

再発または難治性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病患者を対象とするMEC(ミトキサントロン/エトポシド/シタラビン)とギルテリチニブの逐次療法の
非盲検、多施設共同、前向き介入試験

臨床研究についての説明文書

JALSG-RR-FLT3-AML220

Version 1.0 2020年9月10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は、アステラス製薬株式会社と共同で企画した臨床研究「再発または難治性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病患者を対象とするMEC(ミトキサントロン/エトポシド/シタラビン)とギルテリチニブの逐次療法の非盲検、多施設共同、前向き介入試験; JALSG-RR-FLT3-AML220」(以下、本試験)を実施しています。

この説明文書は、患者さん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、患者さん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患者さんご本人が署名し、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、患者さん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

あなたの病気である急性骨髄性白血病(AML)は血液のがんであり、血液のもとの細胞が正常な血液細胞へ育つ途中で、細胞が異常を起こして無秩序に増えることによって、正常な血液細胞が造られにくくなる病気です。AMLに対する治療の第一目標は、血液を造る(造血)組織である骨髄の中にある白血病細胞を減少させるとともに、正常の造血機能を回復し、通常の検査では異常が分からない状態(寛解)を達成することです。そのために行う治療を寛解導入療法と呼びます。寛解導入療法によって寛解を得ることができても、体の中にはまだ白血病細胞が残っています。せっかく寛解になっても、その後の治療を行わないと残っている白血病細胞がまた増えてきて再発してしまいます。

そのため、AMLを完全に治す(治癒)ためには、残っている白血病細胞をさらに少なくするための治療が必要で、これを地固め療法とそれに続く維持療法と呼びます。AMLに対する地固め療法は、寛解導入療法と同じように、数種類の抗がん剤を組み合わせた治療を行うことが標準的とされています。近年、治療効果に関わる白血病細胞の遺伝子異常が数多く調べられ、その中でFLT3という遺伝子異常が日本人のAML患者さんのおよそ4人に1人の割合で陽性になることがわかりました。この異常があると通常の抗がん薬治療で寛解に到達しにくく、また、寛解後も再発しやすいことがわかりました。患者さんによっては抗がん薬治療の後さらに強い効果を期待して骨髄移植をお受けいただくことがあります。その場合でもFLT3変異陽性の方は移植後に再発を来しやすいことがわかっています。現在あなたの白血病は再発、あるいは寛解にいたらず治療抵抗性の状態で、FLT3遺伝子変異がみつかっています。この場合、従来の抗がん薬治療により再度完全寛解に到達する可能性は約15%と考えられます。一方、2018年12月にこのFLT3遺伝子異常に狙いを定めた内服薬(分子標的薬)であるゾスパタ(一般名;ギルテリチニブ)が発売となりました。日本を含め世界的に本薬の臨床試験(日本では治験)がおこなわれ、再発・難治例に対する再寛解導入率は21%(血小板数、好中球数の十分な回復を伴わない完全寛解を含めた複合完全寛解到達率は54.3%)と従来の抗がん薬よりも良好な結果が得られ、また、生存期間も延長することが示されています。あなたに対してはこのゾスパタも治療の選択肢となります。しかしいずれの治療法を選んでも治療効果は決して十分ではありません。そこで今回、抗がん薬とゾスパタを組み合わせて寛解導入療法を行うことにより再度完全寛解に到達できる割合をさらに上げることができないかを明らかにする目的で本試験を計画しました。

3. 試験の目的・意義

本試験では抗がん薬として、ミキサントロン、エトポシド、シタラピンを組み合わせた治療(ミキサントロンのM、エトポシドのE、シタラピンのCからMEC療法と呼びます)に内服分子標的薬のゾスパタを併用して寛解導入療法をおこないます。その後引き続いてゾスパタを内服していただき、1年を最長に可能な限り継続していただきます。まず完全寛解に到達できるかどうかを検討し、さらに治療薬を併用することの安全性、輸血が必要でなくなる割合、入院期間が短縮できるか、生存期間を延長できるかなどを検討いたします。併せて遺伝子変異の状態、バイオマーカー(FLT3リガンド、PIA)の変化を確認し、治療効果との関係を検討いたします(FLT3リガンドとはFLT3受容体に結合する刺激因子です、PIAは患者さんの血液を用いてFLT3を阻害する活性を評価する方法です)。以上から抗がん薬とFLT3遺伝子変異標的薬ゾスパタの併用による治療の効果を明らかにすることを目的として本試験をおこないます。

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

- (1) WHO基準(2016)に従い急性骨髄性白血病(AML)と診断された患者さん
- (2) 再発または難治性の*FLT3*遺伝子変異陽性のAMLと診断された患者さん(骨髄移植を受けられた後に再発された患者さんも対象となります)
- (3) 本試験について十分に説明の後、文書によるご本人よりの同意が得られている患者さん
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者さん
- (5) 全身状態が比較的良好な(Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status (PS)が2以下のお元気な)患者さん(1日の半分以上は寝床から出て過ごすことのできる方)
- (6) 十分な肝・腎・肺・心機能を有する患者さん。以下を基準とします。
 - ①血清総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
 - ②血清クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
 - ③治療前の酸素投与無しでパルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度90%以上または動脈血ガス分析にて動脈血酸素分圧60Torr以上
 - ④心機能については後述します
- (7) 試験薬投与期間中に、他の介入試験に参加しないことに同意する患者さん
- (8) 女性パートナーに妊娠の可能性のある男性患者さんの場合、試験薬の投与期間および最終の試験薬投与後も一定期間(120日間)、避妊の措置を取ることに同意できる患者さん
- (9) 妊娠の可能性のある女性患者さんの場合、試験薬の投与期間および最終の試験薬投与後も一定期間(180日間)、避妊の措置を取ることに同意できる患者さん

●本試験にご参加いただけない主な基準

- (1) 急性前骨髄球性白血病(APL)と診断された患者さん
- (2) *BCR-ABL1*陽性の白血病(急性転化期の慢性骨髄性白血病[CML])の患者さん
- (3) AMLまたは骨髄異形成症候群(MDS)以外の活動性悪性腫瘍を有する患者さん。ただし、本試験登録時から溯り2年以上の無病期間がある場合は参加可能とします。
- (4) 臨床的に活動性の中樞神経系白血病の患者さん
- (5) 初回の試験薬投与前28日以内に大きな手術を受けた患者さん
- (6) New York Heart Association (NYHA)による心機能分類のクラス3もしくは4のうっ血性心不全の患者さん、またはその病歴を有する患者さん
- (7) 以下のいずれかを含む、心機能障害または臨床的に重要な心疾患を有する患者さん

- ・完全左脚ブロック
 - ・QT延長症候群(スクリーニング時のFridericia 補正QT 間隔(QTcF)が450 ms を超える患者さん)
 - ・QT間隔測定の困難な不整脈
 - ・右脚ブロック+左脚前肢ブロック(二束ブロック)
 - ・試験薬投与前3ヵ月以内の狭心症の既往
 - ・試験薬投与前3ヵ月以内の急性心筋梗塞の既往
 - ・心臓ペースメーカーの使用を必要とする
 - ・内服治療でコントロールできない心室性または心房性の頻脈性不整脈
 - ・心電図異常が見られた場合、心エコー検査にて左室駆出率(LVEF) < 50%
- (8) アントラサイクリンの総投与量が規定量をこえている患者さん(ドキシソルビシン換算で430 mg/m²以上)
- (9) 妊娠中の女性患者さん
- (10) 授乳中の女性患者さん
- (11) 活動性の制御不能な感染症を有する患者さん
- (12) 活動性のB型肝炎、C型肝炎または活動性の肝炎を有する患者さん。ただし非活動性肝炎のキャリア状態の患者さんは参加できることがあります。
- (13) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性の患者さん
- (14) 新型コロナウイルス感染症の患者さん
- (15) 本試験への参加が適切でないと判断される状態にある患者さん
- (16) 試験薬の成分に対して過敏症の既往歴のある患者さん

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】

本試験に参加された場合、約1年の治療期間が必要となります。副作用・合併症の有無や、その程度などによって、治療期間が変わることがありますので、必要となる治療期間は患者さん毎に異なります。なお、あなたの治療終了後、最長28日後まで、あなたの有害事象の状態を確認します。また、本試験の最後の患者さんが治療期間(約1年)を終了するまで、あなたの予後を確認します。

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】

本試験は日本国内のJALSG参加施設約95施設で行われます。

全体で50名の患者さんに参加いただく予定です。

【スケジュール】

[検査、経過観察]

あなたが本試験に参加の意思を示し、同意書に署名していただいた場合、まず本試験へ参加いただくにあたって、あなたの病気や健康状態を確認させていただきます。その結果によっては、本試験に参加いただけない場合がありますのでご了承ください。

本試験への参加が決まりました後は、全試験期間を通して、あなたの病気や健康状態を確認するために、検査・観察をさせていただきます。副作用や臓器機能の変化による治療薬の投与量の調整および治療効果の判定のため必要な検査を行います。

また、本試験では、あなたの白血病細胞の解析のために、治療前、抗がん薬との併用治療終了後、完全寛解到達時、治療抵抗・再発時、ゾスパタ投与終了時に骨髄液2mLもしくは末梢血14~28mL、治療開始前に口腔粘膜スワブ(頬粘膜細胞)を、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。

[検査スケジュール]

項目	スクリーニング期間	治療期間(1サイクル:28日間)										後観察期間
		寛解導入療法					維持療法				移植前 中断、 投与 完了・中 止時	追跡 調査
		サイクル1					サイ クル 2	サイ クル 3 - 4	サイク ル5	サイク ル6-1 3		
		Day -2 8~1	Day1	Day8	Day11	Day15	Day23	Day1	Day1	Day1	Day1	
観察項目取得の許容範囲(日)	NA			±1	±1	±1	+2	+2	+2	+2	+14	
同意取得	×											
患者背景*1	×											
身体所見*2	×											
バイタルサイン*3	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	
全身状態(ECOG PS)	×		×			×	×	×	×	×	×	
前投与薬および併用薬	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	
心電図	×		×		×	×	×	×	×	×	×	
臨床検査*4	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	
骨髄穿刺または生検	×						×	×	×	×	×	
染色体検査*5	×										(×)*5	
遺伝子変異解析	×						×	×*7	×	×*7	×	
VAF測定*6	×						×	×*7	×	×*7	×	
血液試料の採取(FLT3リガンド、PIA)	×		×	×	×	×	×				×	
口腔スワブ採取	×											
試験治療		←----->										
予後の追跡		←----->										
有害事象*8		←----->										
輸血状況		←----->										
入院状況		←----->										

*1. 患者背景情報: 生年月日、性別、イニシャル、人種、既往歴、合併症、アレルギーの有無、先行する骨髄異形成症候群の病歴。なおイニシャルは参加施設側の研究対象者同定における利便性と登録時の重複チェック用のみに使用し、解析には用いない。

*2. 身体所見: 身長、体重

*3. バイタルサイン: 血圧、脈拍、体温、動脈血酸素飽和度パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度測定または動脈血ガス分析

*4. 臨床検査:血液一般検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分画、芽球割合

血液生化学検査:総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、BUN、Cr、LD、 γ -GT、Na、K、Cl、UA、P、Ca、Mg、CK、FBS

血液凝固検査:PT、APTT、フィブリノーゲン、D-dimer

血清学的検査:HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体

尿検査:尿蛋白、尿潜血、尿白血球

*5. 治療前および再発時に実施する。

*6. VAFとは変異アレル(対立遺伝子)頻度で、遺伝子変異を測定する目安のひとつ。

*7. 完全寛解に到達したポイントで行う。

*8. 有害事象は試験治療完了あるいは中止後28日まで。

[治療法]

以下に示すような、抗がん薬を用いた治療を行います。治療は寛解導入療法、維持療法の2つに大きく分けられます。患者さんの状態に応じて、薬剤の投与量が変更されることがあります。主治医判断で治療効果が得られないことが分かった場合は、治療中止となります。治療中に造血幹細胞移植が必要な場合は本試験に参加したままゾスパを一旦中断してお受けになることができます。さらに移植後に一定条件を満たせばゾスパを再開することができます。

■治療期…サイクル1、28日間/サイクル

薬剤	用量	投与方法	投与日										
			1	2	3	4	5	6	7	8	...	28	
ミトキサントロン	8 mg/m ²	点滴静注	X	X	X								
エトポシド	100 mg/m ²	点滴静注	X	X	X	X	X						
シタラビン	100 mg/m ²	点滴静注	X	X	X	X	X	X	X				
ゾスパ (一般名:ギルテリチニブ)	120 mg	経口									X	X	X

■維持期…サイクル2以降、28日間/サイクル

薬剤	用量	投与方法	投与日			
			1	2	…	28
ゾスパタ (一般名: ギルテリチニブ)	120 mg	経口	X	X	…	X

■各薬剤の用法・用量

・ミトキサントロン

ミトキサントロン 8 mg/m²を1日1回、30分以上で静脈内投与する。

・エトポシド

エトポシド 100 mg/m²を1日1回、3時間以上で静脈内投与する。

・シタラビン

シタラビン 100 mg/m²を24時間点滴投与する。

・ゾスパタ(ギルテリチニブ)

1日1回 120 mgを経口投与する。患者さんの状態によって、40～200 mgの増減量が可能です。また有害事象によって投与を中断し、14日後までに再開基準に達しなかった場合、試験治療の中止となります。

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り、あなたの病気であるAMLに対してこれまで行われてきた、抗がん薬治療のみ、あるいはゾスパタ単独で使用することに比べ、高い治療効果が得られる可能性を期待しています。なお、白血病細胞の保存を行うことによる治療期間中の特別な利益はありません。

【予測される不利益】

本試験は、国内や海外の情報を総合して綿密に計画したのですが、従来の治療法での成績を下回る可能性や、予想しているより強い毒性が生じるなど十分な安全性が確保出来ない可能性が全くないとは言い切れません。また、白血病細胞の保存を行うために骨髓液および血液を採取する量が少し多くなりますが、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。

本試験に参加することで生じる可能性がある、このような不利益が最小限になるように最大の努力をいたします。

6. これまでに分かっている主な副作用について

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、以下の医療用医薬品の添付文書情報(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)より各医薬品毎のページをご確認ください。

(1) ゾスパタ(一般名:ギルテリチニブ)

再発または難治性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第3相試験でゾスパタを投与された246例(日本人33例を含む)中206例(83.7%)に有害事象(副作用)が認められました。主な副作用はALT(GPT)増加(29.7%)、AST(GOT)増加(28.0%)、貧血(23.2%)および発熱性好中球減少症(15.9%)等でした。重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、出血、QT間隔延長、心膜炎、心不全、心嚢液貯留、肝機能障害、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症および可逆性後白質脳症症候群が報告されています。

(2) ミトキサントロン

ミトキサントロンの再審査終了時の副作用集計対象となった1746例中、1182例(67.70%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。その主なものは白血球減少(54.52%)、血小板減少(32.36%)、血色素減少(26.29%)等の血液障害、悪心・嘔吐(26.86%)、食欲不振(18.96%)等の消化器障害であり、また、うっ血性心不全(0.34%)等の心障害も認められました。重大な副作用として、うっ血性心不全、心筋障害、心筋梗塞、骨髄抑制、汎血球減少、間質性肺炎、ショックおよびアナフィラキシーが報告されています。

(3) エトポシド

総症例4586例(承認時561例、使用成績調査4025例)における副作用および臨床検査値異常の発現率は89.2%であり、主なものは白血球減少68.5%、貧血(赤血球減少およびヘモグロビン減少)51.8%、血小板減少46.0%、食欲不振49.5%、脱毛44.4%、嘔気39.9%、嘔吐30.3%、倦怠感19.4%、発熱10.2%、口内炎9.7%等でした。重大な副作用として、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシーおよび間質性肺炎が報告されています。

(4) シタラビン

シタラビン静・動脈内注射の単独投与の場合(評価症例198例)の副作用としては、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現しました(26.8%)。他の抗腫瘍剤との併用時(評価症例3494例)には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害(42.7%)および白血球減少、血小板減少等の血液障害(24.6%)が主な副作用でした(承認時~1976年4月までの集計)。重大な副作用

として、骨髄抑制に伴う血液障害、ショック、消化管障害、急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎、急性心膜炎、心嚢液貯留および中枢神経系障害が報告されています。

7. その他の治療法について

本試験はJALSGとアステラス製薬株式会社が共同で実施する臨床研究です。JALSGに所属する専門医師が集まって計画しており、あなたに対する治療として現段階で一番効果が期待できるであろうと考えているものです。しかし、もしあなたが本試験への参加に同意されなかった場合や、一旦同意された後に同意を撤回された場合、あるいはあなたの病気が本試験に参加する条件を満たしていないことがあとから明らかとなった場合は、あなたの病状やあなたのご希望に基づいて、その後の治療方針等についてあらためてご相談させていただきます。

体の状態やいろいろな条件によって、ここで話した本治療法以外を行うことも考えられます。たとえばMEC療法単独あるいはゾスパタ単独による治療です。その場合も同じような効果と副作用があります。また、2019年6月から発売になった内服薬ヴァンフリタも同様にFLT3を標的とする分子標的薬です。本薬においても再発・難治例に対する再寛解導入療法では、生存期間も延長することが示されています。本薬の特徴としては、血小板数、好中球数の十分な回復を伴わない完全寛解を含めた複合完全寛解到達率は48.2%でしたが、うち完全寛解に到達した割合は10%以下であること、効果がみられる時期が早いことが挙げられます。いずれにしてもあなたの希望と病状に合わせた治療を選択します。また本試験に参加された場合は、本試験が終了した後も担当医師と相談の上適切な医療を行います。どのような治療法を選ぶかは、担当医師とよく相談した上で決めてください。

8. 本試験への参加はあなた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(同意撤回といえます)ができます。また、試験への参加を途中で取りやめでも不利な扱いを受けることは決してありません。

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、使用させていただきます。

同意を撤回された日付以降の情報(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。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。

9. 本試験や試験治療の中止について

あなたに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していただけなかったり、試験を中止したりすることがありますのでご了承ください。なお、試験治療を中止した場合でも、あなたの健康状態を引き続き観察させていただきますのでご協力ください。

試験治療の中止について

- (1) あなたから試験中止の申し出があった場合あるいは同意撤回があった場合
- (2) 検査などの結果、あなたの症状が試験への参加条件に合わないことがわかった場合
- (3) あなたの白血病以外の病気の症状が悪化した場合
- (4) 治療の効果が不十分な場合
- (5) 投薬が規定通りになされなかった場合
- (6) 重篤な有害事象の出現、全身状態の悪化により、計画した治療の継続が困難と判定された場合
- (7) あなたの白血病の状態が悪化した場合
- (8) 妊娠した(パートナーも含む)場合
- (9) 試験の計画書から大きくはずれた場合
- (10) 試験担当医師が試験の継続を不相当であると判断した場合

試験の中止について

- (1) あなたから試験中止の申し出があった場合あるいは同意撤回があった場合
- (2) 試験担当医師が試験の継続を不相当であると判断した場合

10. 本試験参加中の費用について

本試験でかかる費用は、本試験に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用とほとんど同じです。あなたより採取させて頂いた試料を用いた遺伝子変異解析・バイオマーカー(FLT3リガンド、PIA)測定にかかる費用はアステラス製薬株式会社から補助されますので、あなたにこれらの検査の費用をご負担いただくことはありません。

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

11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

本試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合は、通常の診療と同様に医師が適切な診察と治療を行い、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて、各実施医療機関において責任を持って治療を行います。なお、本試験に起因して重篤かつ予測できない健康被害が発生した場合は、本研究が加入する保険から医療費(健康保険等からの給付を除いた自己負担額)や医療手当(入院に必要な交通費等の諸費用)などの補償を受けられることがあります。

更に、本試験に起因した重篤かつ予測できない健康被害のうち、万が一死亡又は重度の障害(後遺障害1級～3級)が生じた場合には、本研究が加入する保険から補償金が給付される場合があります。

※医療費、医療手当、補償金には支払額や支払月数に限度があります。

ただし、あなたが事実と異なる報告をしたり、担当医師の指示に従わなかったなどの、故意または重大な過失によって生じた健康被害の場合は、補償を受けられない又は制限されることがあります。また、研究との関係が明らかに否定できる場合(研究に参加しなくても起こったと思われる場合)や期待される効果が不十分であったことにより、症状が悪化した場合には補償が受けられません。

健康被害の補償について詳しくお知りになりたい方は、研究担当医師までご連絡ください。

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、本書類を改訂し、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・保管について

本試験ではカルテ等に記載された診療情報を収集するために、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、本試験終了日から少なくとも5年間以上保管されます。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、保管期間は定めず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。

【試料の保管場所】

名古屋大学血液・腫瘍内科

【試料の保管・管理責任者】

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 石川裕一

【保管方法】

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学では、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。

DNA、RNAは遺伝子解析番号を用いて匿名化されて検査会社を通して名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学に送付され、保存しています

試料の受け入れ、保管・管理、他機関への移送、廃棄など検体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。

14. 試料・情報の二次利用について

試料・情報保存と二次利用の同意が得られている場合は、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の理事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、担当医師または各施設の研究責任医師にお申し出ください。また、同意なされた後に、いつでも同意を取り消すことができます。

【二次利用と付随研究の実施について】

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二次利用研究には、将来、AMLの病気や病気の状態に非常に重要な影響を及ぼす遺伝子や、遺伝子の発現をコントロールするシステムの異常(エピゲノムの異常と呼ばれます)が見出される可能性を考慮した遺伝子異常やエピゲノム異常を解析する研究が含まれます。

この場合も、JALSG検体保存・付随研究委員会および理事会での審査・承認を経た上で、研究実施医療機関の倫理審査委員会の審査・承認と試料提出機関での病院長への報告を行った上で実施されます。また、JALSGホームページ(<https://www.jalsg.jp/>)上で、「JALSG-RR-FLT3-AML220付随研究が実施されていること」、「付随研究概要」、「付随研究への参加施設」、「付随研究への検体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。

生まれつき持っている遺伝子変異が判明したり、偶発的に遺伝的特徴等が発見される場合に結果開示希望の有無を確認することがあります。開示を希望する場合は遺伝カウンセリング外来受診をお勧めします。再検査や遺伝カウンセリング体制は整えられていますので担当医師または研究責任医師にご相談下さい。研究対象者本人の同意を前提として代理人(血縁者、配偶者など)へも結果

開示も可能です。想定される生殖細胞系遺伝子変異に有効な対処方法があり、開示が有益と判断される場合は、所定の手続きの上、結果開示の意向を再度確認する場合があります。

以上を踏まえて、試料保存への協力に関する同意は、あなたの自由意思で決めてください。また、この試料保存への協力で同意されなくても、本試験にご参加いただくことは可能ですし、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。一度同意した後も、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、その場合も今まで通りの診療が行われます。

15. プライバシーの保護

あなたから得られた試料や情報は、あなた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。試験用の番号と各病院の患者IDとの対応表は、各施設の研究責任医師が、当該医療機関で定められた方法で責任を持って保管します。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、あなた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。また、研究に必要な院外に提供される情報には生年月日が含まれますが、これを除き個人を特定できる情報はありません。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、試験の関係者がカルテや検査結果を見たりすること、他院や他科にかか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。

16. 本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、担当医師また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。また、jRCTに参加施設情報も掲載されています。

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とアステラス製薬株式会社に帰属します。

18. 本試験の資金源および利益相反について

本試験は、JALSGに参加している血液の専門医が実施しています。

本試験の責任者は、山内高弘(福井大学医学部附属病院)です。

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、資産価値のある医療機器等の物品類関係を含みます。

本試験を実行するJALSGの運営はAMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)などの公的研究資金とJALSG施設会員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(<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受け入れたものです。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。本試験の実施に必要な費用は、アステラス製薬株式会社より支払われます。その他、本試験で用いている医薬品の製造販売企業など、本試験と関係のある製薬企業等については、「16. 本試験に関する情報公開について」に記載しているjRCTサイトの本試験の実施計画にて公開しています。また、本試験に従事する研究責任医師及び研究分担医師等の一部には、本試験に関連する企業との利益相反関係にある者がいる場合もありますが、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及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。また、jRCTサイトに公開している会社が本試験の結果に介入することはありません。

19. あなた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師または研究責任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。
- ・退院後も担当医師または研究責任医師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、担当医師または研究責任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あなたの情報を頂き、本試験治療の有効性、安全性の情報として評価に利用させていただきます。

ただ可能性がありますので、担当医師または研究責任医師に必ずご連絡を頂き、ご協力ください
ますようお願いいたします。連絡先は「20 お問い合わせ先について」に記載されています。

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研究責任医師、あるいは本試験の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及び担当医師の連絡先】

病院名: _____

〒____-____ 住所: _____

TEL: ____-____-____ (病院代表)

研究責任医師: _____ 科 職名 _____

氏名: _____

担当医師: _____ 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: 福井大学医学部附属病院

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

TEL: 0776-61-3111 内線2290

FAX: 0776-61-8109

E-mail: tyamauch@u-fukui.ac.jp

研究代表医師: 血液・腫瘍内科 職名 教授

氏名: 山内高弘

【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: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 臨床研究企画管理部 研究管理室 TEL 052-951-1111, Email 311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

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。