

再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン
(Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツ
ズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有
効性および安全性検証試験 -第II相臨床試験-

臨床研究についての説明文書

<JALSG-APL219R>

Version1.5 2019年9月13日

1. はじめに

当院では、最新の医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。

臨床研究は、患者さんに参加いただいて、治療方法や診断方法が有効であるか安全であるかを調べることをいいます。

白血病のより良い治療法を開発するために、わが国では、成人白血病の研究を行っている全国の多数の白血病の治療を専門とする病院が「特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構(JALSG)」という研究組織を作り、私たちの施設もこのグループに参加しております。

現在、JALSGが主体の臨床研究「再発急性前骨髄球性白血病(APL)に対するタミバロテン (Am 80)と亜ヒ酸(ATO)の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO)を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験 -第II相臨床試験-」(以下、本試験)を実施しています。

この説明文書は、あなた及びあなたの代諾者の方に本試験への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、あなた及びあなたの代諾者の方の理解を助けるために用意されたものです。この説明文書をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認頂いてよく理解していただいた上で、あなたが本試験に参加しても良いかどうかを十分に考え、自由な意思に基づいてご判断ください。わかりにくいことや不安な点がある場合は、遠慮なく担当医師にお聞きください。なお、本試験は認定臨床研究審査委員会の審査及び参加医療機関の管理者の許可を得るとともに、厚生労働大臣に実施計画を提出し受理された上で、実施しています。

同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。本試験に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありませんのでご安心ください。

2. 病気と治療について

あなたの病状について、私たち（主治医）は、急性前骨髄球性白血病（APL）の再発と考えます。近年APLの治療は飛躍的に進歩し、使用できる新薬も増えてきました。その結果、たとえAPLが再発しても悲観することなく、次の有効な治療を行うことで、多くの方がもう一度完全寛解（骨髄の中で白血病細胞が5%未満になった状態）に到達する可能性があります。さらにその後の治療と経過観察により、長期の生存を得る可能性もあります。

この病気を抑え、長い間、患者さんに良い状態でお過ごしいただくため、JALSGでは、より優れた治療方法をさがす研究をしています。

3. 試験の目的・意義

多くの患者さんが最初にAPLを発症された時、ビタミンAの活性型である全トランス型レチノイン酸（ATRA、トレチノイン）による治療で完全寛解へ到達されたと思います。今回は、ATRAとは異なる薬剤を用いて、再び完全寛解への到達を目指します。そして再び得られた寛解を維持する治療法をめざします。こうした、一連の試験治療の有効性と安全性を同時に検証を行っていきます。なお、完全寛解とは、必ずしも完治した状態とは言えません。完全寛解した状態でも、がん細胞は残っている可能性があり、隠れているがん細胞を死滅させるために、寛解後療法として抗がん剤が投与されます。

本試験で使用される主な薬剤は3種類あります。砒ヒ酸（三酸化二ヒ素）、タミバロテン、ゲムツズマブオゾガマイシンです。これら3剤に関し、順をおって説明します。

砒ヒ酸（三酸化二ヒ素）（ATO）は、中国の漢方医（中医と言います）が長年使用してきた抗がん剤の成分であり、1998年にAPLに非常に有効であることが報告されました。その後に行われた欧米や日本における多施設共同研究により、その優れた有効性が裏付けられました。2005年以降、日本では医療用医薬品（トリセノックス）として血液専門医のいる病院で使われております。ヒ素は、もともと環境や海藻や魚介類などの食物中に含まれている物質です。APLでは毒性の少ない治療量を注意して使用します。ATOはAPL細胞に特異的に作用し、APL細胞を消失させますが、再発したAPLで高い有効性が報告されています。過去にATRAにより寛解に到達した後に再発したAPLに、再びATRAを単剤で使用しても有効性は約20%程度とされています。しかし、過去にATOを使用し、その後に再発した場合でも、ATOには高い有効性があります。これが、本試験でATOを併用する理由です。

タミバロテン（Am80）（商品名：アムノレイク）は、東京大学薬学部の首藤教授により開発された合成ビタミンA関連薬（レチノイド）で、日本では2005年に医療用医薬品として承

認められました。Am80は、ATRAに比較して、光、熱、酸に対して安定で、レチノイン酸の活性を低下させてしまう細胞内の蛋白の影響を受けにくく、また投与期間が長期になっても、ATRAとは異なり、血液中の濃度が低下しないので有効性が保たれます。また、実験では、細胞を分化し成熟する能力が、ATRAの約10倍近く持つことが示されています。従来のATRAよりAPLに有効であることが期待され、事実、日本における研究では、ATRAによる治療後に再発した患者さんの約60%に有効であることがわかっています。

ゲムツズマブオゾガマイシン (GO) (商品名：マイロターゲット)はAPL細胞の表面にあるCD33に対する抗体で、カリケアマイシンという抗がん剤と一体化しています。CD33に結合した後、APL細胞内にカリケアマイシンを送り込み、APL細胞のDNAを壊し、APL細胞を消失させます。つまり、抗体という運び屋を使って抗がん剤を白血病細胞に特異的に届け、CD33を持っている白血病細胞を選択的に壊す薬剤です。これまで通常の治療が効かない急性骨髄性白血病に使用されてきましたが、APLには特に有効な薬剤です。APLの細胞表面上にはこのCD33抗原の発現量が多く有効性が高まります。さらに、APLではGOの効果を減らしてしまう抗がん剤耐性蛋白の発現量が少なく、カリケアマイシン自体への感受性も高いのが特徴です。

3剤の特徴を説明しましたが、それぞれ抗がん剤として働く作用が異なる薬剤であることがおわかりいただけたと思います。本試験ではATOとAm80を同時に使用（これを併用と言います）し、その効果をさらに高め、APL細胞を減少させ、再び完全寛解に導きます。同じ治療を2回繰り返し、APL細胞をさらに減少させた後、GOを使用し、APL細胞が検出できないレベルまで消失させようとする治療法です。

最近、欧米や中国で、相次いで、ATOとATRAの併用が、それぞれの薬剤を単独で使用した治療より、よく効くことが明らかにされました。本試験 (APL219R) では、先に述べましたようにATRAより有効性の高いレチノイドであるAm80とATOを併用しますので、さらに高い有効性を期待しています。

4. 試験の方法

【対象となる患者さん】

本試験に参加していただくためには、いくつかの参加基準があります。

●試験にご参加いただける主な基準

- (1) 初回再発の急性前骨髄球性白血病の患者さん。血液学的再発例、そして、血液学的寛解であっても分子生物学的再発の患者さん。
- (2) 再発に対する治療を開始していない患者さん。
- (3) 同意取得時に16歳以上である患者さん。
- (4) 全身状態の基準であるECOG Performance Statusが0（異常無し）～2（歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす）の患者さん。
- (5) 十分な心、肺、肝、腎機能を有する患者さん。
- (6) 試験参加について自発的意思で本人から文書同意が得られている患者さん。未成年者については本人と同時に代諾者の方の同意も合わせて得られている患者さん。
- (7) アジア人の患者さん

●試験にご参加いただけない主な基準

- (1) 骨髄異形成症候群(MDS)由来ないし非定型急性白血病の患者さん。
- (2) 髄外再発の患者さん。
- (3) 自家もしくは同種造血幹細胞移植を計画している患者さん（治療開始時）。
- (4) 生命を脅かしかねない、緊急処置が必要な感染症（活動性の結核、非定型抗酸菌症を含む）を有する患者さん。
- (5) HIV抗体陽性の場合、HBs抗原陽性の場合、HCV抗体陽性の患者さん。（ただし、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性の場合、HBV-DNA定量検査を測定し、検出感度以上なら核酸アナログを投薬し、除外としない。）
- (6) 心筋梗塞や心不全の既往歴のある患者さん。
- (7) コントロール不良の糖尿病患者さん。
- (8) 肝硬変を認める患者さん。
- (9) タミバロテン、亜ヒ酸治療を以前行い重篤な有害事象が出た患者さん、過敏症のある患者さん。
- (10) 精神疾患を有する患者さん。
- (11) 肺線維症、間質性肺炎を合併した患者さん。
- (12) 活動性の重複癌を有する患者さん。
- (13) 妊娠中および授乳中の患者さん。
- (14) 同種移植、自家移植後の再発患者さん。

(15) 本試験治療による治療、検査、フォローアップに従うことができない、又はその意思がない患者さんと研究責任医師又は研究分担医師が判断した患者さん。

(16) *PML-RARA*の薬剤耐性遺伝子変異解析及び*PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量に同意が得られない患者さん。

その他、いくつかの基準がありますが、診察や検査の結果から試験担当医師が判断しますので、詳しくは研究責任医師/担当医師にお尋ねください。

【参加期間】

本試験の参加期間は試験治療後の観察期間を含め最大6年間となります

【参加人数】

全国で39人の患者さんにご協力いただく予定です。

【スケジュール】

登録時と試験中は、この治療の安全性を評価するために、以下の表にしたがって調査・検査をさせていただきます。副作用が強く出た場合には検査の頻度や項目が必要に応じてが多くなります。

スケジュール表

| 評価日 | 治療開始前 | 再寛解導入 | 地固め1 | 地固め2 | 地固め3 | 6ヶ月毎 | 治療完了・中止時 | 寛解時 | 再々発時 | 観察終了 |
|-----------------|-------|---------|------|------|------|------|----------|-----|------|------|
| 同意取得 | X | | | | | | | | | |
| 患者背景 | X | | | | | | | | | |
| 身体所見 | X | X | X | X | X | | | | | |
| 適格基準確認 | X | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | X | X | X | X | X | | | | | |
| 血清学的検査 | X | | | | | | | | | |
| <i>PML/RARA</i> | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| バイタルサイン | X | X | X | X | X | | | | | |
| 生理学的検査 | X | X X | X X | X X | X | | | | | |
| 骨髄検査 | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| 細胞マーカー | X | | | | | | | | | |
| 染色体検査 | X | | | | | | | | X | |
| 試料採取 | X | | | | | | | X | X | |
| 症例登録 | X | | | | | | | | | |
| 試験治療 | | <-----> | | | | | | | | |
| 副作用の確認 | | <-----> | | | | | | | | |
| 状態の確認 | | <-----> | | | | | | | | > |

効果判定に関連する調査項目

*PML-RARA*融合遺伝子転写物の発現量の検査

私たちの細胞には22対（44本）の常染色体と2本の性染色体が含まれますが、白血病細胞の15番染色体と17番染色体に相互に転座を認め、15番染色体上の*PML*遺伝子と、17番染色体上のレチノイン酸（ビタミンA）受容体*RARA*遺伝子が融合（*PML-RARA*融合遺伝子）し、これが発病に深く関わっています。*PML-RARA*融合遺伝子は細胞が分化し成熟していくために必要なビタミンAの結合と活性を阻害し、その結果、異常な前骨髄球が蓄積され化阻害作用が解除され、白血病細胞を正常細胞に分化できることが知られています。また、*PML-RARA*融合遺伝子転写物の発現量を検査することはAPLの治療効果を見ていく上でも重要です。

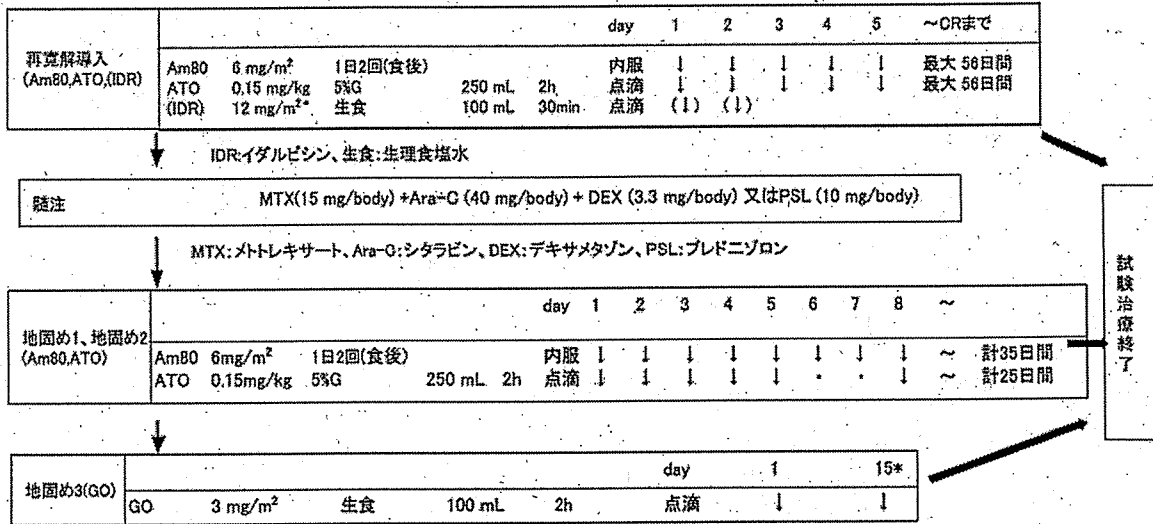
寛解導入療法の結果、末梢血と骨髄を顕微鏡で観察してもわからないほどにまで白血病細胞は減少します。しかし、寛解になっても、言い換えれば顕微鏡レベルで白血病細胞が観察されなくなっても、体内には白血病細胞が残存していて、この時点で治療を中止するとしばしば再発してしまいます。

APL細胞が持つ*PML-RARA*遺伝子を増幅して検出しやすくするPCR法という検査法があり、顕微鏡で見ても判別できないほど少数の白血病細胞でも、その有無が判定できるようになりました。この方法で調べると寛解導入療法が終了した後では、約50%の患者さんにおいて、1,000個から1万個の骨髄細胞に1個の割合で白血病細胞が残存していることがわかっています。これを専門的には微小残存病変と呼んでいます。しかし、地固め療法後では、多くの患者さんでPCR法では検出できないレベルにまで減少します。

地固め療法終了後に*PML-RARA*融合遺伝子転写物を定期的（約6か月ごと）に検査し、治療効果が安定し維持されているかどうかを追跡します。残念ながら、地固め療法終了以降に再発する患者さんもいると思われます。*PML-RARA*融合遺伝子転写物が再増加した場合、早期に次の治療に移ります。

【試験治療の内容】

治療法は寛解導入療法、髄注、地固め療法の順に行われます。詳細を次に示します。



CR: 完全寛解と呼ばれ骨髄の中で白血病細胞が5%未満になった状態です。

- (1) ATO (点滴) と Am80 (内服) による寛解導入療法: 最大8週間の治療を行います。APL細胞数が多い場合、効果を上げるために、抗がん剤 (イダルビシン) を数日追加します。
- (2) 髄注: 腰部脊髄腔内に抗がん剤 (メトトレキサートとシタラビン) を注射します。
- (3) ATOとAm80による地固め療法: 5週間の治療を2回行います。
- (4) GO (点滴) による地固め療法: 通常2週間空けて2回行います。
- (5) 本試験終了後に予定された治療はありませんが、定期的な外来受診を行います。

以下に、各項目を順番に詳しく述べます。

(1) ATOとAm80による寛解導入療法 (寛解まで(最大56日間))

まず、病気を寛解状態にするための寛解導入療法を行ないます。前述したATOとAm80を併用し、1~2か月で病的細胞を徐々に消失させる方法です。

ATOは、既に、再発APLに対する薬剤として厚生労働省の認可を得た薬剤です。治療に使われる量は体重1kgあたり0.15 mgを点滴で約2時間かけて注射します。これまでの使用経験では、色素沈着 (黒くなる) ・乾燥・発赤などの皮膚症状や、悪心・嘔吐などの消化器症状が約3割の患者さんで見られました。悪心・嘔吐については、制吐剤での予防や治療が可能であります。それ以外に、肝機能検査値異常、筋肉痛、頭痛、歯痛、皮膚感覚異常

(末梢神経障害)、心電図変化、不整脈などが報告されています。不整脈は稀に高度となることがあり、それを予防するために、頻回に、あるいは継続的に心電図をとることがあります。

Am80は、前述したとおり合成レチノイドでATRAより高い細胞分化能力をもち、APL細胞を特異的に消失させます。体表面積あたり1日 6 mg (3錠) を内服し、ATOとともに完全寛解まで投与します。Am80の副作用として、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、白血球増多症、肝機能障害、分化症候群(後述)、乾皮症や口唇炎等の皮膚炎、頭痛、骨痛、消化管症状(悪心・嘔吐)などがあり、経過をみながら、注意して投薬します。完全寛解は、骨髄穿刺を行い判定します。

ATOとAm80の投薬中、APL細胞が治療に反応して、分化症候群が認められることがあります。分化症候群は増加した白血球が生理的物質を過剰に産生し臓器に障害をおよぼすものです。発熱、頻呼吸、息苦しさなどの症状が発現した場合、分化症候群の可能性があるため、早めに医師にお伝えください。分化症候群を疑った場合、副腎皮質ステロイドの投与を行い、ATOとAm80の投与を中断することがあります。白血球がさらに増えた場合にはイダルビシンという抗がん剤を併用します。

APLに高率に合併する血液凝固障害(DIC)に注意しながら治療することは初発の場合と同様です。歯茎や結膜、その他皮膚からの出血した場合、医師にお知らせいただくとともに、出血傾向が消えるまで、安静を保ってください。ATOとAm80の副作用を示しましたが、これらはこれまでAPLに使用されてきた抗がん剤の副作用に比較して、必ずしも多くありません。また、これら副作用は投与中断により多くは回復します。定期的に必要と思われる検査は確実にを行い、問題となるような副作用が発現した場合は、直ちに投与を中止し、副作用への対応を速やかに行います。

(2) 髄注 (1回)

髄注は初発時にも行われている治療です。APLでは、時に骨髄以外の臓器、特に中枢神経(脳・脊髄など)に再発することがあり、その予防が必要です。予防には、1回目の地固め療法前に行います。薬剤はメトトレキサートとシタラビンという抗がん剤を少量と、デキサメタゾンまたはプレドニゾロンを使用します。腰椎の隙間から、針を入れ、脊髄腔内に、薬剤を注入します。これらの薬剤がゆっくりと脊髄腔内にいきわたるように、髄注後は2~4時間の安静が必要です。また注射する際に、脊髄液を約2 mL採取し、その内容に異常がないか確かめます。

髄注後に、頭痛、嘔気、軽度の骨髄抑制、髄注の手技に伴う出血や局所の痛み等の合併症が起きることがあります。

(3)ATOとAm80による地固め療法 (5週間、2コース)

寛解導入されても、あなたの体内には顕微鏡では数えられないものの、100万から1億個程度のAPL細胞が体内に残っています。そのため、確実に白血病細胞を減らすために、地固め療法を2回行います。寛解導入で使用したATOとAm80は、地固め療法としても大変有用であると思われ、繰り返し同じ量で使用します。予想される副作用は寛解導入の時と同じですが、地固め療法では、急な白血球の増加や分化症候群の可能性は少ないとされています。1コース35日間の治療で、2コース行いますが、治療開始前に白血球や血小板数が回復していないと次のコースに進めません。

(4)G0による地固め療法 (14日間隔で2回、1コース)

G0を2週間空けて2回点滴します。G0は、APL細胞の表面にあるCD33に結合し、それを介してAPL細胞内に運ばれ、APL細胞に傷害をあたえます。G0の副作用として、注入時の発熱や発疹といったアレルギー反応が約半数の方に認められますが、抗ヒスタミン剤、ステロイドホルモンや解熱鎮痛剤をあらかじめ投薬することで、その副作用を抑えます。その他点滴後数日から起こる副作用として、肝中心静脈閉塞症 4%、感染症24%、出血8%、肺障害4%などがあります。本治療で使用されるG0の量は、急性骨髄性白血病の再発時に一般に使用される場合と比較し、約半分です。2~3日に1回程度採血し、肝機能や白血球の動きに注意していきます。

【本試験終了後の治療】

本試験終了後は再発しない限り、治療を行わずに外来で定期的に診察を行います。外来では定期的に骨髄穿刺を行い、APL細胞や、その特異な遺伝子の量が増えてこないかを確認します。

5. 遺伝子解析について

私たちJALSGは臨床研究で白血病に対する最善の治療法を開発、最適化する努力を行っています。本試験に参加されるような、一定の適格条件を満たし一定の治療を行う患者さんたちの治療経過、APL細胞は、今後の治療法の開発のためには極めて貴重と考えます。そのなかで、本試験では以下の遺伝子解析、(1) *PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量、(2) *PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析、(3)網羅的遺伝子変異解析 (同意が得られた場合) を予定しています。これらの遺伝子解析への参加、結果のお知らせにつきましては、以下の表のようになっています。

| 遺伝子解析について | 検査・解析 | 時期 | 試料 | 結果報告 |
|---------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|
| (1) <i>PML-RARA</i> 融合遺伝子転写物の定量 | 必須 | 再寛解導入療法前（初回再発時） 再寛解導入療法後 地固め各コース終了後 観察期（6か月おき、24か月後まで） 再々発時 その他必要時（ 1×10^2 コピー/ μ gRNA以上となった場合約1か月後に再検） | 骨髄液1 mLもしくは末梢血14 mL | 有 |
| (2) <i>PML-RARA</i> 薬剤耐性遺伝子変異解析 | 必須 | 治療前（初回再発時） 地固め療法後（寛解時） 再々発時 | 骨髄液2mLもしくは末梢血14 mL、もしくは頬の内側の粘膜細胞 | 無 |
| (3) 網羅的遺伝子変異解析 | 任意 | 治療前（初回再発時） 地固め療法後（寛解時） 再々発時 | <i>PML-RARA</i> 薬剤耐性遺伝子変異解析で残った残余試料を使用 | 無 |

*PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析および網羅的遺伝子変異解析は、その都度解析されず、ある程度まとまって後日に行われます。また、その解析結果の再現性の精度や解釈が現時点では十分あるとは言い切れません。したがって、提供者本人やその家族に解析結果はお知らせいたしません。ただし、重大な病気と関連する生まれつき持った遺伝子変異（二次的所見）が偶然に発見される可能性があります。生まれつき持った遺伝子変異は生殖細胞系列変異と言われ、精子や卵細胞内の遺伝子に起こり、子孫にも受け継がれる変異を指します。つまり、親から子に受け継がれる（遺伝する）体質や病気は、全て生殖細胞系列変異によるものです。この生まれつき持った遺伝子変異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、生まれつき持った遺伝子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、認定委員会および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生まれつき持った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解析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）又は代諾者のお名前、ご連絡先（住所、電話番号など）をお伺いします。随時変更は可能ですので、その際は担当医にご相談下さい。なお、「遺伝子変異結果をお伝えしてよいご家族（血縁者、配偶者）または代諾者」の方にも、結果をお知らせする可能性について文書にて同意を頂きます。

(1) *PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量

治療開始前と地固め療法後には、*PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量検査が、院内または当施設と契約している検査センターで、行われます。治療経過と*PML-RARA*融合遺伝子転写物量の変化に関わる解析を行い、治療経過にどのように影響するか調べます。

(2) *PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析

治療効果に関係するような*PML-RARA*融合遺伝子における薬剤耐性遺伝子変異についての解析です。これまで、治療後に再発・治療抵抗性をきたすAPL患者の一部の方より*PML-RARA*融合遺伝子にATRAやATOの耐性化に関わる遺伝子変異の獲得が報告されています。しかしながら、これらの遺伝子変異とAm80+ATO併用療法による治療効果の関係は明らかではありません。よって、本試験では*PML-RARA*融合遺伝子における薬剤耐性化変異と本試験治療の効果との関係について調べます。

本試験の実施にあたり、検査センターでDNA、RNAが抽出され、JALSG検体保存センターへ送付されます。そのDNAとRNAは、JALSG検体保存センターから名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座に送り解析します。送付に際しては、試料は遺伝子検査番号を用いて匿名化され、匿名化の徹底、個人情報の保護がなされています。解析結果につきましては名古屋大学より研究事務局のみに報告され、データセンター（名古屋医療センター内）およびJALSG検体保存センター、試料提出機関へは報告されません。また、本試験終了後の残余試料は、名古屋大学から再度JALSG検体保存センターに送付され保管されます。

(3) 白血病細胞の網羅的遺伝子変異解析について

網羅的遺伝子変異解析として新たに提出する試料はなく、*PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析で残った残余試料を使用します。

ヒトの体をつくる細胞は主に蛋白質で構成されています。この蛋白質は細胞の核の中にある染色体の中に畳み込まれた遺伝子（デオキシリボ核酸；DNA）がいわば設計図となって産生されます。DNAは蛋白質の設計図の書かれたエクソンと呼ばれる部分とふたつのエクソンを継ぐイントロンと呼ばれる部分からできています。イントロンは遺伝子が使われることの制御に関わる部分もありますが、多くはまだ十分に機能が分かっていません。ヒトには約2万2千個の遺伝子があります。これらの遺伝子はいろいろな制御を受けて約5-7倍の数の中間の遺伝子産物が産生されます。リボ核酸（RNA）は蛋白質を合成する情報を主に持つ遺伝子ですが、これに従って最終的に蛋白質が製造されます。

あなたの病気であるAPLでは*PML-RARA*という融合遺伝子が発症に主な役割を果たしています。しかし、再発の原因、患者さん毎の臨床症状の違い、薬剤の効果の違いなどわからないことが極めて多くあり、これらには遺伝子異常が関わっている可能性があると言われていています。本試験ではAPLを始めとする骨髄系腫瘍で遺伝子変異が見られる以下の遺伝子の変異について解析を予定しています。

ABL1, ASXL1, ASXL2, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CLU X1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KRAS, MLL, MPL, MYD88, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PHF6, P I3K, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP 53, U2AF1, WT1, ZRSR2

また、標的遺伝子解析で遺伝子変異が認められなかった場合など、必要に応じて、DNAやRNAを用いて、遺伝子の配列情報などを解析機を用いて解析します。解析は個人が特定できない状態にした解析用試料をJALSG検体保存センターから以下に示した遺伝子解析施設に送付します。明らかとなった変化・異常については、同じ異常を持っている患者さんがどのくらいいるのか、症状との関係はどうかなどについて調べます。本試験における遺伝子解析結果は解析実施施設、研究事務局のみに報告され、保管されます。データセンター（名古屋医療センター内）およびJALSG検体保存センター、試料提出機関へは報告されません。また、本試験終了後の残余試料は、名古屋大学から再度JALSG検体保存センターに送付され保管されます。

この遺伝子変異解析は、研究事務局ならびに下記に示した施設で行われます。

1) 研究事務局と責任者

中国中央病院 血液内科 部長 木口 亨

2) 施設と責任者

国立病院機構名古屋医療センター 眞田 昌

浜松医科大学 輸血細胞治療部 竹下明裕

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 清井仁

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 前田智也

3) 遺伝子解析施設

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部

〒460-0001名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL : 052-951-1111

FAX : 052-963-5503

解析実施責任者：高度診断研究部長 眞田 昌

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL : 052-744-2136

FAX : 052-744-2157

解析実施責任者：助教 石川裕一

解析施設責任者：教授 清井 仁

4) JALSG検体保存センター

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科内に設置

<保管・管理責任者>

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科

前田智也

【PML-RARA融合遺伝子における薬剤耐性遺伝子変異解析と白血病細胞の網羅的遺伝子解析に用いる試料提供のお願い】

JALSGの臨床研究に参加される患者さんにはAPL細胞のDNAとRNAを保存しておいてPML-RARA融合遺伝子の薬剤耐性遺伝子変異解析への試料提供と網羅的な遺伝子解析に備えることを

お願いしています。この際にはAPL細胞のDNAとRNAと比較のための正常細胞のDNAが必要となります。また、残念ながら再発した場合には再発したAPL細胞のDNAとRNAも再発原因を探るために必要になります。DNAとRNAの取り扱いについては厚生労働省、文部科学省、経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従っています。

具体的には、再発時の治療前、治療後の完全寛解状態の試料を収集します。残念ながら再々発された場合にも試料（細胞保存）の提供をお願いいたします。骨髄液であれば2mL、血液であれば7 mLを2本ずついただきます。正常細胞を血液から採取できない場合は頬の内側の粘膜細胞を綿棒を用いて採取させていただきます。少量とはいえ特別の試料をお願いすることになりますので、他の骨髄や血液検査と同時に採取を行って負担を最小限とします。あなたに新たな費用負担は生じません。

解析にあたっては氏名や住所等は削除し、あなたを直ちに特定できないように特定の番号を用いて匿名化され実施されます。解析結果は全体として公表されることがあっても個人が特定されることはありません。

*PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析は本試験の必須検査ですのでこの解析にご協力いただけない場合は本試験に参加できません。網羅的遺伝子解析への参加は任意ですので網羅的遺伝子解析へ参加されなくても本試験へ参加できます。APLはまれな病気であり、新しい研究目標ができて、その都度遺伝子試料を収集しては結果が得られるまでに何年もかかってしまいます。本試験の意義をご理解いただき参加していただくことをぜひお願いしたいと思います。いったん同意されたのちに保存を望まれない場合には主治医に申し出ていただければ、その後のあなたの病気の治療に影響することなく試料の破棄を行います。

提出試料

探索的研究として、発症・再発に関わる遺伝子異常を将来網羅的に解析するので試料保存にご協力いただきます。この場合、網羅的遺伝子解析として新たに提出する試料はなく、*PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析で残った残余試料を使用します。

【遺伝子解析が終わった試料について】

あなたの白血病細胞から抽出したDNA・RNAは、遺伝子番号を用いて匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本試験のために使用されます。もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、JALSG検体保存センターにて研究終了後15年間以上保管します。試料を破棄する場合には患者さんのプライバシー保護の配慮がなされます。

白血病は抗がん剤による化学療法や造血幹細胞移植、あるいは分子標的治療により徐々に治療成績が向上しています。しかしながら、全体では治癒に至る患者さんはまだ半数を越えない予後不良の病気です。白血病の治療成績をさらに良くするためには、白血病のことをもっと調べる必要があります。JALSGではより良い白血病の治療法を開発するための臨床試験に加えて、白血病の原因や病像の解析のための共同研究も行なっています。白血病の病態の解明のために、JALSGに参加している施設以外の研究機関とも共同で研究を行なうこともあります。今回の研究においても説明しましたように、白血病の病態に関係する多くの遺伝子異常が明らかにされていますが、更に白血病の発症、進展や治療効果に影響を及ぼす分子病態を明らかにしていく必要があります。

JALSGでは検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科内）を設置しております。保管および二次利用につきましては、「14. 試料・情報の保存・保管と二次利用について」に記載しております。

〈保管場所〉

JALSG検体保存センター

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科内に設置

〈保管・管理責任者〉

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科

前田智也

〈保管方法〉

JALSG検体保存センターでは、下記のようなシステムで個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と残余試料を保管・管理しています。

- ① DNA、RNAは匿名化されてJALSG検体保存センターに送付されます。
- ② 施錠された専用の冷凍庫にてDNA、RNAを保存しています。
- ③ JALSG検体保存センターには遺伝子番号のみが通知され、個人情報との連結を行うことができません。個人との対応表を有しているのは試料提出機関のみです。
- ④ ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存試料の管理を行っています。
- ⑤ 試料の受け入れ、保管・管理、他機関への送付、廃棄など試料保存に関する全ての業務は保管・管理責任者の監督のもとに行っています。

【追加研究の実施について】

追加研究としての遺伝子解析は、JALSG検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、ヘルシンキ宣言、臨床研究法、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）に従い、遺伝子解析実施機関の倫理委員会での承認と各試料提出機関の病院長への報告を行った上で実施されます。

追加研究としての遺伝子解析実施機関にJALSG検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科内）よりDNAあるいはRNAが送付されますが、その際にも遺伝子解析実施機関には遺伝子検査番号のみが通知され、個人情報との連結はできません。

追加研究の実施に際して、臨床情報が必要な場合は、データセンター（名古屋医療センター内）または研究代表医師より付随研究実施機関に今回の試験で収集された臨床情報が送付されます。

データセンター（名古屋医療センター内）では、遺伝子検査番号と臨床情報との連結は可能ですが、それが誰の遺伝子検査番号と臨床情報であるのかはわからないため、個人情報は保護されます。

追加研究の実施承認後JALSGホームページ（<http://www.jalsg.jp/>）上で、「追加研究が実施されていること」、「追加研究の概要」、「追加研究への参加施設」、「追加研究への試料および臨床情報の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開いたします。

【試料保存に関する同意の撤回について】

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合は保存してあるDNAとRNAは廃棄されます。ただし、同意を取り消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のように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

本試験への参加あるいは試料保存の同意を取り消される場合には、同意撤回書に署名のうえあなたの主治医あるいは研究責任者に提出してください。施設責任者から、あなたの試料につけられている遺伝子検査番号が研究事務局（中国中央病院 血液内科 木口 亨）とJALSG検体保存センター保管・管理責任者（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科 前田智也）に連絡され、保存してあるDNAとRNAは廃棄されます。

JALSG事務局、データセンター（名古屋医療センター内）、JALSG検体保存センター（埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科内）に直接ご連絡いただいても、どの保存試

料があなたからいただいた試料であるかを結びつけることができませんのでご注意ください。

6. 予想される利益と不利益

【予測される利益】

- (1) 再発APLに有効性が高いATOとAm80の併用療法を受けることができ、再び寛解導入できる可能性が高まります。
- (2) 従来の治療に比較して、化学療法を減らし造血幹細胞移植を行わないため身体的負担が軽減されます。

【予測される不利益】

- (1) 治療法を組み合わせることで予期できない副作用や合併症が起こる可能性があります。
- (2) 造血幹細胞を含む治療に比較して、再発の可能性が高くなる可能性があります。
- (3) *PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量のために骨髄液を1 mL、先に述べました*PML-RARA*薬剤耐性遺伝子変異解析研究のために、治療前と、もし再発された際には、約2 mLの骨髄液を余分に採取させていただきます。余分に採取する骨髄液の量は、あなたの体への負担はほとんどないものと考えられる程度です。
この骨髄液の採取は、あなたの通常の診療上必要な骨髄検査を行う時に同時に行います。また、時に骨髄液が採取できない場合も考えられます。その際は、*PML-RARA*融合遺伝子転写物の定量のために、あなたの血液検査の結果得られている白血球数に応じて、14 mL から28 mLの血液を採血させていただきます。また、治療により寛解に至った際にも14 mLの血液の提供をお願いしています。これらの採血は可能な限り通常の診療の血液検査と同時に行いますので、採血管所の刺激、出血、傷や痛みなどの危険性は最小限のものと考えます。
- (4) 主な副作用については、ATOは心電図QT延長、APL細胞の分化症候群、白血球増加があり、Am80は、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、白血球増多症、肝機能障害、分化症候群があり、G0は注入時の発熱や発疹といったアレルギー反応、肝中心静脈閉塞症、感染症、出血、肺障害があります。
- (5) イダルビシン（アントラサイクリン系抗がん剤）は心筋障害作用があるため、使用限度量の設定があり、前治療で限度量まで使用した場合は使用禁忌とされています。アントラサイクリン系抗がん剤に代わる薬剤は他になく、その治療で得られる利益は心機能へのリスクを上回っていると考えています。本試験治療で使用限度量を超える場合、心機能への副作用が強くなる可能性があります。定期的に心機能を検査し、慎重に状態を観察することで、心機能への副作用の早期発見と適切な治療を行います。

7. これまでに分かっている主な副作用について

有害事象

試験治療を患者さんに行ったときに起こった、あらゆる好ましくない症状や病気の徴候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、使用した薬との関連性は問いません。そのため、「有害事象」には「使用した薬が原因である」、「使用した薬が原因と疑われる」もの以外に「使用した薬とは関連がない」ものが含まれます。有害事象の中で「使用した薬が原因である」もしくは「使用した薬が原因と疑われる」と判断された事象を「副作用」といいます。

以下に、主な副作用をお示しします。なお、詳細かつ最新の副作用情報は、以下の薬剤添付文書検索サイト (http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) よりご確認ください。

〈ATO: トリセノックス注〉

(1) 重大な副作用

- 1) 心電図QT延長
- 2) APL分化症候群
- 3) 白血球増加症

(2) その他の副作用

- 1) 循環器：(5-50%未満) 心電図QT延長、(5%未満) 心電図QTc延長、頻脈、徐脈、不整脈、動悸、心嚢液貯留、洞性頻脈、鬱血性心不全、血圧低下、(頻度不明) 心電図異常、潮紅、心筋症、心膜炎、低血圧、起立性低血圧、機能性心雑音。
- 2) 呼吸器：(5%未満) 呼吸困難、労作性呼吸困難、咳嗽、肺胞出血、(頻度不明) 無気肺、呼吸困難増悪、低酸素症、胸膜痛、胸水、頻呼吸、喘鳴音、咽喉頭疼痛、捻髪音。
- 3) 消化器：(5-50%未満) 悪心、(5%未満) 胃不快感、嘔吐、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、便秘、食欲不振、消化不良、腸運動過剰、口唇乾燥、歯痛、胃腸不快感、食欲減退、(頻度不明) 口内乾燥、歯肉出血、口唇潰瘍、鼓腸、便失禁、排便回数増加、軟便、血性下痢。
- 4) 肝臓：(5-50%未満) 肝機能異常、ALT増加、AST増加、ALP増加、LD増加、GTP増加、(5%未満) 血中ビリルビン増加。
- 5) 腎臓：(5%未満) 腎機能障害、血中クレアチニン増加、BUN減少、BUN増加、乏尿、(頻度不明) 着色尿、尿中蛋白陽性。
- 6) 電解質異常：(5-50%未満) 低カリウム血症、(5%未満) 低カルシウム血症、血中マグネシウム減少、高マグネシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症。
- 7) 血液：(5-50%未満) 白血球増加症、好中球減少、血小板減少、(5%未満) 貧血、発熱性好中球減少症、脾腫、(頻度不明) 点状出血、斑状出血。

- 8) 血液凝固系：(5%未満) APTT延長、APTT短縮、血中フィブリノーゲン減少、FDP増加。
- 9) 血管障害：(5%未満) 血管炎、(頻度不明) 蒼白。
- 10) 皮膚：(5-50%未満) 発疹、(5%未満) 紅斑、紅色汗疹、紅斑性皮疹、顔面浮腫、皮膚乾燥、皮膚炎、皮膚そう痒症、(頻度不明) 神経皮膚炎、剥脱性皮膚炎、局所性表皮剥脱、眼窩周囲浮腫、そう痒性皮疹、鱗屑性皮疹、皮膚色素過剰、多汗症、皮膚病変。
- 11) 代謝・栄養障害：(5-50%未満) 高血糖、(5%未満) 低蛋白血症、低アルブミン血症、(頻度不明) 低血糖症、ケトアシドーシス。
- 12) 全身状態：(5-50%未満) 発熱、(5%未満) 浮腫、体重増加、胸部不快感、悪寒、倦怠感、胸痛、(頻度不明) 疲労、疼痛、腫脹、体重減少。
- 13) 精神神経系：(5-50%未満) 感覚減退、(5%未満) 頭痛、振戦、鬱病、不快気分、不眠症、味覚異常、反射減弱、錯感覚、末梢性ニューロパシー、痙攣、(頻度不明) 浮動性眩暈、不安、抑鬱気分、トンネル状視野、聴覚障害。
- 14) 感染症：(5%未満) 咽喉頭炎、帯状疱疹、(頻度不明) 単純ヘルペス、副鼻腔炎、上気道感染。
- 15) 筋・骨格：(5%未満) 背部痛、四肢痛、関節痛、骨痛、筋痛、筋骨格硬直、筋脱力、(頻度不明) 局所腫脹、関節滲出液、顎痛、重感。
- 16) 眼：(5%未満) 結膜出血、(頻度不明) 眼瞼炎、眼刺激、眼瞼下垂、眼痛、霧視。
- 17) その他：(5-50%未満) APL分化症候群、CRP増加、(5%未満) 末梢性浮腫、血中リン増加、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹、(頻度不明) 骨髓生検異常、中耳滲出液、水疱、裂傷。

<タミバロテン：アムノレイク錠>

(1) 重大な副作用

- 1) レチノイン酸症候群 (頻度5%以上)
- 2) 感染症 (頻度5%以上)
- 3) 白血球増加症 (頻度5%以上)
- 4) 間質性肺疾患 (頻度5%未満)
- 5) 縦隔炎 (頻度5%未満)
- 6) 横紋筋融解症 (頻度5%未満)

<GO：マイロターゲット注>

(1) 重大な副作用

- 1) Infusion reaction (50%以上)
- 2) 重篤な過敏症 (頻度不明)
- 3) 血液障害 (骨髓抑制等) (50%以上)
- 4) 感染症 (50%以上)
- 5) 出血 (5-50%未満)

6) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (5%未満)

7) 口内炎 (5-50%未満)

8) 肝障害 (50%以上)

9) 腎障害 (5-50%未満)

10) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) (頻度不明)

11) 肺障害、間質性肺炎 (5-50%未満)

(2) その他の副作用

1) 皮膚： (5-50%未満) 発疹、皮下出血、皮膚そう痒、毛包炎、 (5%未満) 爪囲炎。

2) 消化器： (50%以上) 悪心、食欲不振、嘔吐、 (5-50%未満) 便秘、下痢、腹痛、歯肉出血、血腫 (口唇血腫、口腔内血腫)、歯周炎、口渇、しゃっくり、消化不良、口唇炎、胃炎、メレナ、 (5%未満) 腹部膨満、吐血。

3) 精神・神経： (5-50%未満) 眩暈、しびれ、抑鬱、不眠、 (5%未満) 浮遊感、 (頻度不明) 不安。

4) 呼吸器： (5-50%未満) 咳嗽、咽頭炎、喉頭炎、 (5%未満) 嘎声、 (頻度不明) ラ音、呼吸音変化、鼻炎。

5) 循環器 (5-50%未満) 頻脈、高血圧、不整脈 (心室性頻脈等)、低血圧、動悸、 (5%未満) 心不全、心拍数減少、心筋虚血、心電図異常。

6) 血液： (50%以上) 凝固線溶系異常、 (5-50%未満) 点状出血、紫斑、 (頻度不明) 斑状出血。

7) 代謝異常： (50%以上) LD上昇、低アルブミン血症、 (5-50%未満) 高血糖、低カルシウム血症、低蛋白血症、尿酸減少、低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低コレステロール血症、尿酸増加、高カルシウム血症、低クロル血症、高カリウム血症、BUN減少、 (5%未満) 高クロル血症、低血糖、低トリグリセリド血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症、 (頻度不明) 低マグネシウム血症。

8) 生殖器： (5-50%未満) 膣出血、 (頻度不明) 不正子宮出血。

9) その他： (50%以上) 発熱、倦怠感、悪寒、頭痛、 (5-50%未満) 体重減少、筋痛、胸痛、関節痛、味覚異常、浮腫、投与部位反応 (投与部位炎症、投与部位感染、投与部位出血)、体重増加、ほてり、疼痛 (耳痛、四肢痛、肛門周囲痛)、背部痛、 (5%未満) 冷感、顔面腫脹、 (頻度不明) 脱力感。

〈キロサイド注〉

(1) 重大な副作用

1) 汎血球減少 (頻度不明)

2) 白血球減少 (12.9%)

3) 血小板減少 (4.0%)

- 4) 貧血 (1.8%)
- 5) 網赤血球減少 (頻度不明)
- 6) 巨赤芽球様細胞の発現 (頻度不明) 等
- 7) ショック (頻度不明)
- 8) 消化管障害 (頻度不明)
- 9) 急性呼吸促迫症候群 (頻度不明)
- 10) 間質性肺炎 (頻度不明)
- 11) 急性心膜炎 (頻度不明)
- 12) 心嚢液貯留 (頻度不明)
- 13) 脳症 (白質脳症を含む)
- 14) 中枢神経系障害 (頻度不明)

(2) その他の副作用

- 1) 発疹等 (5%未満)
- 2) 脱毛 (症)
- 3) 有痛性紅斑 (頻度不明)
- 4) 悪心・嘔吐、食欲不振 (10~20%未満)
- 5) 腹痛・下痢 (5~10%未満)
- 6) 口内炎等 (5%未満)
- 7) 倦怠感、頭痛等 (5%未満)
- 8) 肝障害 (5%未満)
- 9) 腎機能異常 (頻度不明)
- 10) 発熱 (5%未満)
- 11) 結膜炎
- 12) 血栓性静脈炎 (頻度不明)

<注射用メソトレキセート>

(1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 骨髄抑制
- 3) 感染症
- 4) 劇症肝炎、肝不全
- 5) 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパシー
- 6) 間質性肺炎、肺線維症、胸水
- 7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)
- 8) 出血性腸炎、壊死性腸炎

9) 肺炎

10) 骨粗鬆症

11) 脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群

(2) その他の副作用（いずれも頻度不明）

1) 発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱

2) 血液出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹

3) 肝臓黄疸、脂肪肝、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDHの上昇

4) 腎臓血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿

5) 消化器消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、

舌炎、口唇腫脹

6) 皮膚光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、

7) 脱毛、結節、皮膚潰瘍

8) 精神神経系頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚呼吸器

9) 咳嗽、呼吸困難

10) 生殖器無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産

11) その他膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒

〈イダルビシン〉

(1) 重大な副作用

1) 心筋障害 (3.88%)

2) 骨髄抑制 (頻度不明)

3) 口内炎 (22.4%)

4) ショック (1.41%)

5) 完全房室ブロック等の不整脈 (2.40%)

(2) その他の副作用

1) 頻脈、心電図異常(1-20%未満)、心膜炎(1%未満)

2) 食欲不振、悪心・嘔吐、下痢(20%以上)、腹部不快感、腹痛、口腔内の疼痛、食道炎、胃炎(1%未満)、腸炎、消化管潰瘍、消化管出血(頻度不明)

3) 紅斑、発疹(1-20%未満)、そう痒、蕁麻疹(頻度不明)

4) 脱毛(20%以上)、色素沈着、放射線照射リコール反応(頻度不明)

5) 肝障害 (AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇等) (1-20%未満)

6) 腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇等) (1-20%未満)

- 7) 頭痛 (1-20%未満)
- 8) 血管痛 (1-20%未満)、静脈痛 (1%未満)、血栓 (頻度不明)
- 9) 発熱 (20%以上)、疼痛、胸部圧迫感 (1-20%未満)、全身の筋肉痛 (1%未満)、脱水、ほてり (頻度不明)

<プレドニゾン>

(1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 誘発感染症、感染症の増悪
- 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病
- 4) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血
- 5) 膵炎
- 6) 精神変調、うつ状態、痙攣
- 7) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー
- 8) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部、網膜色素上皮症
- 9) 血栓症
- 10) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤
- 11) 喘息発作の増悪

(2) その他の副作用 (いずれも頻度不明)

1) 関節の不安定化 (関節腔内注射時)、疼痛・腫脹・圧痛の増悪 (関節腔内注射時)、局所組織

の萎縮による陥没 (筋肉内又は皮内注射時)

- 2) 月経異常、クッシング症候群様症状
- 3) 下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
- 4) 多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
- 5) 筋肉痛、関節痛
- 6) 満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
- 7) 浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
- 8) 網膜障害、眼球突出
- 9) 白血球増多
- 10) ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
- 11) 発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

<デキサメタゾン>

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー
- 2) 誘発感染症、感染症の増悪（いずれも頻度不明）
- 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（いずれも頻度不明）
- 4) 消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎（いずれも頻度不明）
- 5) 精神変調、うつ状態、痙攣（いずれも頻度不明）
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（いずれも頻度不明）
- 7) 緑内障、後嚢白内障（いずれも頻度不明）
- 8) 血栓塞栓症（頻度不明）
- 9) 喘息発作（頻度不明）
- (2) その他の副作用（いずれも頻度不明）
 - 1) 月経異常
 - 2) 下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
 - 3) 幸症、不眠、頭痛、めまい
 - 4) 筋肉痛、関節痛
 - 5) 関節の不安定化、疼痛・腫脹・圧痛、組織の萎縮による陥没
 - 6) 満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
 - 7) 浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
 - 8) 中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
 - 9) 白血球増多
 - 10) 痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、掻痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
 - 11) 発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり、刺激感（ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等）

8. その他の治療方法について

再発APLに対して、従来から行われている治療法は、ATOまたはAm80と化学療法との併用により、再び寛解導入し、その後、自家造血幹細胞移植を行うというものです。従来の治療法では再寛解導入できる可能性は本試験治療に使用されるATOとAm80の併用療法に比較すると低いと予想されます。一方、従来の治療のように自家造血幹細胞移植を行った方が再発しにくいかもしれません。

しかし、本試験の治療（APL219R）は、ATOとAm80を併用で使い、地固め療法で化学療法剤の使用を少なくし、造血幹細胞移植はこの段階では行わないので、体への負担は軽減されています。

本試験治療を行っても、寛解に入らなかつたり、寛解が得られても再び再発する可能性があります。再発率に関して具体的な数字はありませんが、もし、再発する傾向がある場合、ATO、Am80そして化学療法を行い、寛解に導入し、造血幹細胞移植を行う方法があります。

また、本試験の治療を行っても奏効しなかつたり、あるいは再寛解後に再び再発する可能性もあります。その場合は、主治医の先生とよく相談して、今後の治療を決定していただくこととなります。

9. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意思を尊重します

本試験への参加に同意されるかどうかは、あなた、あなたの代諾者の方の自由です。同意しない場合でも、あなたの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。本試験に参加することに同意した後でも、「試験への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ試験期間中でもいつでも自由に同意を取りやめること（同意撤回といいます）ができます。また、試験への参加を途中で取りやめても不利な扱いを受けることは決してありません。

この場合「臨床研究参加に関する同意撤回書」を提出していただきます。途中で同意撤回された場合、それまでに得られた情報（試験用に採取した血液等を調べた結果や、カルテに記載された情報）は、削除はできませんが、解析には使用しません。

しかしながら、貴重な情報であり、もし許可がいただければ同意撤回までの情報を解析させていただけるかどうか、同意撤回書の該当欄にご記載ください。試験登録から同意撤回までの情報を解析から除外してほしいという希望がある場合は、「臨床研究参加に関する同意撤回書」における〈現在までに得られた情報の利用について〉の欄で解析対象から除外する選択が可能となっております。

なお、同意撤回日以降の情報（カルテの情報や検査結果）が、本試験目的に用いられることはありません。

また、もしもあなたが試験治療の継続を希望し、試料を用いた網羅的遺伝子解析の同意を取り消したいと希望される場合は「試料保存同意撤回書」を担当医師に提出してください。その場合は試料を破棄し、あなたの試料および情報が網羅的遺伝子解析や将来の付随研究に用いられることはありません。

なお、同意を取り消された時点ですでに試験結果が論文などで公表されている場合のように、解析結果を廃棄することができない場合があることをご理解ください。もちろんこのような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることはありません。

10. 試験や試験治療の中止について

試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、試験へ参加いただけなかったり、中止することがありますので、ご了承ください。

- 1) 寛解導入療法にて寛解に入らない患者さん、地固め療法中に再発と判断される場合。
- 2) 有害事象：重篤な有害事象等があり、かつ主治医が試験の継続を適当でないと判断した場合。
- 3) 理由を問わず、患者さんが試験治療の継続を拒否した場合。
- 4) その他：上記の理由以外の理由で、研究責任医師又は研究分担医師が本試験の継続が困難又は適当でないと判断した場合。
- 5) 本試験の継続参加に同意撤回された場合

また、本試験で治療の安全性に問題があるということが判明した場合、試験全体が中止になることがあります。

尚、試験を始められた後に参加をやめられる場合や中止になった後も、安全性の確認のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただきます。

11. 試験参加中の費用について

本試験に参加することにより、患者さんの費用負担が通常診療に比べて増えることはありません。

患者さんのご希望による個室使用などの保険適用外の費用は、別途、負担して頂きます。

12. 健康被害が発生した場合の補償と治療について

補償について

この臨床試験では、お見舞い金や各種手当といった特別な経済的な補償は準備しておりません。万が一、この臨床試験により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な対処をいたしますが、検査や治療は保険診療として行いますので、自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担頂くこととなります。

健康被害が発生した場合に必要な治療が行われることについて

本試験に参加している間に、治療に関連した予測できない重い副作用あるいは死亡を含む健康被害が生じる可能性があります。その場合は、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に、適切な最善の処置を行います。その治療は保険診療により行われます。この臨床

試験は、通常の保険診療の範囲内で行いますので、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償することはできません。また、この臨床試験では、お見舞い金や各種手当など、健康被害に対する特別な経済的な補償は準備しておりません。

本試験で用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合がありますが、抗がん剤は適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、抗がん剤による健康被害に対する補償金は支払われないと考えられます。

13. 本試験に関する新たな情報が得られた場合

本試験に参加されている間に、あなた、あなたの代諾者の方の試験参加の意思に影響を及ぼすような、新たな情報（例えば、新しい副作用などに関する情報）を入手した場合には、この説明文書を改訂し、その内容をお知らせ致しますので、引き続き、試験に参加されるか、あるいは中止されるか、ご自由な意思に基づいてお決めください。試験参加を継続される場合は、改訂版の同意文書に、再度ご署名をいただきます。

14. 試料・情報の保存・保管と二次利用について

本試験ではカルテに記載された診療情報の収集に電子的にデータを取得する方法（Electronic Data Capture 以下、EDC）を使用します。各医療機関の研究責任医師から指名された者が、厳重に管理された個人のIDとパスワードを用いてEDCより、患者さんの診療情報を入力・報告します。この時、研究責任医師は、全ての入力・報告された情報が正確であることに責任を持つこととなっています。また報告された情報も情報漏えいに注意して、試験期間中はデータセンター(名古屋医療センター内)にて適切に管理されます。

情報は、試験終了時にデータセンター(名古屋医療センター内)より研究代表医師に提出され、当該試験の終了について報告された日から5年を経過した日以降廃棄するまで適切に保管します。参加医療機関側における本試験に係る文書、原資料も、本試験終了日から5年間保管します。記録を破棄する場合には患者さんのプライバシー保護に配慮致します。

本試験において取得された試料（検体など）は、「臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）第53条」に従って、JALSG検体保存センターに保管させていただきます。廃棄する場合は、プライバシーに配慮して適切に廃棄致します。

また、本試験で得られた試料・情報を、本試験の目的以外に使用する場合（二次利用といいます）は、新たに試料・情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、JALSGの運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な審査委員会に

て承認を得ることと致します。試料や情報を他の試験に使うことにご同意いただけない場合は、担当医にお申し出ください。

データセンター(名古屋医療センター内)

所在地：〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111 (内線2751) FAX：052-972-7740 Email: datacenter@nnh.go.jp

15. プライバシーの保護について

患者さんから得られた試料や情報は、患者さんを特定されないよう配慮するため、試験用につけられた番号を用いて管理されます。本試験で得られた医学的情報は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんのお名前など個人を特定できるような情報は一切わからないように配慮いたします。本試験では、患者さんの二重登録を管理するため、イニシャル、生年月日などの情報を利用させていただきますが、登録された後は、登録時に発番された症例登録番号を用いて医療情報を管理致します。

なお、本試験の同意書に署名されることで、診療情報(治療内容など)を入手させていただくこと、試験の関係者、JALSG監査委員会、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が指名する担当者がカルテや検査結果や臨床研究に係る資料を直接拝見すること、もし他の病院や他の診療科にかかれた場合は、あなたが本試験に参加していることをその担当医までお知らせする必要があることを、認めていただくこととなりますので、ご承知ください。

16. 試験に関する情報公開について

本試験の概要は、公開データベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT, <https://jrct.niph.go.jp/>)に登録し、研究計画書の変更及び試験の進み具合、終了など時期に応じて登録内容を更新いたします。より詳細な試験の計画、方法についてお知りになりたいときには、責任医師までご連絡ください。本試験に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

17. 知的財産権について

本試験の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権はJALSGに帰属します。

18. 試験の資金源および利益相反について

利益相反(起こりうる利害の衝突)とは研究成果の公正性、適切性に影響を及ぼし得る可能性のある利害関係を指し、金銭及び人的、物理的關係を含みます。

本試験の網羅的遺伝子解析（探索的研究）における費用の一部は、特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構（JALSG）の資金（企業からの寄付金は含まれません）より提供されています。「成人白血病治療共同研究機構」の運営資金は、複数の製薬企業からの寄付により成り立っており、本試験のデータ収集・統計解析に資金提供企業が関与することはなく、研究の成績や解析結果に資金提供企業の意向が反映されることはありません。よって、「成人白血病治療共同研究支援機構」は本試験結果に影響を及ぼす利益相反関係にないと考えております。

本試験を実行するJALSGの運営は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）などの公的研究資金とJALSG参加施設の会費と協賛企業等の寄付等によって運営されています。協賛企業等の一覧はJALSGホームページ（jalsg.jp）に掲載されています。これらの寄付は、成人白血病治療を中心とした血液疾患に関する調査研究、教育研修及び情報提供等を行い、血液疾患の治療技術、認識を向上させることにより、広く国民の健康増進に寄与することを目的とするJALSGの事業に賛同した個人あるいは企業からいただいたものです。寄付によって、JALSG、JALSGが実施する研究の研究責任者、参加する医療機関および研究参加医師に対し、寄付を行った企業の製品または寄付を行った企業が共同プロモーションもしくは販売する製品の購入、使用、推薦あるいは使用の手配その他有利な位置付けを誘引する意図がないことを相互に確認しています。

これら以外に亜ヒ酸、タミバロテン、ゲムツズマブオゾガマイシンの製造販売業者を含め企業等からの資金を受けておらず、開示すべき利益相反はありません。

本試験に関連する製薬企業等については、「16. 試験に関する情報公開について」に記載のJRCTサイトに公開します。

また、本試験に従事する者の利益相反に関しては、臨床研究法により定められた方法に基づいて、認定臨床研究審査委員会に報告され、適切に管理されホームページなどに公開しません。

19. あなた、あなたの代諾者の方に守っていただきたいこと

本試験に参加されている間は、次のことを守ってください。

- ・いつもと体調が違うときはすぐに担当医にご連絡ください。適切に対応いたします。
- ・他の薬や健康食品を使用される場合は必ず事前にご相談ください。他に服用されている薬がある場合も同様です。本試験で使用する薬と併用することにより、危険な副作用が生じる場合があります。
- ・妊娠・出産を希望される場合は必ず事前にご相談ください。
- ・外来での内服治療が続きますので、退院後も担当医の指示に従って定期的に通院してください。ご都合が悪くなられたときは、必ずご連絡ください。

・転居される場合はお申し出ください。転居先に本試験に参加している病院があれば、担当医からご紹介いたします。

・本試験参加期間中に、他科又は他院を受診される可能性があります。受診中の他科又は他院の担当医師よりあなたの情報を頂き、本治療法の有効性、安全性の情報として評価に利用させていただく可能性がありますので、ご協力くださいますようお願いいたします。

20. お問い合わせ先について

本試験に関して、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師または責任医師、研究代表医師におたずねください。また、病気やけがなどで他の治療を受けるときにも、下記までご連絡ください。

【実施医療機関の研究責任医師の連絡先】

病院名： 一宮市立市民病院

〒491-8558 住所： 一宮市文京2丁目2番22号

TEL： 0586-71-1911 (病院代表)

研究責任医師： 血液内科 職名 部長

氏名： 弓削 征章

担当医師： 血液内科

氏名： _____

【研究代表医師（本試験全体の責任者）の連絡先】

病院名：中国中央病院

〒720-0001 住所：広島県福山市御幸町大字上岩成148-13

TEL：084-970-2121（病院代表）

研究代表医師：血液内科 職名：部長

氏名：木口 亨

【認定臨床研究審査委員会の連絡先】

名称：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会

所在地：愛知県名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

連絡先：臨床研究審査委員会事務局

TEL 052-951-1111, Email 311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

本試験に参加している施設（病院）一覧は、別紙を参照。

これまでの説明の中で、分からないこと、さらに詳しく説明してほしいことがありましたら、
どんな些細なことでも質問してください。そして、本試験の内容をよく理解していただき、
十分に検討してから参加を決めてください。参加していただけるようでしたら、同意書にご
署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。

「再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験-」
に関する同意書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は、JALSG「再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験-」について下記の事項について十分な説明を受け、質問をする機会を得ました。

(以下の文章のうち、説明を受け、理解した項目について、□にチェックをしてください)

- 1. はじめに
- 2. 病気と治療について
- 3. 試験の目的・意義
- 4. 今回の試験の方法
- 5. 遺伝子解析について
- 6. 予想される利益と不利益
- 7. これまでに分かっている主な副作用について
- 8. その他の治療法について
- 9. 試験の参加は自由意思を尊重します
- 10. 試験や試験治療の中止について
- 11. 試験参加中の費用について
- 12. 健康被害が発生した場合の治療と補償について
- 13. 本試験に関する新たな情報が得られた場合
- 14. 試料・情報の保管と二次利用について
- 15. プライバシーの保護について
- 16. 試験に関する情報公開について
- 17. 知的財産権について
- 18. 試験の資金源および利益相反について
- 19. 守っていただきたいこと
- 20. お問い合わせ先について

<白血病細胞の網羅的遺伝子変異解析の同意>

・「あなたの試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したRNA、DNA)が、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の対象となる網羅的遺伝子変異解析に利用することに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

次の条件で研究協力を同意致します。

(1) 本試験で生まれつき持った遺伝子変異と白血病との関連が報告されている遺伝子や米国遺伝学会のガイドラインで遺伝性腫瘍性疾患との関連があるために患者さんに解析結果をお知らせすることが推奨されている遺伝子に変異が見つかった場合、その結果の開示について、

開示を希望します 開示を希望しません

(2) 今後の研究で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

開示を希望します 開示を希望しません

(3) あなた以外の親族ないし代諾者へも生まれつき持った遺伝子変異の解析結果の開示を希望される場合は、どなたへお知らせするか記載してください。

氏名 _____ (続柄 _____)

遺伝子結果の開示についての親族ないし代諾者の同意

西暦20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

親族ないしは代諾者の署名 _____ (続柄 _____)

<残余検体の保管に協力することの同意>

・「あなたの残余検体が保管されることに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

<追加研究に協力することの同意>

・「今後あらたな研究が追加される場合、同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

上記の項目に関する説明を十分理解した上で「再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験-」に参加します。

同意日 西暦20 年 月 日

患者署名 : _____ (年齢) 歳

代諾者署名 : _____ (続柄) _____)

説明日 西暦20 年 月 日

説明医師氏名 (自署) _____ (所属・職名) _____

同意確認日 : 西暦20 年 月 日

担当医師名 (自署) : _____

再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験-
臨床試験参加に関する同意撤回書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は「JALSG-APL219R」に関して、その同意を撤回します。

<現在までに得られた情報の利用について>

・「あなたは、本試験に参加してから同意撤回までに得られた情報を解析に用いることに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい

いいえ

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さん または 代諾者の方が「再発急性前骨髄球性白血病 (APL) に対するタミバロテン (Am80) と亜ヒ酸 (ATO) の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験- (JALSG-APL219R)」に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名 (自署)： _____

試料保存同意撤回書

研究責任者： _____ 殿

私は 研究課題「再発急性前骨髄球性白血病(APL)に対するタミバロテン (Am80)と亜ヒ酸(ATO)の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン(GO)を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験 -第II相臨床試験- JALSG APL 219R」で実施された残余試料の保存についての同意を撤回いたしますので、試料 (DNAおよびRNA) の廃棄をお願いします。

西暦 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

患者署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さんが「再発急性前骨髄球性白血病(APL)に対するタミバロテン (Am80)と亜ヒ酸(ATO)の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO)を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験- (JALSG-APL219R)」で実施された残余試料の保存について、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

担当医師名 (自署)： _____

追加研究同意撤回書

研究責任者： _____ 殿

私は 研究課題「再発急性前骨髄球性白血病(APL)に対するタミバロテン (Am80)と亜ヒ酸(ATO)の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO)を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験 -第II相臨床試験- JALSG APL 219R」で実施された下記追加研究に対する残余試料の保存についての同意を撤回いたします。

付随研究名：

西暦 20 年 月 日

患者署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さん または 代諾者の方が「再発急性前骨髄球性白血病(APL)に対するタミバロテン (Am80)と亜ヒ酸(ATO)の併用、寛解後療法としてゲムツズマブオゾガマイシン (GO)を用いた治療レジメンの有効性および安全性検証試験-第II相臨床試験- (JALSG-APL219R)」で実施された追加研究に対する残余試料の保存について、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名 (自署)： _____