 1 日目	±5 日			●	●*1	●	●*3	●*5
	サイクル 12 1 日目	±5 日			●	●*1		●*3	
終了時又は中止時	±5 日				●*1	●	●*3	●*5	
後治療	移植実施後又は他の薬物療法投与開始後 1、2、6、12 ヶ月	±5 日			○	●*2	●		●*5
	終了時又は中止時	±5 日				●*2	●		●*5

○: 必要に応じて実施、●: 原則実施

- \*1. 同意取得日からキザルチニブ初回投与前までの期間については、重篤有害事象情報のみ収集する。キザルチニブ投与開始後から投与中止後 30 日までは Grade 3, 4 の有害事象のみを収集する。
- \*2. 後治療実施時には、骨髄液採取時に発現した重篤な有害事象のみ収集の対象とする。
- \*3. キザルチニブ投与開始後、増量後及び休薬後に投与を再開した後、定期的に（最初の 2 週間は、1 週間に 1 回、その後は 1 ヶ月に 1 回を目安に）及び必要に応じて 12 誘導心電図検査を実施する。
- \*4. ベースラインのバイオマーカー評価のための骨髄液を採取する。必要に応じて、FLT3 変異再検査を行う。
- \*5. 骨髄所見は、骨髄吸引及び骨髄生検の両方の検体を用いて評価することが望ましいが、研究責任医師又は研究分担医師が骨髄吸引による検体で抗腫瘍効果を十分に評価できると判断した場合は骨髄生検を省略してもよい。骨髄所見は登録 14 日前までの採取が望ましい。なお、バイオマーカー評価のための骨髄液採取ができなかった場合、末梢血を代わりに採取する。

## 10.2. 登録前評価項目

以下の検査・調査等を実施し、結果を症例報告書に記録する。各項目の許容範囲内に得られた同意取得前のデータも使用可とする。

### 1) 同意取得後、研究対象者登録作業の開始前までに確認する項目

- ・ 本研究参加に対する同意取得日
- ・ 症例登録番号
- ・ 生年月日
- ・ 性別
- ・ 身長、体重
- ・ 適格性
- ・ 既往歴及び合併症の有無  
同意取得時点での症状の有無（症状有：合併症）、所見・診断名を確認する。既往歴は、同意取得時点までに治癒した症状・疾病のうち、研究責任医師又は研究分担医師が報告を要すると判断したもののみを挙げる。
- ・ 原疾患（AML）の情報  
初発診断日、世界保健機関（WHO）分類、再発日を確認する。
- ・ 前治療歴

以下について確認する。

- ・ AML に対する化学療法、薬剤名（レジメン名）、治療効果、登録前治療の終了日
- ・ 同種造血幹細胞移植：有無、移植種類、内容、移植日、移植後維持療法の内容

### 2) 登録日を 0 として-28 日以内（スクリーニング期間）に実施する項目

- ・ 観察・検査実施日
- ・ バイタルサイン：症例報告書への記載は不要とするが、規定の範囲内で測定し、安全性を確認すること。  
腋窩体温、脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧を安静状態で測定する。
- ・ ECOG PS 判定  
研究対象者の一般状態を「表 3-3 ECOG PS」に示す基準に従って判定する。
- ・ 12 誘導心電図（QTcF の評価も含む）
- ・ 臨床検査（検査項目）：症例報告書への記載は不要とするが、規定の範囲内で測定し、安全性を確認すること。
  - 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球）、血小板数
  - 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、血清クレアチニン、CK、尿酸、グルコース、電解質（K、Na、Cl、Ca、Mg）、CRP
  - 臨床検査値の基準値は、測定機関の値を使用する。
- ・ 骨髄所見の評価  
骨髄所見及び末梢血（好中球数、血小板数及び芽球の有無）、輸血の有無より、「3-5 有効性評価項目の定義」に基づいて評価する。

## 10.3. 研究実施中の評価項目・実施時期

以下の検査・調査等を実施し、その結果を症例報告書に記載する。観察及び検査の内容は「10.2 登録前評価項目」を参照する。

### 10.3.1 登録から投与開始日まで

- ・ バイオマーカー測定のための検体採取（検体採取日のみを症例報告書に記載する）  
以下のとおり、バイオマーカー測定のための検体を採取する。本研究のバイオマーカー測定では FLT3-ITD MRD 測定、DISCAVar 遺伝子パネル検査、Whole exome analysis、Single-cell DNA/RNA analysis、Flow cytometry を実施する。移植後の遺伝子パネル検査では、遺伝子変異解析と同時にキメリズム解析も行う。

前治療終了後に FLT3 変異検査を実施していない患者は、別途 FLT3 変異再検査を実施する。

バイオマーカー測定に使用する骨髄液を表 10.1.1 の測定ポイントで採取する。必要採取量は以下の通り。なお、必要採取量が採取できない場合でも可能な範囲で骨髄液を採取する。また、骨髄液採取ができなかった場合、末梢血を代わりに採取する。

- ・ FLT3-ITD MRD 測定、DISCAVar 遺伝子パネル検査、Whole exome analysis、Single-cell DNA/RNA analysis：5mL（末梢血の場合 14mL）
- ・ FLT3 変異再検査（該当者のみ、登録から投与開始日までの期間のみ）：1mL（末梢血不可）

Flow cytometry（下記に従う）：1mL（末梢血不可）登録から投与開始日までの期間及び初回寛解時確認以降は、Flow cytometry 用に 1mL 採取するが、登録から投与開始日までの期間の Flow cytometry 測定が出来なかった場合、以降の Flow cytometry 測定は行わないものとする。

### 10.3.2 投与開始後の検査

- 1) 観察・検査実施日
- 2) キザルチニブ服用状況の確認
  - ・ 服用の有無
  - ・ 服用日
  - ・ 服用量（mg/day）
  - ・ 休薬、延期、減量の有無（有の場合はその内容及び理由）
- 3) ECOG PS 判定
- 4) 臨床検査：症例報告書への記載は不要とするが、規定の範囲内で測定し、安全性を確認すること。
- 5) 12 誘導心電図（QTcF にて評価）
- 6) 骨髄所見の評価
- 7) 有害事象の確認
- 8) バイオマーカー測定のための検体採取日

検体採取の内容は「10.3.1 登録から投与開始日まで」を参照する。

### 10.4. 後治療期間の検査項目・実施時期

キザルチニブ投与中止後、後治療に移行した研究対象者に対して、後治療開始日を 0 日目として、1 ヶ月後（±5 日）、2 ヶ月後（±5 日）、6 ヶ月後（±5 日）、12 ヶ月後（±5 日）、及び後治療の中止又は終了時に、以下の検査・調査を行う。なお、観察及び検査の内容は 10.2 及び 10.3 を参照する。

また、キザルチニブ投与後、複数の治療を行った場合（例：HSCT→化学療法→HSCT 等）キザルチニブ最終投与後から通年で最大 12 ヶ月の間は、骨髄液採取及び治療経過観察を実施する。この場合、治療変更ごとに以下の検査・調査を行う。なお、観察及び検査の内容は 10.2 及び 10.3 を参照する。

後治療期間中に医師の判断でキザルチニブを再投与することは差し支えない。その場合も、上記と同様に観察・検査・評価を実施する。

- 1) 観察・検査実施日
- 2) キザルチニブ投与中止後の AML に対する療法、薬剤名（レジメン名）、治療効果
- 3) バイタルサイン
  - 後治療の開始前に実施する。
- 4) ECOG PS 判定
  - 後観察の中止又は終了時に実施する。
- 5) 臨床検査
- 6) 抗腫瘍効果の評価

- 7) バイオマーカー測定のための検体採取
- 8) 有害事象の確認（後治療期間中の骨髄液採取による重篤な有害事象のみ）
- 9) AML 再発の有無、再発日

## 10.5. 症例報告書

### 10.5.1 症例報告書の様式

本研究では紙媒体による症例報告書を使用して症例報告書を作成する。症例報告書は研究対象者ごとに作成し、研究責任医師が署名したものを原本として取り扱う。なお、症例報告書は、各研究対象者の「観察・検査・評価」が行われる時点ごとに作成するものとする。

### 10.5.2 症例報告書の作成

- 1) 症例報告書は同意を取得した研究対象者について作成する。
- 2) 研究責任医師又は研究分担医師は、データセンターから送付された症例報告書を定められた期間内に作成する。
- 3) 研究協力が症例報告書の作成補助を行う場合、研究責任医師又は研究分担医師の指示に従う。
- 4) 研究責任医師は、症例報告書をデータマネージメント責任者に提出し、その写しを保存する。
- 5) 症例報告書に記載されたデータのうち、原資料との間に何らかの矛盾がある場合、研究責任医師はその理由を説明する記録を別途作成し、保存する。

### 10.5.3 症例報告書の署名

研究責任医師又は研究分担医師は、症例報告書を確認し、症例報告書の所定の欄に署名する。

### 10.5.4 症例報告書の記入内容の変更又は追記

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力は、データセンターからの問い合わせ内容を確認し、適切に症例報告書を変更又は追記する。

## 11. 目標症例数と登録期間

### 11.1. 目標症例数

51 例(キザルチニブが投与された症例数)

#### 【症例数設定根拠】

登録期間中に集積可能な実施可能性の観点より目標症例数を 51 例と設定した。

本研究の主要評価項目であるキザルチニブの耐性機序に関する先行研究は多くが数例程度の報告に留まり、纏まったエビデンスは存在しない。その中でも、最も有力な仮説は FLT3-TKD 変異の獲得であり、Chatherine CS.らの報告<sup>17, 18</sup>によると、8 例中 6 例 (75%)で FLT3-TKD 変異を認める (F691 co-mutation 含む)。

なお、Q-R の結果を参考にすると、キザルチニブの耐性メカニズムを評価できる中止理由 (難治/再発/不耐) の割合は 65%であることから、Q-R と同一条件下では耐性メカニズムを評価可能な症例を 33 例集積することができ、キザルチニブの耐性メカニズムとして認められる FLT3-TKD 変異の割合の 95%信頼区間の幅を±15%以内にする事ができる。

### 11.2. 研究期間

研究期間：4 年 2 ヶ月間 [2020 年 5 月(jRCT に実施計画を公表する日)~2024 年 6 月 (jRCT に総括報告書概要を公表する日)]

登録期間：2 年 8 ヶ月間 [2020 年 5 月(jRCT に実施計画を公表する日)~2022 年 12 月 31 日]

後治療期間：後治療開始から1年間(2023年1月1日～2023年12月31日)

## 12. エンドポイントの定義

### 12.1. 主要評価項目の定義

キザルチニブ投与前及びキザルチニブ投与中止時の骨髓液を、DISCAVar panel を用いて遺伝子変異を測定する。キザルチニブ投与前及びキザルチニブ投与中止時の遺伝子変異を比較することにより、獲得された遺伝子変異を同定する。獲得された遺伝子変異の種類と割合を算出する。

### 12.2. 副次評価項目の定義

本研究の副次評価項目を以下のとおり定義する。

- 1) CRc 率（複合完全寛解率）：CRc (=CR+CRi+CRp) の基準を満たした研究対象者の割合
- 2) Duration of CRc : CRc の基準を満たした最初の時点から、再発が確認された最初の日までの期間
- 3) Time to CRc : 治療薬投与開始日から CRc の基準を満たした最初の時点までの期間
- 4) 移植移行率：本研究計画書に規定されたプロトコール治療の直後に他の AML 治療を挟まずに同種造血幹細胞移植 (HSCT) を施行した研究対象者の割合
- 5) OS : キザルチニブ服用開始日からあらゆる原因による死亡日までの期間
- 6) RFS : HSCT に移行した患者のうち、HSCT 実施日から、再発が確認された最初の日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早いイベントまでの期間
- 7) キザルチニブの耐性変異との相関：HSCT 後または後治療の有効性とキザルチニブの各耐性変異との相関

### 12.3. 有害事象の発生頻度

有害事象についてそれぞれ CTCAE v5.0(日本語訳 JCOG/JSJO 版)による全サイクル中の最悪の grade の発現数、頻度、grade3 以上の発現頻度、キザルチニブとの因果関係の有無を求める。

## 13. 統計的事項

統計解析の概要を以下に示す。詳細な解析方法及び以下に記載のない解析項目については別途定める統計解析計画書に記載する。

### 13.1. 解析対象集団の定義

解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

全登録例	登録を完了した研究対象者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。
全適格例	全登録例から、研究事務局の検討によって決定された「不適格例」、6.4 プロトコール治療中止基準 1)、2) に抵触した症例、及びキザルチニブの添付文書どおりに服用しなかった症例を除く集団を「全適格例」とする。
安全性解析対象集団	全適格例のうち、キザルチニブを少なくとも 1 回は服薬した集団を安全性解析対象集団とする。
有効性解析対象集団	全適格例のうち、キザルチニブを少なくとも 1 回は服薬し、かつキザルチニブ投与開始前後の有効性評価が実施された集団を有効性解析対象集団とする。
主要評価解析対象集団	安全性解析対象集団のうち、キザルチニブ投与開始前、中止後の遺伝子変異の評価が可能な集団を主要評価解析対象集団とする。

### 13.2. 欠落、不採用及び異常データの取り扱いの手順

欠落データは補完しない。不採用データは除外する。データが異常データであるかは研究事

務局及び統計解析担当責任者で判定し、異常データは欠落データと同様に補完しない。

### 13.3. 患者背景

安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、主要評価解析対象集団を対象として、患者背景項目について、カテゴリカルデータについては頻度・割合を算出し、量的データについては要約統計量を算出する。

### 13.4. 主要評価項目の解析

主要評価解析対象集団を対象として、獲得された遺伝子変異を耐性変異と定義し、耐性変異割合とその95%信頼区間を算出する。また、耐性変異の種類について、頻度・割合を算出する。

### 13.5. 副次評価項目の解析

#### 13.5.1. プロトコール治療期間

##### キザルチニブ投与期

有効性解析対象集団を対象として、CRc率、ORR、移植移行率とその95%信頼区間を算出する。

有効性解析対象集団を対象として、Duration of CRc、Time to CRcについて、Kaplan-Meier法を用いて生存期間の中央値、年次生存割合とGreenwoodの公式を用いた95%信頼区間を算出する。

#### 13.5.2. 後観察期間

有効性解析対象集団を対象として、CRc率、ORR、移植移行率とその95%信頼区間を算出する。

有効性解析対象集団を対象として、CRc持続期間(Duration of CRc)、Time to CRc、RFSについて、Kaplan-Meier法を用いて生存期間の中央値、年次生存割合とGreenwoodの公式を用いた95%信頼区間を算出する。

#### 13.5.3. 全期間

有効性解析対象集団を対象として、OSについて、Kaplan-Meier法を用いて生存期間の中央値、年次生存割合とGreenwoodの公式を用いた95%信頼区間を算出する。

#### 13.5.4 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、有害事象評価期間中に発現した有害事象、及びキザルチニブとの因果関係が「関連あり」とされた有害事象の各事象について、Grade3以上の有害事象と重篤な有害事象の集計を行う。

有害事象のgrade判定は、CTCAE v5.0（日本語訳JCOG/JSCO版）による全コース中の最も高いgradeを用い、grade別の集計も行う。

### 13.6. その他の解析

探索的評価項目であるバイオマーカーについて、適切な手法を用いて解析を行う。

### 13.7. 統計解析計画を変更する手順

本研究において、主たる統計的な解析計画からの変更のある場合は、研究計画書を改訂し、本研究の総括報告書において説明する。

## 14. 研究結果報告

### 14.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は、主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは原則としてその日から1年以内に「主要評価項目報告書」を作成し、あらかじめ認定臨床研究審



査委員会の意見を聴いた上で、実施医療機関の管理者に報告するとともに、他の共同機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた、他の共同機関の研究責任医師は、遅延なく実施医療機関の管理者に報告する。

#### 14.2. 総括報告書

研究代表医師は、臨床研究の内容に関する事項として記載した全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは原則としてその日から一年以内に「総括報告書」及びその概要をそれぞれ作成し、あらかじめ認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、当該認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に総括報告書を公表する。なお、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）への登録または総括報告書の概要を厚生労働大臣へ提出した場合、公表を行ったものとみなす。また、総括報告書及びその概要を作成した時は、遅滞無く実施医療機関の管理者に提出する。

研究代表医師は、総括報告書の概要を実施医療機関の管理者に提出をしたときは、速やかに、当該総括報告書の概要に研究計画書及び統計解析計画書を添えて厚生労働大臣に提出する。なお、遅滞なく総括報告書の概要を臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）に登録する。

研究代表医師は、総括報告書の概要を厚生労働大臣に提出したときは、速やかに、その旨を実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を他の共同機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた、他の共同機関の研究責任医師は、遅延なく実施医療機関の管理者に報告する。

### 15. 倫理的事項

#### 15.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2013年10月、フォルタレザ改訂版)、「臨床研究法」(平成29年法律第16号)、「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)及び関連通知、「個人情報保護に関する法律」(平成27年9月9日法律65号公布)及び関連通知、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成29年)及び関連通知並びに実施計画及び本研究計画書を遵守する。

#### 15.2. 説明文書・同意文書の作成

説明文書・同意文書は研究代表医師が作成する。また、作成した説明文書・同意文書は研究開始前に認定臨床研究審査委員会に提出しその承認を得る。

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、患者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

- 1) 本研究の名称、本研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 実施医療機関の名称並びに研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名
- 3) 本研究の対象者として選定された理由
- 4) 本研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 本研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 本研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 本研究に関する情報公開の方法
- 9) 本研究の対象者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 本研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- 11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- 12) 本研究に対する臨床研究法施行規則第21条第1項各号(利益相反管理計画の作成等)に

規定する関与に関する状況

- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 本研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- 16) 本研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 17) 本研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- 18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

同意文書には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床研究名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、研究責任医師又は研究分担医師の署名欄
- 4) 同意日、患者の署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、研究に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

### 15.3. プライバシーの保護

本研究に携わる関係者は研究対象者の個人情報保護に最大限の努力を払う。研究責任医師及び研究分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに「付録 2. 研究対象者識別番号対応表」に記載の研究対象者識別番号を付し、それを用いる。医療機関外の者が研究対象者を特定できる情報(氏名、住所、電話番号など)は記載しない。データセンターが共同研究施設へ照会する際の研究対象者の特定は、研究対象者識別番号及び症例登録番号を用いて行う。研究代表医師等が本研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮する。生年月日を患者登録の際に利用不可の施設は、生年月月でも良い。

また、本研究では、骨髄液から DNA 抽出と細胞処理を株式会社エスアールエルに委託し、九州大学病院遺伝子・細胞療法部にて DNA 及び細胞を保管する。遺伝子発現及び DNA/RNA 解析を Covance Inc.及び Invivoscribe Inc.に外部委託しているが、検体依頼・検査伝票・結果送付についてのやりとりは、匿名化された症例登録番号のみで行う。Flow Cytometry 測定を株式会社エスアールエルに外部委託しているが、検体依頼・検査伝票・結果送付についてのやりとりは、匿名化された症例登録番号のみで行う。

### 15.4. 原資料等の閲覧

本研究では、研究責任医師及び実施医療機関が、当該臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

なお、本研究では、以下を原資料とする。

- 1) 診療録 (カルテ、看護記録、ワークシート等)
- 2) 同意文書
- 3) 症例報告書に直接記入された内容
- 4) その他、症例報告書の作成に使用した文書等

### 15.5. 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取り扱い

本研究は、AML 患者の治療成績向上、及び将来の血液学研究への寄与を目的としている。従って、本研究から得られる遺伝子解析の結果の臨床的意義は十分に確立していない可能性が高く、すべての遺伝子解析の結果が自動的に研究対象者に通知されることはない。しかしながら、本研究に参加する研究対象者は、遺伝子解析から判明した臨床的に意義のある結果を、研究責任医師より知る権利がある。遺伝子解析結果の通知を希望する研究対象者は、本研究に参加する際に、その旨、書面で同意しなくてはならない。ただし、当該遺伝情報が、研究対象者の健

康状態等を評価するための情報として、精度や確実性に欠けており、遺伝子解析結果の開示により、かえって研究対象者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがあると考えられる場合には開示しない。研究対象者以外の人に対しては、研究対象者の同意がない限り、研究対象者の遺伝子解析結果は、原則として開示しない。

研究対象者が遺伝子カウンセリングを希望される場合、自施設で遺伝子カウンセリング体制が整っていない場合は、最寄りの遺伝関連外来を紹介する。全国遺伝子医療部門連絡会議において維持機関会員施設として登録されている施設のリストは以下のウェブページにて閲覧できる。

<http://www.idenshiiryoubumon.org/list/index.html>

## 16. 研究計画書変更

### 16.1. 研究計画書の内容変更の区分

研究計画書の内容変更の際には、変更内容の実行に先だち、研究代表医師の承認を得なければならない。研究計画書の内容変更については、その内容に応じて改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。また、研究計画書の内容変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

#### 1) 改正(Amendment)

研究に参加する研究対象者の危険(risk)を増大させる可能性のある、又は研究の主要評価項目に関連する研究計画書の部分的変更。

#### 2) 改訂(Revision)

研究に参加する研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目に関連しない研究計画書の変更。

#### 3) メモランダム/覚え書き(Memorandum)

研究計画書の内容変更ではなく、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等の目的で、研究代表医師から研究の関係者に配布する研究計画書の補足説明や付録の追加・変更・削除。書式は問わない。

### 16.2. 研究計画書・説明同意文書の改正/改訂時の手順

研究中に研究計画書又は患者への説明同意文書の改正あるいは改訂が必要となった場合は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認を得た後に、実施計画の変更届を厚生労働大臣に提出する。研究代表医師は研究計画書又は説明同意文書の改正/改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同機関の研究責任医師に報告し、報告を受けた研究責任医師は所属する実施医療機関の管理者に報告する。

説明文書が本研究に参加している研究対象者の研究治療、観察・検査・評価項目の変更が伴う改正/改訂がされた場合は、研究責任医師又は研究分担医師は説明文書を患者本人に渡し、改正/改訂内容を口頭で詳しく説明を行った後に、患者が改正/改訂内容をよく理解したことを確認した上で、本研究参加の継続の意思を確認し文書にて同意を取得する。本研究参加中の患者が同意の撤回の意思表示があった場合は、同意撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

## 17. モニタリングと監査

### 17.1. モニタリング

研究代表医師は、研究の信頼性の確保に努め、研究対象者の人権、安全及び福祉が保護されていること、本研究が「臨床研究法」(平成29年法律第16号)、「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)及び関連通知に従って、また、研究計画書を遵守して実施されていること、及び研究責任医師及び研究分担医師から報告されたデータが正確に収集されていることを確認することを目的としてモニタリングを実施する。モニタリングの詳細はモニタリング手順書で規定する。

### 17.1.1. 中央モニタリング（セントラルモニタリング）

中央モニタリングはデータセンターに収集される参加施設登録票、症例登録票、症例調査票、有害事象報告書、6ヵ月以降の有害事象報告書の記入データに基づいて行われる。中央モニタリング結果はデータセンターで、原則として年2回、定期モニタリングレポートとして作成され、研究代表医師、研究事務局に提出され、確認を受けた後、効果・安全性評価委員、当該施設に報告される。尚、症例登録終了後は、年1回モニタリングレポートを作成する。

### 17.1.2. モニタリングの項目

- 1) 研究概要：研究シエマ/研究目的/対象/評価項目/治療の定義/予定登録数と研究期間
- 2) 登録状況：参加施設別登録数/累積登録数/進捗状況
- 3) 今回のモニタリング作業：作業内容/施設別回収状況/未回収調査票・不明点についての問い合わせ数
- 4) 適格性及び治療例数の検討：不適格の可能性があるとされた症例/不適格と判断された症例/適格症例数/治療非施行例と判断された症例 / 全治療症例数
- 5) 解析対象集団の検討：有効性解析対象症例数 / 安全性解析対象症例数
- 6) 患者背景
- 7) 治療経過：治療中・治療中止集計/中止理由集計/中止理由詳細一覧
- 8) 研究計画書不適合
- 9) 安全性の評価：重篤な有害事象/有害事象の内、研究実施医療機関に周知した事例/一般的な有害事象
- 10) その他、研究の進捗や安全性に関する問題点

### 17.1.3. プロトコール治療の安全性の評価

研究代表医師は定期モニタリングレポートのプロトコール治療の安全性評価のデータを確認する際は、論文や学会発表、先行研究など本研究以外の知見との比較も行い、見解を示す。

尚、本研究のエンドポイントの解析結果を含まない、プロトコール治療に対する安全性評価として得られた知見の公表は、研究代表医師の了承を得て行うことができる。

## 17.2. 監査

本研究の信頼性確保を目的とする施設訪問監査を行う。施設訪問監査は当該施設長の許可の元、監査委員及び別施設の医療者をメンバーとして監査が行われる。当該研究責任医師と日時を調整し、本研究が臨床研究法、研究計画書及び手順書などを遵守しているか否かをチェックする。電子カルテ採用施設は、研究責任医師の責任において、その操作に習熟したアクセス権を有した人員を確保する。その内容は、当該施設長ならびに研究代表医師及び効果・安全性評価委員に報告される。

## 17.3. 不適合の管理

規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造について不適合と定義する。なお、キザルチニブ投与開始前、中止時点もしくはプロトコール治療終了時以外の骨髓液採取が実施できなかった場合は不適合としない。その他、不適合としない範囲については、研究実施医療機関と研究代表医師間で本研究開始前に決定する。

- 1) 研究責任医師又は研究分担医師は、不適合であることを知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。
- 2) 研究代表医師は、研究対象者の人権、安全性及び研究の進捗並び結果の信頼性に影響を及ぼす重大なもの（例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいう。）が判明した場合においては、重大な不適合として、速やかに実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。更に他の共同機関の研究責任医師に情報提供する。
- 3) 重大な不適合には、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

## 18. 研究の終了と早期中止

### 18.1. 研究の終了

研究代表医師は、予定している観察期間が終了した時は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成し、14. 研究結果報告に記載の手順で研究を終了する。

### 18.2. 研究の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

- 1) 観察された有害事象により、プロトコール治療の安全性に問題があると判定された場合。
- 2) 論文や学会発表など本研究以外の情報に基づき、プロトコール治療の安全性に問題があると判定された場合、又は研究継続の意義がなくなったと判断された場合。
- 3) 症例集積の遅れや、研究計画書からの逸脱の頻発などの理由により、本研究の完遂が困難と判断された場合。
- 4) 認定臨床研究審査委員会が研究を中止するよう決定した場合。
- 5) その他、研究の継続が困難な状況と考えられる情報を得た場合。

### 18.3. 研究の早期中止決定の手順

研究代表医師は早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、研究早期中止と決定した旨をすみやかに他の共同機関の研究責任医師に文書で伝え、研究早期中止の報告を受けた他の共同機関の研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に研究が早期中止となった旨を文書で報告する。

## 19. 定期報告

### 19.1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2ヵ月以内に、実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

- 1) 参加した臨床研究対象者の数
- 2) 疾病等の発生状況及びその後の経過
- 3) 不適合の発生状況及びその後の対応
- 4) 安全性及び科学的妥当性についての評価
- 5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

研究代表医師は以上の報告を行ったときは、その旨を速やかに他の共同機関の研究責任医師に情報提供し、情報提供を受けた研究責任医師は所属する実施医療機関の管理者に報告する。

### 19.2. 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

- 1) 実施計画に記載されている委員会の名称
- 2) 委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- 3) 特定臨床研究に参加した特定臨床研究対象者の数

## 20. 記録の保管方法と期間と廃棄方法

## 20.1. 記録の保管方法と期間

- 1) 本研究に関する保存すべき記録は、次に掲げる事項とする。
  - (1) 研究対象者を特定する事項
  - (2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項
  - (3) 本研究への参加に関する事項
  - (4) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な事項
- 2) 研究代表医師は、本研究が終了した日から5年間、本研究に関する記録を次に掲げる書類とともに保存する。
  - (1) 研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究代表医師が作成した文書又はその写し
  - (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
  - (3) モニタリング及び監査（監査を実施する場合）に関する文書
  - (4) 原資料等
  - (5) 本研究の実施に係る契約書（医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との契約の締結の規定（法第三十二条）により締結した契約に係るものを除く。）
  - (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
  - (7) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な文書
- 3) 研究代表医師は、1)項に規定する記録の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

## 20.2. データ及び試料の廃棄と二次利用

将来別の臨床研究に二次利用する目的で、データ及び試料の二次利用が文書で同意を得られたものについては前述の保存期間を超えて保存する。

本臨床研究で得られた試料は、この臨床研究の研究代表医師の唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根の責任の下、研究終了後5年間、九州大学病院遺伝子・細胞療法部で保存した後、研究用の番号等を消去し医療廃棄物として廃棄する。本臨床研究で得られた情報は、この臨床研究の研究代表医師の唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根の責任の下、研究終了後10年間、九州大学病院遺伝子・細胞療法部で保存した後、復元ができないように研究用の番号等を消去し廃棄する。なお、データ又は試料を二次利用する場合は、新たに倫理審査委員会の許可を得る。

参加施設では、患者の同意に関する記録、医療機関において作成された記録文書については、当該医療機関の長が定めた保管責任者が、当該医療機関の規程に従い適切に保管する。

## 21. 研究の費用負担

### 21.1. 研究支援・資金管理

本研究は、一般社団法人 唐津東松浦医師会、一般財団法人 地域医学研究基金、第一三共株式会社間で締結された「共同研究に関する契約」に基づき実施される。本研究は研究代表医師が所属する一般社団法人 唐津東松浦医師会を含む研究者グループである JSCT 研究会 (Japan study group for cell therapy and transplantation) が主体となって実施する。JSCT 研究会は第一三共株式会社より一般財団法人地域医学研究基金を介し、資金提供を受けて実施する。

一般財団法人 地域医学研究基金は、医療機関から独立した非営利の組織であり、本研究の研究計画書の作成から研究の実施、研究結果の公表まで JSCT 研究会の研究者を支援する。なお、本研究では第一三共株式会社が製造・販売する製剤を用いて行なわれるが、第一三共株式会社は本研究計画の立案、統計解析の立案、バイオマーカー解析 (Whole exome analysis、Single-cell DNA/RNA analysis、Flow cytometry)、安全性情報の収集には関与するが、本研究の実施、データマネージメント、報告、モニタリング及び監査に直接関わることはなく、研究結果に影響を与える状況にはない。

### 21.2. 研究代表医師の利益相反管理

研究代表医師である唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根は、本研究に用いる試験薬キザルチニブを製造販売している第一三共株式会社と、申告すべき利益相反関係が無いことを、所属機関の管理者が事実確認を行い、利益相反管理計画を作成している。

研究代表医師は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、適切な管理を行う。

### 21.3. 研究責任医師・研究分担医師等の利益相反管理

本研究において、利益相反申告者となる研究責任医師、研究分担医師、統計解析責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究の実施によって利益を得ることが明白な者は、実施医療機関の管理者に研究者利益相反自己申告書を提出し、事実関係の確認を依頼し、利益相反管理計画を研究代表医師に提出する。研究代表医師は、当該利益相反確認報告書を受け取りその内容を踏まえ、利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、適切な管理を行う。

### 21.4. 本研究開始後の利益相反管理

上記の研究代表医師、研究責任医師・研究分担医師等の利益相反管理は、本研究開始時点の利益相反状況を開示している。本研究開始後に利益相反状況の変化があれば、別紙「FLT3-AML20 臨床研究 各年度の利益相反申告者の利益相反管理」として開示する。

### 21.5. 研究治療に関する費用

本研究は、通常健康保険の範囲内で行われ、臨床研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は研究対象者の健康保険が適用される。なお、主要評価項目及び探索的評価項目で測定するバイオマーカー測定の検査費用は、第一三共株式会社から提供された研究費で支払われる。

### 21.6. 健康被害に対する補償

本研究は、現在までの医学的知見と研究対象者の疾患の状態を鑑み、研究対象者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本研究に関連した死亡者を含む健康被害はやむをえず発生することが予測される。

通常、健康被害に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、キザルチニブは、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

なお、共同研究者は、臨床研究に起因する健康被害に対して、法律上の賠償責任及び、健康被害（死亡又は後遺障害1級又は2級）の補償への備えとして、研究代表医師、研究事務局、研究責任医師、実施医療機関の管理者、その他本研究に携わるものを被保険者とする臨床研究保険に加入し、その契約内容に従い補償金を支払う。

発生した健康被害に対しては健康保険の適用の範囲内で最善の治療及び処置を行うが、キザルチニブに関する未知の副作用に対する治療及び処置に要する医療費、医療手当ては、臨床研究保険の契約内容に従い補償金を支払う。

### 21.7. 特許権等について

本研究により得られた結果やデータ、特許権、知的財産権は、唐津東松浦医師会、第一三共株式会社の2者に帰属する。具体的な取扱いや配分については2者で協議して決定するものとする。

## 22. 研究の情報公開及び結果公表

### 22.1. 研究の登録

本研究を実施する場合には、あらかじめ、臨床研究を実施するにあたり世界保健機関が公表を求める事項その他の臨床研究の過程の透明性の確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資

する事項を厚生労働省が整備するデータベース（臨床研究実施計画・研究概要公開システム jRCT）に記録（登録）し、当該事項を公表する。jRCT 公表後に研究を開始するが、研究計画書の変更、研究の進捗に応じて適宜情報を更新する。

## 22.2. 研究結果の公表

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成し、14. 研究結果報告に記載の手順で公表する。

## 22.3. 研究結果の発表

研究成果については、本研究最終解析終了後に JSCT 研究会の総意に基づき学会及び論文等で「JSCT 研究会」の報告であることを明記し、事前に研究代表医師及び研究推進委員長に報告した後に対外発表を行う。研究結果の主たる公表論文の著者は、ICMJE の著者要件を満たすものとする。論文公表は ICMJE 及び GPP3 等の出版ガイドラインを遵守する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にて合意が得られない場合、研究推進委員長が方針を決定することとし、発表準備及び発表内容については発表者、研究代表医師及び研究推進委員長が責任を持つ。

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。本研究から派生する副次的な研究に関わる発表については、研究アイデアの発案者を筆頭著者とする。論文発表後であれば、総説や講演にデータの一部を利用できるが、必ず原著を引用する。

なお、本研究成果及び派生する副次的な研究に関わる発表について研究代表医師及び研究推進委員長と第一三共で事前に協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。

## 23. 研究組織

### 23.1. 研究代表医師

唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根  
〒847-0041 佐賀県唐津市千代田町 2566-11  
TEL: 0955-75-5170  
e-mail: mharada@karatsu.saga.med.or.jp

【役割及び責任】 本研究を、臨床研究法に従って実施する責任を負う。また、すべての研究実施医療機関を含む研究組織全体を取りまとめる役割を担う。

### 23.2. 研究推進委員長

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一

【役割及び責任】 研究代表医師の指示のもと、研究推進委員会の運営に責任を負い、本研究の研究計画書作成・変更、推進及び発表に助言、サポートを行う。

### 23.3. 研究推進委員

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	赤司 浩一
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	前田 高宏
北海道大学病院 血液内科	小野澤 真弘
岐阜市民病院 血液内科	柴田 悠平
岡山大学病院 血液・腫瘍内科	浅田 騰
広島赤十字・原爆病院 血液内科	今中 亮太
川崎医科大学附属病院 血液内科	近藤 英生
神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科	吉岡 聡
虎の門病院 血液内科	内田 直之



東京都立駒込病院 血液内科

名島 悠峰

【役割及び責任】本研究の研究計画書作成・変更及び推進を主導し、助言、サポートを行う。

23.4. 統計解析担当責任者

琉球大学医学部

保健学科基礎看護学講座生物統計学分野

先端医学研究センター生物統計分野 分野長 米本 孝二

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地

TEL/FAX: 098-895-1779

e-mail : yonemoto@med.u-ryukyu.ac.jp

【役割及び責任】統計解析結果への責任を担う。また、研究結果への助言も行う。

23.5. 効果・安全性評価委員

国家公務員共済組合連合会

千早病院 内科部長

原田 直樹

〒813-8501 福岡県福岡市東区千早 2 丁目 30-1

TEL/FAX: 092-661-2211

e-mail : naokiyyy@kyudai.jp

独立行政法人 国立病院機構

福岡東医療センター 血液・腫瘍内科 臨床研究部長 黒岩 三佳

〒811-3195 福岡県古賀市千鳥 1-1-1

TEL/FAX: 092-943-2331/092-943-8775

e-mail : kuroiwa.mika.qx@mail.hosp.go.jp

【役割及び責任】有害事象やその他の傾向(研究対象者の試験への参加継続の意思に影響を与える可能性のある新しい情報(新たな知見)が本研究の安全性に影響を与え得ると考えられるもの等)を監視するために、臨床研究が実施される過程で、データを収集し分析する。

23.6. 研究事務局

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

宮本 敏浩

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

e-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

【役割及び責任】研究運営に関する事務的業務を行う。

23.7. 研究・開発計画支援担当者 (問い合わせ窓口)

JSCT 研究会 事務局

河野 豊廣

〒186-0004 東京都国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北

TEL: 042-505-4691 FAX: 0800-800-4855

e-mail: jsct-office@umin.ac.jp

【役割及び責任】研究事務局の窓口として研究運営に関する支援、及び事務的業務の実務を行う。

23.8. データマネジメント責任者

JSCT FLT3-AML20 データセンター データマネージャー

河野 豊廣

〒186-0004 東京都国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北

TEL: 042-505-4691 FAX: 0800-800-4855  
e-mail: jsct-office@umin.ac.jp

【役割及び責任】登録業務、データセンターに集められた症例報告書のデータの確認、管理を行う。

23.9. モニタリングに関する責任者

JSCT FLT3-AML20 データセンター データマネージャー 河野 豊廣  
〒186-0004 東京都国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2階北  
TEL : 042-505-4691 FAX : 0800-800-4855  
e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

【役割及び責任】モニタリング手順書に従いモニタリング業務を実施し、研究計画書を遵守して実施されていること及び研究責任医師及び研究分担医師から報告されたデータが正確に収集されていることを確認する

23.10. 監査担当機関

JSCT 監査委員会 監査担当責任者  
医療法人 恵光会 原病院 介護老人保健施設 管理者 岡村 純  
〒815-0042 福岡県福岡市南区若久 2-6-1  
TEL: 092-551-2431 FAX: 092-561-0589  
e-mail: jyokamura@hara-hospital.com

【役割及び責任】監査手順書に従い監査業務を実施し、研究の実施並びに研究実施計画書、業務手順書、適用される規制要件の遵守状況を評価する。

23.11. 調整・管理実務担当機関(研究支援組織)

一般財団法人 地域医学研究基金 事務局長 小嶋 照郎  
〒321-0954 宇都宮市元今泉 2-1-3  
TEL : 028-635-6200 FAX : 028-632-1166  
e-mail : zaidan@chiikiigaku.or.jp

【役割及び責任】本研究に使用される研究費を適切に管理し、研究の運営を支援する。

23.12. 共同研究者

第一三共株式会社 オンコロジー・メディカルサイエンス部長 藤原 康策  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL : 03-6225-1111 (代表)

【役割及び責任】研究代表医師と協力し実施計画を策定する。また、本研究に関する資金提供及びその情報等の公表を行い、本研究について、共同研究者としての責任を負う。

23.13. バイオマーカー測定機関

Covance, Inc. CDx Development Lab  
100 Perimeter Park Drive, Suite C Morrisville, NC 27560, USA  
TEL: +1-919-388-5540  
Leane.woody@covance.com  
Leane H. Woody  
Associate Director, CDx Site Lead

Covance Inc.  
8211 SciCor Drive Indianapolis, IN 46214, USA

TEL: +1-317-271-1200/Fax: +1-317-273-4030  
Heinz.reiske@covance.com  
Heinz Reiske, Global Director, Genomics

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247  
e-mail: t\_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp

前田 高宏

株式会社エスアールエル  
八王子ラボ(SRL 社)  
〒192-8535 八王子市小宮町 51 番地  
TEL: 042-646-7611

23.14. 共同研究実施医療機関及び研究責任医師

別紙「FLT3-AML20 臨床研究 共同研究実施医療機関及び研究責任医師一覧」参照

## 24. 参考文献

1. 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018  
[http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1\\_1.html](http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html)
2. e-Stat 政府統計の総合窓口. <https://www.e-stat.go.jp/>
3. JALSG 白血病の罹患率. <https://www.jalsg.jp/leukemia/frequency.html>
4. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al., *Int J Hematol.* 2010;91(2):276-83.
5. Tallman MS, et al. *Blood*, 2005; 106 (4): 1154-63.
6. Yanada M, et al. *Cancer* 2007; 110 (12):2756-60.
7. Arber DA, et al. Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017
8. Patel JP, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1079-1089
9. 清井仁. FLT3 阻害剤と抗 FLT3 抗体. *医学のあゆみ.* 2007;220(9):759-64.
10. Jorge E Cortes et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 984-97
11. Alexander E Perl et al. AACR Annual Meeting 2019. CT184
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute myeloid leukemia, Version 2. 2020, Sep 3. 2019
13. Christine M. McMahon et al. *Cancer Discov.*, 2019 Aug;9(8):1050-1063
14. Von Bubnoff, *Cancer Res* 2009;69:3032–3041.
15. Breitenbuecher F, *Blood* 2009; 113: 4063–4073.
16. Piloto O, *Blood* 2007;109:1643–1652
17. Chatherine CS. Et al. *Nature* Author manuscript; available in PMC 2012 July 06.
18. Chatherine CS. Et al. *Blood*, 2017;130(1):48-58

## 25. 付録

付録 1. 参加施設登録用紙

FAX 送信先：0800-800-4855 又は 042-505-4692

JSCT 研究会 事務局 行

# JSCT FLT3-AML20 特定臨床研究実施許可通知書写し送付状

研究名称：FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第Ⅱ相臨床試験- JSCT FLT3-AML20 -

JSCT FLT3-AML20 研究代表医師

唐津東松浦医師会医療センター

原田 実根 先生

本特定臨床研究が、施設の管理者から許可されましたので、許可通知書の写しを FAX いたします。

当該施設で本特定臨床研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(2013年10月、フォルタレザ改訂版)、「臨床研究法」(平成29年法律第16号)、「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)及び関連通知、「個人情報保護に関する法律」(平成27年9月9日法律65号公布)及び関連通知、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成29年)及び関連通知に従って実施します。また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究計画書を遵守することを約します。

20 年 月 日

施設名	
科名	
研究責任医師名	

許可通知の写しの送付者が研究責任医師以外の場合は下記に連絡先をご記入下さい。

送付者氏名 : \_\_\_\_\_

送付者 e-mail : \_\_\_\_\_

送付者 電話番号 \_\_\_\_\_ FAX 番号 \_\_\_\_\_

付録2. 研究対象者識別番号対応表

JSCT FLT3-AML20 : FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第II相臨床試験

No	患者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	研究対象者 識別番号	症例登録番号	登録日	医師名
1		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
2		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
3		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
4		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
5		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
6		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
7		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
8		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
9		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
10		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
11		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	
12		男 女	年 月 日			AML20-	20 年 月 日	

付録 3. 症例登録票

FAX送付先: JSCT FLT3-AML20データセンター

FAX: 0800-800-4855

又は042-505-4692

FLT3-AML20 症例登録票

記入日 20\_\_年\_\_月\_\_日

施設名		登録医師名	
患者イニシャル	研究対象者 識別番号	症例番号	AML20-
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日 <input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	__年__月__日	年齢 __才

選択基準

- 1) 文書で同意が得られている症例ですか。 同意日 20\_\_年\_\_月\_\_日  はい  いいえ  
 試料・情報の二次利用は同意得られず。
- 2) 同意取得時の年齢が満20歳以上の患者ですか。  はい  いいえ
- 3) WHO分類(2017)に従ってAMLと診断された患者ですか。  はい  いいえ
- 4) 本研究開始前に行われた全ての寛解導入療法後に寛解が認められなかった患者、もしくは寛解が得られた後に病勢進行が認められた患者ですか。  はい  いいえ
- 5) FLT3-ITD変異の確認方法は、以下の5)-1又は5)-2に該当する患者ですか。  はい  いいえ  
 該当する項にチェック下さい。
- 5)-1  承認された体外診断薬を用いて、前治療終了から本研究への登録までの間に、FLT3-ITD陽性と診断されている患者 → キザルチニブ投与開始予定日 20\_\_年\_\_月\_\_日
- 5)-2  本研究への登録後にFLT3変異検査の実施に合意している患者
- 6) Performance status (ECOG) : 0~2の症例ですか。  はい  いいえ  
 Performance Status  0  1  2
- 7) 男性又は妊娠の可能性のある女性で、本研究中及びキザルチニブ最終投与後、一定期間(男性3ヵ月、女性6ヵ月)の避妊に同意した患者ですか。  はい  いいえ

除外基準

- 1) キザルチニブの投与歴がある患者ですか。  いいえ  はい
- 2) AML以外に重複悪性腫瘍を有する患者  いいえ  はい
- 3) 急性前骨髄球性白血病(APL)と診断された患者ですか。  いいえ  はい
- 4) 登録時点で患者の全身状態等により、骨髄穿刺が出来ないと判断された患者ですか。  いいえ  はい
- 5) 登録前14日以内に測定した心電図の結果、QTcF値が450msecを超えた患者ですか。  いいえ  はい
- 6) 以下の疾患を合併している患者ですか。  いいえ  はい  
 活動性のB型、C型肝炎  
 過去にHIV抗体検査結果が陽性  
 QT延長症候群、心室性不整脈  
 不整脈につながる心疾患  
 電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)  
 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)
- 7) 妊娠中の患者及び授乳中又はキザルチニブ最終投与後5週間以内に授乳を行う可能性のある患者ですか。(女性のみチェック下さい)  いいえ  はい
- 6) その他、研究責任医師及び研究分担医師が本研究の参加に不適切と判断した患者  いいえ  はい

担当医e-mail \_\_\_\_\_

付録 4. 重篤な有害事象に関する急送報告書

**FAX 送信先：0800-800-4855** 又は 042-505-4692

FLT3-AML20 データセンター行

報告日：20 年 月 日

研究事務局 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科  
宮本 敏浩

報告書 施設名：  
研究責任医師又は研究分担医師：

有害事象報告書(急送)		
報告区分	<input type="checkbox"/> 急送報告 72時間以内	<input type="checkbox"/> 追加報告 必要時
報告日	20 年 月 日	20 年 月 日

1. 研究計画書及び患者に関する情報

症例番号：AML20- 性別： 男 女 有害事象発生時年齢： 才

2. 有害事象の分類 (該当する箇所  にチェック↓)

有害事象の重篤度	急送報告	
死亡	<input type="checkbox"/> プロトコール治療中	<input type="checkbox"/> 最終治療日から 30 日以内
Grade4 の有害事象	<input type="checkbox"/> Grade4 の非血液毒性	
その他	<input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長	<input type="checkbox"/> その他重篤な有害事象

3. 有害事象の概要 有害事象発現日：20 年 月 日

有害事象名(AE) (CTCAE/NCI-CTC)	Grade	因果関係が 疑われる治療法	AE と治療との 因果関係	予期	発現 時期	転帰	死亡の場合 AE と死亡との 因果関係
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			

\*因果関係の程度

因果関係あり---有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や本剤以外の要因(原疾患、合併症、併用薬等)によると判断することが妥当ではなく、本剤との関連性を否定できない場合。有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、本剤又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合

因果関係なし---有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が患者の状態や本剤以外の要因(原疾患、合併症、併用薬等)によると判断することが妥当であり、本剤との関連性を否定できる場合

\*予期される有害事象：「3. 薬剤情報」、添付文書、別途送付するキザルチニブの安全性情報に記載されている有害事象

「死亡」かつ「上記いずれの有害事象も死亡との因果関係なし」と判断した場合

→該当する死因(いずれかにチェック) 原疾患の進展 急死 事故 自殺 殺人 不明

4. 有害事象の詳細 (追加報告の場合、当該有害事象の詳細報告書を添付する)

5. コメント(必要時)

6. 医療機関の長への報告

報告済 20 年 月 日 報告予定 20 年 月 日頃 報告対象外

**データセンターの記録** 本報告受領日：20 年 月 日 / 研究事務局への報告日：20 年 月 日



付録5. 重篤な有害事象に関する詳細報告書

**FAX 送信先：0800-800-4855** 又は 042-505-4692

FLT3-AML20 データセンター行

報告日：20 年 月 日

研究事務局 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科  
宮本 敏浩

報告書 施設名：  
研究責任医師又は研究分担医師：

**有害事象詳細報告書(急送)**

**1. 研究計画書及び患者に関する情報**

症例番号：AML20- 性別： 男 女 有害事象発生時年齢： 才

**2. プロトコール治療及び有害事象の状況**

経過がわかるように経時的に有害事象の状況を記載する。死亡の場合、死因、剖検所見、その他の死後の所見

**3. 有害事象に関連すると考えられる情報**

**4. 研究責任医師又は研究分担医師の見解**

有害事象とプロトコール治療との因果関係の有無、最も関連の疑われる医薬品、治療法、その他の意見を記載する。

**5. JSCT 研究会以外の機関への報告の要否**

以下の規制に基づく報告の要否をチェックする。報告が必要な場合は、各医療機関の規定に従って施設の責任において適切に行う。

【医薬品・医療機器安全性情報(薬機法第68条の10に基づく報告 <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)】

報告要 [厚生労働省医薬食品局安全対策課宛]  報告不要(対象外)

データセンターの記録 本報告受領日：20 年 月 日 / 研究事務局への報告日：20 年 月 日

医薬品の疾病等報告書 (第 報)

認定臨床研究審査委員会

九州大学病院臨床研究審査委員会 委員長 殿

研究代表医師

唐津東松浦医師会医療センター

原田 実根

下記の医薬品の臨床研究において、以下のとおり疾病等を認めたので報告いたします。

記

臨床研究に用いた医薬品の販売名又は一般名	(販売名)ヴァンフリタ錠 / (一般名)キザルチニブ塩酸塩	実施計画番号 (JRCT番号)	
研究名称	FLT3-ITD陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第 相臨床試験 - JSCT FLT3-AML20 -		

疾病等が発現した医療機関名	
研究対象者識別コード <sup>*1</sup>	AML20-

\*1: 研究責任医師が各対象者に割付けた固有の識別番号とし、胎児/出生児の場合は研究対象者(親)の識別コードとする。

医薬品医療機器総合機構への報告

なし	あり: PMDA報告(通知別紙様式2-1)を添付 <sup>*2</sup>
----	--

\*2: 通知別紙様式2-1を添付する場合は「疾病等発現者の情報」以降の記載は不要

疾病等発現者の情報

疾病等発現者の区分 研究対象者 <del>胎児</del> 出生児	体重: kg	生年月日(西暦年/月/日): / /	研究対象者の体質(過敏症素因等) 無 有( )
	身長: cm	年齢: 歳(胎児週齢 週)	
	性別: 男 女	疾病等発現前の月経日(西暦年/月/日): 20 / /	
		(胎児に疾病等が発現した時点の妊娠期間: 週)	

疾病等に関する情報 詳細情報の有無 あり(統一書式 別様式) なし

疾病等名(診断名) 医薬品に対する予測の可能性	疾病等発現日 (西暦年/月/日)	重篤と判断した理由 重篤と判断した日(西暦年/月/日)	疾病等の転帰 転帰日(西暦年/月/日)
既知	20 年 月 日	(20 年 月 日) 死亡	(20 年 月 日) 回復
未知		死亡のおそれ 入院又は入院期間の延長 障害 障害のおそれ 上記に準じて重篤 先天異常	軽快 未回復 後遺症あり 死亡 不明

研究代表医師が重篤な疾病等の発生を知った日 20 年 月 日

臨床研究に用いた医薬品に関する情報

医薬品	投与期間 (西暦年/月/日)	疾病等との 因果関係	疾病等発現後の措置 変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量
本剤(盲検下) 本剤 その他	20 / / ~ / / 投与中	関連あり	中止 変更せず 不明 該当せず 減量 増量
医薬品名: 販売名/一般名 ヴァンフリタ錠/キザル チニブ塩酸塩	投与期間中の用法・用量	関連なし	変更後の用法・用量

臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因(当該医薬品以外の臨床研究実施上の要因)

あり(要因: ) なし
----------------

疾病等に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置（外科処置、放射線療法、輸血等）

	疾患名	発症時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)		
原疾患・既往歴・合併症		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
外科処置、放射線療法、輸血等		開始時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)		
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明
		20 / /	持続	治癒(20 / / )	不明

疾病等発現時に使用していた薬剤（疾病等に対する治療薬を除く）

薬剤名： 販売名/一般名	用法・用量	投与期間 (西暦年/月/日)	使用理由	因果関係	疾病等発現後の措置
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量
	剤型・経路 用法・用量	20 / / ~ 20 / / 投与中		関連あり 関連なし	中止 変更せず 不明 減量/ 増量

備考	
----	--

疾病等発現時に使用していた薬剤を再投与した場合      再投与無し

再投与した薬剤名 (販売名/一般名)	用法・用量	再投与期間 (西暦年/月/日)	再投与後の疾病等の発現
		20 / / ~ / / 投与中	無 有〔      〕
		20 / / ~ / / 投与中	無 有〔      〕
		20 / / ~ / / 投与中	無 有〔      〕

疾病等を評価する上で重要と思われる過去の薬剤治療歴      報告すべき薬剤治療歴無し

薬剤名 (販売名/一般名)	投与期間 (西暦年/月/日)	使用理由	副作用の発現
	20 / / ~ 20 / /		無 有〔      〕
	20 / / ~ 20 / /		無 有〔      〕
	20 / / ~ 20 / /		無 有〔      〕
	20 / / ~ 20 / /		無 有〔      〕
	20 / / ~ 20 / /		無 有〔      〕

疾病等発現に関連すると思われる臨床検査結果 (検査伝票(写)等を別紙として添付してもよい)

検査項目	単位	基準範囲		検査値			
		下限	上限	西暦年/月/日	西暦年/月/日	西暦年/月/日	西暦年/月/日
				20 / /	20 / /	20 / /	20 / /

上記臨床検査以外の結果 (心電図、X線写真等を別紙として添付してもよい)

経過：疾病等発現までの詳細な時間経過、疾病等に対する処置、転帰及び関連情報を含む症例の概要を記載する。

西暦年/月/日	内 容
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	
20 / /	

コメント：因果関係の判断根拠、疾病等の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。

死亡例の場合 死亡無し

剖検の有無： 無 有	剖検の有の場合、剖検で確定した死因：	剖検の無の場合、推定又は確定した死因：
---------------	--------------------	---------------------

出生児、胎児のみに疾病等が発現した場合の研究対象者（親）の情報

研究対象者識別コード：	体重： kg 身長： cm	生年月日(西暦年/月/日)： / / 年齢： 歳	研究対象者の体質(過敏症要因等) 無 有( )
性別： 男 女	疾病等発現前の月経日(西暦年/月/日)： / / (被疑薬投与開始時の妊娠の有無： 無 有： 週 不明)		

注)本書式は研究責任(代表)医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出するとともに、当該医薬品の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。

注)承認の範囲内で医薬品(抗がん剤等の一部の除外医薬品を除く。)を投与した臨床研究による健康被害については、医薬品等副作用救済制度又は生物由来製品等感染等被害救済制度(お問い合わせ先 0120-149-931(フリーダイヤル))があるため、報告される副作用等がこれらの制度の対象となると思われるときには、当該患者に本制度を紹介すること(ただし、使用された医薬品が抗がん剤等の対象除外医薬品である場合や、副作用等による健康被害が入院相当の治療を要さない場合には、制度の対象とはならない)。

研究計画書別添：JSCT FLT3-AML20 臨床研究 共同研究実施医療機関および研究責任医師一覧

2021年3月12日 作成

研究実施機関	所属部署	職名	研究責任医師	住所	電話番号
斗南病院	血液内科	科長	長谷山 美仁	札幌市中央区北4条西7丁目3-8	011-231-2121
愛育病院	血液病センター	副院長	盛 暁生	札幌市中央区南4条西25-2-1	011-563-2211
北海道がんセンター	血液内科	医長	藤本 勝也	札幌市白石区菊水4条2-3-54	011-811-9111
北見赤十字病院	内科・総合診療科	総合診療科部長	永嶋 貴博	北見市北6条東2丁目	0157-24-3115
市立旭川病院	血液内科	診療部長	柿木 康孝	旭川市金星町1-1-65	0166-24-3181
虎の門病院分院	血液内科	部長	和気 敦	川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1	044-877-5111
姫路赤十字病院	血液・腫瘍内科	部長	久保西 四郎	姫路市下手野1-12-1	079-294-2251
四国がんセンター	血液腫瘍内科	医長	吉田 功	松山市南梅本町甲160	089-999-1111
九州がんセンター	血液内科	医長	崔 日承	福岡市南区野多目3-1-1	092-541-3231
九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	准教授	宮本 敏浩	福岡市東区馬出3-1-1	092-642-5230
佐賀県医療センター好生館	血液内科	部長	近藤 誠司	佐賀市嘉瀬町大字中原400	0952-24-2171
宮崎県立宮崎病院	血液科	医長	河野 徳明	宮崎市北高松町5-30	0985-24-4181
今村総合病院	血液内科	造血細胞移植部長	中野 伸亮	鹿児島市鴨池新町11-23	099-251-2221
手稲溪仁会病院	血液内科	主任部長	酒井 基	札幌市手稲区前田1条12-1-40	011-681-8111
札幌北楡病院	血液内科	診療部長	太田 秀一	札幌市白石区東札幌六条6-5-1	011-865-0111
虎の門病院	血液内科	部長	内田 直之	港区虎ノ門2-2-2	03-3588-1111

広島赤十字・原爆病院	血液内科	医師	今中 亮太	広島市中区千田町 1-9-6	082-241-3111
岡山赤十字病院	血液内科	部長	竹内 誠	岡山市北区青江 2-1-1	086-222-8811
岡山医療センター	血液内科	医長	牧田 雅典	岡山市北区田益 1711-1	086-294-9911
高知医療センター	血液内科・輸血科	科長	今井 利	高知市池 2125-1	088-837-3000
原三信病院	血液内科	部長	上村 智彦	福岡市博多区大博町 1-8	092-291-3434
福岡赤十字病院	血液腫瘍内科	部長	谷本 一樹	福岡市南区大楠 3-1-1	092-521-1211
浜の町病院	血液内科	部長	衛藤 徹也	福岡市中央区長浜 3-3-1	092-721-0831
福岡大学病院	腫瘍・血液・感染症内科	診療部長	高松 泰	福岡市城南区七隈 7-45-1	092-801-1011
九州医療センター	血液内科	科長	岩崎 浩己	福岡市中央区地行浜 1-8-1	092-852-0700
産業医科大学病院	血液内科	診療科長	塚田 順一	北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1	093-691-7435
九州大学病院別府病院	内科	医長	亀崎 健次郎	別府市大字鶴見字鶴見原 4546	0977-27-1640
鹿児島大学病院	血液・膠原病内科	診療科長	石塚 賢治	鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1	099-275-5934
関西医科大学附属病院	血液腫瘍内科	講師	佐竹 敦志	枚方市新町 2-3-1	072-804-2503
京都大学医学部附属病院	血液内科	講師	近藤 忠一	京都市左京区聖護院川原町 54	075-751-3152
仙台医療センター	血液内科	医師	齋藤 慧	仙台市宮城野区宮城野 2-11-12	022-293-1111
北海道大学病院	血液内科	診療科長	豊嶋 崇徳	札幌市北区北 15 条西 7 丁目	011-706-7214
市立札幌病院	血液内科	部長	山本 聡	札幌市中央区北 11 条西 13-1-1	011-726-2211
市立函館病院	血液内科	輸血・細胞治療センター長	堤 豊	函館市港町 1-10-1	0138-43-2000



岐阜市民病院	血液内科	部長	笠原 千嗣	岐阜市鹿島町 7-1	058-251-1101
神戸市立医療センター中央市民病院	血液内科	部長	石川 隆之	神戸市中央区港島南町 2-1-1	078-302-4321
久留米大学病院	血液・腫瘍内科	診療科長	長藤 宏司	久留米市旭町 67	0942-31-7852
宮城県立がんセンター	血液内科	診療科長	原崎 頼子	名取市愛島塩手字野田山 47-1	022-384-3151
新潟大学医歯学総合病院	高密度無菌治療部	助教	布施 香子	新潟市中央区旭町通 1 番町	025-227-2761
岐阜大学医学部附属病院	血液・感染症内科	講師	兼村 信宏	岐阜市柳戸 1 番 1	058-230-6308
京都府立医科大学附属病院	血液内科	部長	黒田 純也	京都市上京区河原町通広小路上ル 梶井町 465	075-251-5740
岡山大学病院	血液・腫瘍内科	診療科長	前田 嘉信	岡山市鹿田町 2-5-1	086-235-7227
川崎医科大学附属病院	血液内科	部長(教授)	近藤 英生	倉敷市松島 577	086-462-1111
愛知医科大学病院	血液内科	医師	水野 昌平	長久手市岩作雁又 1 番地 1	0561-62-3311
聖マリア病院	血液内科	診療部長	今村 豊	久留米市津福本町 422	0942-35-3322
近畿大学病院	血液・膠原病内科	診療部長・教授	松村 到	大阪狭山市大野東 377-2	072-366-0221
がん・感染症センター東京都立駒込病院	血液内科	医員	名島 悠峰	文京区本駒込 3-18-22	03-3823-2101
北野病院	血液内科	主任部長	北野 俊行	大阪市北区扇町 2-4-20	06-6312-1221
帯広厚生病院	血液内科	医長	若狭 健太郎	帯広市西 14 条南 10-1	0155-65-0101
北九州市立医療センター	内科	副院長	大野 裕樹	北九州市小倉北区馬借 2-1-1	093-541-1831
JCHO 九州病院	血液・腫瘍内科	医長	小川 亮介	北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1	093-641-5111

愛媛県立中央病院	血液内科	主任部長	名和 由一郎	松山市春日町 83	089-947-1111
愛媛大学医学部附属病院	血液・免疫・感染症内科	診療科長	竹中 克斗	東温市志津川	089-960-5296
渋川医療センター	血液内科	副院長	松本 守生	渋川市白井 383	0279-23-1010
大分大学医学部附属病院	血液内科	副科長	緒方 正男	由布市挾間町医大ヶ丘 1-1	097-586-6275
天理よろづ相談所病院	血液内科	副部長	赤坂 尚司	天理市三島町 200	0743-63-5611
和歌山県立医科大学附属病院	血液内科	助教	細井 裕樹	和歌山市紀三井寺 811-1	073-441-0665
広島大学病院	血液内科	診療科長	一戸 辰夫	広島市南区霞 1-2-3	082-257-5555
徳島大学病院	血液内科	病棟医長	藤井 志朗	徳島市蔵本町 2-50	088-633-9269
松山赤十字病院	血液内科	部長	藤崎 智明	松山市文京町 1 番地	089-924-1111
京都第二赤十字病院	血液内科	部長	魚嶋 伸彦	京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町 355-5	075-231-5171
熊本医療センター	血液内科	部長	河北 敏郎	熊本市中央区二の丸 1-5	096-353-6501
近畿大学奈良病院	血液内科	診療科長	花本 仁	生駒市乙田町 1248-1	0743-77-0880