

骨髓異形成関連遺伝子異常を有する急性骨  
髄性白血病に対する減量ベネトクラクスーア  
ザシチジン療法についての研究

実施計画書

研究代表者: 坂出市立病院 血液内科 松岡亮仁

共同研究者: 坂出市立病院 血液内科 國定浩大

坂出市立病院 血液内科 太巻侑香

坂出市立病院 血液内科 山本光貴

2026年1月27日第1版作成

## 1-1、研究の背景

新規発症、75歳以上の高齢、もしくは全身状態不良(パフォーマンス・ステータス,PS2以上)の急性骨髄性白血病(AML)に対するベネトクラクス+アザシチジン(VEN+AZA)は複合完全寛解率66%、全生存期間(OS)中央値14か月と大変優れた成績を残しており、上記条件の患者における標準治療となっている<sup>1)</sup>。しかし英国のVEN+AZAを用いた日常診療における年齢中央値は73歳<sup>2)</sup>、日本の多施設共同研究では37.5%が75歳未満<sup>3)</sup>であるように、75歳未満におけるVEN+AZAの必要な症例が一定以上存在する。さらに近年遺伝子異常の網羅的解析が広く日常診療に取り入れられており、ヌクレオフォスミン1(NPM1)やイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2(IDH2)の異常を有する症例はVEN+AZAの有効性が高く、生存期間も延長することが報告されており<sup>4)</sup>、欧米のガイドラインでも予後良好群に位置付けられている<sup>5)</sup>。一方で骨髄異形成関連遺伝子変異(myelodysplasia related gene mutations, MRG)を有するAML(AML-MRG)という一群が存在し、欧米のガイドラインにおいて標準治療による予後が期待しにくいことが報告されている<sup>6)</sup>。一方でAML-MRGに対するVEN+AZAの効果や生存への影響については、他の遺伝子異常を有する群との差が無いという報告<sup>7)</sup>やMRGを構成する遺伝子ごとに生存への影響が異なるというように、その解釈は一貫していないのに加えて、この一群に対するVEN+AZAの管理方法についての報告は乏しい。

## 1-2、研究の目的

このような背景の中、今回我々は当科で経験した11例のAML-MRG患者におけるVEN+AZAの背景、効果、生存期間の解析とともに、AZA減量法を用いた新しいVEN+AZA管理法を考案することを目的とする。

## 1-3、研究の方法

### 1-3-1 対象患者

対象患者は、当科にて経験したAML-MRG11例とする。MRGはELN2022<sup>8)</sup>で定義されているASXL1, RUNX1, EZH2, BCOR, SF3B1, STAG2, SRSF2, U2AF1, ZRSR2とする。

### 1-3-2 調査内容

(1)患者基本情報:各症例の基本情報、末梢血検査、骨髄像、フローサイトメトリー(FCM)、染色体G-band、FISH法、病理組織像とともに、当IRBでも承認頂いている大阪大学との共同研究(WT1-AM-06試験)や院内で行っているi-densyを用いた遺伝子検査の結果を取り入れた。

(2)治療成績は1コース目と2コース目以降に分けて解析する。

1コース目は添付文書どおり、一日ごとにVEN100→200→400mgと漸増し、21日目まで経口投与する。AZAは1-7日目まで75mg/m<sup>2</sup>を減量せずに皮下注射する。経過中の末梢血中網状赤血球数、血小板数、好中球数、芽球数を週3回測定し、さらに21日目の骨髄穿刺にて芽球減少を確認したら22日目からVENの中止、フィルグラスチム150μg皮下注射を好中球500/μlを超えるまで連日行う。2コース目は可能な限り好中球500/μl、血小板5万/μl以上

を達成したうえで、29 日目で開始するが、厳格な設定は設けず、主治医の判断に一任する(実診療においても厳格な基準は設定されていない)。

一方 2 コース目以降は前治療の同時期と比較した血小板数の減少割合によって適宜 50~70%に減量することとし、好中球のみ減少している場合は VEN のみ 100-300mg に減量する。本試験にて厳格な減量基準は設けず、外来主治医の判断とする(一般診療における VEN や AZA の減量基準は明確でない)。

治療成績は寛解率と生存期間に分ける。寛解の程度は完全寛解(血球回復を伴う芽球減少:CR)、CRh(CR with partial hematologic recovery:ある程度血球回復しているが、CR の基準に満たない)、CRi(CR with incomplete hematologic recovery、好中球もしくは血小板のいずれかの造血回復が得られていないが、芽球減少は得られている)、MLFS (morphologic leukemia-free state:芽球は減少しているが、好中球および血小板いずれの回復も得られていない)に分けて解析する。生存期間は全生存期間(OS、治療開始から死亡までの期間)、VEN+AZA コース数、無イベント生存期間(EFS、治療開始から治療中止、フォロー不能、死亡のいずれかが見られた時点までの期間)を Kaplan-Meier 法を用いて解析する。統計解析は EZR<sup>®</sup>を用いる。

## 2、研究形態、得られた成果の報告について

本研究は保険承認された薬剤、およびそれらの組み合わせで、日常診療の範囲内で行われた治療成績を後ろ向きに解析する観察研究である。本研究で得られた成果については日本血液学会総会、中四国地方会において発表する予定である。また雑誌名は不明だが、学術論文化も検討している。

## 3、インフォームド・コンセント

本試験では、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する指針に従う。インフォームド・コンセントは可能な限り取得するが、すでに死亡したり、フォローアップが終了した例においては、本計画書をホームページ上に掲載するオプトアウト方式を採用し、患者、ご家族がいつでも拒否できる環境は整備する。

患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意文書を用い、説明をした医師と説明を受け同意した患者名と、同意を得た日付を記載し、各々自著により署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施錠できる場所に保管する。尚、同意を患者本人以外の代諾者から得ることは不可とするが、上肢不自由があるが判断力は十分に保たれていると判断される場合に限り代諾者による同意を可とする。

## 4、倫理委員会の承認

本試験は多数例解析、および遺伝子検査結果を扱うため、本研究実施計画書および患者への説明文書が倫理審査委員会で承認され、施設長の承認を得なければならない。

## 5、秘密保護と匿名化、検体の取り扱いについて

末梢血および骨髄標本は、診療の一貫として当院検査部および病理検査部にて保管し、外部には持ち出さないこととする。遺伝子解析用に用いられる精製 DNA 溶液は、大阪大学主体で、別の臨床試験で扱われる物については大阪大学で匿名で保管され、当院内で解析された物については検査部にて施錠された状態で保管されている。得られた結果は連結可能匿名化(施設 ID 番号の記載を可とする)した施設症例登録番号を用いて行う。施設 ID 番号を残すことから、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる可能性を有することから、調査票は必ず施錠できる場所に保管し、最大限情報漏洩の抑制に努める。

## 6、利益相反

本研究に関わる研究代表者および共同研究者における利益相反はない。

## 7、予想される患者の利益と不利益

前述のとおり、本研究は通常当院血液内科で施行している治療介入における調査であり、特定の医療行為を行わないことから、本研究を受けるにあたって、特に患者にとっての利益はない。ただし個人情報漏洩することで患者の不利益につながる可能性はある。

## 8、文献

- 1) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:617-629
- 2) Othman J, Jeff Lam HP, Leong S, et al. Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and azacitidine or low-dose cytarabine in the UK NHS. *Blood Neoplasia.* 2024 May 23;1(3):100017.
- 3) Imanaka R, Numata H, Katsuoka Y, et al. Real-world outcomes of venetoclax and azacitidine in Japanese patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (VENUS study). *Int J Hematol.* 2025 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-025-04093-y. Online ahead of print.
- 4) DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri AQ, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood.* 2020 Mar 12;135(11):791-803.
- 5) Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FD, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood.* 2024;144(21):2169-2173.
- 6) Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults:

2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*.2022;140(12),1345-1377.

- 7) Ikoma Y, Nakamura Y, Kaneda Y, et al. Impact of myelodysplasia-related gene mutations and residual mutations at remission in venetoclax/azacitidine for AML. *Leukemia*. 2025 ;39(6):1362-1367.
- 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use soft ware 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–8.

## 「骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究」

### (1) 研究の倫理審査について

この研究は坂出市立病院倫理委員会で審査され、承認されたものです。

### (2) 研究の背景と目的

これから、この試験の内容について説明します。参加していただけるかどうか、あなたの自由な意思で決めてください。

あなたが罹患している骨髄異形成関連遺伝子変異(myelodysplasia related gene mutations, MRG)を有する AML(AML-MRG)という病態は、従来の化学療法では予後不良であることが報告されているのですが、現在治療しているベネトクラクス+アザシチジン(VEN+AZA)の効果や生存率については正確に分かっていません。その原因として、治療が長く続けられていない可能性があります。具体的には治療中の血小板をはじめとした血球減少に対する適切な管理方法が分かっていないことが問題だと認識しています。これに対して我々の経験から、AZA の減量が重要ではないかと考えており、本研究で AZA の減量を含めた VEN+AZA の管理方法と、その結果について解析することで、長く本治療を続け、長期生存につなげることを目的とします。

### (3) 方法

本研究における、AML-MRG と診断された患者さんは通常どおり(治療前に主治医が説明したとおり)の VEN+AZA 療法を受けて頂きます。途中血液検査の結果によってアザシチジンの投与量を 50-70%に減量する可能性があります。その結果を、1 コース後の寛解率(芽球が減少かつ、血球の回復の程度によって MLFS: 全く回復しない、CRi: 好中球と血小板のどちらかが回復しない、CRh: 好中球と血小板の両方とも、それぞれ 500-1,000/ $\mu$ l、50,000-100,000/ $\mu$ l に回復する、CR: 好中球が 1,000/ $\mu$ l 以上、血小板が 100,000/ $\mu$ l 以上の両方を満たす)に分類します)、2 コース後以降の生存期間、VEN+AZA コース数、中止までの期間について解析いたします。

### (4) 研究に協力した患者さんにとっての利益と不利益および結果の取り扱い

本研究は、保険診療の範囲内で、既に予定された検査および治療法が行われたデータを解析するだけであり、あなたの診療を行うにあたっての利益はございません。逆に診療上の不利益もありませんが、個人情報の漏洩が認められた場合は不利益を被ることがあると考えられます。よって個人情報に関しては厳重に管理させていただきます。

### (5) 研究に協力するかどうかは任意です。途中で意思が変わるのも自由です。

研究に協力するかどうかは患者さんの自由意思によるものです。一旦同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでもどのような理由でも「同意撤回書」の提出によって同意を撤回することができます。ただし、同意を撤回した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、結果を廃棄できないことがあります。その場合も個人とわかる情報が拡散する心配はありません。また、すでに治療が終了するなど私達とコンタクトをとれない患者様、およびご家族様に

おかれましては、本研究内容を当院のホームページ上に掲載いたしますので、研究内容に同意頂けない場合は下記連絡先(10)にご連絡頂き、不参加を表明頂くことができます(オプトアウト方式)。

(6) 個人情報の保護と連結可能匿名化について

研究の結果は第三者に漏れないよう、取扱いを慎重に行っています。研究を始める前に、患者さんの検体からは氏名などの個人情報が削られ、代わりに新しく符号がつけられます(匿名化)。符号と患者さんの氏名を結びつける対応表は、研究代表者が施錠できる場所に厳重に保管します(連結可能匿名化)。

(7) 研究結果の公表

この研究の結果は、個人が誰であるかわからないようにしたうえで、学会や学術雑誌およびデータベース上などで公表されることがありますので、ご了解ください。

(8) 解析が終わった検体の保管および廃棄について

この研究で採取された骨髄標本、末梢血標本、院内で解析した精製 DNA 溶液は通常の検査標本と同様に当院検査部門で厳重に保存されますが、5 年が経過すると自動的に破棄されます。また別の大阪大学との共同研究で検査した DNA 溶液については大阪大学で管理され、適切に処理されます。

(9) 研究の費用と利益相反について

この研究は日常診療(保険診療)の範囲内で行われるため、患者さんの費用負担はありません。研究をするために必要な資金をスポンサー(製薬会社等)から提供してもらうことにより、その結果の判断に利害が発生し、結果の判断にひずみが起こりかねない状態を利益相反状態といいます。この研究に関して特別な費用は発生しないため、このような利益相反の状態は生じません。

(10) 研究についての不安や疑問に対するお問い合わせ

病気のことやこの研究に関して、不安に思われたり相談したいことがある場合は、主任研究者・松岡亮仁がご相談をお受けします。主治医にその旨お伝えいただくか、下記までご連絡ください。

問い合わせ受付先

762-8550 坂出市寿町 3-1-2

坂出市立病院 血液内科 松岡亮仁

TEL: 0877-46-5131/ FAX: 0877-46-2377

(医療機関保管用)

同意書

「骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する  
減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究」  
についての説明

坂出市立病院長殿

私は、「骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究」について、とくに下記の項目について担当医師から十分な説明を受けました。

- (1) 研究の倫理審査について
- (2) 研究の目的と意義について
- (3) 研究の方法について
- (4) 研究に協力した患者さんにとっての利益と不利益および結果の取り扱い
- (5) 研究協力は自由意思で、協力しない場合も不利益は受けない。文書による同意を撤回できる。ホームページ上で本研究の主旨を拝見頂き、同意頂けない場合、研究代表者に不参加の意を伝えることで同意を撤回できる(オプトアウト方式)。
- (6) 個人情報の保護と連結可能匿名化について
- (7) 研究結果の公表について
- (8) 解析が終わった検体の保管について
- (9) 研究の費用と利益相反について
- (10) 不安や疑問に対する相談先

説明担当者の職名・氏名(署名・捺印) \_\_\_\_\_ 印

説明年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

口上記の内容について十分に理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ご本人氏名(自署): \_\_\_\_\_

代諾者氏名(自署): \_\_\_\_\_ 代諾者と本人との関係: \_\_\_\_\_

(患者さん保管用)

同意書

「骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する  
減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究」  
についての説明

坂出市立病院長殿

私は、「骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究」について、とくに下記の項目について担当医師から十分な説明を受けました。

- (1) 研究の倫理審査について
- (2) 研究の目的と意義・必要性について
- (3) 研究の対象となる患者さんと研究の方法
- (4) 研究に協力した患者さんにとっての利益と不利益および結果の取り扱い
- (5) 研究協力は自由意思で、協力しない場合も不利益は受けない。文書による同意を撤回できる。ホームページ上で本研究の主旨を拝見頂き、同意頂けない場合、研究代表者に不参加の意を伝えることで同意を撤回できる(オプトアウト方式)。
- (6) 個人情報の保護と連結可能匿名化について
- (7) 研究結果の公表について
- (8) 解析が終わった検体の保管について
- (9) 研究の費用と利益相反について
- (10) 不安や疑問に対する相談先

説明担当者の職名・氏名(署名・捺印) \_\_\_\_\_ 印

説明年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

上記の内容について十分に理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ご本人氏名(自署): \_\_\_\_\_

代諾者氏名(自署): \_\_\_\_\_ 代諾者と本人との関係:

(医療機関保管用)

同意撤回書

骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する  
減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究

坂出市立病院病院長殿

私は上記研究について担当医師から十分な説明を受け、同意書に署名しましたが、その同意  
をここに撤回します。

\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

ご本人氏名(自署): \_\_\_\_\_

代諾者氏名(自署): \_\_\_\_\_ 代諾者とご本人との関係: \_\_\_\_\_

私は本研究に対する同意撤回の意思があったことを了解し、同意撤回書を受領しました。

\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

担当医師・氏名(署名・捺印) \_\_\_\_\_ 印

(患者さん保管用)

同意撤回書

骨髄異形成関連遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病に対する

減量ベネトクラクスーアザシチジン療法についての研究

坂出市立病院病院長殿

私は上記研究について担当医師から十分な説明を受け、同意書に署名しましたが、その同意  
をここに撤回します。

\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

ご本人氏名(自署): \_\_\_\_\_

代諾者氏名(自署): \_\_\_\_\_ 代諾者とご本人との関係: \_\_\_\_\_

私は本研究に対する同意撤回の意思があったことを了解し、同意撤回書を受領しました。

\_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

担当医師・氏名(署名・捺印) \_\_\_\_\_ 印