

# 説 明 書

## 1. 研究の趣旨

### (1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

この説明文書は「再発・難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病におけるギルテリチニブの有効性とその感受性規定因子に関する研究」について説明したものです。この説明文書は、研究に協力するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、この研究の内容を理解していただくために用意しました。わからないことや疑問点などがありましたら、担当医に遠慮なくお尋ね下さい。

急性骨髄性白血病は、造血器悪性腫瘍（血液のがん）の一つで、様々な遺伝子異常が原因とされています。その中の一つ、FLT3 遺伝子異常を治療標的とするような FLT3 阻害剤が 2018 年 12 月より患者さんの治療のために使われるようになりました。しかし、どのような患者さんに治療効果を示すか、どのような因子が治療効果に影響を及ぼすかについては、十分に明らかになっておりません。この研究では、FLT3 阻害剤による治療が行われる患者さんを対象に、診断および治療経過、治療効果判定のために採取された検体の残り（残余検体といいます）を調べることにより、どのような患者さんに FLT3 阻害剤がより高い治療効果を示すのかを明らかにし、より有効性の高い FLT3 阻害剤を含む治療、その効果を予測する因子の開発につなげていくことを目的としています。

この研究は、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を受け、各研究機関の長の許可を受けて実施しています。今回、あなたが、検査を受けるにあたり、研究にご協力いただけるのであれば、ご協力をお願い致します。

### (2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

研究への協力の同意が頂けましたら、診断のために取られた検体の残りを研究に使用したいと考えていますが、研究に協力されるかどうかは、この研究の説明を聞いた後、最終的にあなた自身の自由な意思で選択し、決めていただくこととなります。その結果、どのような決定をされたとしてもあなたの不利益になるようなことはありません。

また、研究への協力の同意された後でも、いつでも協力への同意を撤回することができます。協力への同意を撤回されても、その後の診療になんら不利益を受けることはありませんが、研究結果が発表された後や研究のための試料や情報とあなたが結びつけられないように処理をしてしまった場合は、対応ができない場合があります。

## 2. 研究計画の説明

研究題目	「再発・難治性急性骨髄性白血病における FLT3 阻害剤ギルテリチニブ感受性とその規定因子に関する研究」
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
研究責任者の職名・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・教授・清井仁
研究分担者の職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教・石川裕一 名古屋大学医学部附属病院 卒後臨床研修・キャリア形成支援センター・病院助教・牛島洋子 名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教・川島直実 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・中島麻梨絵 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部データセンター・病院助教・鍛塚八千代
共同研究機関名・責任者の氏名	三重大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学・教授・片山直之 千葉大学医学部附属病院 血液内科・診療教授・堺田恵美子 福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科・教授・山内高弘 藤田医科大学病院 血液内科・化学療法科・教授・富田章裕 公立学校共済組合中国中央病院 血液内科 木口 亨 NTT 東日本関東病院 血液内科・部長・臼杵憲祐 名古屋第一赤十字病院 血液内科・部長・宮村耕一 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科・部長・内田俊樹 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター・血液・腫瘍研究部・部長・永井宏和 安城更生病院 血液・腫瘍内科・部長・澤正史 豊田厚生病院 血液内科・代表部長・鏡味良豊 公立陶生病院 血液内科・主任部長・梶口智弘 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科・第一部長・杉浦勇 江南厚生病院 血液・腫瘍内科・代表部長・河野彰夫 岐阜県立多治見病院 血液内科・部長・岩井雅則 大垣市民病院 血液内科・部長・小杉浩史 名古屋掖済会病院 血液内科・部長・小島由美 一宮市立市民病院 血液内科・副院長・北村邦朗 小牧市民病院 血液内科・部長・綿本浩一 岡崎市民病院 血液内科・部長・岩崎年宏 国立長寿医療研究センター病院 輸血管理部長・勝見章 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター・高度診断研究部・部長・真田昌 (ただし、共同研究機関や責任者が追加される可能性があります。)
対象とする疾患名	ギルテリチニブによる治療が予定される FLT3 遺伝子変異陽性の再発もしくは難治性の急性骨髄性白血病

<p>調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)</p>	<p>研究のために実施する調査・検査項目：  (1) 年齢 (2) 性別 (3) 診断日・再発日 (4) FAB 分類 (6) WHO 分類 (7) 染色体データ (8) 末梢血白血球数 (9) 末梢血ヘモグロビン値 (10) 末梢血血小板数 (11) 遺伝子変異の有無 (12) 骨髄・末梢血芽球比率 (13) 患者併存症 (14) 治療内容 (15) 生死 (生存、死亡)、再発の有無などの転帰、死亡の場合はその原因  その他、試料を用いて以下の解析を予定する。  ①遺伝子変異解析、②PIA (Plasma Inhibitory Activity)解析、③MRD(Minimal/measurable residual disease) 測定解析、④ In vitro における FLT3 阻害剤の細胞増殖抑制評価、⑤異種移植(PDX)白血病マウスモデルの作成と in vivo における FLT3 阻害剤の細胞増殖抑制評価。  (ただし、生命倫理審査委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります。)</p>
<p>研究期間</p>	<p>登録期間：実施承認日～2023年3月31日  研究期間：実施承認日～2024年3月31日</p>

#### (1) 研究目的・予測される結果

急性骨髄性白血病(AML)は血液の細胞ががん化した病気で、その原因として様々な遺伝子の異常が報告されています。FLT3 遺伝子変異は AML 全体の 30%程度で認められ、最も高頻度にとめられる遺伝子異常の一つです。FLT3 遺伝子異常を標的とするような薬剤の研究が行われ、我が国でも 2018 年 12 月に再発・難治性の FLT3 変異陽性 AML を対象とした FLT3 阻害剤、ギルテリチニブが発売されました。しかし、FLT3 阻害剤の治療効果を予測するような因子(バイオマーカーといいます)や、実際に投与された患者さんで FLT3 阻害の効き目がなくなる原因などについては、十分に明らかではありません。治療する前に期待される治療効果をうまく予測することが出来れば、患者さんごとにより適した治療を行うことができると考えられています。この研究は FLT3 阻害剤が投与された FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病での FLT3 阻害剤の効果を予測するバイオマーカーの探索、FLT3 阻害剤の耐性化にかかわる原因を明らかにし、より良い FLT3 阻害剤による白血病治療の開発を目的としています。

#### (2) 研究への参加をお願いする理由

この研究は、FLT3 遺伝子変異陽性の再発もしくは難治性急性骨髄性白血病における FLT3 阻害剤の効果とそれに関係するような因子を調べることを目的としています。今回あなたは、血液検査や骨髄検査の結果から、FLT3 遺伝子変異陽性の再発もしくは難治性の急性骨髄性白血病との診断に至り、FLT3 阻害剤ギルテリチニブによる治療を受けられること

となりました。そこで、FLT3 阻害剤による治療を受ける患者さんに、この研究への協力をお願いしたいと考えています。

### (3) 研究方法

研究への協力の同意が得られ、診断のために採取した検体に残りが生じた場合に、その残りを研究に用います。また今後診療を受ける上で必要な血液検査や骨髄検査を行う際に、以下のスケジュールを目安に血液(5-14ml 程度)や骨髄液(数 ml 程度)を余分に頂く、もしくは検体の残りを頂くことがあります。このスケジュールでの検査は通常診療で行われる検査頻度であり、通常の検査の際に採血量を上乗せして採血を行います。本研究の目的のために別途検体を採取することはありません。

	治療開始前	Day4 ±1	Day8 ±2	Day15 ±2	Day29 ±3	治療効果判定時	(寛解時末梢血)	(再発・再燃時)
骨髄 または 末梢血	●				●	●	●	●
血漿保存	●	●	●	●	●			
口腔スワブ					●			

採取した検体(今後は試料といいます)から細胞の成分とそれ以外(血しょうと呼びます)に分けて、細胞の成分については、DNA、RNA やタンパクを取り出して FLT3 阻害剤の治療効果に関連する遺伝子とその異常、その発現について調べます。今回の解析では、以下に示しました、主にはこれまでの研究で造血器疾患に異常があると報告された遺伝子・分子や、我々がこれまでに得た結果から異常があると予測される遺伝子・分子を中心に調べます。

#### 今回の遺伝子解析の対象となる遺伝子

*ABL1, ANKRD26, ASXL1, ASXL2, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CCND1, CCND2, CEBPA, CSF3R, DDX41, DHX15, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KRAS, MGA, MLL, MPL, MYD88, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PHF6, PML, PTEN, PTPN11, RAD21, RARA, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZBTB7A, ZRSR2* など

また、特定の疾患や経過に特徴のある患者さんについては、数十から数万の遺伝子について広く調べる解析方法である「網羅的遺伝子解析」(全ゲノムシーケンス、エクソーム解析、RNA シーケンスなど)についても行うことを予定しています。こうした研究は現在

世界中で行われており、今後、現在は知られていない新しい遺伝子・分子異常が発見される可能性は高いと考えられます。そのような時のために、患者さんの同意が得られれば、今回の研究で使用した遺伝子と腫瘍細胞や血液細胞の残りを保存しておき、必要に応じて解析していく予定です。これらの解析は細胞一つ一つでの解析(シングルセル解析)で行う事もあります。網羅的遺伝子解析の際には病気の遺伝子と正常の遺伝子を比べる必要が出てくるときがあります。正常の遺伝子を知る目的であなたの血液の細胞や口の中の粘膜の細胞、髪の毛を頂くことがあります。

別の研究では、採取した細胞そのものを用いた研究も行います。採取した白血病細胞にFLT3 阻害剤をはじめとする薬剤を加えて、その効き具合や薬が効かない原因、薬の効果と関連する分子について調べることがあります。また、通常体外に取り出した細胞は短期間しか生存できませんが、培養環境を工夫する事、例えば免疫不全マウスに異種移植を行う事で長期にわたって培養できるようになる事もあります。このような細胞を細胞株と言いますが、細胞株を用いると毎回同じ細胞を用いて繰り返し研究ができ、世界中の研究者が同じ細胞を用いて互いの研究システムを比較できるため、とても研究に役立ちます。このような細胞株の作成を試み、その細胞株をもちいて様々な薬剤の効果を調べたり、薬の効果と関連する分子について調べることがあります。細胞株を用いて「網羅的遺伝子解析」(全ゲノムシーケンス、エクソーム解析、RNA シーケンスなど)を行い、場合によっては細胞一つ一つでの解析(シングルセル解析)で行う事もあります。

細胞以外の成分を用いた研究としては、血しょうの中に含まれるFLT3 阻害剤の効果に関わる成分、タンパクの測定や、体外で患者さんの血しょうを白血病細胞に加えて、その白血病細胞に対する効果について調べます。

研究用に頂いた試料は、あなたの名前や生年月日などの個人を特定する情報が分からないようにして取り扱います(匿名化といいます)。記載されている研究機関や共同研究施設において解析されたのち、残った試料は名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学内にて保管されます。保管された試料は研究期間が終了した後に10年間保管する予定です。研究用に集められた診療に関する情報は、匿名化して電子ファイルとして名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学内にて保管します。

研究の進み具合によっては、今現在は予定していませんが、あなたより頂いた試料や情報を今後予定される将来の研究のために利用することがあります。このようなことを試料および情報の二次利用といいます。二次利用に関する同意が得られている場合にのみ、試料および情報を利用します。将来に行われる研究についても、別途名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認と各施設の長の許可を得てから行われます。

(4) 研究終了後における研究対象者への対応

研究終了後も通常の診療を継続していきます。

(5) 実施計画などをさらに知りたいとき

この研究の具体的な内容に更にご興味がおありの時には、担当医にご希望を伝えて頂ければ、差し支えない範囲で詳細をご説明致します。

3. 研究対象者にもたらされる利益及び不利益（起こり得る危険・不快な状態）

(1) 利益

この研究に協力することにより、あなたが個人として直接的に利益を受けることはありません。この研究に参加するための費用は不要ですが、研究にご協力頂くことによる謝礼や手当もありません。この研究の成果が実際の診療に応用されるまでには、ある程度の年月がかかることが予想され、あなたの診療には直接役立たないことも考えられます。しかし、FLT3 阻害剤の治療効果を予測する因子の発見、治療効果に関わる遺伝子やタンパクなどが特定されることは、将来の同じような患者さんにとって大きな利益になると考えています。

(2) 不利益（起こり得る危険・不快な状態）

この研究に協力することにより、場合によっては検体の採取量が増えることです。研究用の試料の採取は、診療上必要な処置を行った際の残りの検体を利用して頂くことを原則としますが、その際に、採血管を追加したり、検体を余分に採取したりすることがあります。いずれにしても、研究用のためだけに新たに針を刺すことがないように配慮し、研究に協力することで苦痛が増えないように努力致します。組織の生検を行う際は、検査のために採取された検体の残りを研究用に利用しますので、原則として苦痛が増すことはありません。また、あなたの正常な細胞の遺伝子を得るために、頬粘膜擦過や髪の毛の採取を行う際には、軽い刺激を感じる場合があります。

4. 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

この研究へ協力されなかった場合においても、あなたが当院での診療において不利益を受けることはありません。当院で受けることが出来る診療を通常通り受けることができます。ただし、この研究で行う病気に関連する遺伝子の検査は通常の診療では行わないため、あなたに行うことはありません。

## 5. 個人情報の保護

患者さんからいただいた検体は、担当医によって匿名化され、新たに番号をつけた上でその後の研究に使用されます（匿名化）。匿名化により新たにつけられた番号と患者さんの照合のために必要な対応表は、名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学講座において厳重に保管され、個人情報管理者以外では照合はできません。また、電子カルテの転記した情報についても同様に匿名化され、以降検体と共通の番号で管理されます。得られた集計結果から患者さんが特定されることはなく、また、個人情報公開されることはありません。解析により得られた遺伝子配列の情報についても、当院及び共同研究施設において適切に保管されます。

## 6. 遺伝情報の開示について

この研究によって将来遺伝情報について検査結果が得られた場合でも、基本的にはその結果はお伝え致しません。遺伝情報の多くは、その意義についてはっきりと定まっていない事が多いからです。

ただし、本研究により重大な病気と関連する遺伝子異常（偶発的所見）が偶然に発見される可能性があります。この場合の結果の報告については、あなたのご希望に応じて対応致します。結果をお伝えすることも可能ですし、お伝えしないことも可能です。結果をお伝えする場合には必要に応じて遺伝カウンセリングの受診を紹介いたします。なお、遺伝カウンセリング外来受診費用、遺伝カウンセリング外来での追加検査費用は自己負担となります。また、生殖細胞系列変異の結果をお聞きになりたくないとした場合であっても、今後の医学研究の進歩によって、見つかった遺伝子変異が命に重大な影響を与えることが明らかとなり、かつ対処法があるとされた場合には、疾患専門委員会、施設倫理審査委員会の助言をもとにして、再度あなたに本当に遺伝子変異の結果を知りたくないか相談させていただく可能性があります。再確認後もあなたが生まれつき持った遺伝子変異の結果を知りたくないとした場合はお伝えしません。再確認後に知りたいとなった場合は遺伝カウンセリング外来を紹介いたします。

さらに、結果をお聞きになりたい場合でも、白血病の状態等により、結果を直接聞くことができなくなる可能性があります。このような場合に備え、遺伝子変異結果をあなたの代わりにお伝えして良いご家族（血縁者、配偶者）又は代理人のお名前、ご連絡先（住所、電話番号など）をご記載下さい。このご記載頂く「遺伝子変異結果をお伝えしてよいご家族（血縁者、配偶者）または代理人」は試験参加後も随時変更が可能ですので、その際は担当医にご相談下さい。

## 7. 研究情報の開示

あなたまたはあなたのご家族が、研究について更に詳しくお知りになりたいと希望された場合においては、研究に協力頂いた他の患者さんの個人情報の保護、公表前の研究成果の秘匿性、研究の独創性の確保などに差し支えない範囲内で、研究計画および研究方法についての資料を閲覧することが出来ます。ご希望される場合には担当医にお尋ね下さい。この研究で調べる個人の研究データの詳細については、医学的意義が定まっていないことが多いため、基本的にはその結果については開示致しません。

## 8. 研究情報の公開方法、また研究結果の公表

この研究の成果は、研究に協力頂いた患者さんの個人情報が明らかにならないようにしたうえで、当院内あるいは当院外での研究会、学会や学術雑誌及びデータベース上で公に発表されることがあります。

## 9. 研究から生ずる知的財産権について

解析された結果をもとにして、将来特許など知的財産が得られることがありますが、知的財産権は研究者および大学に帰属します。

## 10. 研究に利用した試料、情報の保管・廃棄方法について

この研究で集めた試料のうち、解析に用いられて残った試料は、研究期間終了後10年間は名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学内にて保管されます。研究期間終了後10年間にわたり保管する理由は、研究結果の追跡を可能にするためです。解析施設において残った検体については、解析施設において適切に廃棄します。この研究で集めた情報と試料とあなたの情報を結びつける対応表についても、研究終了後10年間は保管し、その後適切に廃棄します。

## 11. 遺伝カウンセリングの利用に関する情報

この研究に関する遺伝情報のことで、遺伝カウンセリングについてご希望される場合には、遺伝カウンセリングを受けることが出来ます。

## 12. 研究用の検査・治療の費用について

この研究に参加することによる費用は不要です。通常の診療による負担は、患者さんにご負担頂きます。



### 1 3. 有害事象・健康被害発生時の対応等

この研究で使用する検体は全て診断、治療などのための通常の医療行為の際に採取した検体の残りもしくは余分に少量採取したものを利用します。この研究のためだけに検体を採取することはありませんので、この研究による有害事象は発生しません。したがって、臨床研究における有害事象を補償する臨床研究保険にも加入しておりません。万一検体を採取するに伴って有害事象が発生した場合には、通常の医療行為における合併症として、その治療にあたります。

### 1 4. モニタリング・監査

この研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に定める侵襲を伴い介入を行う研究に該当しないことから、モニタリング・監査については行いません。

### 1 5. 研究資金・利益相反

研究における利益相反とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権がこれにあたります。

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科とアステラス製薬株式会社との受託研究契約の規定に基づいて、アステラス製薬株式会社から資金提供を受けて行われます。また、研究代表者は、アステラス製薬株式会社よりの依頼で行った講演に対する講演料を受けています。

これらより、研究代表者を含む研究参加者とアステラス製薬株式会社とは利益相反の状態にありますが、本研究における利益相反については、生命倫理審査委員会もしくは利益相反に関わる委員会にて審査を受け、適正に管理されています。また、本研究のデータ収集、解析については、アステラス製薬株式会社に関わることは一切なく、研究に関する結果の判断が歪められてしまうことはありません。

### 1 6. 同意取得時には特定できない研究

研究の進み具合により、今この研究への協力の同意を受ける時点では特定されない将来の白血病もしくは当研究に関連する研究のために、あなたより頂いた試料や情報を利用することがあります。またその際に他の研究機関にあなたの試料や情報を提供する可能性があります。このようなことを試料および情報の二次利用とといいます。二次利用については、予め将来の二次利用について同意が得られている場合にのみ、試料および情報を利用します。将来に行われる研究についても、別途、倫理審査委員会の承認が得られてから行われます。

17. 研究結果を他の機関へ提供する可能性について

研究の進み具合により、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、この研究の結果を他の機関へ提供する可能性があります。

18. 問い合わせ先

○問い合わせ先

説明担当医師： (電話： )

診療担当医師： (電話： )

※ 研究内容やそれに伴う疑問や不安に関しては、上記の医師にご相談ください。

年 月 日

説明医師署名 \_\_\_\_\_

## 同意書

研究責任者： \_\_\_\_\_ 殿

私は、研究課題「再発・難治性 FLT3 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病におけるギルテリチニブの有効性とその感受性規定因子に関する研究」について、(氏名) \_\_\_\_\_

より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。(以下の文章のうち、説明を受け、理解した項目について、□にチェックをして下さい。)

- この研究の目的、意義、実施方法、予測される危険
- この研究に参加しなくても、今後の診療に不利益にならないこと
- 一度同意しても、いつでも同意を取り消すことができること
- 個人情報の保護には、十分な配慮がされること
- 分析結果のお知らせ方法、知的財産権の取り扱い、健康被害に対する補償

ついで、次の条件で研究参加に同意します。

1. 提供する試料・情報が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。
  - はい  いいえ
2. 本研究が終了した時、提供する試料・情報について (以下の□のどちらかを選択してください)。  
将来、新たに計画・実施される研究に使用される場合、新たな倫理審査と研究機関の長の許可を条件に、再度使用されることに同意 [□します □しません]。  
(同意の場合⇒) 保存期間を超えて保管されることに同意 [□します □しません]。
3. 提供者の氏名や住所など提供者本人を直接特定できる情報を削除した上で、試料そのものや試料から取り出した DNA などを全国規模の共同研究に提供し、種々の疾患の遺伝子解析研究に使用されることに同意します。
  - はい  いいえ
4. 提供する血液細胞を生かしたもの (細胞株といいます) を保存して、将来、新たに計画・実施される遺伝子の解析を含む臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。
  - はい  いいえ
5. 生まれつき持った遺伝子変異が見つかった場合、その結果の開示について
  - 開示を希望しません。  開示を希望します。
6. (開示を希望される場合のみ記載) 病状などにより、遺伝カウンセリング外来受診が困難な場合、以下の血縁者、配偶者又は代理人が遺伝カウンセリングを受診し、結果の開示を受けることに同意します。

年 月 日

氏名 (本人) \_\_\_\_\_

氏名 (代諾者) \_\_\_\_\_ 本人との関係 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

\*生まれつき持った遺伝子変異が見つかった場合、その結果の開示を希望されるときのみ  
遺伝子変異解析結果をあなたの代わりにお伝えして良い血縁者、配偶者又は代理人

氏名 \_\_\_\_\_ 本人との関係 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_