小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験

B-NHL-14 臨床試験参加にあたって

（代諾者用）

はじめに

この冊子は、高リスク成熟 B 細胞性腫瘍と診断された患者さんに対する「B-NHL-14 臨床試験」の参加についての説明文書です。代諾者の方（以下あなたと表記させていただきます）とあなたのお子さまが、「B-NHL-14 臨床試験」に参加するかどうかを決める際に、担当医師の説明をより理解しやすいようにするためのものです。説明の中には少し難しい部分があるかもしれませんが、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合、更に詳しい説明が必要な場合はご遠慮なくお尋ねください。

1.「B-NHL-14 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること

本試験は、日本小児がん研究グループ（JCCG）という小児がんの専門医師や研究者のグループのうち、血液腫瘍分科会（JPLSG）に所属する専門医師が集まって、過去に日本や海外で行われた高リスク成熟 B 細胞性腫瘍の患者さんに対する臨床試験の結果をもとに作成した治療研究計画です。

本試験は、白血病や悪性リンパ腫などの小児血液腫瘍のより良い治療法や診断法を見つけ、あなたのお子さまやお子さまと同じ病気の子どもたちの健康と福祉および生活の質（よりよく生きること）の向上を目的として行います。JCCG は、公費の支援を受けて活動している全国的規模の研究組織で、日本全国のたくさんの“小児がんを診療する病院”が参加しています。JCCG のホームページは、http://jccg.jp であり、このうち JPLSG に関する詳しい情報はホームページ http://www.jplsg.jp にあります。

2. 本試験参加と同意の撤回について

あなたのお子さまの病気は、現段階で、これから説明する本試験に参加するための条件を満たしています。そのため、あなたとあなたのお子さまに本試験への参加をお願いしたいと考えています。しかし、実際に参加されるかどうかについては、あなたとあなたのお子さま、

ご家族などとよく話し合った上でご自由にお決めいただきたいと思います。本試験に参加されなくても、今後の治療において不利益を受けることは決してありません。その場合には、別の治療を受けていただくことになります。どの様な治療法を選択されるかは、担当の医師とよくご相談ください。また、この臨床試験への参加に同意された後や、すでに治療を開始した後でも、あなたもしくはあなたのお子さまからのご要望に応じて、いつでも同意を撤回することができますので、担当医師までお知らせ下さい。一旦同意された後に同意を撤回されても不利益を受けることはありません。なお、途中で試験の参加をやめられる場合でも、中止までに得られた結果や、中止後の安全性確認の結果を使用させてくださいますようお願いします。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など）は収集せず、この研究目的に用いることはいたしません。試料（研究用に採取した血液等）は、個人名が特定できないようにした上で全て廃棄致します。しかしながら、同意を撤回された時にすでに試験結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないこと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。

3. 本治療が臨床試験であること

これからお話する成熟 B 細胞性腫瘍のような発生数の少ない病気の場合には、全国のそれぞれの病院で別々の治療法を行っていても、その治療法が本当に安全で効果があるのかはいつまでたってもわかりません。そこで、その時点で最も効果が期待できると考えられる治療法を多くの患者さんに行い、その治療法が本当に安全で効果があるのかを調べ、より良い治療法を開発するというのが「臨床試験」です。あなたのお子さまの病気を治すために必要な情報も、以前に同じ病気になられた患者さんにご協力いただいた臨床試験によって明らかになったことです。

4. あなたのお子さまの病気について

これまでの検査結果などから、あなたのお子さまの病気は「高リスク成熟 B 細胞性腫瘍」と診断されています。

(1) 成熟 B 細胞性腫瘍とは

成熟 B 細胞性腫瘍は、健康な身体において免疫機能の一部を担う B 細胞（あるいは B リンパ

球と呼ばれます）に異常を生じ、悪性腫瘍（がん）化した細胞が無秩序な増殖を繰り返し、腫瘤と呼ばれる「こぶ」の形成、リンパ節、肝臓、脾臓など臓器の腫れ、骨髄中の増殖により正常な血球を造ることの障害などにより症状を生じます。

(2) 成熟 B 細胞性腫瘍の分類

成熟 B 細胞性腫瘍は腫瘍の一部、あるいは全部を手術などにより摘出し（生検)、病理組織診断と呼ばれる方法で腫瘍細胞の特徴などを詳細に評価して診断されます。成熟 B 細胞性腫瘍はさらに、バーキットリンパ腫（BL)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL)、その他の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）に分類されます。

(3) 成熟 B 細胞性腫瘍の病期

成熟 B 細胞腫瘍が体内のどこにどれだけ分布しているか評価することを病期診断と呼びます。病期診断は、最適な治療の選択、治療の効果の判定に不可欠です。小児の成熟 B 細胞性腫瘍の病期（ステージとも呼ばれます）は 1～4 に分類することが一般的です。病期 1 は限局した腫瘍、病期 2 は胸と腹の間にある横隔膜の片側の腫瘍、病期 3 は横隔膜の両側の腫瘍、病期 4 は骨髄、あるいは脳などの中枢神経に腫瘍が存在することを意味します（概要であり、詳細は担当医にご確認ください)。骨髄中の腫瘍細胞の割合が 25%以上の場合には、バーキット白血病、あるいは L3 急性リンパ性白血病（B-AL）と呼ばれます。

(4) 成熟 B 細胞性腫瘍の発症数と予後およびリスク

国内における小児の成熟 B 細胞性腫瘍の発症数は年間 50～70 人程度です。複数の抗がん剤の組み合わせによる化学療法と呼ばれる治療により小児成熟 B 細胞性腫瘍の患者さんの約 85 %が再発なく長期に生存しています。同じ小児成熟 B 細胞性腫瘍の中でも、再発の危険性は、病期、血液検査における LDH（乳酸脱水素酵素）値などにより異なります。病期 1、あるいは病期 2 の患者さんにおいては、95 %以上が再発なく長期に生存していますが、病期 3 で LDH 値が高い（基準値の 2 倍より高値)、および病期 4 の患者さんにおいては、再発なく長期に生存する割合は 80 %台前半にとどまっています。本試験では、病期 3 で LDH 値が高い、または病期 4 の患者さんを「高リスク成熟 B 細胞性腫瘍」と定義しています。フランス、ドイツにおける高リスク成熟 B 細胞性腫瘍患者さんの再発なく長期に生存する割合はいずれも 84 %、日本における病期 3、および病期 4 の患者さんの再発なく長期に生存する割合は

それぞれ 82 %、71 %でした。

5. 本試験の目的と方法について

(1) 「B-NHL-14 臨床試験」の目的

本試験の目的は、従来の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する化学療法にリツキシマブ（商品名：リツキサン）と呼ばれる治療薬を併用することにより、安全に、再発なく長期に生存する割合が増加するか評価することです。

(2) リツキシマブとは

リツキシマブは特定の B 細胞性腫瘍に対する抗体製剤と呼ばれる治療薬です。抗体は、健康な身体において免疫機能の一部を担う物質です。細菌などの異物が体内に侵入すると、抗体は異物に結合し、免疫機能による異物の排除に寄与します。がん細胞などを標的として設計された抗体を抗体製剤と呼びます。リツキシマブは特定の B 細胞性腫瘍、および正常 B 細胞の表面のみに存在する CD20 という目印（抗原と呼ばれます）に結合する抗体製剤です。

(3) 成人成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブの併用効果

成人成熟 B 細胞性腫瘍に対し、従来の化学療法にリツキシマブを併用することにより、安全に、再発なく長期に生存する割合が増加することが複数の臨床試験において示されました。リツキシマブ併用化学療法は、現在、成人成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療（科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療）に位置づけられています。

(4) リツキシマブの副作用

リツキシマブの点滴投与に伴う反応（発熱、むくみ、心臓・肺の障害など)、腫瘍細胞の急激な減少による症状（腎臓の障害など)、正常 B 細胞の減少による感染症などを生じることがあります。

(5) 小児成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ

小児成熟 B 細胞性腫瘍に対し、従来の化学療法にリツキシマブを併用することにより、安全に、再発なく長期に生存する割合が増加するか明らかでありません。米国における臨床試験で、フランス、英国、米国において小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療に位置づけられている LMB 化学療法にリツキシマブを併用することにより副作用の増強は明らかでないことが示されました。ドイツにおける臨床試験で、小児成熟 B 細胞性腫瘍に対しリツキシマブ単剤

の効果が示されました。

(6) 小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する Inter-B-NHL ritux 2010 試験

フランス、米国などは、小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療に位置づけられている LMB 化学療法（治療の概要は「6. 「B-NHL-14 臨床試験」の内容について」をご参照ください）にリツキシマブを併用することにより安全に、再発なく長期に生存する割合が増加するか評価することを目的とした臨床試験 Inter-B-NHL ritux 2010 試験を開始しました。Inter-B-NHL ritux 2010 試験は、リツキシマブの併用による治療の効果、および安全性を最も科学的に評価するためのランダム化試験です。また、Inter-B-NHL ritux 2010 試験は国際臨床試験であり、フランスにおいては 2011 年 12 月、米国においては 2012 年 8 月に登録が開始され、12 か国において 640 人の小児成熟 B 細胞性腫瘍患者さんが登録される予定で計画されました。

(7) 「B-NHL-14 臨床試験」と Inter-B-NHL ritux 2010 試験

日本においても、 リツキシマブの併用による治療の効果、および安全性を科学的に評価するために、Inter-B-NHL ritux 2010 試験と同じランダム化試験が計画されました。ところが、日本でのランダム化試験の開始直前に、Inter-B-NHL ritux 2010 試験の一部の解析結果（初回中間解析結果）においてリツキシマブ追加 LMB 化学療法群の治療成績が良好であることから同試験のランダム化が中止されました。これを受けて、日本においてはランダム化試験を行わずにリツキシマブ追加 LMB 化学療法の効果と安全性を評価する方針を決定しました。

本試験の治療は Inter-B-NHL ritux 2010 試験のリツキシマブ追加 LMB 化学療法と同一です。B-NHL-14 臨床試験により国内の患者さんにおけるリツキシマブ追加 LMB 化学療法の効果、および安全性の評価を行うとともに、Inter-B-NHL ritux 2010 試験の結果との比較により、多くの数の患者さんにおける効果、および安全性の評価、あるいは人種、医療環境の違いなどによる違いの評価なども可能になり、将来の小児成熟 B 細胞性腫瘍に対するよりよい治療につながる情報を得ることが期待されます。

(8) 「B-NHL-14 臨床試験」の方法

本試験は、小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療のひとつに位置づけられている LMB 化学療法にリツキシマブを併用したリツキシマブ追加 LMB 化学療法が安全で、再発なく長期に生存する割合の増加に寄与する治療であるか評価することを目的としています。リ

ツキシマブ追加 LMB 化学療法には、LMB 化学療法に 6 回のリツキシマブ投与が追加されます。本試験の治療は、病期、血液検査における LDH 値、骨髄、中枢神経における腫瘍細胞の分布などにより、グループ B、グループ C1、グループ C3 の 3 群に層別化（腫瘍の特徴、治りやすさへの期待などに応じて治療の性質、強度を設定）されます。治療における投薬量・スケジュール、治療の安全性・効果の評価時期と方法などは臨床試験実施計画書により規定されています。本試験に参加・登録された患者さんの情報は、匿名化され、臨床試験が安全に、科学的に、倫理的に行われるための研究組織に伝達され、適切に評価されます。

(9) 「B-NHL-14 臨床試験」の参加予定数と登録予定期間

本試験には、全国の成熟 B 細胞性腫瘍の患者さん 46 人に参加していただく予定です。

試験の登録予定期間は、平成 28 年 4 月から 2.5 年間です。

他に、下記についても本試験に付随して実施し評価することを目的としています。

A. 微小播種病変（minimal disseminated disease, MDD）と微小残存病変（minimal residual disease, MRD）の検索。

B. 本試験治療に要した入院医療費（保険請求点数）の調査。

C. PET-CT 画像 （但し実施可能施設においてのみ)の、寛解判定や予後因子としての意義の評価。

D. QOL（クオリティオブライフ：患者さんの生活の質）をグループごとに評価するための質問紙法でのアンケート調査。

6. 「B-NHL-14 臨床試験」の内容について

6-1.「B-NHL-14 臨床試験」で使われる薬について

本試験で使用する薬はすべて成熟 B 細胞性腫瘍治療薬として効果があるとされているものです。臨床試験実施計画書により規定された投与量、投与方法、スケジュールにより投薬されます。投与方法には、内服、静脈注射、皮下注射、髄腔内注射（髄注）があります。髄腔内注射（髄注）は、背骨の間に細い針を刺し、脳脊髄液（髄液）が循環している髄液腔に治療薬を投薬する方法です。内服、静脈注射、皮下注射された薬剤は脳脊髄液に移行しにくいことから髄腔内注射を併用します。

6-2.「B-NHL-14 臨床試験」臨床試験の流れについて

(1) B-NHL-14 登録

本試験に参加していただくための基準が設定されています。本試験への参加を希望され、適格であることが確認された場合に、B-NHL-14 臨床試験登録が行われます。登録、およびその後の個人情報の保護については、「15. プライバシーの保護について」をご参照ください。

(2) 層別化

本試験の治療は、病期、血液検査における LDH 値、骨髄、中枢神経における腫瘍細胞の分布などにより、グループ B、グループ C1、グループ C3 の 3 群に層別化されます。(4)-(6)に各グループの治療の概要を示します。

(3) LMB 化学療法の概要

LMB 化学療法は、プレフェーズ、寛解導入療法、強化療法、維持療法により構成されます。5-7 日間程度の投薬を 3 週程度の間隔で繰り返します。治療はプレフェーズから開始されます。プレフェーズは治療開始時の体内の腫瘍を緩やかに減少させることを目的とした治療です。引き続き寛解導入療法を行い、体内の腫瘍を通常の検査で検出できないレベルにまで減少（この状態を寛解と呼びます）させます。寛解導入療法は 3 週程度の間隔で 2 回繰り返します。強化療法は寛解導入療法に引き続き体内の腫瘍を根絶することを目的とした治療です。強化療法も 3 週程度の間隔で 2 回繰り返します。維持療法はグループ C1、グループ C3 において行われる治療で、強化療法の後に 3 週程度の間隔で 2 回繰り返します。

(4) グループ B の治療

(4-1) グループ B の定義

以下のいずれかに該当する患者さんに対してグループ B の治療が行われます。

・病期 3、かつ血液検査における LDH 値 ＞ 基準値の 2 倍

・病期 4（骨髄中の腫瘍細胞 ＜ 25 %)、かつ中枢神経に腫瘍病変なし

(4-2) グループ B の治療の概要

プレフェーズ、2 コースの寛解導入療法、2 コースの強化療法で構成される LMB 化学療法グループ B に 6 回のリツキシマブ投与が追加されます。

グループ B 治療の概要

プレ	R-寛解		R-寛解		R-強化		R-強化

フェーズ	導入 1	導入 2	療法 1	療法 2

R- = リツキシマブ追加

プレフェーズ

薬剤／日	1	2	3	4	5	6	7
プレドニゾロン	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
ビンクリスチン	◇						
シクロホスファミド	□						
髄注（MH）	◎						

MH = メトトレキサート+ヒドロコルチゾン

寛解導入療法

薬剤／日	-2	-1	1	2	3	4	5	6
リツキシマブ	☆		☆					
プレドニゾロン			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	！
ビンクリスチン			◇					
メトトレキサート			●					
ロイコボリン				↓↓↓↓	↓↓			
シクロホスファミド				□□	□□	□□		
ドキソルビシン				◆				
髄注（MH）				◎				◎

！3 日間で漸減中止

強化療法

薬剤／日	1	2	3	4	5	6	7
リツキシマブ	☆						
メトトレキサート	●						
ロイコボリン		↓↓↓↓	↓↓				
シタラビン							
髄注（MH）		◎					
髄注（CH）							⦿

CH = シタラビン+ヒドロコルチゾン

(5) グループ C1 の治療

(5-1) グループ C1 の定義

以下のいずれかに該当する患者さんに対してグループ C1 の治療が行われます。

・バーキット白血病あるいは L3 急性リンパ性白血病、かつ中枢神経に腫瘍病変なし

・病期 4 またはバーキット白血病あるいは L3 急性リンパ性白血病、かつ中枢神経に腫瘍病変あり、かつ脳脊髄液に腫瘍細胞なし

(5-2) グループ C1 治療の概要

プレフェーズ、2 コースの寛解導入療法、2 コースの強化療法、2 コースの維持療法で構成される LMB 化学療法グループ C1 に 6 回のリツキシマブ投与が追加されます。

グループ C1 治療の概要

プレフェーズ	R-寛解導入 1	R-寛解導入 2	R-強化療法 1	R-強化療法 2	維持療法 1	維持療法 2

R- = リツキシマブ追加

プレフェーズ

薬剤／日	1	2	3	4	5	6	7
プレドニゾロン	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
ビンクリスチン	◇						
シクロホスファミド	□						
ロイコボリン		↓↓		↓↓			
髄注 (MHC)	❊		❊		❊		

MHC = メトトレキサート+ヒドロコルチゾン+シタラビン

寛解導入療法

薬剤／日	-2	-1	1	2	3	4	5	6
リツキシマブ	☆		☆					
プレドニゾロン			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	!
ビンクリスチン			◇					
メトトレキサート			●					
ロイコボリン				↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
シクロホスファミド				□□	□□	□□		
ドキソルビシン				◆				
髄注 (MHC)				❊		❊		❊

1 回目・2 回目でシクロホスファミドの投与量が異なる

！ 3 日間で漸減中止

強化療法

薬剤／日	1	2	3	4	5	18	19	20-21
リツキシマブ	☆							

シタラビン								
シタラビン		■	■	■	■			
エトポシド		△	△	△	△			
メトトレキサート!!						●		
ロイコボリン!!							↓↓↓↓	↓↓↓↓
髄注（MH）！	◎							
髄注（MHC）!!							❊	

！「中枢神経に腫瘍病変あり」のみ（2 回の強化療法とも）

!!「中枢神経に腫瘍病変あり」の初回強化療法のみ

維持療法 1 回目

薬剤／日	1	2	3	4	5	6
プレドニゾロン	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	！
ビンクリスチン	◇					
メトトレキサート	●					
ロイコボリン		↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
シクロホスファミド		□	□			
ドキソルビシン		◆				
髄注（MHC）		❊				

！3 日間で漸減中止

維持療法 2 回目

薬剤／日	1	2	3	4	5
シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
エトポシド	△	△	△		

(6) グループ C3 の治療

(6-1) グループ C3 の定義

以下のいずれかに該当する患者さんに対してグループ C3 の治療が行われます。

・バーキット白血病あるいは L3 急性リンパ性白血病、かつ脳脊髄液に腫瘍細胞あり

・病期 4、かつ脳脊髄液に腫瘍細胞あり

(6-2) グループ C3 治療の概要

プレフェーズ、2 コースの寛解導入療法、2 コースの強化療法、2 コースの維持療法で構成される LMB 化学療法グループ C3 に 6 回のリツキシマブ投与が追加されます。

グループ C3 治療の概要

プレフェーズ	R-寛解導入 1	R-寛解導入 2	R-強化療法 1	R-強化療法 2	維持療法 1	維持療法 2

R- = リツキシマブ追加

プレフェーズ

薬剤／日	1	2	3	4	5	6	7
プレドニゾロン	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
ビンクリスチン	◇						
シクロホスファミド	□						
ロイコボリン		↓↓		↓↓			
髄注（MHC）	❊		❊		❊		

MHC = メトトレキサート+ヒドロコルチゾン+シタラビン

寛解導入療法

薬剤／日	-2	-1	1	2	3	4	5	6
リツキシマブ	☆		☆					
プレドニゾロン			○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	!
ビンクリスチン			◇					
メトトレキサート			●					
ロイコボリン				(↓↓)↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	(↓↓)	
シクロホスファミド				□□	□□	□□		
ドキソルビシン				◆				
髄注（MHC）				❊		❊		❊

1 回目・2 回目でメトトレキサートおよびロイコボリンの投与時間が異なる

！3 日間で漸減中止

強化療法

薬剤／日	1	2	3	4	5	18	19	20-21
リツキシマブ	☆							
シタラビン								
シタラビン		■	■	■	■			
エトポシド		△	△	△	△			
メトトレキサート!						●		
ロイコボリン!							↓↓↓↓	↓↓↓↓
髄注（MH）	◎							
髄注（MHC）！							❊	

！初回強化療法のみ

維持療法 1 回目

薬剤／日	1	2	3	4	5	6
プレドニゾロン	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	!

ビンクリスチン	◇					
メトトレキサート	●					
ロイコボリン		↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
シクロホスファミド		□	□			
ドキソルビシン		◆				
髄注（MHC）		※				

！3 日間で漸減中止

維持療法 2 回目

薬剤／日	1	2	3	4	5
シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
エトポシド	△	△	△		

7. 試験治療の中止について

治療中にあなたのお子さまの病気の悪化（「腫瘍の進行や再発」）が確認された場合や、重篤な副作用が発生したときは、あなたのお子さまの試験治療は中止する場合があります。また、この試験で治療の安全性に問題があるということが判明した場合、試験全体が中止になることがあります。試験治療が中止になった場合、その後どのような治療を受けていただくかは、担当医師があなたとあなたのお子さまとよく相談した上で決めていきます。なお、この試験治療が中止になった後も、あらかじめ決められた期間までは定期的に診察や検査を受けていただきます。

8 本試験に参加されない場合の代わりの治療法について

本試験に参加されない場合には、小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する効果や安全性に関する情報が既に示されている治療（過去に行われた臨床試験治療）を選択されることをお勧めします。国内で行われた「JPLSG B-NHL-03」、海外で行われた「FAB/LMB96」、「NHL-BFM95」の治療などが挙げられます。本試験と比較した治療内容や効果、副作用の違いなどについて、担当医師とあなたとあなたのお子さまとよく相談した上で決めてください。

9. 本試験参加に伴って予想される効果と不利益

予想される効果

小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療のひとつに位置づけられている LMB 化学療法にリツキシマブを追加することにより、再発なく長期に生存する割合が増加する効果が期待されます。

国内で過去に行われた臨床試験である「JPLSG B-NHL-03」治療と比較して、晩期合併症のリスクとなる薬剤であるシクロホスファミドの投与量が比較的少なく、同等、あるいはより良好な成績が期待されます。

予想される不利益

小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準治療のひとつに位置づけられている LMB 化学療法にリツキシマブを追加することにより、副作用が増加する危険性が考えられます。

国内で過去に行われた臨床試験である「JPLSG B-NHL-03」治療と比較して、国内における十分な経験がないことから、予想しない副作用が増加する危険性が考えられます（治療薬の投与量、投与方法、スケジュールは概ね類似していますが、一部異なります)。特にグループ C におけるメトトレキサートに関連する副作用が増加する危険性が考えられます。

10. 予想される副作用とその対応方法について

成熟 B 細胞性腫瘍に対する治療に関連する副作用、リツキシマブに関連する副作用を記します。いずれも生じる可能性が考えられる副作用であり、必ず生じるということではありません。また、抗がん剤を使用する治療においては、予想されない副作用を生じる可能性を否定できません。最新の副作用情報については、随時、担当医師にお尋ねください。

(1) 成熟 B 細胞性腫瘍に対する治療に関連する副作用

骨髄抑制（骨髄における血球を造る機能の低下による汎血球減少など)、粘膜炎（口内炎など)、感染症、腫瘍崩壊症候群（腫瘍細胞の急激な減少による腎臓の障害など)、吐き気・嘔吐、下痢、倦怠感、脱毛、発熱、皮疹、手足などのしびれ、膀胱炎、心臓・腎臓・肝臓・肺・脳などの臓器の障害、晩期合併症（治療終了から長時間を経て発症する合併症、2 次性腫瘍、成長障害、生殖毒性など）など。

上記のうち、骨髄抑制、粘膜炎、吐き気・嘔吐、倦怠感、脱毛は頻度の高い副作用です。

骨髄抑制に関連する感染症は重篤な経過を生じることがあります。心臓・腎臓・肝臓・肺・脳などの臓器の障害は、一時的に検査値が異常を示すものの回復することが大部分ですが、稀に不可逆的な障害を生じることがあります。

(2) リツキシマブに関連する副作用

急性輸注反応・アナフィラキシー様症状（発熱、むくみ、心臓・肺の障害など)、腫瘍崩壊症候群（腫瘍細胞の急激な減少による腎臓の障害など)、感染症、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症状・皮膚粘膜眼症候群・中毒性皮膚壊死融解症、汎血球減少、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状など。

上記のうち、急性輸注反応・アナフィラキシー様症状は頻度の高い副作用です。リツキシマブの添付文書には、肝機能障害・黄疸は 0.1～5%未満、その他の副作用の頻度は不明と記されています。

(3) 対応方法

感染症、吐き気・嘔吐、膀胱炎などに対し予防的な投薬を行います。副作用を生じた場合には、速やかに評価し、適切な対応を行うよう努めます。骨髄抑制による貧血、血小板減少に対し輸血を要することがあります。重篤な腫瘍崩壊症候群（腫瘍細胞の急激な減少による腎臓の障害など）を生じた場合には、透析治療（腎臓のはたらきを医療機器などにより補助する治療）を要することがあります。多くの副作用は一時的で回復が期待されますが、まれに重症化し、致死的な経過を生じる可能性、障害が残存する可能性があります。これまでに行われた小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する臨床試験における合併症による死亡（リンパ腫に進行によらない死亡）は 1～4 %程度です。晩期合併症は治療終了から長時間を経て発症する合併症であり（生じる可能性であり、必ず生じるものではありません)、2 次性腫瘍、成長障害、生殖毒性などが挙げられます。晩期合併症を早期に診断し、適切に対応するために、治療終了後にも長期フォローアップを行います。

11. 本試験における中央検査について

微小播種病変（minimal disseminated disease, MDD）と微小残存病変（minimal residual disease, MRD)

MDD、MRD とは、通常の検査では検出できない程度のわずかな腫瘍細胞です。成熟 B 細胞腫瘍に特徴的な遺伝子パターンを用いて検出します。MDD、MRD を検出し、病態、予後との関連を評価することにより、成熟 B 細胞腫瘍に対する新しい治療の開発に役立つことが期待されます。

検査にあたっては、通常の診療の範囲で行われる骨髄検査の試料の一部をこれらの施設に送付しますが、匿名化した状態で送付します。また、この検査のために特別な費用負担はありません。検査後に残った試料は、解析終了、および研究成果の発表の後に廃棄します（他の目的に利用することはありません)。

＜解析施設＞

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 病因・診断研究室(責任者：堀部敬三)

12. QOL アンケート調査の時期と方法

質問紙法での QOL アンケート調査は、今後同様の治療を受ける子どもたちのために、QOL を向上させるにはどのような支援をすべきかを明らかにしていくことを目的としています。アンケートは、プレフェーズ(COP)の day5 まで(T0)、寛解導入療法(R-COPADM/R-COPADM2)終了後(T1)、強化療法（R-CYM、R-CYVE など）終了後(T2)、維持療法終了後（T3）（グループ C1、C3 のみ)、治療完了 1 年後（T4）に実施いたします。グループ B において合計 4 回、グループ C1、C3 において合計 5 回行われます。アンケートに回答いただく時期になりましたら、担当医があなたまたはお子さまの健康状態や生活状況をお分かりの代諾者にアンケート用紙をお渡しします。アンケートは、お子さまとあなたの双方にお答えいただきます。お子さまの年齢によっては、お子さまへのアンケートはないことがあります。お子さまにお答えいただく内容とあなたにお答えいただく内容には、似ているところがありますが、それぞれ別々にアンケートにご回答ください。ただし、5～7 歳のお子さまで、ご自身で回答することが難しいときには、手伝っていただき補助記入により、ご回答していただいても結構です。その場合は、あなたの回答を先に済ませてからお子さまへの補助を行なってください。アンケートは、無記名調査ですので、お名前は書かないでください。ご回答が終わりましたら、アンケートと一緒にお渡しした封筒に入れてしっかりと封をして、切手を貼らずに投函してください。QOL アンケート調査でご回答いただいたアンケートは、QOL 研

究センターに届き、病院の担当医やその他の病院の職員などが内容をみることはありません。また、回答しなかった場合でも治療において不利益を受けることはありません。

治療を受けるお子様が、自身の健康や生活について思っていることは、他の検査と同様に、治療の評価にとってとても大事なことですから、是非ご協力ください。但し、回答したくない場合は、その旨担当医にお伝え下さい。調査対象といたしません。

＜QOL 研究センター＞

国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科家族看護学分野（責任者：上別府圭子）

13. 費用負担について

本試験に参加された場合にお子さまの治療にかかる費用は、通常の病気と同様、健康保険制度でまかなわれます。また、この病気については、「小児慢性特定疾病医療費助成」という公費負担制度の利用を申請することにより、18 歳未満の児童（引き続き治療が必要であると認められる場合は、20 歳未満まで）は、保険診療での個人負担分の費用が所得に応じて減額されます。ただし、あなたやお子さまの希望による個室使用などの保険適応外の費用は、別途、負担していただきます。

14. 補償について

一般的に成熟 B 細胞腫瘍を含む悪性腫瘍に対する化学療法は、命に関わる重い副作用を生じたり、治療前よりも健康状態が悪化する危険性も、ある程度予想される治療法です。したがって、本試験に参加した場合においても、同様の健康被害が生じる可能性がありますが、その場合は必要な治療を含めた適切かつ最善の対処を行います。その際の治療は、あなたの加入している健康保険を使って行われるものであり、本試験に参加することで生じた健康被害に対する金銭面での補償はありません。なお、日本には医薬品の副作用によって生じた健康被害に対して医療費の給付を行う制度（「医薬品副作用被害救済制度」など）がありますが、抗がん剤はある程度の副作用の発生を念頭におきながら使用される薬剤であるため、本試験で使用する抗がん剤も含めて、全ての抗がん剤はこの制度の対象医薬品とはなりません。

15. プライバシーの保護について

本試験に参加された場合、臨床試験用の番号を付けその番号で管理します。観察期間の終了まで、あなたのお子さまの医学的情報はデータセンターに定期的に報告されますが、その際は臨床試験用の番号を用いて行われ、お子さまの個人情報が JPLSG の外部に漏れないよう、最善の努力が図られます。尚、JPLSG における個人情報保護に対する考え方は「個人情報保護ポリシー（http://www.jplsg.jp)」よりご確認いただけます。

なお、観察期間(追跡期間)は、予定数の 46 人目の患者さんが登録された時点から 5 年で終了します。

16. 他の施設の医療関係者がカルテなどを見ること、公表について

正しくデータが記載されているかを調査するために、他の施設の守秘義務（秘密を守る義務）がある医療関係者が病院長の許可を得てお子さまのカルテなどを閲覧する可能性があります。この場合でも、お子さまのプライバシーは厳重に守られます。

また、この臨床試験に関連する範囲内に限って、お子さまの医学的情報が医学雑誌や学会に発表されたり、JPLSG 運営委員会が承認した場合に限り、過去あるいは現在進行中の研究結果を系統的、総合的、定量的に評価するためにデータが利用される可能性があります。ただし、どなたのデータであるかが特定されるような個人情報は保護され、公の審議機関への提出命令などの特別な場合を除いて公表されることはありません。

17. 本試験に関する情報公開について

本試験は、試験概要を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録されています。

また、2018 年度より臨床研究法の施行に伴い、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT:Japan Registry of Clinical Trials）(https://jrct.niph.go.jp）への登録・情報公開が必要となり、本試験の実施計画を jRCT に公開し、実施計画の変更及び本試験の進み具合に応じて公開情報を更新していきます。

18. 本試験の審査・承認について

本試験は、開始する前に、臨床試験を行うことに対する「適格性」や「安全性」およびあなたのお子さまの「人権保護」について、日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の承認を得ています。また、臨床研究法で定められた認定臨床研究審査委員会の審査・承認と、お子さまの診療を担当する病院の長の許可も得た上で、厚生労働大臣にこの臨床試験の実施計画を提出して実施しています。

19. 本試験の資金源について

本試験は、日本医療研究開発機構研究費（革新的がん医療実用化研究事業）「小児リンパ腫の標準的治療法確立のための研究」研究代表者：小林良二（社会医療法人北楡会 札幌北楡病院）、「小児リンパ腫に対する新規治療法の実用化を目指した研究」班（代表研究者：関水 匡大、名古屋医療センター）、平成30年度「公益信託　日本白血病研究基金」助成金一般研究賞 課題名「初発、未治療の小児高リスク成熟B細胞性リンパ腫に対する標準治療の整備」（代表研究者：森 鉄也、聖マリアンナ医科大学病院）の援助を得ています。

20. 利益相反について

本試験は国からの公的資金以外に企業からの資金を受けていません。したがって、本試験に関して開示すべき利益相反はありません。

ここで用いている「利益相反」とは、研究グループが、公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床試験が企業の利益の為に行われているのではないかとか、臨床試験の結果の公表が校正に行われないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを「利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態)」と呼びます。

本試験に関係のある製薬企業等については、「17. 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、本試験に従事する者の利益相反に関しては、臨床研究法により定められた方法に基づいて、認定臨床研究審査委員会に報告され、適切に管理されます。

21. 本試験に伴う試料・情報の保存および使用方法並びに保存期間と二次利用に

ついて

データセンターに提出されましたお子さまの情報や検体保存センターに保管されております試料は、この治療法が長期的にも安全で有効であるかを確認したり、当該疾患や試験治療に関連する補助的な診断・検査に利用するなど、本試験の目的の範囲内で使用させて頂くために、本試験終了後 5 年よりも可能な限り長期間保管・管理させていただきたいと考えています。

又、本試験の実施中または臨床試験終了後に、疾病の希少さも含めて貴重な試料であること、それを継続的に調査できることの意義、将来の研究計画に利用する際には科学的な合理性や倫理的な妥当性について厳しく倫理審査委員会で審査され承認された場合に限るなど JPLSG が認めた場合に限り、この臨床試験のために集めた試料・情報を本試験の目的とは別の研究に利用させていただくことがあります。現時点では、まだ計画・想定されていないものの、将来非常に重要な検討が必要となるような場合です。例えば、本試験と同じ疾患の患者さんを対象とする別の臨床試験や、本試験と同じ薬剤または類似の治療法を検討する臨床試験データと併合して解析することや、より厳密なレベルでの検査・診断技術の検討を行うようなことが考えられます。こうした二次利用を行う場合にも、検討結果の公表に際して、あなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。患者さんから改めて試料を採取するなどご負担をおかけすることはございませんのでご安心下さい。このように本試験に参加される際に説明させて頂きました個人情報を、利用する目的・項目の範囲を超えて利用させていただく場合は、JPLSG のホームページ（http://www.jplsg.jp/）にてどの様なお子さまの情報をどの様な研究目的で利用するかという研究概要を公開させて頂きます。お子さまの試料・情報を他の研究に使ってほしくないなど拒否のご希望があれば、その旨担当医にお申し出頂き、情報を研究利用しないよう対応いたします。ホームページにアクセスできないなどご心配な点は担当医師にご相談ください。

22. 本試験に参加している間のお願い

✓ いつもと体調が違うときはご連絡ください。

担当医師にお話ください。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ご相談ください。

  他に服用されている薬がある場合は、必ず担当医師にお伝えください。今回の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、外来通院する場合は定期的に来院してください。

  退院後の外来通院は、担当医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなられたときは、電話にてご連絡ください。

- ✓ 転居される場合はお申し出ください。担当医師から本試験に参加している病院が転居先にあればご紹介いたします。
- ✓ ワクチン接種について、免疫機能が回復するまでの期間には生ワクチンの接種は避けてください。
- ✓ 避妊について、リツキシマブの妊娠への影響に関する情報は十分でありません。妊孕性を有する女性は治療終了後 12 か月まで避妊することを勧めます。

23. 質問の自由について

本試験について疑問などがありましたら、いつでも、どうぞご遠慮なくお尋ねください。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者がお答えします。臨床試験の遂行に支障がない範囲で研究計画資料の閲覧も可能です。本試験へ継続して参加されるあなたとお子さまの参加の意思に影響するような新たな情報を得た場合には、その都度、あなたとあなたのお子さまにご連絡いたします。

【連絡先】

当院の担当医師及び研究責任者、並びに研究代表者（臨床試験全体の責任者）

施設名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

担当医師（氏名）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

研究責任者（氏名・職名）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

連絡先：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

研究代表者：森 鉄也

聖マリアンナ医科大学病院小児科 副部長

〒216-8511　神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

TEL:044-977-8111 、FAX:044-976-8603

E-mail: morite@marianna-u.ac.jp

本臨床試験に参加している施設（病院）は、JPLSG ホームページ＜http://jplsg.jp/＞に掲載しております。

JPLSG ホームページ＞臨床研究について＞実施中の臨床研究と参加施設情報＞B-NHL-14＞参加施設一覧

この臨床試験では、参加を決められた方から書面による同意を得ることになっています。

以上の内容を十分理解し、参加することを選択された場合は、別紙の同意書にご署名ください。

小児高リスク成熟B細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加LMB化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験

B-NHL-14 臨床試験参加に関する同意書

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿病院

施設長＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿殿

私(たち)は治療に関する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。

- ☐ 1. 「B-NHL-14 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること
- ☐ 2. 本試験参加と同意の撤回について
- ☐ 3. 本治療が臨床試験であること
- ☐ 4. あなたのお子さまの病気について
- ☐ 5. 本試験の目的と方法について
- ☐ 6. 本試験の内容について
- ☐ 7. 試験治療の中止について
- ☐ 8. 本試験に参加されない場合の代わりの治療法について
- ☐ 9. 本試験参加に伴って予想される効果と不利益
- ☐ 10. 予想される副作用とその対応方法について
- ☐ 11. 本試験における中央検査について
- ☐ 12. QOL アンケート調査の時期と方法
- ☐ 13. 費用負担について
- ☐ 14. 補償について
- ☐ 15. プライバシーの保護について
- ☐ 16. 他の施設の医療関係者がカルテなどを見ること、公表について
- ☐ 17. 本試験に関する情報公開について
- ☐ 18. 本試験の審査・承認について
- ☐ 19. 本試験の資金源について
- ☐ 20. 利益相反について
- ☐ 21. 本試験に伴う試料・情報の保存および使用方法並びに保存期間と二次利用について
- ☐ 22. 本試験に参加している間のお願い
- ☐ 23. 質問の自由について

上記の項目すべてに関する説明を十分理解した上で「B-NHL-14 臨床試験」に参加します。

同意日　　：西暦 20　　年　　月　　日

患者氏名　　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　☐自署　☐代署

(16 歳以上の患者様ご本人の同意がある場合は自署)

代諾者署名(自署)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿(続柄　　)

説明日　　：西暦 20　　年　　月　　日

説明医師名　　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同意確認日　　：西暦 20　　年　　月　　日

担当医氏名(自署)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

B-NHL-14 臨床試験参加に関する同意撤回書

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿病院

施設長＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿殿

私(たち)は、「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験 (B-NHL-14)」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： ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ □自署　□代署

(16 歳以上の患者さんご本人の同意がある場合は自署)

代諾者氏名（自署）: ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（続柄　　）

私は、上記の患者さん　または/ならびに　代諾者の方が「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験 (B-NHL-14)」に関して同意が撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦　20　　年　　月　　日

担当医師氏名（自署）: ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿