

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
第二世代 TKI による CML 治療

研究分担者：松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科・教授）

研究要旨：慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場により画期的に改善し、現在の課題はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)によってCML-CPが治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代TKIのイマチニブより強力な第二世代TKIのニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CPを治癒させるには、CML細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%^{IS}, CMR^{4,5})をもって分子遺伝学的完全寛解(CMR)とするのが一般的である。今回、CMLの治癒に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)においてニロチニブとダサチニブで18ヵ月までのCMR累積達成率を比較する多施設共同前方視的 第 相ランダム化比較試験CML212試験を計画した。平成24年5月より症例登録を開始し、これまでに91施設の倫理委員会の承認を受け、241例が登録された。また、探索的研究として40例のCML細胞を用いた全エクソン解析を実施した。

A. 研究目的

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKIが*in vitro*でCML幹細胞を死滅させないことから、TKIの投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解(complete molecular response, CMR)を2年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止するSTIM試験が海外で実施され、イマチニブ中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告された。この結果から、TKIの単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CPが治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代TKIであるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高いBCR-ABL阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験において初発CML-CPに対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)、分子遺伝学的大寛解(MMR)の達成率でイマチニブに優り、初発CML-CPに対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代TKIを初発CML-CPに対して投与した際には、観察期

間の中央値約18ヶ月時点で97%以上の症例で移行期/急性転化期への病期進行が回避される。

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

CML-CPを治癒させるためには、残存CML細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%^{IS}, CMR^{4,5})をもってCMRとするのが一般的で、CMR達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。

今回、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)において初発CML-CPの治療に向けて国際標準法によるCMRの達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的 第 相ランダム化試験にて比較することを目的とした。本試験はCMR達成効率を第二世代TKIのニロチニブとダサチニブで比較する世界で唯一のランダム化試験である。また、副次的評価項目として薬剤血中濃度とCMR達成の関係を解析することも計画した。探索的研究として40

例の CML 細胞の全エクソン解析を計画した。

本試験の結果、CML の治癒にニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。

〔厚生労働行政の課題との関連性〕

本試験は、引き続き実施予定の薬剤中止(CML212 STOP)試験への登録可能症例を蓄積することも目的としており、STOP 試験での TKI 中止後の無治療寛解維持(treatment-free remission, TFR)率は 50-70%と推定される。これらの試験によって日常診療でも TKI の中止が可能になれば、CML 患者において TKI 投与による身体的苦痛、経済的負担が消失し、患者の QOL は CML 発症前の状態に復する。医療経済的にもイマチニブ 430 億、ニロチニブ 60 億、ダサチニブ 80 億(一部他疾患の金額も含む)という巨額の年間医療費のうちかなりの部分(5,000 人で TKI が中止されると約 220 億)が削減される。さらに、CML 細胞の全エクソン解析により、TKI 治療を中止できる症例の選別が可能になれば、無駄な TKI の中止が回避できる。また、CML 治癒に向けた新規治療法の開発が可能となる。

B . 研究方法

1. 試験の相とデザイン

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

2. 対象

16歳以上のECOG Performance Status(PS) 0~2で、肝、腎、心機能に重篤な合併症を有さない初発 CML-CP症例

3. 治療レジメン

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

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

4. エンドポイント

1) プライマリーエンドポイント

ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による 18 ヶ月時点までの CMR の累積達成率
評価法：全割付症例を解析対象として Intention to treat 解析を行う。

2) セカンダリーエンドポイント

両薬剤の安全性

両薬剤の治療継続性

両薬剤の治療効果

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

両薬剤の Sokal スコア、EUTOS スコア別の治療効果

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

3) 探索的エンドポイント

両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性

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

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

5. 予定登録症例数と研究期間

1) 予定登録症例数：450 例

2) 予定登録期間：平成 24 年 5 月より 2 年半

3) 追跡期間：登録後 36 ヶ月(全研究期間 5 年半)

本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、36 ヶ月間を追跡期間とした。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(1964年、以後1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーセットウエスト、2000年エジンバラ、2008年ソウル各世界医師会総会、2013年フォルタレザ、ブラジルにて修正)、疫学研究の

倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成13年3月29日作成、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）に従って本研究を実施した。

本試験は介入試験であるため、施設倫理委員会での承認を経たのち、担当医は施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験に登録した。また、JALSGホームページ上で、これらの研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先についても公開した。

臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で匿名化を行い、個々の研究・検査実施機関およびJALSGデータセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保した。本研究で収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接患者を同定できるもの（氏名、生年月日、住所など）は含めなかった。

本研究で実施される臨床試験での治療法は、標準的な治療法であるが、患者の安全性を確保するために、適格基準・除外基準を厳密に定義するとともに、倫理的・科学的観点から、有効性、安全性を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置した。特に有害事象情報は重要度に応じて急送報告、通常報告を設け、患者の安全性を担保した。また、重篤な有害事象については効果・安全性委員会に諮問するなど適切に対処した。

C．研究結果

平成24年5月より症例登録を開始し、これまでに91施設の倫理委員会の承認を受け、目標症例数450例のうち241例が登録された。これら登録例の臨床データは順調に集積されつつあり、一部の症例は主要評価項目の浄化を行う18ヶ月時点を経過した。

探索的エンドポイントの1つであるCML細胞の全

エクソン解析については、小川誠司教授（京都大学医学研究科血液腫瘍学）の研究室において40例の初発時のCML細胞と頬粘膜DNAを用いて実施した。

D．考察

本研究では大規模な第Ⅰ相試験を実施しており、観察期間も長いことから、まだ結果は得られていない。しかし、症例は順調に集積されており、引き続き実施するSTOP試験の結果を併せると、CML治癒に向けてニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。また、臨床試験の結果と全エクソン解析の結果を統合することにより、CML-CP治癒に向けたより有効な治療戦略の構築が可能となる。

E．結論

第二世代TKIによるCML治癒に向けた世界で唯一のランダム化試験を計画し、実施した。また、これまでに報告のない、CML細胞の全エクソン解析を実施した。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Tanimura A, Shibayama H, Hamanaka Y, Fujita N, Ishibashi T, Sudo T, Yokota T, Ezoe S, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y. An anti-apoptotic molecule Anamorsin is essential for both development and /or maintenance of hematopoietic stem cells and microenvironments to support fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol*. Jan 15, 2014, online publication.
2. Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity* 38:1105-1115, 2013.
3. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Experts in Chronic Myeloid Leukemia*. *Blood* 121:4439-4442, 2013.
4. Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura

- Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol* 97:491-497, 2013
5. Rai S, Matsuda M, Yamairi N, Eguchi G, Iwanaga T, Morita Y, Tanaka H, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a young patient with Richter syndrome presenting with chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with different cell origins. *Intern Med* 52:273-276, 2013.
 6. Kumode T, Ohyama Y, Kawauchi M, Yamaguchi T, Miyatake J, Hoshida Y, Tatsumi Y, Matsumura I, Maeda Y. Clinical importance of human herpes virus-8 and human immunodeficiency virus infection in primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54:1947-1952, 2013.
 7. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 26: 303-311, 2012.
 8. Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T. The clathrin assembly protein PICALM is required for erythroid maturation and transferrin internalization in mice. *PLoS One*. 2012;7:e31854.
 9. Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 418:811-817, 2012.
 10. Ohyashiki K, Katagiri S, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo T. Increased natural killer cells and decreased CD3(+)CD8(+)CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib. *Br J Haematol* 157:254-256, 2012.
 11. Kawanishi K, Ohyama Y, Kanai Y, Hirase T, Tanaka H, Miyatake J, Tatsumi Y, Ashida T, Nakamine H, Matsumura I. Sub-acute demyelinating polyradiculoneuropathy as an initial symptom of peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Intern Med* 51:2015-2020, 2012.
 12. Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Matsumura I, Maeda Y. Interleukin-8 in the pathogenesis of primary central nervous system lymphoma in association with HIV infection. *Hematology* 17:144-150, 2012.
 13. Maeda Y, Kawauchi M, Miyatake J, Hirase C, Yamaguchi T, Matsumura I. Effects of tamibarotene for the treatment of adult T cell leukemia. *Ann Hematol* 91:629-631, 2012.
 14. Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology* 60: 924-932, 2012.
 15. Shibata M, Ezoe S, Oritani K, Matsui K, Tokunaga M, Fujita N, Saito Y, Takahashi T, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y. Predictability of the response to tyrosine kinase inhibitors via in vitro analysis of Bcr-Abl phosphorylation. *Leuk Res* 35:1205-1211, 2011.
 16. Fujita J, Mizuki M, Otsuka M, Ezoe S, Tanaka H, Satoh Y, Fukushima K, Tokunaga M, Matsumura I, Kanakura Y. Myeloid neoplasm-related gene abnormalities differentially affect dendritic cell differentiation from murine hematopoietic stem/progenitor cells. *Immunol Lett* 136:61-73, 2011.
 17. Maeda Y, Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Urase F, Nomura S, Matsumura I. Senescence induction therapy for the treatment of adult T-cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52:150-152, 2011.
 18. Morita Y, Ohyama Y, Rai S, Kawauchi M, Yamaguchi T, Shimada T, Tatsumi Y, Ashida T, Maeda Y, Matsumura I. A case of chronic myelomonocytic leukemia who developed pericardial effusion during stably controlled leukocytosis. *Intern Med* 50:1737-1740, 2011.
 19. Morita Y, Shimada T, Yamaguchi T, Rai S, Hirase C, Emoto M, Serizawa K, Taniguchi Y, Ojima M, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I.

- Cytokine profiles in relapsed multiple myeloma patients undergoing febrile reactions to lenalidomide. *Int J Hematol* 94:583-584, 2011.
20. Saito Y, Shibayama H, Tanaka H, Tanimura A, Matsumura I, Kanakura Y. PICOT is a molecule which binds to anamorsin. *Biochem Biophys Res Commun* 408:329-333, 2011.
 21. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液専門医テキスト(日本血液学会編集,南光堂,東京)pp209-216, 2011.
 22. 松村 到. CMLの病態と診断. 白血病・リンパ腫・骨髄腫(木崎昌弘編集,中外医学社,東京)pp256-262, 2011.
 23. 田中宏和, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液病ガイドライン update.血液フロンティア, Vol 22: 355-363, 2012.
 24. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 今日の治療指針(江口 徹,北原光夫,福井次夫編集,医学書院,東京)pp582-584, 2012.
 25. 田中 宏和, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期 CML に対する治療方針 .EBM 血液疾患の治療 2013-2014. (金倉 譲,木崎 昌弘,鈴木 律朗,神田 善伸編集,中外医学社,東京), pp168-172, 2012.
 26. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性期の慢性骨髄性白血病の病因・病態.造血器腫瘍学(金倉 譲編集,日本臨床社,大阪), pp293-297, 2012.
 27. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病の治療.造血器腫瘍学(金倉 譲編集,日本臨床社,大阪), pp298-303, 2012.
 28. 松村 到. CML 治療の到達点と今後.血液フロンティア, Vol 23: 21-24, 2013.
 29. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期 CML に対する至適治療とその効果判定.血液フロンティア, Vol 23: 33-43, 2013.
 30. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療.日本検査血液学会雑誌, Vol 14: 1-8, 2013.
 31. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病.臨床と研究, Vol 90: 48-56, 2013.
 32. 田中宏和, 松村 到. 白血病. *Animus*, Vol 75: 11-15, 2013.
 33. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療.日本癌治療学会学術集会エディケイショナルブック, Vol 48: 358-387, 2013
 34. 平瀬主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病.血液症候群(田村和男編集,日本臨床社,大阪), pp67-72, 2013.
 35. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病.ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京),pp160-167, 2013.
 36. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病.ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京),pp250-259, 2013.
 37. 田中 宏和,平瀬 主税, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病.ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp260-267, 2013.
 38. 田中 宏和,平瀬 主税, 松村 到. 移行期,急性転化期の慢性骨髄性白血病.ここまできた白血病/MDS 治療(松村 到,金倉 譲編集,中山書店,東京), pp268-272, 2013.
 39. 宮武 淳一,平瀬 主税. 慢性骨髄性白血病.臨床腫瘍プラクティス, Vol 10: 43-46, 2014.
 40. 平瀬 主税, 田中 宏和, 松村 到. 第三世代チロシンキナーゼ阻害薬ボナチニブの有効性と安全性. *Annual Review 血液* 2014(高久文磨,小澤 敬也,坂田洋一,金倉 譲,小島 勢二編集,中外医学社,東京)pp 110-116, 2014.
2. 学会発表
 1. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の治療. 第 100 回 教育講演 近畿血液学地方会 2013 年 11 月 30 日 大阪.
 2. Itaru Matsumura,Shiho Wakase,Tetuya Nagase,Kojiro Shimozuma. cost-effectiveness of nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日~13 日 札幌.
 3. Tatuya Kawaguchi,Naoto Takahashi,Itaru Matsumura,Mineo Kurokawa,Hideo Harigae,Takuro Irokawa,Chikako Makikawa,Tetsuo Yamasaki,Eiji Kawahara. Tasigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日~13 日 札幌.

4. Yasuhiro Maeda, Takahiro Kumode, Go Eguchi, Terufumi Yamaguchi, Itaru Matsumura. Clinical importance of drug adherence in tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic phase CML. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
5. Tatuya Kawaguchi, Naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae, Takuro Irokawa, Chikako Makikawa, Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawahara. Tassigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
6. Tetuya Fukuda, Hirohisa Nakamae, Hirohiko Shibayama, Mineo Kurokawa, Chiaki Nakaseko, Yoshinobu Kanda, Tadashi Nagai, Kazunori Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda, Taro Amagasaki, Kazuo Ito. nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-CP: ENESTnd 48-month update in Japanese patients. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
7. Koichi Miyamura, Toshihiro Miyamoto, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junishi Tsukada, Taro Amagasaki, Midori Kondo, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada. Nilotinib in response (SoR) to imatinib (IM): SENSOR 12-month data. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日 札幌.
8. Shinya Rai, Hirokazu Tanaka, Mai Suzuki, Akira Tanimura, Keiko Matsui, Tishio Watanabe, Yuzuru Kanakura, Itaru Matsumura. CALM links cytokine signals to hematopoietic cell growth and survival by regulating intracellular trafficking of receptor tyrosine kinases. 第18回欧州血液学会 2013年6月13日~16日 ストックホルム.
9. 神田善伸、柴山浩彦、黒川峰夫、永井 正、大西一功、松村 到、松田 晃. Nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-Cp: 36-month update with PK analysis in Japanese pts. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都.
10. Naoto Takahashi、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎. Tassigna® special investigation report in 622 Japanese patients at 303 sites. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都.
11. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro Kumode, Takashi Yamaguchi, Kazunama Ohyashiki, Itaru Matsumura, Characteristics of CML patients with long remission more than 2 years after STIM. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
12. Toshihiro Miyamoto, Koichi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji

- Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada. Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: Early results from the SENSOR study. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
13. Naoto Takahashi, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae. Tasigna® special investigation report in 622 Japanese patients at 303 sites. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
14. Yoshinobu Kanda, Hirohiko Shibayama, Mineo Kurokawa, Tadashi Nagai, Kazunori Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda. Nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-Cp: 36-month update with PK analysis in Japanese pts. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
15. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro Kumode, Terufumi Yamaguchi, Kazuma Ohyashiki, Itaru Matsumura. Characteristics of CML patients with long remission more than 2 years after STIM. 74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日~21日 京都 .
16. 松村 到. 白血病におけるバイオマーカー研究. 第49回日本癌治療学会総会 シンポジウム 2011年10月27日~29日 名古屋
17. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅彦、本村義一. タシグナ特定使用成績調査報告(2011年1月31日までの収集症例よ
- り). 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
18. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura. Trial of imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia patients. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
19. Seiichiro Katagiri, Tetsuo Tauchi, Yasuhiro Maeda, Itaru Matsumura, Taiichi Kyo, Kazuma Ohyashiki. An immunological indicator for discontinuation of imatinib therapy. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
20. Masaru Shibata, Sachiko Ezoe, Keiko Matsui, Yusuke Satoh, Akira Tanimura, Itaru Matsumura, Kenji Oritani, Yuzuru Kanakura. Predictability inhibitors of the response to tyrosine kinase via in vitro analysis of Bcr-Abl signal. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
21. Masaya Kawauchi, Takahiro Kumode, Kazunobu Kawanishi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura, Yasuhiro Maeda. Efficacy of nilotinib in the early phase after initiating imatinib treatment. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
22. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi, Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura. Trial of imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia patients. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.
23. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅彦

彦、本村義一． タシグナ特定使用成績調査報告（2011年1月31日までの収集症例より）． 第73回 日本血液学会学術集会．2011年10月14日～16日 名古屋．

24. Chiaki Nakaseko, Hirhisa

Nakamae ,Hirohiko Shibayama,Mineo
Kurokawa,Tsutsuya Fukuda,Yoshinobu
Kanda,Tadashi Nagai ,Kazunori
Ohnishi ,Itaru Matsumura,Akira
Matsuda,Taro Amagasaki ,Naoko Kojo,Kazuo
Ito.Nilotinib versus imatinib for
newly-diagnosed CML-CP:ENESTnd 24-month
update in Japanese patients. 第73回 日
本血液学会学術集会.2011年10月14日～
16日 名古屋．

25. 松村 到． CML に対する第二世代チロシン
キナーゼ阻害薬． 第73回 日本血液学会学
術集会教育講演.2011年10月14日～16日
名古屋．

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
「該当なし」
2. 実用新案登録
「該当なし」
3. その他
「該当なし」