

t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病
に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマ
イシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験

臨床研究についての説明文書

JALSG CBF-AML220 study

Version 1.1 2020年9月11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、成人白血病や小児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)」、「特定非営利活動法人 日本小児がん研究グループ(JCCG)」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「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験 JALSG-CBF-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、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。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、血液のもの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呼びます。

あなたのAMLは染色体異常である8番と21番染色体転座(t(8;21))または16番染色体逆位(inv(16))を認め、寛解後療法としてシタラビン大量療法に感受性、すなわち治療効果が高いことが知られています。その結果、ヨーロッパ白血病ネット2017年版(European Leukemia Net)では、8;21転座または16番逆位を有するAMLは予後良好群に分類され、初回寛解後に引き続いて地固め療法として、シタラビン大量療法3サイクルを行うことが標準治療とされています。

JALSGでは、8;21転座または16番逆位を有するAML患者さんを対象に、初回寛解後療法としてシタラビン大量療法3サイクル行う臨床試験(JALSG CBF-AML209試験)を実施し、2年無再発生存率が、8;21転座型で62.3%、16番逆位型で59.6%という結果を報告致しました。詳しい解析を行いましたところ、2つの因子が生存およびAML再発に関わる重要な因子であることを明らかにしました。1つは、8;21転座型で血液細胞の増殖分化に関与する*KIT*遺伝子に異常がある患者さんでは、正常群と比較して生存率が悪いことを見出しました。JALSG CBF-AML209試験では、8;21転座型のうち約32%の患者さんに*KIT*遺伝子の変異を認めています。2つ目は、16番逆位型で地固め療法3サイクル後に骨髄中の測定可能残存病変・微小残存病変(MRD, measurable/minimal residual disease)が陽性であった群では、陰性群と比較して再発率が高いことを見出しました。MRDとは治療後の完全寛解の状態であっても、体の中に残っていると考えられる微量な白血病細胞のことを指します。最近の分子生物学の進歩で、10-100万個の正常細胞中にある1個の白血病細胞を検出するPCRという極めて鋭敏な検査方法が開発されました。骨髄穿刺を行い顕微鏡検査では白血病が見つからない血液学的な寛解状態と判定されても、染色体8;21転座または16番逆位によって形成される白血病融合遺伝子*RUNX1-RUNX1T1*または*CBFB-MYH11*をPCR法で増幅させることにより、顕微鏡では見つけられなかった微量の白血病細胞が骨髄に残存しているかどうか、より高感度に検出することが可能です。治療経過中にMRDが一定の値よりも多く残存している患者さんは再発しやすいことが報告されています。そこで本試験では、MRDの結果を指標として、個々の患者さんの白血病の状態に応じた治療を選択することができると考えています。さらに重要なことは、JALSG CBF-AML209試験では、8;21転座型で*KIT*遺伝子変異がある患者さんでは、高率に地固め療法3サイクル後にMRDが検出され、その後の再発率が高いことが明らかになりました。*KIT*遺伝子変異陽性例、MRD陽性例は治療後の再発率が高いことは、諸外国の複数の臨床試験でも同様の結果が示されています。

最近の欧米の臨床試験の結果では、8;21転座または16番逆位AML患者さんに対して、CD33抗体カリケアマイシン複合体であるゲムツズマブ・オゾガマイシンを化学療法に併用した方が、化学療法だけで治療された群よりも、生存率が向上することが報告され、欧米では8;21転座または16番逆位AML患者さんに対して、ゲムツズマブ・オゾガマイシン併用化学療法を行うことが治療オプションの一つとして認識されています。併用するゲムツズマブ・オゾガマイシンの投与量を、単剤投与での1回投与量9mg/m²から、3mg/m²に減量してシタラビン大量に併用することで、副作用の増加なしに高い抗白血病効果をもたらすことが報告されています。本試験では、初回寛解導入療法開始時の白血病融合キメラ遺伝子スクリーニング検査で*RUNX1-RUNX1T1*または*CBFB-MYH11*が定量的に検出された患者さんを試験登録します。寛解導入療法後に骨髄検査で血液学的寛解を確認したのちに、MRDが効果的に減った患者さん（寛解導入療法前と比較して1/1,000 (3-log)未満）には標準的シタラビン大量地固め療法を、MRDが多く残った患者さん（寛解導入療法前と比較して1/1,000 (3-log)以上）には少量ゲムツズマブ・オゾガマイシンをシタラビン大量療法に併用する治療です。地固め療法は3サイクル行われますが、1・2サイクル後にもMRDを検査して、いったんMRDが効果的に減ってシタラビン大量地固め療法が選択されていても、その後に増加に転じた場合には少量ゲムツズマブ・オゾガマイシン併用シタラビン大量療法を行います。

本試験では、寛解導入後と地固め療法1・2サイクル後に測定したMRDをガイドにして、MRDが残存する効果不十分例には、標準的治療シタラビン大量療法に少量ゲムツズマブ・オゾガマイシンを追加することで、患者さん個人の治療反応に応じて、生存率の向上を目指した個別化治療を計画しました。

3. 試験の目的・意義

JALSGが既に行った CBF-AML209試験のシタラビン大量療法に、海外の研究および日常臨床で既に安全性と有効性が確認されているゲムツズマブ・オゾガマイシンを追加することで、一定量以上のMRDが残存する患者さん、寛解導入療法後に初発時から較べて1/1,000以下に減っていない患者さん、地固め療法施行中にMRDが10倍以上増加する患者さんやMRD定量感度以下から定量可能に転じた患者さんではさらなる抗白血病効果を期待し、本試験を行います。

さらに、寛解導入療法後、各地固め療法3サイクル後、観察期間2年間の間、3ヶ月ごとに、MRDを測定し、どの時点でのMRDがその後のAMLの寛解維持に重要かを検討します。また、初診時に*KIT*遺伝子などAML発症に関与する遺伝子変異を調べて、どのような遺伝子変異があれば、治療に対する反応性や、MRDが残存しやすいか、再発と関係するのかを調べて、併存する遺伝子変異やMRDによって、個人でより効果の高い治療法の開発を目指します。また、本試験では、白血病融合遺伝子のみならず、8;21転座または16番逆位AML患者さんで高頻度に報告されている*KIT*, *FLT3*, *NRAS*, *KRAS*の遺伝子の変化を目安としたMRD測定も行い、それと

白血病の治りやすさとの関係、白血病融合遺伝子によるMRDとの関係も調べ、どちらのMRDが治療効果をより適切に評価できるか調べます。

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) 同意取得時16歳以上65歳未満の初発AMLの患者さん
- (2) 初診時の白血病融合キメラ遺伝子スクリーニング検査で*RUNX1-RUNX1T1*または*CBFB-MYH11*が定量的に検出されたAMLの患者さん
- (3) アントラサイクリンおよびシタラビン併用等による標準的な成人AML寛解導入療法(JALSG AML201プロトコルを目安)、または標準的な小児AML寛解導入療法(JCCG AML-12プロトコルに基づき、エトポシドや髄注(メトトレキサート、シタラビン、ステロイド剤)の併用は可)を実施予定あるいは実施中の患者さん
- (4) 寛解後療法未実施の患者さん
- (5) フローサイトメトリー検査により初発時白血病細胞がCD33陽性である患者さん
- (6) 全身状態が比較的良好：米国腫瘍学の団体の1つであるECOGのパフォーマンス・ステータス基準(全身症状の指標0から4までの5段階)で0, 1, 2の患者さん
- (7) 十分な肝・腎・肺・心機能を有する患者さん
 - 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room airにおけるPaO₂ 60Torr以上またはSpO₂ 90%以上
 - ④心臓の機能障害や重要な心疾患を有しないししない患者さん
- (8) 白血病に対する化学療法の実施について、文書による本人の同意が得られている患者さん
- (9) 20歳未満の患者さんにおいては代諾者の方より同意が得られている場合

●本試験にご参加いただけない主な基準

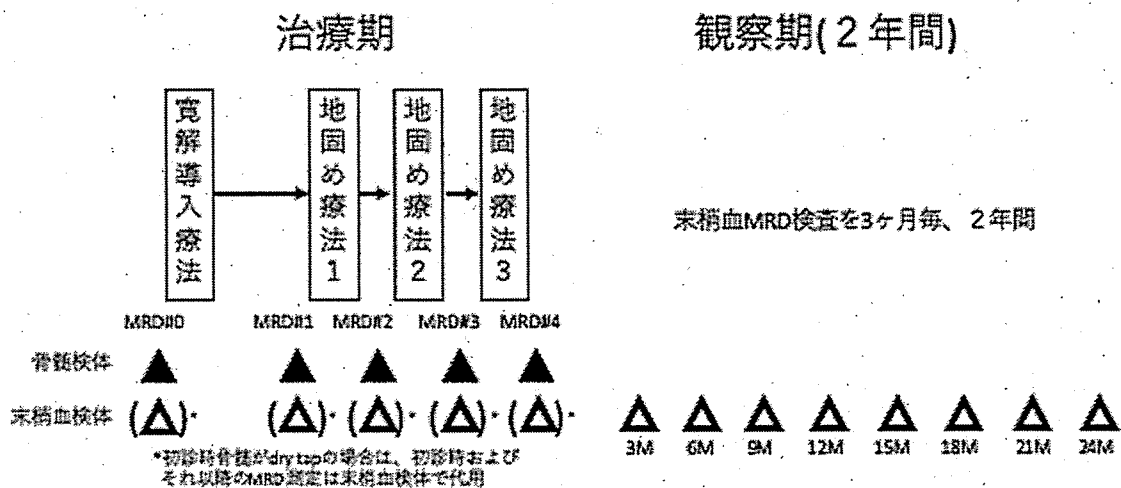
- (1) 二次性白血病の患者さん
- (2) 以前に造血異常の既往歴を持つ患者さん
- (3) 寛解時のMRDが既に測定されている患者さん
- (3) 寛解導入療法でゲムツズマブ・オゾガマイシン(マイロターグ, G0)の投与を受けた患者さん
- (4) 活動性の重複癌を有する患者さん

- (5) 1年以内に心筋梗塞の既往がある患者さん
- (6) コントロール不良の糖尿病を有する患者さん
- (7) コントロール不良の感染症を有する患者さん
- (8) 肝硬変症の患者さん
- (9) 腎不全の既往のある患者さん
- (10) 治療を必要とする深部血栓症を有する患者さん
- (11) コントロール不良の精神疾患を有する患者さん
- (12) 妊娠中および妊娠している可能性のある女性患者さん
- (13) HBs抗原あるいはHIV抗体陽性の患者さん
- (14) その他主治医が不適当と判断した患者さん

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、地固め療法1サイクルにおいて、薬剤投与が5日または6日間、その後の造血抑制から造血が回復するまで約30日を要します。サイクル開始から次サイクル開始まで約50日程度を要し、3サイクル施行完遂するまで約5ヶ月間程度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、治療全てに必要とする治療期間は患者さん毎に異なります。地固め療法3サイクルが終了しても観察期間2年は3ヶ月おきに末梢血液検査で微小残存病変を検査しながら経過を追跡いたします。全体の研究参加期間は、治療期の約5ヶ月間と観察期の2年間、合わせて約2年半です。



【参加人数】

本試験は日本国内のJALSGおよびJCCG参加施設約130施設で行われます。
全体で200名の患者さんに参加いただく予定です。

【スケジュール】

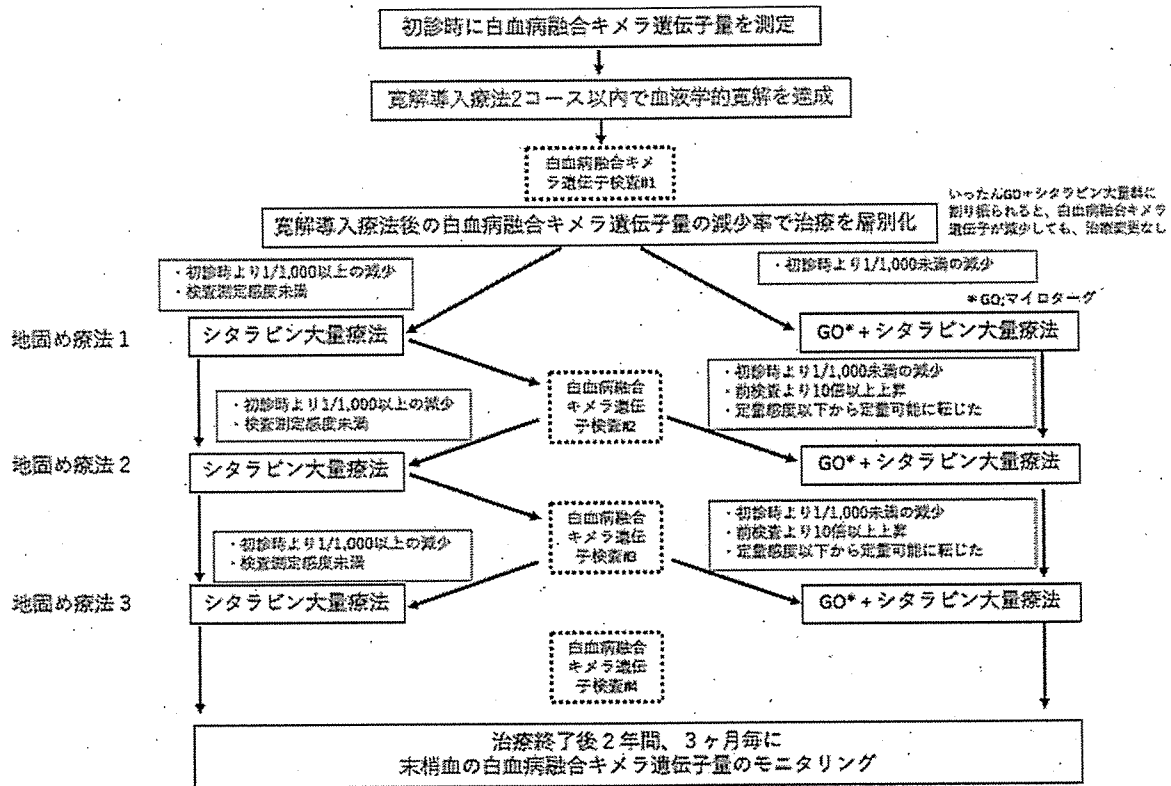
[検査、経過観察]

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。なお、寛解導入療法2コース以内に血液学的完全寛解が達成できなかった場合は試験中止になります。

本試験期間中はあなたの病気や健康状態を確認するために、全期間を通して検査・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、本試験では白血病融合キメラ遺伝子および遺伝子の変化を目安としたMRD測定のために、寛解導入療法後、および3サイクル地固め療法後に余分に約2 mLの骨髄液を、治療終了後は3ヶ月おきに2年の観察期間は約7 mLの末梢血液を採取させていただきます。また、観察期間中にもし再発した場合にも骨髄液1 mL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。ただし、十分な採取量が得られなかった場合には、ご同意が得られればもう一度採取をさせていただきます。その場合には、採取箇所への刺激、出血、傷や痛みなどを伴うことがあります。骨髄液が不足する場合には末梢から採血させていただきます。その場合の採血量は、白血病細胞数により異なりますが、約14～28 mLです。

遺伝子の変化を標的としたMRD測定では、8;21転座または16番逆位AML患者さんで高頻度に報告されている*KIT*, *FLT3*, *NRAS*, *KRAS*遺伝子を対象として、提供頂いた骨髄液もしくは末梢血からDNAを抽出し、droplet digital PCR法という方法により遺伝子の変化がある細胞の割合を調べます。調べる遺伝子変異の部位については、高頻度に変異が起こることが既に報告されている部位のみを対象として解析を行いますが、本解析の結果はお知らせしません。また、本試験では、解析対象とする遺伝子の対象部位以外の遺伝子の配列を調べることは行いません。これらの結果より、得られた遺伝子の変化がある細胞の割合によるMRDと白血病融合遺伝子によるMRDの関係、治療効果、病気の治りやすさとの関係を調べます。



[検査スケジュール]

評価日	スクリーニング		治療期間			観察期間
	初発時寛解導入療法前	寛解導入療法後	地固め療法1サイクル	地固め療法2サイクル	地固め療法3サイクル	2年間
同意取得		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
バイタルサイン		X	X	X	X	X
生理学的検査		X	X	X	X	X
画像検査		X	X	X	X	X
骨髄検査	X	X	X	X	X	(X) 再発時
染色体	X	X				
キメラ遺伝子検査	X MRD#0	X MRD#1	X MRD#2 (治療後)	X MRD#3 (治療後)	X MRD#4 (治療後)	X 末梢血にて 3ヶ月毎に施

RUNX1-RUNX1T1 またはCBFB-MYH 11定量*						行(MRD3M,6 M,9M,12M,15 M,18M,21M,2 4M)
遺伝子変異検査提出	X					
遺伝子変異に基づくMRD解析	X	X	X	X	X	(X) 再発時
本試験症例登録		X				
試験治療			←-----	-----	-----→	
有害事象確認			←-----	-----	-----→	
併用薬確認			←-----	-----	-----→	
最終観察						X

・スクリーニング(初発時寛解導入療法前)の検査は本試験参加前、白血病診断時の検査結果を提供頂きます。

・(X)の検査は再発した時に実施します。

・地固め療法終了後の観察期間は3ヶ月毎(±2週間は許容)の合計8回、2年間、末梢血試料を用いたMRDモニタリングを行います。

[治療法]AML寛解後療法として抗がん剤シタラビン大量療法を基本に行います。寛解導入療法後、地固め療法1・2サイクル後に、以下の基準でMRDが残存している患者さんには、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO) 3 mg/m²をシタラビン大量療法の開始前日に一回投与致します。

ゲムツズマブ・オゾガマイシンを投与する基準

(1) 寛解導入療法後のMRDが、初診時白血病融合キメラ遺伝子量より1/1,000(3-log)以上減少した症例はシタラビン大量療法を、1/1,000(3-log)未満減少に留まった症例はGO併用シタラビン大量療法を行います。

(2) 1・2サイクル地固め療法後に、MRD 1/1,000(3-log)減少達成が消失した場合、前回よりもMRD 1-log上昇、定量感度以下から定量可能に転じた場合は、GO併用シタラビン大量療法に移行します。シタラビン大量療法は、シタラビンは1回3時間の点滴投与を12時間ごとに1日2回、5日間施行します。GOを投与する場合はシタラビン大量療法に1日先行して点滴投与します(day0)。治療後に血球減少が生じ、正常造血が回復するまでに約30日間を要します。この期間を入院治療で行います。正常造血の回復を確認後に次治療に移行します。

A) シタラビン大量療法群 *60歳以上では、シタラビン一回投与量を1.5 g/m²に減量する

Day		0	1	2	3	4	5
シタラビン 1日2 回	2 g/m ²		↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓

B) G0併用シタラビン大量療法群 *60歳以上では、シタラビン一回投与量を1.5 g/m²に減量する

Day		0	1	2	3	4	5
G0	3 mg/m ² (~ 4.5 mg)	↓					
シタラビン 1日2 回	2 g/m ²		↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓

(3) シタラビンの減量または中止基準について

・グレード3以上の中枢神経系の有害事象があった場合は、次治療としてシタラビン大量療法は使用せず、本試験は中止とします。

・直前のシタラビン大量療法で以下の有害事象があった場合は、シタラビンの投与回数を次の用量に従い減量します。一旦減量した場合は、減量後の治療で有害事象がなくても、次々の治療では投与量は元に戻しません。

i) 2日間（4回）減量

発熱性好中球減少症以外の非血液毒性でグレード4の有害事象のあった症例

ii) 1日間（2回）減量

a) 発熱性好中球減少症以外の非血液毒性でグレード3の有害事象のあった症例（ただし、グレード3の食欲不振、悪心、嘔吐は含めません）

b) 発熱性好中球減少症でグレード4の有害事象（生命を脅かす敗血症）のあった症例

c) 治療開始後35日までに好中球1,000/μL以上かつ血小板10万/μL以上まで回復しなかった症例

d) 投与開始直前に好中球数2,000/μL未満、あるいは血小板数10~15万/μLの症例

(4) マイロターゲットの中止基準について

肝類洞閉塞症候群(SOS)/肝臓中心静脈閉塞症(VOD)の出現を認めた場合には、直ちに投与を中断して、適切な処置を行います。ビリルビン値・トランスアミナーゼ値が正常に回復した場合は、次サイクルでマイロターゲット投与を行います。正常値に回復しない場合は、マイロターゲット投与のみを

中止します。グレード以上のSOS/VODが出現した場合には、それ以降のマイロターゲット投与は行わず、試験治療を中止します。

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に対するこれまで行われてきた抗がん剤治療に比べて、MRDの結果に基づいて、やや高い治療効果が得られる可能性を期待しています。また、白血病細胞・試料の保存では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きれません。また、白血病細胞の保存を行うために骨髄液および血液を採取する量が少し多くなりますが、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

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(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)よりご確認ください。

(1) 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、性腺障害（無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産）が報告されています。

(2) ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)

ゲムツズマブ・オゾガマイシン注射の単独投与の場合(評価症例753例)の副作用は、発熱性好中球減少症251例(33.3%)、血小板減少232例(30.8%)、発熱203例(27.0%)、好中球減少170例(22.6%)、白血球減少147例(19.5%)、敗血症118例(15.7%)等でした。重大な副作用として、インフュージョン・リアクション、過敏症、肝中心静脈閉塞症候群、肝障害、血液障害(骨髄抑制)、感染症、出血、播種性血管内凝固症候群、腎障害、腫瘍崩壊症候群、肺障害・間質性肺炎、性腺障害(無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産)など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およびJCCGが実施する特定臨床研究です。JALSGおよびJCCGに所属する専門医師が集まって作成しており、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だ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、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後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。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。

この病気を治すためには抗がん剤による治療が最善と考えられます。しかし、体の状態やいろいろな条件によって、ここで話した治療法以外の他の化学療法を行うことも考えられます。その場合も使用する薬剤が異なるものの同じような効果と副作用があります。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。

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(同意撤回といいますが)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。

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、2年間は観察期間として観察させていただきますのでご協力下さい。

- 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 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
- ⑤ あなたの白血病の状態が悪化した場合
- ⑥ 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。探索的研究にかかる費用は特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構から補助されますので、あなたが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

あなたが本試験に参加したことが原因で、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。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。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、本試験の研究組織自体はこれを補償することはできません。また、本試験では、お見舞い金や各種手当などで、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。

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10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10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)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」で定められている研究期間終了後5年間の保管期間を超え、10年間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、情報と試料の保存期間は研究終了後10年間を予定していますが、倫理委員会での許可を得て延長される場合があります。

試料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事があります。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。

【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

【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】

検体保存センターでは、個人情報への漏洩、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は遺伝子解析番号を用いて匿名化されて検査会社(株式会社エスアールエル)を通して検体保存センターに送付され、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。

【試料・情報の二次利用について】

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運営委員会での審査・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 CBF-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。

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。再検査やカウンセリング体制は整えられていますので担当医にご相談下さい。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列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。

14. 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。

15. 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、研究代表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。

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。

17. 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およびJCCGに参加している血液または小児血液・がんの専門医が実施しています。

本試験の研究代表医師は、宮本敏浩(九州大学病院)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、物理的関係を含みます。

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。

本試験の研究費は、以下の研究班から提供されます。

AMED研究費(革新的がん医療実用化研究事業)「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性を評価する研究」(班長:宮崎泰司)

本試験は、上記の公的研究資金及び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。

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、「15. 本試験に関する情報公開について」に記載しているIRCT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、IRCT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。

18. 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。
- ・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。また、妊娠する可能性のある女性患者さん、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者さんは、治療中および治療後一定期間は避妊が必要となります。
- ・退院後も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、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。連絡先は「19 お問い合わせ先について」に記載されています。

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：_____

〒_____ 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：九州大学病院

〒812-8582

福岡市東区馬出3-1-1

TEL：092-642-5230

FAX：092-642-5247

E-mail: toshmiya@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

研究代表医師：血液・腫瘍・心血管内科 職名 准教授

氏名：宮本敏浩

【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。

『t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験 JALSG CBF-AML220 study』

臨床試験参加に関する同意書

施設名 _____
 病院長 _____ 殿

私は、JALSG CBF-AML220 「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験」について以下の事項について十分な説明を受け、質問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. 予測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. 本試験への参加はあなたの自由意思を尊重します
- 9. 本試験や試験治療の中止について
- 10. 本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
- 15. 本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. 本試験の資金源および利益相反について
- 18. あなたに守っていただきたいこと
- 19. お問い合わせ先について

上記の項目に関する説明を十分理解した上で「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験」に参加します。

《白血病細胞および正常細胞のDNAの試料保存と二次利用の同意》

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

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DNA)がJALSG検体保存センターに保管され、試料保存と二次利用されることに同意しますか？

はい いいえ

(はいの場合)

遺伝子異常やエピゲノム異常を解析する研究が所定の手続き後に行われた場合に、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ことがあります。そのような場合に解析結果の開示を希望しますか？

はい いいえ

(はいの場合)

遺伝子変異解析の結果をあなたの代わりにお伝えして良いご家族又は代理人がいらしたらご記載ください。

同意年月日：西暦20 年 月 日

患者署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

連絡先(住所)： _____

連絡先(電話番号)： _____

説明年月日：西暦20 年 月 日

説明者署名： _____

所属・職名： _____

同意確認日：西暦20 年 月 日

担当医師署名： _____

『t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験 JALSG CBF-AML220 study』

臨床試験参加に関する同意撤回書

医療施設名： _____ 病院

病院長名： _____ 殿

私は「JALSG CBF-AML220 study」に関して、その同意を撤回します。

以下のいずれかにチェックを入れてください。

試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したDNA)の保存と試料・情報の二次利用に関しては引き続き協力いたします。

試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したDNA)の保存と試料・情報の二次利用に関する同意も撤回いたします。試料の廃棄を希望致します。

患者署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

同意撤回日：西暦 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

私は、上記の患者さんが「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験 JALSG CBF-AML220 study」に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

担当医師署名： _____

確認日：西暦 20 ____ 年 ____ 月 ____ 日

『t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験 JALSG CBF-AML220 study』

試料保存同意撤回書

_____ 殿

私は 研究課題「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験JALSG CBF-AML220 study」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）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「t(8;21)およびinv(16)陽性AYA・若年成人急性骨髄性白血病に対する微小残存病変を指標とするゲムツズマブ・オゾガマイシン治療介入の有効性と安全性に関する臨床第II相試験JALSG CBF-AML220 study」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

担当医師署名：_____

