第一再発小児急性リンパ性白血病治療標準リスク群に対する第 III 相国際共同臨床研究（IntReALL SR 2010）参加にあたって

（患者用/代諾者用）

はじめに

この冊子は、「第一再発小児急性リンパ性白血病（標準リスク群）の患者さんに対する国際共同臨床研究（International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 ：以下 IntReALL SR 2010 と略します)」の説明同意文書です。代諾者の方と患者さん（以下、あなたと表記いたします）が、「国際共同臨床研究（IntReALL SR 2010)」に参加するかどうかを決める時に、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、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にはご遠慮なくお尋ねください。

1. あなた(お子さん)の病気について

あなた(お子さん)は「急性リンパ性白血病（ALL)」が再発したことがわかっています。ALL は、日本で 1 年間に 500 人前後の子供達に起こりますが、そのうち 90 人から 100 人くらいが再発します。

初めて ALL と診断されたときに行われたように、白血病を治すためには「抗がん剤」を使います（これを「化学療法」といいます)。また、背中から針を刺して、抗がん剤の届きにくい髄膜（脳を包む膜）の内側に抗がん剤を直接注入する治療（髄注）も行われます。こうすることで、顕微鏡検査で見えなくなるまで白血病細胞を減らすことが出来ますし、正常な血液細胞が増えてくる「寛解」という状態になります。寛解になった後も、残っている白血病細胞を減らすために化学療法を続けますが、治療の途中や治療を終えたあとで、再び白血病細胞が増えてくることがあり、これを「再発」と呼びます。今のあなた(お子さん)の状態はこの再発の状態です。

2. 「IntReALL SR 2010」が国際 BFM 研究グループと JPLSG の国際共同臨床研究であること

「IntReALL SR 2010」は、国際 BFM 研究グループ Resistant Disease Committee が作成した、世界各国が参加する大規模な国際共同臨床研究であり、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)も参加するグループの一つです。国際 BFM 研究グループ Resistant Disease Committee は小児再発

ALL 治療の世界各国の研究グループの代表者で構成されています。このなかでは、お互いの治療方法や結果を比較して、より良い治療方法を開発、研究しています。

JPLSG は日本の小児血液腫瘍の専門医師や研究者で構成するグループです。白血病や悪性リンパ腫などの小児血液・腫瘍性疾患のより良い治療法や診断法を見つけ、あなた(お子さん)やあなた(お子さん)と同じ病気の子供たちの健康と福祉および生活の質の向上を目的としています。JPLSG は、公費の支援を受けて活動している全国的規模の研究グループで、小児血液腫瘍の種類別にたくさんの臨床試験を行ってきています。JPLSG の臨床試験には、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。詳しくは JPLSG のホームページ http://www.jplsg.jp でご覧頂けます。

3. 本治療が国際共同臨床研究として行われること

「IntReALL SR 2010」は、ヨーロッパの国々とそれ以外の日本を含むいくつかの国々で行われる国際研究であり、参加するすべての国々で、小児および青年期の再発 ALL を同じ治療方法（治療プロトコール）で治療しようというものです。この IntReALL SR 2010 の治療プロトコールは、ヨーロッパで過去に行われた再発 ALL の患者さんに対する研究で得られた結果と治療経験をもとに作成した治療研究計画です。

初めて ALL と診断される（初発 ALL）患者さんは日本では 1 年間に約 500 人で、これまでの JPLSG の臨床研究によって、標準的治療が確立されつつあります。しかしながら、再発 ALL の患者さんに対する治療については、日本国内だけでは、臨床研究として効果や安全性を評価するためには、数も少なく、長い時間を要してしまいます。さらに、個々の病院が独自の治療を行ってうまく治療できても、その治療法が本当に多くの人に安全で効果のある治療かどうかはわかりません。そこで、今回、ヨーロッパの国々と共同で、より多くの患者さんで再発 ALL の患者さんに現時点で最も標準的と考えられている治療法の安全性と効果について国際共同臨床研究を行うこととしました。世界中で、約 600 人の患者さんがこの臨床研究に参加する予定です。

4. この臨床研究の目的と意義

この研究の主目的は、小児および青年期における再発 ALL の治療成績の向上です。同時に、この疾患の原因についての新しい知見や、治療成績をより改善する方法を見つけることも目的としています。残念ながら、新規薬剤の導入などによる現在の治療のさらなる改善なしでは、再発 ALL のすべての患者さんが治癒することはできないからです。

この研究は、IntReALL SR 2010 治療を行うことが不可能な重度の合併症をお持ちの方を除いて、0 歳から 18 歳までのすべての小児および青年期の再発 ALL の方を対象としています。

プロトコールの治療期間は割り当てられた治療法にもよりますが、最短でも 118 週から 131 週を要します。造血幹細胞移植（HSCT）が必要と判断された場合には、その時点で IntReALL SR 2010 プロトコールによる治療は終了し、造血幹細胞移植の準備を開始します。造血幹細胞移植の内容や方法は、決まった時点で担当医師からくわしく説明があります。この臨床研究の治療終了後、あなた(お子さん)は、この研究期間内である 7 年間または、この研究が終了するまで経過観察されます。これにより、この治療方法が効果的かどうかを判断することができます。

さらにグループごとに QOL（クオリティオブライフ：患者さんの生活の質）を質問紙法で評価することにより、治療や薬剤が患者さんの生活とどのように関係しているのかを調べることも目的としています。

5. この臨床研究の方法と内容

再発診断時および治療中の診断手順

再発診断時には、白血病細胞が体のどこまで進展しているかをよく調べておく必要があります。そのため、骨髄穿刺と腰椎穿刺は必須の検査となります。体の他の部分で病気の兆候があれば、追加の診断検査を行う必要があります。国際標準に則った診断手順に従い、免疫学的および分子生物学的な方法によって個々の白血病細胞の特徴を調べます（19.本試験における中央診断および中央検査について、を参照)。

治療のコンセプト

再発 ALL の治りやすさ、もしくは再々発が起きる可能性はすべての患者さんで同じではなく、初回の治療から今回の再発までの期間や、再発白血病が検出される部位（骨髄もしくは中枢神経など骨髄外）などによって異なることがわかっています。

これらの複数の予後（疾患の治りやすさ）に関わる因子を総合的に判断して、患者さんは 2 つの異なる治療グループ（標準リスク群＝SR、高リスク群＝HR）に分けられます。この分類によると、あなた(お子さん)は標準リスク群に分類されます。あなた(お子さん)は化学療法と、再発の部位によっては放射線療法を受けることになります。化学療法だけでは十分に効果がなく、一定の化学療法後にも骨髄に白血病細胞が残存する場合には、造血幹細胞移植が勧められます。しかしながら、造血幹細胞

移植の内容や方法はこの臨床試験では規定していません。具体的な治療の内容は別添えの治療計画表をご参照ください。

標準リスク群における2つの治療法の比較

再発ALLに対して、2つの異なる治療法の有効性がドイツを中心とするグループ（ALL-REZ BFM）およびイギリスを中心とするグループ（ALL R3）から報告されています。これら2つの治療法のうち、どちらがより安全で効果的な再発ALLに対する治療法かを明らかにするには、両方のプロトコールを効果と副作用の点においてお互いに比較する必要があります。そのためIntReALL SR 2010では、これら2つの治療法を治療戦略A（アームA）と治療戦略B（アームB）として比較して実施します。標準リスク群の患者さんの半分は、アームAで、他の半分の患者さんは、アームBで治療されますが、どちらの治療を受けるかはランダムに選ばれます（ランダム化 1)。ランダム化は、患者さんのデータをもとにコンピュータにより自動的に行われ、あなた(お子さん)とあなた（お子さん）の担当医師へ通知されます。ランダム化試験を行うことで、どちらの治療がより安全で効果的かを判定することができます。私達は、本研究に参加していただくみなさんにランダム化試験への参加をお願いしたいと考えておりますが、ランダム化を拒否された場合でも、あなた(お子さん)は何の不利益もこうむりません。その場合は、担当医師が、あなた(お子さん)や研究事務局と相談しながら治療方法を決めることになります。ヨーロッパでは、寛解導入療法後の化学療法に、分子標的薬の新薬であるエプラツズマブ投与のランダム化（ランダム化 2）が行われていましたが、薬剤供給の問題で2019年2月1日から中止されています。日本では、まだ承認されていない薬剤でしたので、日本はランダム化2にはもともと参加していませんでした。

ALL-REZ BFMプロトコール（アームA）は、大量メトトレキサートとシタラビンを含む比較的、短期間のブロック治療による寛解導入相、その後の地固め療法と、ブロック型の5コースからなる強化療法、そして6メルカプトプリンとメトトレキサートによる維持療法から構成されています。

一方、ALL R3プロトコール（アームB）は、アントラサイクリン系薬剤（ミトキサントロン）を使用した寛解導入相と、より持続的な地固め療法から構成されます。ALL R3では維持療法中にもデキサメサゾンとビンクリスチンによるパルス療法を含む点がALL-REZ BFMとは異なります。具体的な治療の内容は担当医に確認してください。

両アームともに、寛解導入相の効果を微小残存病変の測定によって行い、十分な治療効果が得られなかったと判断される場合には、造血幹細胞移植の適応であると考えられます。ALL-REZ BFMプロ

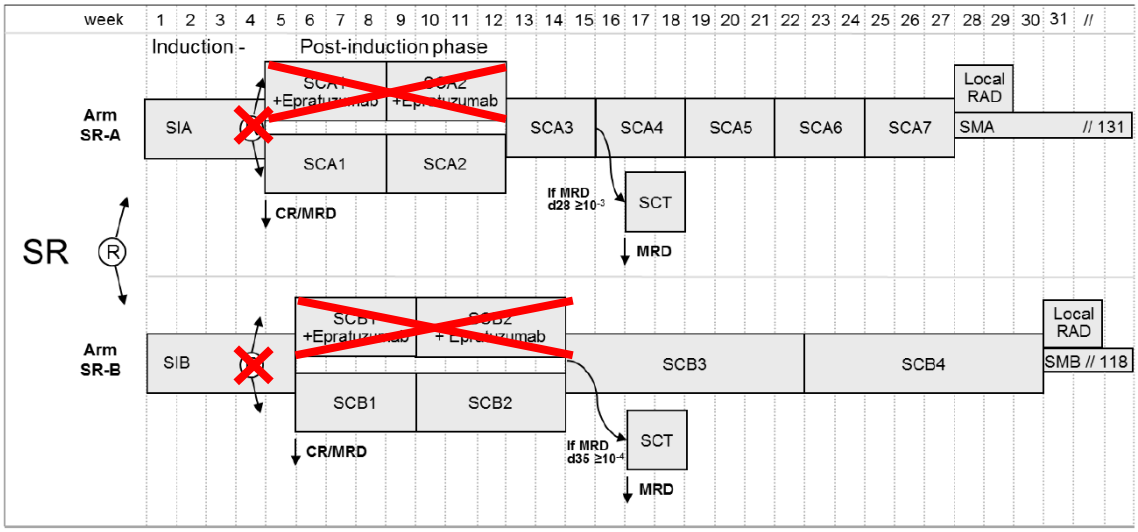
トコールと ALL R3 プロトコールでは、寛解導入相での薬の使い方が異なるため、それぞれ異なった微少残存病変の基準が設定されています。

<u>放射線療法</u>

放射線療法は、中枢神経領域または精巣に浸潤がある場合に適応になります。放射線療法の目的は、全身に投薬された化学療法の薬剤が届きにくい部位における白血病細胞の根絶です。放射線治療の詳細な情報は治療の前に、放射線治療医により別途説明します。

あなた(お子さん)は、再発や晩期合併症が生じないかどうか、この臨床研究の終了後も長期にわたり注意深く経過観察されます。

IntReALL SR2010 の治療スケジュール



↓, 骨髄穿刺、寛解導入及び微少残存病変(MRD)の評価; SIA, ALL-REZ BFM 寛解導入療法; SCA, 1-7ALL-REZ BFM 地固め療法; ランダム化（ランダム化 2 は 2019 年 2 月 1 日に中止、日本はもともと不参加）; SIB, UK-R3 寛解導入療法; SCB 1-4, UK-R3 地固め / 強化療法; 移植, 造血細胞移植

6. この臨床研究治療により期待される効果

この臨床試験に参加されて治療を受けられた場合、従来の治療よりも同じくらいかそれ以上の効果があることを期待しています。また将来の再発 ALL の患者さんのために、より安全で有効な治療法を確立するための情報が、この臨床試験結果から得られ、結果的に今後のより良い治療法の確立につながる可能性が期待されます。

7. 予期される副作用と合併症、およびその対応方法

化学療法による一般的な副作用および危険性は、嘔気、嘔吐、一時的な脱毛、粘膜障害、骨髄抑制

とそれに伴う末梢血での血球減少です。放射線療法にも一時的な脱毛、骨髄抑制、成長障害といった副作用が起こります。骨髄抑制期間は、時に致命的な感染症の危険性があります。さらに、さまざまな臓器に、不妊や二次がんを含め、多様な晩期合併症を生じる可能性があります。また、化学療法薬は胎児毒性があり、治療中の妊娠を避ける必要があります。担当医師とこのような可能性について、よく相談してください。現時点ではアーム A、アーム B 両方の副作用に大きな差はないと予測していますが、最終的には臨床試験が終了し解析してみないと判断できません。また、試験の途中でどちらかのアームに明らかに安全性や有効性に問題があることが判明した場合には、そのアームが中止になる可能性もあります。

8. 微少残存病変（Minimal residual disease = MRD）

骨髄穿刺は、再発 ALL の状態（寛解や再発など）を確認するために、いくつかのポイントで行われます。化学療法により十分に白血病細胞が減少すると、残っている白血病細胞は顕微鏡検査では確認できなくなります。この、人の目ではわからないようなわずかな残存細胞（微少残存病変＝MRD）を検出するために、分子生物学的および免疫学的な特別な高感度の検査を行います。この検査は通常の骨髄穿刺で得られた骨髄血を用いて行いますので、追加の骨髄穿刺を行う必要はありません。

この IntReALL SR 2010 試験では、MRD の測定は治療開始時と、治療コース間の 6 つのポイントで測定されます。ALL-REZ BFM プロトコール（アーム A）の 29 日目の MRD と、ALL-R3 プロトコール（アーム B）の 35 日目の MRD が、それぞれの基準より低い場合は化学療法を継続し、高い場合は造血幹細胞移植へと進むことになります。その他のポイントでは、MRD の結果による治療法の変更は行われません。

9. 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、寛解導入療法後、強化療法中、強化療法終了時（退院時）、維持療法終了時（治療終了時）、治療終了 1 年後の合計 5 回行われ、造血幹細胞移植を実施した場合は、寛解導入療法後、強化療法後の 2 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(お子さん)の生活状況をお分かりの保護者にアンケート用紙をお渡しします。

アンケートは、あなた(お子さん)と代諾者の方の双方にお答えいただきます。お子さんの年齢によっては、お子さんへのアンケートはないことがあります。

あなた(お子さん)にお答えいただく内容と代諾者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 歳のお子さんで、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、代諾者の回答を先に済ませてからお子さん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。なお、QOL 研究は、JPLSG が国内の患者さんを対象に実施する研究であり、国際共同研究には含まれていません。

10. 臨床研究治療の途中中止の可能性

この研究の途中で、試験治療により副作用や合併症が予想以上の数の患者さんに出た場合や、治療成績が予想以上に悪いことが分かった場合には、試験治療全体が途中で中止されることがあります。この場合あなた(お子さん)の担当医師は IntReALL SR 2010 の中央事務局と連携し、他の治療法を検討します。

11. 研究参加の自由と、治療継続の拒否および同意撤回の自由について

あなた(お子さん)は、これまでに説明した「IntReALL SR 2010」に参加していただける条件を満たしています。ですから、代諾者の方とあなた(お子さん)に「IntReALL SR 2010」への参加をお願いしたいと思います。この研究に参加されるかどうかは、代諾者の方とあなた(お子さん)が相談された上でご自由にお決めください。いったん同意をした場合であっても、代諾者の方とあなた(お子さん)はいつでも参加の同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、あなた(お子さん)の検体や情報は廃棄されます。参加を希望されない場合や、参加の同意を撤回される場合も、その理由は問われませんし、あなた(お子さん)の治療に不利益になることはありません。参加されない場合、あなた(お子さん)は、現時点で再発 ALL に対して標準的と考えられる治療の中で、相談しながらあなた(お子さん) にとって最適な治療方法を決めることとします。

なお、同意撤回された場合は、それまでに得られた診療記録などの情報は使用させて下さいますようお願いします。提供していただいた試料は、個人名が特定できないようにした上で廃棄され、診療記録などもそれ以降は、研究目的に用いられることはありません。なお, 同意撤回された時点ですでに研究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。

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。

12.　本臨床研究参加にともない予想される利益・不利益について

参加に伴って予想される利益について

IntReALL SR 2010 は、ALL の国際的な専門医師グループによって作成された臨床試験であり、これまでの治療経験と新しい知見に基づいています。つまり、IntReALL SR 2010 に参加するすべての標準リスク群の患者さんは、この分野の第一人者によって作成されたプロトコールに従って治療を受けることになります。さらに個々の患者さんが IntReALL SR 2010 に参加することにより、再発 ALL の病態解明や治療法の改善に結びついていきます。

参加に伴って予想される不利益について

IntReALL SR 2010 は、各国の専門医師が綿密に計画したものですが、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可能性が全くないとは言い切れません。また、国際共同研究ですので、日本人に特有の副作用や合併症が多く生じる可能性もゼロではありません。日本ではエプラツズマブが使用できないことにより、より深い寛解が得られない可能性があります。

13.　参加されない場合の代わりの治療について

あなた(お子さん)がこの臨床研究に参加されない場合も、あなた(お子さん)は現時点での再発 ALL に対する経験と知識に基づいた治療を受けることができます。

14.　新しい知見について

もしこの研究期間の間に、より効果的で副作用が少ない治療法や、治療法の変更など、新しい科学的な知見が明らかになった場合、あなた(お子さん)に情報提供されます。

15.　費用負担と補償について

本試験はこれまでの報告に基づき、研究の意義(科学性)や患者さんの危険性のリスクなどについて慎重に吟味された上で計画されました。しかし、予測できない健康被害が出現する場合もあります。いつもと体調が違うと感じられた場合には、担当医師にすぐにご連絡ください。本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として行います。尚、その際の自己負担分に相当する医療費についてはご自身でご負担いただくことになります。また休業補償、差額ベッド料金の補填などの補償について、お見舞金や各種手当てなど、経済的補償は準備しておりません。尚、本試験に起因する副作用などで、医療者側に過失があるような場合、賠償請求をすることができます。このような場合に備えて、我々は研究グループとして臨床試験保険に加入しています。ただし、担当医師に事実と異なる報告をしたり、担当医やコーディネーターの指示に従わないなどの故意または重大な過失と健康被害発生との関連性が確認された場合は、賠償額の減額あるいは賠償されない場合もあります。ただし、健康被害に対して最善の治療が病院全体で行われるように、担当医が迅速かつ適切な対応を行います。

16. 個人情報の保護

「IntReALL SR 2010」は、国際データ保護の規則に則って行われます。説明をお聞きになって、同意文書を提示することにより、あなた(お子さん)に関する情報や医療情報が集められ、この研究のための利用に同意することになります。臨床研究に登録しますと、イニシャル、カルテ番号、生年月日等で収集されたあなた(お子さん)の情報は臨床研究用の番号に置き換えられ、以後はその誰のものか分からない臨床試験用の番号(匿名化番号)で患者さんの医学的情報 (診察所見、血液・骨髄・髄液・レントゲンなどの臨床検査結果)が管理されることになります。これらのデータは研究の管理、遂行、研究や統計学的解析のために使用されます。観察期間の終了まで、あなた(お子さん)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るため、あなた(お子さん)が特定されることはありませんし、あなた(お子さん)の個人情報が外部に漏れることもありません。あなたと代諾者の方の同意が得られた場合、この研究の治療コースで集められ匿名化されたデータは下記の人々と組織に転送されます。これによりこの臨床研究の評価が可能になります。本研究の結果などは医学雑誌や学会に発表されることがありますが、その場合にもあなた(お子さん)のお名前や個人を特定できるような情報は使用いたしません。研究代表者はあなた(お子さん)のデータを、責任を持って適正に管理します。下記に記載した人々は、データを扱うために厳重な守秘義務を義務付けられています。

・IntReALL SR 2010 研究者代表：Arend von Stackelberg 医師

・IntReALL SR 2010 研究実行組織：KKS Charite

・IntReALL SR 2010 生物統計者：Sharon Love 、Martin Zimmermann

・Data Safety Monitoring Committee

本研究の安全な遂行のために、重篤な副作用が発生した場合は、速やかにデータセンターに連絡され、関係者に周知される必要があります。この場合も個人情報は匿名化されます。匿名化された個人情報を含め、本研究に関連した情報は、別に保管される対応表も含め、本研究終了後 15 年間保管されます。

あなた(お子さん)や 代諾者の方が、本研究に関連する個人情報の開示を希望される場合、積極的に対応させていただきますので、いつでも担当医師にお申し出ください。

17. 医療記録の直接閲覧について

この治療研究に参加された場合、観察期間の終了まで、あなた(お子さん)の医学的情報は担当医師からデータセンターに定期的に報告されます。きちんとこの研究が行われているかを確認するために、担当医師が記録したあなた(お子さん)の診療記録がモニター、監査担当者、規制当局などの関係者に閲覧され、正しくデータが記載されているかどうか調査されることがあります。しかし、他の施設の医療関係者は秘密を守る義務があるためあなた(お子さん)のプライバシーは厳重に守られます。

18. 本試験に伴う試料の保存及び使用方法並びに保存期間と二次利用について、付随研究について

本研究のために用いられた血液や骨髄などの検体も、同様に匿名化され、下記の検体担当施設に送られます。ご同意が得られれば、検体の残り（余剰検体）を保管させていただきます。データセンターに提出されましたあなた(お子さん)の情報や、検体保存センターに保存された余剰検体は、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いただくために、本研究終了後 15 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。また、本試験の実施中または臨床試験終了後に、試料（情報や余剰検体）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

うな場合が、これに当てはまります。こうした二次利用を行う場合には、関連する研究倫理指針や臨床研究法を遵守しながら、JPLSG 運営委員会において、科学的正当性や倫理的妥当性を審査し承認を得てから行います。また、検討結果の公表に際して、個人を特定できるような情報が使われることは決してありません。さらに、このような目的での検討を行う際に、本試験のために収集した情報だけでは不十分な場合、担当医を通じて患者さんの診療録などを確認し、必要な情報を集めるなど追加の調査を行わせていただくことがあります。これらの情報を、当初の目的・項目の範囲を超えて利用させていただく場合は、JPLSG のホームページにて、どのような患者さんの情報を、どのような研究目的で利用するか公表します。ご自分の情報を他の研究に使ってほしくないとのご希望があれば、担当医と御相談ください。

臨床研究に付随して、バイオバンク構想や、アスパラギナーゼ活性測定研究など、白血病の治りやすさに関わる因子の発見や、より有効な新規薬剤の開発につながるような付随的な基礎研究を計画しています。付随する研究の内容については別途説明させていただきます。

19. 本試験における中央診断および中央検査について

本試験では、各施設での検査に加え、骨髄液あるいは末梢血を以下の施設に送付し、統一した解析方法に基づいて中央診断/検査を行い、診断と治療効果の確認を行います。白血病細胞の形態診断や、その性質を詳細に調べる「表面マーカー検査」もしくは「遺伝子異常の検査」は治癒率の予測に有用なため、一般的な ALL の治療を行う上で必要なものですが、中央検査というより均質な評価指標を用いて確認することが可能となります。

この項でご説明した中央診断および中央検査に必要な細胞や組織、及び検査に必要な患者さんの情報の授受は、いずれもあなた(お子さん)の情報が誰のものかわからないように匿名化した番号を用いて行われ、あなた(お子さん)の個人情報は厳重に保護いたします（詳しくは、「16.個人情報の保護」をご覧ください)。

<u>診断時の細胞表面マーカー検査の送付先</u>

国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬、出口隆生）

<u>診断時の白血病細胞が特定の遺伝子異常を持っているかどうかの検査</u>

岡山大学小児科(責任者：嶋田　明)

診断時および治療開始後の白血病の微小残存病変の検出（遺伝子再構成を標的とした方法）

名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部（責任者：真田　昌）

カルノア固定液を用いた染色体異常の解析

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)

QOL 調査質問票の担当医師への発送と調査票回収、集計

QOL 研究センター(東京大学家族看護学分野、責任者：上別府圭子)

（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。回答の有無が、病院の担当医や職員に伝わることはありません。）

余剰検体保存

国立成育医療研究センター内の JPLSG 検体保存センター(責任者:清河信敬)

20.　研究の資金源と利益相反

研究資金は厚生労働科学研究費補助金　医療技術実用化総合研究事業「臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と新規医薬品・医療機器の開発に関する研究」（研究代表者：堀部敬三　国立病院機構名古屋医療センター　臨床研究センター）と、2019 年 4 月以降は国立がん研究センター研究開発費（31-A-12）「小児がんに対する個別化医療導入に関する研究」（研究代表者：小川千登世　国立がん研究センター中央病院　小児腫瘍科）、2020 年 4 月以降は日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業（領域番号 6-1）小児がん、AYA 世代のがんの標準的治療法の開発に関する臨床研究「再発小児急性リンパ性白血病の標準治療確立を目的とした第 III 相国際共同臨床試験」（研究代表者：豊田秀実　三重大学）の資金援助を受けています。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。

「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、臨床試験の結果の公表が公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を指し、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のことを表しています。

本研究に使用する薬剤に関連する製薬企業等については、「22.本研究に関する情報公開について」に記載している jRCT サイトの本研究の実施計画にて公開します。この臨床研究に関わる研究責任医師及び研究分担医師等のうちの一部には、これらの製薬企業等からの個人的な利益相反関係(寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供等の関与があること)がありますが、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、この臨床研究を実施しています。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、この臨床研究に関係のある製薬企業等がこの臨床研究の結果に介入することはありません。

21. 本臨床研究の審査・承認について

「IntReALL SR 2010」は、開始する前に、臨床研究を行うことに対する「適格性（多施設共同研究を行うにふさわしいかどうか)」や「安全性（通常の治療以上の危険がないであろうこと)」およびあなた(お子さん)の「人権保護」について、日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会の審査・承認を得ています。また、認定臨床研究審査委員会の承認と、お子さんの入院している病院の長の許可も得た上で、厚生労働大臣に届け出て実施しています。

22. 本研究に関する情報公開について

この臨床研究に関してはすでに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。

臨床研究法に対応するため、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/）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進み具合に応じて登録内容を更新していきます。

23. 疑問について質問する自由があること

この臨床研究について知りたいことや、ご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、研究責任医師にお尋ねください。この臨床研究への参加はあなた(お子さん)の自由意思です。この臨床研究におけるお薬や検査のことでわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なくお申し出ください、また、担当医に聞きにくいことや、この研究の責任者に直接お尋ねにな

りたい場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせください。臨床研究に付随して、再発 ALL に対する知識を向上させ、白血病の治りやすさに関わる因子の発見や、より有効な新規薬剤の開発につながるような付随的な基礎研究を計画しています。付随する研究の内容については別途説明させていただきます。

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。

24. この臨床研究に参加している間に守っていただきたいこと

・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。

25. 研究体制と問い合わせ時の連絡先

研究名：再発小児急性リンパ性白血病（標準リスク群）に対する国際共同臨床研究

研究コード：IntReALL SR 2010

EudraCT number：2012-000793-30

版/日付：2.0/2019 年 2 月 15 日

中央事務局：ベルリン　シャリテ大学

研究代表者：Arend von Stackelberg 医師

ベルリン　シャリテ大学　小児腫瘍血液部門　IntReALL 2010 研究センター

E-mail： arend.stackelberg@charite.de

日本での研究代表者/研究事務局：豊田秀実

三重大学医学部小児科

〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

TEL: 059-232-1111 、FAX: 059-231-5127、E-mail: htoyoda@clin.medic.mie-u.ac.jp

当院の担当医師及び研究責任者

担当医師（氏名）　　:

研究責任者（氏名・職名）:

本研究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＞IntReALL SR 2010＞参加施設一覧

ver.6.0

第一再発小児急性リンパ性白血病治療標準リスク群に対する
第 III 相国際共同臨床研究(IntReALL SR 2010)
参加に関する同意書（患者用/代諾者用）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 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、別紙説明文書を用いて、十分な説明を受け、質問する機会を得ました。

- ☐ 1. あなた(お子さん)の病気について
- ☐ 2.「IntReALL SR 2010」が国際 BFM 研究グループと JPLSG の国際共同臨床研究であること
- ☐ 3. 本治療が国際共同臨床研究として行われること
- ☐ 4. この臨床研究の目的と意義
- ☐ 5. この臨床研究の方法と内容
- ☐ 6. この臨床研究治療により期待される効果
- ☐ 7. 予期される副作用と合併症、およびその対応方法
- ☐ 8. 微少残存病変（Minimal residual disease = MRD）
- ☐ 9. QOL アンケート調査の時期と方法
- ☐ 10. 臨床研究治療の途中中止の可能性
- ☐ 11.研究参加の自由と、治療継続の拒否および同意撤回の自由について
- ☐ 12.本臨床研究参加にともない予想される利益・不利益について
- ☐ 13.参加されない場合の代わりの治療について
- ☐ 14.新しい知見について
- ☐ 15.費用負担と補償について
- ☐ 16.個人情報の保護
- ☐ 17.医療記録の直接閲覧について
- ☐ 18.本試験に伴う試料の保存及び使用方法並びに保存期間と二次利用について、付随研究について
- ☐ 19.本試験における中央診断および中央検査について
- ☐ 20.研究の資金源と利益相反
- ☐ 21.本臨床研究の審査・承認について
- 22.本研究に関する情報公開について
- ☐ 23.疑問について質問する自由があること
- ☐ 24.この臨床研究に参加している間に守っていただきたいこと
- ☐ 25.研究体制と問い合わせ時の連絡先

私（たち）は、上記の☐欄にチェックのある項目すべてに関する説明を十分理解した上で、

1. IntReALL SR 2010 国際共同臨床研究に参加し、本研究の治療を受けることに同意いたします。
   ☐はい、　☐いいえ
2. ランダム化 1 に参加し、割付けられた治療を受けることに同意いたします。☐はい、　☐いいえ
3. ランダム化 2 に参加し、割付けられた治療を受けることに同意いたします。☐はい、　☑いいえ
   （※ランダム化 2 は 2019 年 2 月 1 日以降中止）

同意日：　西暦 20　　年　　月　　日

患者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ ☐自署　☐代署

※14 歳以上の患者本人の同意がある場合は自署

代諾者氏名(自署)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（続柄　　）

説明日：　西暦 20　　年　　月　　日

説明医師氏名(自署)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿