

研究に協力して頂ける方への説明文書（試料提供者用）

研究課題名

進行性骨化性線維異形成症の急性増悪に關与する液性因子の探索研究

1. 研究の趣旨

(1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

あなたが現在治療を受けておられる進行性骨化性線維異形成症（以下、FOP と略します）の原因は、I 型骨形成因子 (BMP) 受容体である ACVR1/ALK2 遺伝子の異常であることが判っていますが、どのようにして病気が発生するのかについてはまだ判っていません。特になぜ軽微な外傷により病気が急速に進行する（フレアーアップと呼ばれます）のかについては、全く判っていません。外傷により局所に出血や炎症が起り、何らかのタンパク質が産生され、それが骨化の引き金となるのではないかと想定されていますが、どのようなタンパク質が引き金を引くのかは不明です。

そこで今回、患者さんの協力のもとに、病気が安定している時とフレアーアップの時に血液を採取させて頂き、BMP 受容体に作用する可能性のあるタンパク質の中で、フレアーアップの時に量が増えているタンパク質を探ることを計画しました。フレアーアップに原因となるタンパク質が判れば、その機能を押さえる薬剤を開発することで、病気の進行を防ぐことができると期待されます。この研究は、名古屋大学附属病院生命倫理委員会の承認を受けて実施されます。

この説明文書は、あなたにこの研究への参加と協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意する手続きについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解でき、研究に参加し、協力しても良いと考える場合には「同意書」に署名することによって、同意の表明をお願いいたします。

(2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

本研究への参加の同意は、あなたの自由意思で決定して下さい。一旦同意した場合でも、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、その場合は採取した血清は廃棄されます。ただし、取り消しの意思を表明された時点で、既に研究の内容が論文等で公表されている場合、その研究結果を廃棄することはできません。もし、お断りになっても、その後も責任をもって治療を行いますので、あなたが不利益を被ることは一切ありません。担当者の研究内容に関する説明及びこの説明書の内容より、血液を提供して下さいることに同意して頂ける場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印して下さい。

2. 研究計画の説明

研究題目	進行性骨化性線維異形成症の急性増悪に關与する液性因子の探索研究
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学 京都大学医学部附属病院整形外科学
研究責任者の職名・氏名	大学院医学系研究科整形外科・准教授・鬼頭浩史

研究分担者の職名・氏名	
共同実施機関名・責任者の氏名	京都大学再生医学研究所および京都大学 iPS 細胞研究所・教授・戸口田淳也 京都大学大学院医学研究科整形外科学・教授・松田秀一 京都大学大学院医学研究科整形外科学・講師・岡本健 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授・池谷真 京都大学 iPS 細胞研究所・研究員・日野恭介 大日本住友製薬株式会社・藤田克哉 (ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります。)
対象とする疾患名	進行性骨化性線維異形成症
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	診療項目：対象者の年齢および性別。 研究のために実施する調査・検査項目：血清中のアルカリフォスファターゼ、CRP、フレアーアップに関連している可能性のあるタンパク質。 (但し、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります。)
研究期間	「実施承認日～」平成28年3月31日までを予定していますが、研究の進展により、倫理委員会の承認を受けた上で、延長されることがあります。

(1) 研究目的・予測される結果

フレアーアップの時に量が増えるタンパク質を同定し、骨化が生じるメカニズムを明らかにすることを目的とします。この研究により、FOP におけるフレアーアップ時の病態解明に結びつく可能性があります。直接的に患者さんの利益になることはないと思われ。しかしこの研究の発展により、骨化を抑える薬剤を開発することに結びつく可能性があります。

(2) 研究への参加をお願いする理由

FOP は 200 万人に一人発症するといわれている患者さんの数が極めて少ない疾患です。そのため、できるだけ多くの患者さんに協力していただく必要がありますので、研究の趣旨をご理解いただき、ご協力いただきたいと思います。あなたの同意が得られた場合、この研究にご協力いただくこととなります。ただし、研究への参加は強制ではなく、あなたの自由意思で決めてください。未成年者の場合には、親権者あるいは代諾者の承諾が必要となります。本人の意思決定が困難な場合には、親権者あるいは代諾者の承認を優先しますが、本人の明確な意思が確認される場合は、できるだけ本人の意向を確認し、それを尊重することが前提となります。

(3) 研究方法

この研究は血液採取を名古屋大学附属病院整形外科外来で行い、それを用いた研究が京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) で行われます。フレアーアップに関連して局所で産生され血中に流入した因子を探索するために、「安定相当期」と「フレアーアップ相当期」にそれぞれ血液を採取させていただきます。この研究では「フレアーアップ相当期」を1週間以上局所の腫脹・疼痛が継続している状態と定義して採血を行い、血中のアルカリフォスファターゼ(以下 ALP)値が施設基準の1.5倍以上であった場合、「フレアーアップ期」と判定します。1ヶ月以上「フレアーアップ相当期」に相当しない状態が持続している状態を「安定相当期」と定義して採血を行い、血中の ALP 値が施設基準上限値以下であった場合、「安定期」と判定します。採血した後の ALP 値から、それぞれに相当しないことがわかった場合でも、「参考値」として研究には使用させていただきます。「安定相当期」における採血は1回のみですが、研究期間中に複数回の「フレアーアップ相当期」があった場合、その都度、採血させていただきます。なお、CiRA にて測定できないような因子の解析が必要となった場合には、血清の一部を共同研究をしている製薬企業へ送付して、追加解析を依頼する可能性があります。その場合には、再度名古屋大学附属病院生命倫理委員会の承認を受けてから実施されます。

【安定相当期の採血】

- 1) まず「安定相当期」に研究の説明をさせて頂き、インフォームドコンセントを取得させていただきます。
- 2) 引き続いて「安定相当期」の採血をさせていただきます。採血量は10ml で採血手技は通常の血液検査と同様です。
- 3) 採取された血液は血清と呼ばれる血液の成分が分離されたのち CiRA へ搬送され、ALP 及び炎症マーカーである CRP の値の測定に使用されます。
- 4) 分離した血清を用いて、フレアーアップに関連している可能性のあるタンパク質の量を測定します。

【フレアーアップ相当期の採血】

- 1) 「フレアーアップ相当期」の判定は外来受診時の問診と診察所見より、担当医が判定します。
- 2) 「フレアーアップ相当期」と判定された場合、再度、研究協力のご意思を確認した後、「安定相当期」と同様の行程で採血、血清分離及びタンパク質測定がなされます。

採取した血液には、特定の符号が付けられます。血液を用いて研究を行う者には、この符号のみが教えられます。この符号とあなたを特定できる名前、住所などの個人情報とを連結できる対応表は、この研究に係わらない者が管理し（個人識別情報管理者と呼びます）、それ以外の者は誰から採取した血液であるか、わからないようにしてあります。この作業を連結可能匿名化といいます。連結可能とする理由は、あなたから同意取り消しの意味を受け取った場合、対応表を用いて該当する血液を同定して破棄するためと、もし患者さんに異所性骨化が発生した場合に、検査の結果と照らし合わせて原因となるタンパク質を探すのに役立つためです。

(4) 研究終了後における被験者への対応

研究終了後もこれまでどおり、通常の医療を引き続き受けることができます。

(5) 実施計画などをさらに知りたいとき

研究計画の詳細をお知りになりたい場合は、特許等の保守義務がある部分以外は、開示できます。

3. 被験者にもたらされる利益及び不利益（起こり得る危険・不快な状態）

研究によりあなたが特定の利益を得ることはありません。

本研究により患者さんが受ける可能性のある不利益としては、血液採取に伴う不利益が考えられます。採血手技は通常の血液検査と同様であり、採血量も 10m l であり、全身的な影響を与える量ではありません。採血に関する合併症としては穿刺部位からの出血及び神経損傷が考えられ、その発生に注意して行います。

4. 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

本研究に参加しなかった場合でも、不利益を被ることはなく、従来の医療を受けることができます。

5. 個人情報の保護

検体、データの取り扱いに関しては、第3者に漏れないように慎重に行います。提供していただいた検体は記号化されたまま厳重に保存されますので、診療情報や住所、氏名などが明らかになることはありません。また、この研究のためのみに使用され、他の目的で使用されることはありません。この研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、個人を特定できる内容が公表されることは一切ありません。大日本住友製薬株式会社においても、提供していただいた検体およびデータなどの個人情報は厳格に管理されます。

6. 研究情報の開示

ご希望があれば、他の患者さんの個人情報の保護やこの研究の独創性の確保に支障をきたさない範囲内で、この研究の計画および方法についての資料を入手または閲覧することができます。

7. 研究結果の公表

この研究の成果は学会発表や学術誌、データベース上などで公に発表されることがあります。その際には個人情報の保護に慎重に配慮し、あなた個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。この研究計画に対する同意を途中で取り消された場合、それ以降の研究は行わず公表も行いませんが、それまでにすでに研究結果が論文などで公表されていた場合等、それまでの研究結果について廃棄できない場合があります。

8. 研究から生ずる知的財産権について

あなたの血液を用いた研究の結果により、特許等の知的財産が生み出される可能性があり、知的所有権が生じることが予測されます。それらの権利は研究者と研究機関が管理します。この知的所有権は、提供された検体に含まれているそのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。そのため、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、提供された方が主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりその権利を主張できません。

9. 目的とする検査が終わった試料、情報等がどう扱われるか

提供していただいた検体の残りは、原則として研究終了後は廃棄され、本研究以外の目的に使用されることはありません。

10. 研究用の検査・治療の費用について

この研究は研究費によって行われますが、大日本住友製薬との共同研究であり、研究費の一部は企業からの共同研究費が使用されます。研究費用をあなたが負担する必要はありません。なお、検体の提供に対しての報酬は支払われません。

11. 有害事象・健康被害発生時の対応等

研究期間中に発生した有害事象に対しては、最善の医療措置を実施します。採血に伴う健康被害が発生した場合の補償に関しては、別紙の通りです。

12. 研究資金・利益相反

この研究は、製薬企業との共同研究として行われ、研究費の一部は企業からの共同研究費が使用されます。しかし、フレアアップ時に量が増えるタンパク質はこれまでに同定されていないため、それらをこれから探索する本研究において、共同研究する企業に有利な結果が導かれることはありません。

13. 問い合わせ・苦情の受付先

○問い合わせ先

説明担当医師氏名：鬼頭浩史 (電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260)

診療担当医師氏名：鬼頭浩史 (電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260)

遺伝担当医師氏名：鬼頭浩史 (電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260)

※ 研究内容やそれに伴う疑問や不安に関しては、上記の医師にご相談ください。

○苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：(052-744-1901)

平成 年 月 日

説明医師署名 _____

研究に協力して頂ける方への説明文書（代諾者用）

研究課題名

進行性骨化性線維異形成症の急性増悪に關与する液性因子の探索研究

1. 研究の趣旨

(1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

この説明書は患者さんであるご家族に代わって、この研究への参加を決定して頂く方（代諾者と呼びます）に対するものです。あなたのご家族が現在治療を受けておられる進行性骨化性線維異形成症（以下、FOP と略します）の原因は、I 型骨形成因子(BMP)受容体である ACVR1/ALK2 遺伝子の異常であることが判っていますが、どのようにして病気が発生するのかについてはまだ判っていません。特になぜ軽微な外傷により病気が急速に進行する（フレアアップと呼ばれます）のかについては、全く判っていません。外傷により局所に出血や炎症が起こり、何らかのタンパク質が産生され、それが骨化の引き金となるのではないかと想定されていますが、どのようなタンパク質が引き金を引くのかは不明です。

そこで今回、患者さんの協力のもとに、病気が安定している時とフレアアップの時に血液を採取させて頂き、BMP 受容体に作用する可能性のあるタンパク質の中で、フレアアップの時に量が増えているタンパク質を探すことを計画しました。フレアアップに原因となるタンパク質が判れば、その機能を押さえる薬剤を開発することで、病気の進行を防ぐことができると期待されます。この研究は、名古屋大学附属病院生命倫理委員会の承認を受けて実施されます。

この説明文書は、代諾者にこの研究への参加と協力をお願いするため、研究の内容を含め、代諾者が同意する手続きについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解でき、患者さんが研究に参加し、協力しても良いと考える場合には「同意書」に署名することによって、同意の表明をお願いいたします。

(2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

本研究への参加の同意は、代諾者の自由意思で決定して下さい。一旦同意した場合でも、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、その場合は採取した血清は廃棄されます。ただし、取り消しの意思を表明された時点で、既に研究の内容が論文等で公表されている場合、その研究結果を廃棄することはできません。もし、お断りになっても、その後も責任をもって治療を行いますので、患者さんが不利益を被ることは一切ありません。担当者の研究内容に関する説明及びこの説明書の内容より、血液を提供して下さることに同意して頂ける場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印をして下さい。

2. 研究計画の説明

研究題目	進行性骨化性線維異形成症の急性増悪に關与する液性因子の探索研究
------	---------------------------------

研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学 京都大学医学部附属病院整形外科学
研究責任者の職名・氏名	大学院医学系研究科整形外科・准教授・鬼頭浩史
研究分担者の職名・氏名	
共同実施機関名・責任者の氏名	京都大学再生医学研究所および京都大学 iPS 細胞研究所・教授・戸口田淳也 京都大学大学院医学研究科整形外科学・教授・松田秀一 京都大学大学院医学研究科整形外科学・講師・岡本健 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授・池谷真 京都大学 iPS 細胞研究所・研究員・日野恭介 大日本住友製薬株式会社・藤田克哉 (ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります。)
対象とする疾患名	進行性骨化性線維異形成症
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	診療項目：対象者の年齢および性別。 研究のために実施する調査・検査項目：血清中のアルカリオ f スファターゼ、CRP、フレアーアップに関連している可能性のあるタンパク質。 (但し、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります。)
研究期間	「実施承認日～」平成28年3月31日までを予定していますが、研究の進展により、倫理委員会の承認を受けた上で、延長されることがあります。

(1) 研究目的・予測される結果

フレアーアップの時に量が増えるタンパク質を同定し、骨化が生じるメカニズムを明らかにすることを目的とします。この研究により、FOP におけるフレアーアップ時の病態解明に結びつく可能性があります。直接的に患者さんの利益になることはないと思われ。しかしこの研究の発展により、骨化を抑える薬剤を開発することに結びつく可能性があります。

(2) 研究への参加をお願いする理由

FOP は 200 万人に一人発症するといわれている患者さんの数が極めて少ない疾患です。そのため、できるだけ多くの患者さんに協力していただく必要がありますので、研究の趣旨をご理解いただき、ご協力いただきたいと思います。あなたの同意が得られた場合、この研究にご協力いただくこととなります。ただし、研究への参加は強制ではなく、あなたの自由意思で決めてください。未成年者の場合には、親権者あるいは代諾者の承諾が必要となります。本人の意思決定が困難な場合には、親権者あ

るいは代諾者の承認を優先しますが、本人の明確な意思が確認される場合は、できるだけ本人の意向を確認し、それを尊重することが前提となります。

(3) 研究方法

この研究は血液採取を名古屋大学附属病院整形外科外来で行い、それを用いた研究が京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) で行われます。フレアアップに関連して局所で産生され血中に流入した因子を探索するために、「安定相当期」と「フレアアップ相当期」にそれぞれ血液を採取させていただきます。この研究では「フレアアップ相当期」を1週間以上局所の腫脹・疼痛が継続している状態と定義して採血を行い、血中のアルカリフォスファターゼ(以下 ALP)値が施設基準の1.5倍以上であった場合、「フレアアップ期」と判定します。1ヶ月以上「フレアアップ相当期」に相当しない状態が持続している状態を「安定相当期」と定義して採血を行い、血中の ALP 値が施設基準上限値以下であった場合、「安定期」と判定します。採血した後の ALP 値から、それぞれに相当しないことがわかった場合でも、「参考値」として研究には使用させていただきます。「安定相当期」における採血は1回のみですが、研究期間中に複数回の「フレアアップ相当期」があった場合、その都度、採血させていただきます。なお、CiRA にて測定できないような因子の解析が必要となった場合には、血清の一部を共同研究をしている製薬企業へ送付して、追加解析を依頼する可能性があります。その場合には、再度名古屋大学附属病院生命倫理委員会の承認を受けてから実施されます。

【安定相当期の採血】

- 1) まず「安定相当期」に研究の説明をさせて頂き、インフォームドコンセントを取得させていただきます。
- 2) 引き続いて「安定相当期」の採血をさせていただきます。採血量は10ml で採血手技は通常の血液検査と同様です。
- 3) 採取された血液は血清と呼ばれる血液の成分が分離されたのち CiRA へ搬送され、ALP 及び炎症マーカーである CRP の値の測定に使用されます。
- 4) 分離した血清を用いて、フレアアップに関連している可能性のあるタンパク質の量を測定します。

【フレアアップ相当期の採血】

- 1) 「フレアアップ相当期」の判定は外来受診時の問診と診察所見より、担当医が判定します。
- 2) 「フレアアップ相当期」と判定された場合、再度、研究協力のご意思を確認した後、「安定相当期」と同様の行程で採血、血清分離及びタンパク質測定がなされます。

採取した血液には、特定の符号が付けられます。血液を用いて研究を行う者には、この符号のみが教えられます。この符号とあなたを特定できる名前、住所などの個人情報とを連結できる対応表は、この研究に係わらない者が管理し(個人識別情報管理者と呼びます)、それ以外の者は誰から採取した血液であるか、わからないようにしてあります。この作業を連結可能匿名化といいます。連結可能とする理由は、あなたから同意取り消しの意思を受け取った場合、対応表を用いて該当する血液を同定して破棄するためと、もし患者さんに異所性骨化が発生した場合に、検査の結果と照らし合わせて原因となるタンパク質を探すのに役立つためです。

(4) 研究終了後における被験者への対応

研究終了後もこれまでどおり、従来の医療を引き続き受けることができます。

(5) 実施計画などをさらに知りたいとき

研究計画の詳細をお知りになりたい場合は、特許等の保守義務がある部分以外は、開示できます。

3. 被験者にもたらされる利益及び不利益（起こり得る危険・不快な状態）

研究により患者さんが特定の利益を得ることはありません。

本研究により患者さんが受ける可能性のある不利益としては、血液採取に伴う不利益が考えられます。採血手技は通常の血液検査と同様であり、採血量も 10ml であり、全身的な影響を与える量ではありません。採血に関する合併症としては穿刺部位からの出血及び神経損傷が考えられ、その発生に注意して行います。

4. 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

本研究に参加しなかった場合でも、不利益を被ることはなく、通常の医療を受けることができます。

5. 個人情報の保護

検体、データの取り扱いに関しては、第3者に漏れないように慎重に行います。提供していただいた検体は記号化されたまま厳重に保存されますので、診療情報や住所、氏名などが明らかになることはありません。また、この研究のためのみに使用され、他の目的で使用されることはありません。この研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、個人を特定できる内容が公表されることは一切ありません。

6. 研究情報の開示

ご希望があれば、他の患者さんの個人情報の保護やこの研究の独創性の確保に支障をきたさない範囲内で、この研究の計画および方法についての資料を入手または閲覧することができます。

7. 研究結果の公表

この研究の成果は学会発表や学術誌、データベース上などで公に発表されることがあります。その際には個人情報の保護に慎重に配慮し、患者さん個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。この研究計画に対する同意を途中で取り消された場合、それ以降の研究は行わず公表も行いませんが、それまでにすでに研究結果が論文などで公表されていた場合等、それまでの研究結果について廃棄できない場合があります。

8. 研究から生ずる知的財産権について

患者さんの血液を用いた研究の結果により、特許等の知的財産が生み出される可能性があり、知的所有権が生じることが予測されます。それらの権利は研究者と研究機関が管理します。この知的所有権は、提供された検体に含まれているそのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。そのため、「検体を提供したのだから、その検体に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、提供された方が主張することはできません。ま

た、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりその権利を主張できません。

9. 目的とする検査が終わった試料、情報等がどう扱われるか

提供していただいた検体の残りは、原則として研究終了後は廃棄され、本研究以外の目的に使用されることはありません。

10. 研究用の検査・治療の費用について

この研究は研究費によって行われますが、大日本住友製薬との共同研究であり、研究費の一部は企業からの共同研究費が使用されます。研究費用をあなたが負担する必要はありません。なお、検体の提供に対しての報酬は支払われません。

11. 有害事象・健康被害発生時の対応等

研究期間中に発生した有害事象に対しては、最善の医療措置を実施します。採血に伴う健康被害が発生した場合の補償に関しては、別紙の通りです。

12. 研究資金・利益相反

この研究は、製薬企業との共同研究として行われ、研究費の一部は企業からの共同研究費が使用されます。しかし、フレアアップ時に量が増えるタンパク質はこれまでに同定されていないため、それらをこれから探索する本研究において、共同研究する企業に有利な結果が導かれることはありません。

13. 問い合わせ・苦情の受付先

○問い合わせ先

説明担当医師氏名：鬼頭浩史（電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260）

診療担当医師氏名：鬼頭浩史（電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260）

遺伝担当医師氏名：鬼頭浩史（電話 052-744-2257、ファックス 052-744-2260）

※ 研究内容やそれに伴う疑問や不安に関しては、上記の医師にご相談ください。

○苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：(052-744-1901)

平成 年 月 日

説明医師署名 _____