**臨床研究のご説明**

**慢性骨髄性白血病患者のチロシンキナーゼ阻害薬中止後における**

**無治療寛解の維持機構解明を目指した変異BCR-ABLと宿主免疫応答の解析**

これから、この研究の内容についてわたくし（担当医）が説明しますので、参加していただけるかどうか、あなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。

1. **臨床研究における「観察研究」と「付随研究」について**

　あなたが参加される予定の「慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬中止後の無治療寛解維持を検討する日本国内多施設共同観察研究（J-SKI研究）」は、臨床研究の中でも「観察研究」に分類されます。観察研究は新たな診断法や治療法を試みる試験（臨床試験や治験）とは異なり、通常診療における採血検査の結果や診療記録などのデータを集め、それらを詳しく調べる事で今後の医療の改善につながる新たな医学知識を発見する研究です。観察研究では新たに研究目的に採血することはありません。

　これから説明する研究はJ-SKI研究に参加いただいた患者さんにのみにお願いする「付随研究」です。この「付随研究」では、病気の原因やどのような患者さんが無治療で経過観察できるのかを確認する目的で、J-SKI研究中のいくつかのポイントで追加採血をお願い　することになります。

1. **病気について**

　あなたの病気は、慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）という血液がんの一種です。CMLは、赤血球・白血球・血小板をつくる細胞（造血幹細胞）が、がんになる病気です。がんになった血液細胞はCML細胞と呼ばれ、骨髄や末梢血に存在します。CMLでは、白血病細胞の中にフィラデルフィア染色体という異常な染色体がみられます。この染色体の中に存在するBCR-ABL遺伝子によってつくられるBCR-ABL蛋白が、この病気の発症の原因となっています。この病気は無治療で放っておくと数年（多くの場合4-6年）の慢性期の後に、移行期、急性転化期へと進行します。慢性期のうちは、全身倦怠感や脾臓のはれによる腹部違和感程度の軽い自覚症状しかありませんが、移行期、急性転化期へと進行すると急性白血病のように急激に病気が悪化し、命が脅かされる病気です。そのため、以前はなかなか長期生存が期待しづらい病気でしたが、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）と呼ばれる薬剤の登場で状況が一気に変わりました。この薬剤はCMLの原因であるBCR-ABL蛋白の働きを直接阻害する作用を持っています。最初のTKIであるグリベックは多くの臨床試験によって劇的な有効性が示されました。日本でも2001年の販売以降、慢性期CMLの治療薬として広く用いられています。現在はグリベックに加え、タシグナ、スプリセル、ボシュリフ、アイクルシグといった他のTKIも登場し、グリベックに耐性を持つようなCMLに対しても治療効果が期待できるようになりました。さらに最近では、これらのTKIを中止できる可能性が世界中で検討されてきています。日本でも2013年に実施された『グリベック中止試験（JALSG-STIM213試験）』において、約65%の患者さんでグリベック中止後も再発なく経過できていることが示されました。

1. **研究の目的、背景、意義**

J-SKI研究では、TKIを中止した際に、どれくらいの~~患者~~方が薬の中止を維持できるのか、患者さんの治療背景ごとに薬の中止維持に差はみられるかを確認する目的で行われます。

この付随研究はJ-SKI研究にご参加いただいた患者さんを対象にし、どのような患者さんが再発せずに無治療で経過観察できるのかを明らかにする目的で計画されました。上記の『グリベック中止試験（JALSG-STIM213試験）』では、CMLと診断された後グリベック治療を3年以上継続されたこと、グリベックによって一定基準以上の深い寛解が得られ、その状態を2年以上維持できていること、などの条件を満たしている患者さんを対象に実施されましたが、それでも約3人に一人は再発してしまうことが分かりました。再発に至る機序が分かると、予め中止できそうな人とそうでない人を分けることが可能になり、より安全にお薬を中止できると考えられます。

また、一部の患者さんでは病気の遺伝子が検出されながら、お薬を中止したままで明らかな再発を示さないことが知られています。この理由として、白血病細胞側の原因と、患者の免疫による可能性の２つが考えられています。白血病細胞については、そこに含まれる病気の遺伝子にある種の変異（点突然変異やスプライシング変異という）が発生すると、お薬に耐性になりながら、白血病細胞の増殖も低下することが知られており、そのことで「白血病細胞は残存するが再発はしない」という状況が起こると考えられます。免疫については、再発した方に比べ再発しない方の免疫細胞に違いがある可能性が言われてきました。わずかに再発しかかった白血病細胞が患者自身の免疫応答によって排除されるという可能性が考えられます。そこで本研究では、これらの再発に関係すると考えられる病気の遺伝子の変異と患者側の免疫細胞を併せて解析することにしました。この解析結果から、今後より安全にお薬を中止できる基準などが見いだせることが期待されます。また、患者さん個人の結果についてはわたくし（担当医）にも報告されますので、その結果を基に、あなたの今後の治療方針の参考にすることもできます。

1. **研究の方法**

　J-SKI研究に登録された方のうち、新規にTKIを中止する患者さん、また既にTKIを中止され現在も一定条件の中で中止を維持されている、あるいはされていた患者さんを対象に、本付随研究に対して新たに文書による同意が得られた患者さんにご協力をお願いしています。

　通常診療で行われる定期的なIS-PCR採血検査と同時に、1回あたり20ml追加採血させていただきます。この研究の採血のため新たに針を刺すことはありません。採血の追加は毎回ではなく、お薬の中止前、中止後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月と5回程度の予定です。血液検体は病院から研究施設である秋田大学に適切に送られ、血液から細胞を分離し、病気の遺伝子変異の解析と免疫応答の解析を行います。

1. **この研究の予想される利益と不利益について**

　本研究で追加される必要最小限量の採血一回あたり20mlは、あなたの体調に悪い影響を与えるような量ではありません。また、診療で定期的に行われる採血検査と同時に行うものであり、追加で穿刺されることはありません。そのため、本研究による有害事象や副作用を発症する頻度は極めて低いと考えられます。

　一方、研究で得られた結果は将来的にこの研究に参加された患者さんや他の慢性期CML患者さんのために、薬剤中止に関する有益な情報をもたらす可能性があります。また、あなた個人の解析結果は担当医に報告されますので、直接あなたの今後の治療においても有益な情報がもたらされる可能性があります。

1. **研究への参加予定期間と参加予定患者数**

本研究の実施期間は倫理委員会の承認を受けた日から2029年9月30日までとなります。あなたに参加いただく期間は、文書での同意をいただいた後、J-SKI研究に登録されている期間を予定しています。参加予定者数は未定です。

1. **研究への参加とその撤回の自由について**

この付随研究に参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加しない場合でも何ら不利益はありませんし、その場合も担当医師があなたのご希望をうかがいながら最善と思われる治療を行います。参加に同意をしていただきこの研究を始めた後でも、理由によらずこの研究を続けたくないと思ったときは、いつでもやめることができますのであなたの担当医師にお申し出ください。また、この研究をやめることに加えて、それまでに得られたあなたの治療のデータを一切使わないようにすることもできますし、そのときもあなたが何ら不利益を被ることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に撤回できないことがあります。この付随研究に参加していただける場合は、「同意書」にご自身で署名をお願いします。同意書はこの研究を十分にご理解いただいて参加に同意されたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

1. **研究を中止する場合について**

研究責任者の判断により、本付随研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1. **この研究に関する新たな情報が得られた場合の情報提供について**

この研究に関して、参加の継続についてあなたのご意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。あなたのご希望により、この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、お申し出ください。

1. **プライバシーの保護について**

本研究はJ-SKI研究の付随研究です。J-SKI研究に参加した患者さんは最初にJ-SKI研究のデータセンターに性別、生年月日等が施設で決めた識別番号とともに登録されています。登録の後、データセンターが研究で用いる登録番号を付与し、以降の識別は本体研究・附随研究ともにこの登録番号を用いて行われます。そのため、あなたの個人情報は匿名化（名前がわからないようにすること）され、あなたであることが特定できないようにされていますので、第三者に漏れることはありません。

J-SKI研究では、研究期間が終了するまでの臨床データがデータセンターへ定期的に報告されます。また、あなたのカルテなどの診療記録が施設審査・監査委員会などの外部の関係者に閲覧され、正しく臨床データとして記載されているかどうかを調査される可能性があります。いずれの場合も、臨床データは匿名化されており、あなたの個人情報が他に漏れることはありません。J-SKI研究で得られた患者さんの臨床データが、この付随研究でも使用されます。この場合もあなたの情報は匿名化され個人情報は厳重に保護されます。

研究結果が学会や論文として公表されることがありますが、その際にもあなたを特定する個人情報が公表されることはありません。

（当院の情報管理者：吉岡智子 秋田大学医学部 血液腎臓膠原病内科 講師）

1. **費用について**

本研究において、あなたにご負担いただく費用は発生いたしません。

　　診療にかかる費用は患者さんの健康保険で賄われますので、自己負担分はこれまでどおりご負担いただきます。

1. **研究の資金源と利益相反について**

研究施設である秋田大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対しては各施設で利益相反に関する取り決めを定めており、その管理のもとで実施されます。

研究責任者、研究分担者は、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記相談窓口へお問い合わせください。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構の研究費および研究者の研究費によって実施いたします。

1. **検体の保管および廃棄方法、データの二次利用について**

本研究で用いる検体（血液）は、データセンターで付与された登録番号を付記した状態で秋田大学へ適切に輸送されます。血液は細胞など必要な成分に分離処理され、解析開始まで秋田大学で適切に保管されます。解析にはすべての検体が使用され、解析終了後に残余検体は生じません。何らかの理由により解析が実施されなかった場合は医療廃棄物として適切に廃棄いたします。また、この研究において得られたデータは、秋田大学大学院医学系研究科血液腎臓膠原病内科において秘密保持のもと管理します。本研究データの二次利用はありません。

1. **研究結果の公表と特許権等について**

本研究結果については研究終了後、学会や論文などで発表する予定です。この研究の結果として、特許権等が生じる可能性がありますが、その権利は秋田大学に帰属します。またその特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性がありますが、これについてもあなたに権利はありません。

1. **研究者等の氏名及び所属**

研究代表者

・高橋 直人　（秋田大学医学部 血液腎膠原病内科）

研究分担者

・藤岡 優樹　（秋田大学医学部 血液腎膠原病内科）

・湯田 淳一朗（国立がん研究センター東病院 血液・腫瘍科）

・南 陽介　　（国立がん研究センター東病院 血液・腫瘍科）

1. **この研究の倫理審査について**

この研究は、文部科学省と厚生労働省が定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って行われます。また、研究に先立ち、患者さんの人権が保護され、科学性に問題がないかどうかについて、秋田大学大学院医学系研究科の倫理審査委員会の審査をうけ承認されています。

1. **質問の自由と相談窓口**

説明の中でわかりにくい言葉や心配なことがありましたら、どんなことでも遠慮なくお尋ねください。この研究のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている医師または相談窓口にお尋ねください。

　　**研究代表者：高橋直人**

秋田大学大学院医学系研究科血液腎膠原病内科学講座

　　〒010-8543 秋田市本道１－１－１　TEL：018-834-6116　FAX：018-836-2613