

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対する  
ポナチニブ維持療法後の  
チロシンキナーゼ阻害薬再中断試験

臨床研究についての説明文書

(患者さん、代諾者用)

JALSG-CML-RE-STOP219

Version 1.2 2019年12月6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)」(以下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「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験」(以下、本試験)を実施しています。この説明文書は、患者さん、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、患者さん、代諾者の方の理解を助けるために用意されたものです。本試験に参加されるかどうかにつきましては、この説明文書をよくお読みいただいた上で、患者さん、および代諾者の方の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およ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

### 【この病気について】

あなたの病気は、慢性骨髄性白血病(以下CML)という血液がんの一種です。CMLは血を作る元となる造血幹細胞にフィラデルフィア染色体という異常な染色体が形成されて発症する疾患です。この染色体異常が発生するメカニズムは不明ですが、この異常の結果、BCR-ABL1融合遺伝子という遺伝子異常が形成され、そこから生成された蛋白が細胞増殖のスイッチとなるチロシンキナーゼ活性を持ち、CML発症の原因となります。

発症時の徴候としては多くが無症状ですが、この異常を有する細胞から造血されているため、血液検査で白血球増多を認めそのために発見されることが多い疾患です。過去には薬物療法のみでは数年の経過で移行期、急性転化期へと進行し、致命的な経過を辿る疾患とされていました。したがって造血幹細胞移植が可能な患者さんは移植治療により造血細胞をすべて取り替えることで治癒を目指す必要がありました。

しかし現在ではチロシンキナーゼ阻害薬(以下TKI)の開発により、ほとんどの患者さんが内服治療のみで長期生存が可能となっています。またTKI治療で深い寛解を獲得維持できた一部の患者さんはTKI中止後も再発がみられず長期に内服治療が中止できることも知られています。ただし深い寛解を得られない場合、もしくは中断後に再発した場合は生涯にわたるTKI治療が必要とされています。

### 【慢性期CMLの治療について】

TKIが開発される以前は、造血幹細胞移植が施行された慢性期CMLの患者さんの10年生存率は55%であり、一方、化学療法やインターフェロン療法が行われた患者さんでは20%程度にしかすぎませんでした。したがって移植が可能な患者さんは移植で治癒を目指すのが一般的な治療戦略となっていました。

しかし初めてのTKIであるイマチニブが開発され、大規模なIRIS studyという臨床試験では、イマチニブで治療された患者さんの10年生存率は80%以上、CMLが原因で死亡した患者さんは10%以下と報告されています。わが国でのイマチニブ導入後の成績は7年生存率が93%と非常に良好であり、CMLで命を落とす患者さんは非常に稀なものとなつています。さらに現在ではイマチニブ以外に4種類のTKIが利用可能となっています。

現在利用可能な慢性期CMLに対するTKIは第一世代のイマチニブ(商品名イマチニブもしくはグリベック)、より強力な治療効果を有する第二世代のニロチニブ(商品名タシグナ)、ダサチニブ(商品名スプリセル)、ボスチニブ(商品名ボシユリフ)、さらに強力な第三世代のポナチニブ(商品名アイクルング)があります。そのうち初期治療ではイマチニブ、ニロチニブおよびダサチニブのみが利用可能であり、切り替える場合にはボスチニブやポナチニブも使用可能です。実臨床ではこれらのTKIを用い、治療効果や副作用をみながら適切に使用して疾患をコントロールしているのが現状です。

### 3. 試験の目的・意義

現在、国内の200以上の医療施設が白血病に対するよりよい治療法の開発を目指してJALSGに参加しています。JALSGは患者さんに対して最良の治療を提供することを目的に、効果や安全性の優れた治療法の開発を試みています。

今回参加をお願いする臨床研究は、このJALSGが行っている臨床研究の一つで、CMLに対するTKIの再中断試験になります。これまでTKIで治療を行い、深い寛解を得られたためにTKIを一度中止したことがある患者さんが対象となります。あなたの現在の状態は、TKIの中断後に分子遺伝学的再発をきたし、再び深い寛解を得ております。現在の治療効果を維持できた場合、急性転化したという報告は一例もありません。しかしながら、TKIの中断後に分子遺伝学的再発をきたしているため、今後はTKIを生涯服用する必要があると考えられます。

しかしながら、医学の進歩とともにより効果の高い薬剤が開発され利用可能となっておりますので、現在服用しているTKIとは異なる薬剤を用いることによって再中断が可能となるのではないかと私たちは考えています。

JALSGが計画したのは「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後のチロシキナーゼ阻害薬再中断試験(JALSG CML RE-STOP219試験)」という研究です。私たちが日常診療の中から、より有効な治療法を立案・確立するために行う「研究者(医師)主導臨床研究」であり、製薬会社が厚生労働省から新しい医薬品の承認を得るために実施する「治験」と呼ばれる臨床試験ではありません。

現在ではTKIによってCMLの治療がうまくゆくようになり、CMLの患者さんが長期生存できるようになっています。しかしながら長期にわたる投薬の結果、新たにいくつかの問題が生じてきています。ひとつはTKIの長期投与による副作用です。当初は予期しなかった長期治療での副作用が、近年、それぞれのTKIで相次いで報告されています。代表的なものはイマチニブによる腎障害や骨髄壊死による造血障害、ニロチニブ治療中に心筋梗塞や末梢動脈閉塞症といった血管閉塞事象が比較的多くみられること、ダサチニブ治療中に発症する肺高血圧症や肺障害などが挙げられます。これらの副作用はTKIが直接の引きがねになっているという科学的証拠はありませんが、命に関わる例も稀ながら報告されています。また今後、長期投与により二次発がんなどの新たな不利益が生じる可能性も否定できません。TKI治療を行うことはデメリットよりもメリットがはるかに大きいのですが、TKIを中断することができない患者さんは、決して高い可能性ではないながらも薬剤による危険性に暴露され続けることを否めません。

またTKIは一般的に高額な薬剤であり、本試験によりTKIの中断に成功した場合、患者さん個人の負担および医療費を多少なりとも節約できる可能性があると考えられます。

あなたは治療反応性が良好で深い寛解を獲得維持し、TKIの中断を一度試みたことのある患者さんです。残念ながら分子遺伝学的な再発を認めてしまいましたが、TKIの再投与にて再び深い寛解を得ております。したがって同じ治療を長期に継続していればCMLが急性転化を起こす可能性はほとんどないと言って差し支えありません。

今後、あなたがTKIを中断できる可能性についてですが、イマチニブ中断後に再発した患者さんを第2世代TKIで治療した後に再中断を行っても、ほとんどの患者さんが分子遺伝学的な再発をきたすという研究結果が報告されています。したがって、あなたのように治療反応性が良いものの一度TKIの中断後に再発している患者さんは、第1および第2世代のTKIでは無治療寛解を得ることは困難と考えられます。

しかしながら、医療の進歩とともに、よりチロシンキナーゼ阻害作用の強い薬剤であるポナチニブが開発され、臨床的にもその有用性が示されました。ポナチニブは現在、他のTKIに不耐容および抵抗性のCML症例に対して切り替え治療として保険診療で用いることができます。したがって、ポナチニブ以外のTKIで無治療寛解を獲得し得なかった患者さんにポナチニブを用いて維持療法を行い、再度中断を行い、無治療寛解を得られるか検証することが当研究の目的となっています。

本試験では、TKI中断を行い再発した経験のある患者さん62人に参加していただく予定です。なお、あなたが本試験への参加を希望され登録した後に定められた基準に当てはまらないと判明することもあります。その後の治療は、適切な方法を担当医師と相談の上、日常診療の範囲内で選択することになります。

#### 4. 今回の試験の方法

##### 【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。

##### ●本試験にご参加いただける主な基準(すべて満たす必要があります)

1. Major BCR-ABL1陽性の慢性期CMLの患者さん
2. 登録時年齢18歳以上の患者さん
3. 全身状態が良好(少なくとも歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能な状態)な患者さん
4. TKI中断試験に参加してTKIを中断したことがあるか、あるいは日常診療でTKI治療を3年間以上継続し、深い寛解(※1)を2年間以上維持しTKI中断を試み、深い寛解または分子遺伝学的大寛解(※2)を喪失しTKI治療を再開している患者さん
5. TKIを中断し再発した後にポナチニブ以外のTKI治療を継続中で、かつ深い寛解を再獲得している患者さん
6. 規定された来院スケジュールに本試験を実施する医療機関への通院が可能な患者さん
7. 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患者本人および代諾者から文書で同意が得られた患者さん

※1:本試験における深い寛解とは、国際標準法によるBCR-ABL1遺伝子定量値が0.0032%以下のこと

※2:分子遺伝学的大寛解(MMRといいます)とは、国際標準法によるBCR-ABL1遺伝子定量値が0.1%以下のこと

●本試験にご参加いただけない主な基準(すべて該当しないことが研究参加の条件となります)

- 1.過去に移行期急性期の既往を有する患者さん
- 2.造血幹細胞移植歴のある患者さん
- 3.臓器機能に異常がある患者さん
- 4.TKIの服薬状況が不良である患者さん
- 5.妊娠の可能性および妊娠希望のある患者さん
- 6.B型肝炎を有する患者さん
- 7.登録前28日以内に大手術を受けた患者さん
- 8.アルコール依存症の診断を受けている患者さん
- 9.コントロールされていない悪性疾患を有する患者さん
- 10.血栓症の既往(動静脈を問わない)を有する患者さん
- 11.血栓症のリスクを有する患者さん(治療薬内服の有無を問わない)

いくつかの項目は具体的な基準が設けられていますが、診察や検査の結果から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】

あなたが本試験に参加した場合の参加予定期間は、試験登録されてから、ポナチニブによる維持療法期12ヶ月(52~58週)と無治療寛解期(最大24ヶ月)を完了するまでの期間です。ただし、無治療寛解期の途中で再発(MMRの喪失)を認めた場合は、再治療期として最大6ヶ月の観察期間を完了するまで参加していただく予定です。

本試験の登録期間は試験開始後3年と1ヶ月間であり、観察(追跡)期間は研究開始から最終研究対象者登録後3年と6ヶ月間です。6ヶ月間の解析期間を含め、研究全体の期間は7年と1ヶ月間となります。

あなたの治療期間について以下に例をあげます。

・再治療期MMR再達成例:

維持療法期12ヶ月(52週)+無治療寛解期1ヶ月+再治療期1ヶ月(MMR再達成)=全治療期間14ヶ月となります。

・無治療寛解期後完了例:

維持療法期12ヶ月(52週)+無治療寛解期24ヶ月=全治療期間36ヶ月となります。

・再治療期MMR未達成例:

維持療法期12ヶ月(52週) + 無治療寛解期24ヶ月 + 再治療期6ヶ月 = 全治療期間42ヶ月となります。

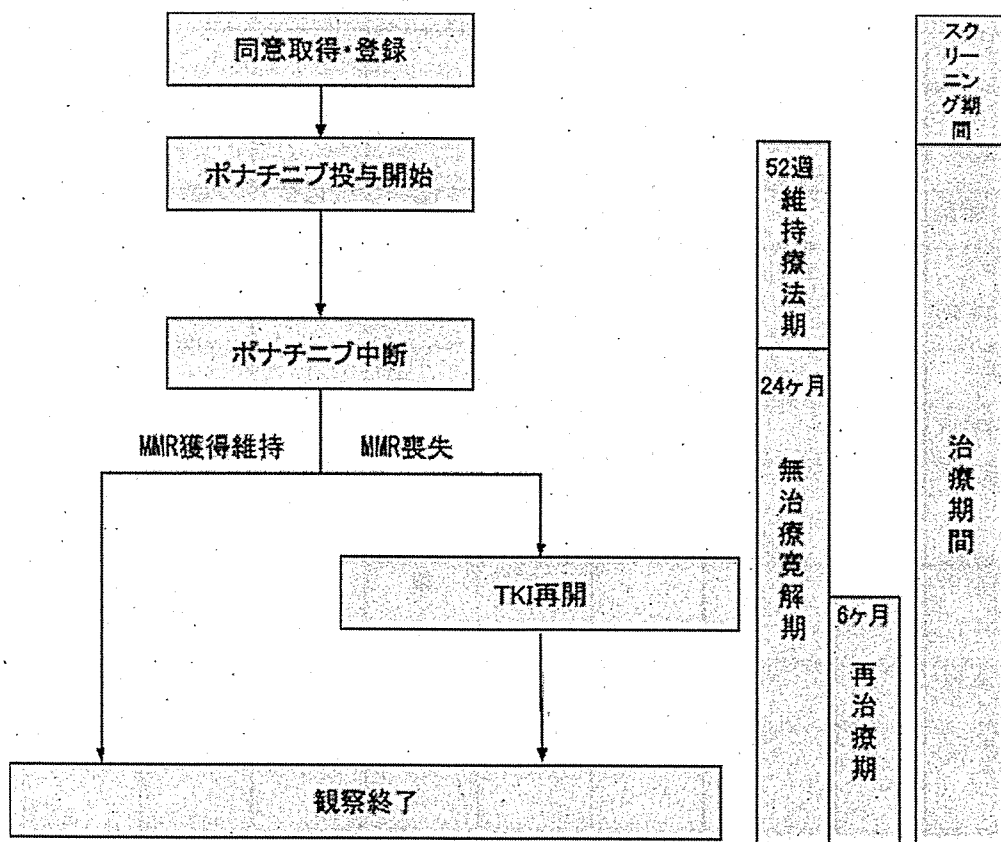
参加期間を含めた詳しいスケジュールの説明は、【スケジュール】をご参照ください。

【参加人数】

今回の試験には、JALSGに参加する医療機関で62名の患者さんに参加していただく予定となっています。

【スケジュール】

以下のスケジュールに則って試験治療・検査を行います。



※スクリーニング期間とは、登録参加基準の確認期間のこと

スクリーニング～ポナチニブによる維持療法期

評価日	スクリー ニング	ポナチニブ 切り替え時	維持療法 1ヶ月	維持療法 2ヶ月	維持療法 3ヶ月	維持療法 6ヶ月	維持療法 9ヶ月	維持療法 12ヶ月	維持療法 終了また は中止 1ヶ月
	治療開 始90日 前～登 録	登録～治 療開始前	±15日	±15日	-15～+30 日	±30日	±30日	±30日	±15日
同意の確認	●								
患者背景の確認	●								
治療内容の確認	●								
身体所見	●								
血液検査 (白血球数等)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
BCR-ABL1検査	●				●	●	●	●	
バイタルサイン (血圧,脈拍数等)	●		●	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●								
心臓超音波検査	必要時								
ABI(足関節上 腕血圧比)	●					●			
ポナチニブ血中 濃度検査					●				
血清検査・保存		○				○		○	
単核球検査・保 存		○				○		○	



無治療寛解期(ポナチニブ内服を中止)

評価日	無治療期 1ヶ月	無治療期 2ヶ月	無治療期 3ヶ月	無治療期 4ヶ月	無治療期 5ヶ月	無治療期 6ヶ月	無治療期 8ヶ月	無治療期 10ヶ月	無治療期 12ヶ月	無治療期 15ヶ月	無治療期 18ヶ月	無治療期 21ヶ月	無治療期 24ヶ月
	±15日	±15日	±15日	±15日	±15日	-15日 ~ +30日	±30日	±30日	-30日 ~ +45日	±45日	±45日	±45日	±45日
血液検査 (白血球数等)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
BCR-ABL1検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清検査・保存	○		○			○							○
単核球検査・保存	○		○			○							○

再治療期

評価日	再治療期 1ヶ月	再治療期 2ヶ月	再治療期 3ヶ月	再治療期 4ヶ月	再治療期 5ヶ月	再治療期 6ヶ月または 試験終了時
	±15日	±15日	±15日	±15日	±15日	±15日
血液検査 (白血球数等)	●	●	●	●	●	●
BCR-ABL1検査	●	●	●	●	●	●

●: 必須の項目

○: 探索的研究の同意を得られた患者さんのみ

【試験治療と検査の内容】

ポナチニブ1回15mg(1日1回)を内服していただきます。その後はスケジュール表に示すように定期的な通院を要します。このポナチニブの投与量は有効性と安全性が検証されている範囲での最も少ない投与量となります。副作用によりポナチニブの減量が必要な場合は、それ以下の用量設定がないため本試験におけるポナチニブ投与は中止(試験中止)となります。また、減量基準に該当しない休薬期間が合計30日を超える場合、ポナチニブの維持療法中に深い寛解を喪失した場合も試験中止となります。ただし、以後の治療は担当医師と相談の上、日常診療の範囲で選択することになります。

維持療法のポナチニブ投与期間が52週に達しましたら、ポナチニブを中断します。最長でも58週までにポナチニブの投与を中止いたします。そのポナチニブ中止期間を無治療期間といいます。その後、最初の6ヶ月は毎月1回、次の6ヶ月は2ヶ月毎、その後は3ヶ月毎にCMLの状態を血液検査で国際標準法によるBCR-ABL1遺伝子定量によって評価します。その後、2年間にわたり再発(MMRの喪失)の有無を確認します。

もし再発を認めた場合、ポナチニブもしくはポナチニブ切り替え前に使用していたTKIのいずれかを担当医師と相談の上で選択され、再開してください(この期間を再治療期といいます)。

#### 【BCR-ABL1検査について】

検査時期は上記の表を参照ください。

分子遺伝学的動態解析のため、専用キットを用いて保険診療にて行います。

採血量 末梢血 7mL

検査機関 株式会社ビー・エム・エル (BML) もしくは株式会社エスアールエル (SRL)のいずれか

検査結果 検査会社より各患者さんの施設と研究代表医師へ結果を送付します

#### 【ポナチニブ血中濃度測定】

検査時期は上記の各スケジュール表を参照ください。

採血量 BML: BCR-ABL1検査後の試料を用いるため、新たに血液採取はしません

SRL: 末梢血 7mL

検査機関/責任者 秋田大学医学部 / 高橋直人

検査結果 一般診療として測定方法が標準化されてる検査項目ではないため、結果を通知しません

#### 【探索的研究について】

本試験ではポナチニブ治療の有効性と安全性に関わる因子の探索的研究として、免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリングによるポナチニブの免疫動態への影響、それに血管内皮障害のマーカーとしての末梢血血管内皮幹細胞測定を行います。探索的研究参加にご同意いただいた場合、末梢血26mLをポナチニブ投与前、維持療法6および12ヶ月後、無治療寛解期1、3、6および24ヶ月の評価日に追加で採取させていただきます。ただし、これらの探索的研究は一般診療として測定方法が標準化されてる検査項目ではないこと、および現時点では得られた分析結果の臨床的な意義を説明することができないことから、検査結果についてはあなたにお知らせすることができません。

この探索的研究で得られた結果はあなたの治療方針に影響を与えることはありませんが、将来のCML治療に有益な情報を提供する可能性があります。もしもあなたが探索的研究を望まないのであれば、このJALSG-CML-RE-STOP219試験に同意し規定の試験治療を行い、探索的研究には同意しないという選択が可能です。この場合、同意書の<探索的研究に協力することの同意>および<

将来の付随研究のための試料保存の同意の欄で選択が可能です。また探索的研究の参加を承諾した後に同意を撤回することも可能です。その場合は「探索的研究同意撤回書」または「試料保存同意撤回書」に署名の上、担当医師に提出してください。

#### 【血清検査：血清蛋白プロファイリング】

検査時期は上記の表を参照ください。

採血量	末梢血 6mL
検査機関/責任者	秋田大学医学部 / 高橋直人 日本大学医学部 / 入山規良
試料保管機関/責任者	秋田大学医学部 / 高橋直人
検査結果	通知しません

#### 【単核球検査：T/NK細胞プロファイリングおよび血管内皮幹細胞プロファイリング】

検査時期は上記の表を参照ください。

採血量	末梢血 20mL
検査機関/責任者	秋田大学医学部 / 高橋直人 日本大学医学部 / 入山規良
試料保管機関/責任者	秋田大学医学部 / 高橋直人
検査結果	通知しません

## 5. 予想される利益と不利益

### 【予測される利益】

- ・本試験に参加することによって、TKI治療を長期に中止できる可能性があり、将来起こり得るTKIの副作用を避けることができるかもしれません。TKI治療を長期に中止できる可能性はボナチニブの維持療法を完遂し中断を試みた場合、40%程度と考えています。
- ・あなたに本試験に参加いただいて得られた情報は、将来あなたと同様の患者さんに対する治療法を開発するための有益な情報となる可能性があります。

### 【予測される不利益】

- ・現在までに臨床試験として1,000例以上の患者さんに対してTKI中断が試みられていますが、TKI中断により病勢進行のリスクが完全には否定できません。過去の中断試験ではTKI再投与を行い、MMRを獲得した後、急性転化を起こした患者さんが1人のみ報告されていますが、TKI中断試験のために亡くなったという報告はありません。TKI中断を行ったことによりその後のTKI治療の効果が減弱したとする報告はありませんが、完全にこれを否定できません。

・TKIの中断後、一時的に関節痛などの離脱症状がみられることがあります。ポナチニブでの報告はありませんが離脱症状の発生を否定できません。離脱症状は一般的に対症療法によってコントロール可能で、多くの場合、時間経過とともに改善します。

・本試験ではポナチニブに変更し維持療法後にポナチニブを中断するため、通常の診療に比べて来院回数が多くなり採血も頻繁に行われます。

・治療を変更するため、ポナチニブによる有害事象が認められる可能性があります。

・治療費が増加する可能性があります。高額療養費制度における多数回該当による負担額の軽減は1年間に3回以上、自己負担限度額に達することが条件のため、TKI中断期間によっては一時的に多数回該当による軽減制度の対象外となる可能性があることをご了承ください。また、試験登録時に高額療養費制度の適応となっていない方は、現在使用しているTKIをポナチニブに変更することにより負担額が増加する可能性があります。

## 6. これまでに分かっている主な副作用について

薬剤による治療は何らかの副作用が出現する可能性があります。これらの出現の有無や程度は個人差があります。また患者さんの全身状態や薬剤の投与量にも依存します。

あなたはCMLが深い寛解に入り、全身状態も良好であり、ポナチニブの投与量は低用量の15mgの設定のため、副作用は過去の報告より低い発生率になると考えられます。再発難治性CMLおよび急性リンパ芽球性白血病患者を対象に行われた過去の試験での報告ではポナチニブの投与量は15～45mgの間で調節されており、その状況では以下の副作用が報告されています。

TKIの中でもポナチニブ、ニロチニブおよびダサチニブは血管閉塞事象(狭心症や心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞症)の発生頻度を増加させることが知られており、重篤な例も報告されています。これらのTKIの中でポナチニブは血管閉塞事象の発生頻度が高く、また用量依存的であることが知られています。本試験では有効性が示されているポナチニブの最低用量の15mgで治療することにより安全性の担保に努めていますが、それでも重篤な血管閉塞事象の発生リスクがあることを否定できません。また、このような副作用を未然に防ぐために重要なことは、動脈硬化のリスク因子のコントロールを行うことです。特に喫煙はこれらの血管閉塞事象の重要なリスク因子であり、喫煙者は禁煙されることを強くお勧めします。

### ●ポナチニブ

#### 【重大な副作用】

冠動脈疾患(3.3%)、脳血管障害(2.9%)、末梢動脈閉塞性疾患(2.9%)、静脈血栓塞栓症(1.8%)、血小板数減少(37.6%)、好中球数減少(19.8%)、貧血(14.5%)、白血球数減少(4.2%)、汎血球減少症(1.8%)、発熱性好中球減少症(1.6%)、リンパ球数減少(1.3%)、骨髄機能不全(0.2%)、高血圧(12.5%;高血圧クレーゼ※1(頻度不明)を含む)、肝機能障害(16.9%)、膵炎(6.5%)、体液貯留(10.9%)、感染症(11.8%)、重度の皮膚障害(1.8%)、出血(2.2%)、心不全(1.8%)

8%)、うつ血性心不全(0.9%)、不整脈(4.0%)、腫瘍崩壊症候群(0.2%)、ニューロパチー※2(2.9%)、肺高血圧症(1.3%)。

※1:高血圧クリーゼとは、血圧が著しく上昇することにより、脳、心臓、腎臓などの臓器に障害が起こるか、障害が起こりそうな状態のことです。

※2:ニューロパチーとは、末梢神経障害のことです。

#### 【発生頻度の高い副作用(10%以上)】

頭痛、腹痛、便秘、悪心、発疹、皮膚乾燥、筋肉痛、関節痛、リパーゼ増加、疲労。

### 7. その他の治療方法について

本試験に参加されない場合、日常診療の範囲でTKI治療を継続することになります。再度TKIを中止することは勧められませんが、今後の治療に関しては担当医師とご相談ください。

### 8. 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

本試験への参加に対し同意されるかどうかは、あなた、あるいは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試験治療の中止を申し出る(同意撤回といいます)ことができます。この場合「臨床試験参加に関する同意撤回書」を提出していただきます。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。

途中で試験治療の中止を希望された場合、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、同意撤回までの情報を解析するご許可をいただける場合、同意撤回書の<現在までに得られた情報の利用について>の欄で「はい」を選択してください。なお、本試験参加への同意を取りやめることを申し出た日付以降の情報(カルテの情報や検査結果)は、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、試料を用いた探索的研究の同意を取り消したいと申し出た場合は「探索的研究同意撤回書」または「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探索的研究や将来の付随研究に用いられることはありません。

ただし、探索的研究および臨床試験の同意撤回の場合のいずれも、同意を撤回された時点ですでに試験の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。

## 9. 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) 試験治療を継続することが不可能な有害事象がみられた場合
- 2) 維持療法期における深い寛解の喪失があった場合
- 3) 妊娠した場合
- 4) 維持療法期における合計30日を超える休薬をした場合
- 5) 病期の進行があった場合
- 6) 本試験参加期間中に転院を希望された場合※
- 7) 患者さんの意思、状況により本試験治療を続けたくないと申し出があった場合
- 8) 上記以外の理由で、担当医師が本試験の継続を適当でないと判断した場合

※現在通院中の施設からJALSGに参加していない施設、あるいは本試験を実施していない施設に転院される場合は最終受診日をもって本試験参加中止となります。転院先の施設で本試験を継続できるかどうかについては担当医師にご相談ください。以後の治療については、転院先の担当医師とよくご相談ください。

本試験では、全体として62人の患者さんに参加していただく予定となっております。しかし、試験実施中に以下に該当する状態となった場合、患者さんの安全性を考慮し、試験全体を中止させていただきます。

- 1) 動静脈を問わない血栓症の発生が5例に認められた場合
- 2) 維持療法期において休薬期間がなく深い寛解を喪失した症例が12例に認められた場合
- 3) 移行期急性期への進行が1例でも認められた場合

なお、試験参加後に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。

## 10. 試験参加中の費用について

本試験で使用する薬の費用や検査の費用は、通常の診療を受ける場合と同じように、本試験に参加しないで同じ治療を日常診療で受けた場合にかかる費用と同じです。しかし、「5. 予想される利益と不利益」の通り、治療費が増加する可能性があります。ただし、一部の保険診療適応外の検査(ポナチニブ血中濃度測定および探索的研究)は、研究費にて支払うため患者さんからの費用負担はありません。

なお、本試験に参加していただいたことによる謝礼は発生しません。

患者さんのご希望による個室使用などの保険診療適応外の費用は、別途、負担していただきます。

### 11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

本試験は通院治療で行われ、軽微な副作用の場合は通院を継続し通常の生活を過ごすことが可能です。しかしながら、入院が必要となるような重篤な副作用や予測できない副作用が生じる可能性は否定できません。ポナチニブ投与中に副作用が生じた場合、担当医師もしくは施設に所属する医師が保険診療に必要な治療にあたります。本試験実施中に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。

また、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、補償されません。万が一、本試験の実施中に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。その検査や治療は保険診療として行います。

加えて、本試験では、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。

### 12. 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、あるいは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、改訂版の同意説明文書に、再度ご署名をいただきます。

### 13. 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し、データセンターに報告します。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、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より研究代表医師に提出され、本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年以上保管します。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」に従って秋田大学にて試料を使い切るまで長期間保管させていただきます。＜将来の付随研究のための試料保存の同意＞が無い場合は、検査が終了した後に破棄します。廃棄する場合は、プライバシーに配慮して適切に廃棄いたします。

本試験で得られた試料・情報は、本試験の目的以外に使用させていただくことがあります。これを二次利用といいます。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の運営委員会およ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。

#### 14. 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、他院や他科にかかられた場合に試験に参加していることをお知らせすることを認めていただいたこととなりますので、ご承知ください。

#### 15. 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) <http://jrct.niph.go.jp/> に登録し、研究計画書の変更および試験の進み具合、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、研究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。

#### 16. 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。本試験に参加された患者さんに知的財産権が帰属することはないことをご了承ください。



## 17. 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、金銭および人的、物理的関係を含みます。

本試験を実行するJALSG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、参加施設の会費および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(<https://www.jalsg.jp/>)に掲示されています。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、教育研修およ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が実施する研究の研究責任医師、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。

本試験は、JALSGから資金(自己資金で企業からの寄付金等は含まれない)援助を受けて運営されます。また、本試験に関係のある製薬企業等については、「15. 試験に関する情報公開について」に記載しているjRCTサイト(<https://jrct.niph.go.jp/>)の本試験の実施計画にて公開しています。

本試験に関わる研究責任医師および研究分担医師等のうちの一部には、これらの製薬企業等からの個人的な利益相反関係(寄附金、原稿執筆および講演その他の業務に対する報酬の提供等の関与があること)がありますが、いずれの製薬企業等との利益相反も、臨床研究法に基づき利益相反管理基準および利益相反管理計画に従い、認定臨床研究審査委員会で審議され、適切に管理した上で、本試験を実施しています。そのため、特定の製薬企業等の利益となるように、故意にあなたの治療方針や研究の方法を変えたり、専門的判断を曲げるようなことはありません。

## 18. あなた、あるいは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。

- ・担当医師の指示にしたがってスケジュールを遵守し定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話で担当医師へのご連絡をお願いします。
- ・いつもと体調が違うときはすぐに担当医師にご連絡ください。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。また、本試験を実施している期間は、研究計画書で規定された治療以外のCML治療薬を併用することはできません。TKIを服用している期間は、グレープフルーツおよびグレープフルーツを含

むジュース類や食品、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)というハーブを原料にした健康食品を摂取しないでください。使用するお薬の血液中濃度が変化する可能性があります。

・確実に避妊をしてください。また授乳中の方は授乳を中止してください。TKIはいずれも妊娠や授乳に関して安全性が確立されていません。もしも本試験参加期間中に妊娠の可能性があれば、すぐに担当医師へご連絡ください。

・体調の悪化があればご連絡もしくは受診してください。担当医師に状況を詳しくお話しください。適切に対応いたします。

・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、担当医師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患者さんの情報をいただき、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。

## 19. 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研究責任医師、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】**

所属施設名： 日本大学医学部附属板橋病院

住所： 〒173-8610 東京都板橋区大谷口30番-1

TEL: 03-3972-8111(代表)

研究代表医師： 血液膠原病内科 職名： 准教授

氏名： 入山 規良

**【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： 〒460-0001 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

E-mail: 311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

本試験に参加している実施医療機関(病院)は、jRCT(<https://jrct.niph.go.jp/>)をご参照ください。

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。

## 「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後の

### チロシンキナーゼ阻害薬再中断試験」

#### 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、「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験」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. 予想される利益と不利益
- 6. これまでに分かっている主な副作用について
- 7. その他の治療法について
- 8. 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
- 9. 試験や試験治療の中止について
- 10. 試験参加中の費用について
- 11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について
- 12. 本試験に関する新たな情報が得られた場合
- 13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について
- 14. プライバシーの保護について
- 15. 試験に関する情報公開について
- 16. 知的財産権について
- 17. 試験の資金源および利益相反について
- 18. あなた、あるいはあなたの代諾者の方に守っていただきたいこと
- 19. お問い合わせ先について

上記の項目すべてに関する説明を十分理解した上で「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するボナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験」に参加します。

<探索的研究に協力することの同意>

・「あなたの試料(末梢血)が、末梢血血管内皮幹細胞測定・免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリングに利用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

<将来の付随研究のための試料保存の同意>

・「あなたは、本試験での分子遺伝学的評価および探索的研究で使用するあなたの試料(末梢血)が将来の医学研究のために保管され、研究に用いら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

同意日: 西暦20      年      月      日

患者氏名: \_\_\_\_\_ (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): \_\_\_\_\_

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後の  
チロシンキナーゼ阻害薬再中断試験  
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 CML RE-STOP219試験」に関して、参加の同意を撤回します。

同意撤回日: 西暦 20 年      月      日

患者氏名: \_\_\_\_\_

代諾者署名: \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

<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

<現在までに得られた試料の利用について>

以下のいずれかにチェックを入れてください。

探索的研究(末梢血血管内皮幹細胞測定・免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリング)と試料の保存に関しては引き続き協力いたします。

探索的研究(末梢血血管内皮幹細胞測定・免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリング)と試料の保存に関する同意も撤回いたします。

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験 (JALSG CML RE-STOP219)」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): \_\_\_\_\_

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後の  
チロシンキナーゼ阻害薬再中断試験  
探索的研究同意撤回書

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 CML RE-STOP219試験」の探索的研究(末梢血血管内皮幹細胞測定・免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリング)に関して、参加の同意を撤回します。

同意撤回日: 西暦 20 年 月 日

患者氏名: \_\_\_\_\_

代諾者署名: \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

<現在までに得られた試料の利用について>

・「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試料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

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験 (JALSG CML RE-STOP219)」の探索的研究(末梢血血管内皮幹細胞測定・免疫担当細胞や血清蛋白プロファイリング)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): \_\_\_\_\_

慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後の  
チロシンキナーゼ阻害薬再中断試験  
試料保存同意撤回書

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 CML RE-STOP219試験」の試料の保存に関して、その同意を撤回します。

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名： \_\_\_\_\_

代諾者署名： \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「慢性期慢性骨髄性白血病患者に対するポナチニブ維持療法後のチロシンキナーゼ阻害薬再中断試験(「JALSG CML RE-STOP219試験」)の試料保存に関して、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)： \_\_\_\_\_