小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験参加にあたって

（患者さん・代諾者用　説明文書）

はじめに

この冊子は、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(以後 Ph+ALL と省略します)と診断された患者さんに対する「ALL-Ph13 臨床試験」への参加に関する説明同意文書です。あなた（あなたのお子さま）が、「ALL-Ph13 臨床試験」に参加するかどうかを検討する際に、担当医師の説明を補足して、理解を深めていただくために用意いたしました。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。

※以下、あなた（あなたのお子さま）は、前者のあなたは患者さん、後者括弧内のあなたは代諾者を意味します。

1. 「ALL-Ph13 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）は、小児血液腫瘍の専門医師や研究者からなる全国規模の研究組織です。白血病やリンパ腫などの小児血液腫瘍のよりよい治療法や診断法を見つけ、病気の子供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います。JPLSG は公費の支援を受けて、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。この試験には日本全国の「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。「ALL-Ph13 臨床試験」は、JPLSG の臨床試験の 1 つであり、過去に日本や海外で行われた Ph+ALL の患者さんに対する臨床試験の治療成績をもとに定めた治療法の効果や安全性を確認する為に計画しました。

2. 「ALL-Ph13 臨床試験」参加と同意の撤回について

あなた（あなたのお子さま）の病気は、「ALL-Ph13 臨床試験」に参加していただける条件を満たしています。そのため、あなた（あなたのお子さま）に「ALL-Ph13 臨床試験」への参加をお願いしたいと考えています。しかし、参加されるかどうかについては、あなた（あなたのお子さま）を含むご家族などとよく話し合った上でご自由にお決めください。「ALL-Ph13 臨床試験」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ありません。その場合、どの様な治療法を選択されるかについては、担当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（あなたのお子さま）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。最初から同意されない場合、あるいは一旦参加をお決めになられた後に同意撤回された場合のいずれも、その後の治療においてあなた（あなたのお子さま）が不利益を受けることは一切ございませんのでどうかご安心ください。

3. 本治療が臨床試験であること

白血病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ために行うのが「臨床試験」です。本試験計画で採用している治療法は、国内及び海外におけるこれまでの臨床試験成績をよく吟味した上で、現時点で最も効果が得られそうだと JPLSG が考えているものになります。あなた（あなたのお子さま）の病気を治すために活用されている診断法や治療法も、これまでに国内及び海外で同じ病気になられた患者さんにご協力いただいて実施された臨床試験によって明らかになったことに基づいています。

4. あなた（あなたのお子さま）の病気について

これまでの検査結果から、あなた（あなたのお子さま）は、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病という病気である事がわかりました。白血病は血液の悪

性腫瘍(がん)で、血液の中にあるリンパ球とよばれる白血球が異常を起こして無秩序に増え続け、その結果、健康な血液が作られなくなる病気です。フィラデルフィア染色体は、細胞の核内**にある遺伝情報の担い手**としての染色体の異常で、22 番と 9 番の間での転座(**染色体の一部が切断されて、他の部分に付着するなどして位置を変えてしまうこと**) によって、ABL と BCR という遺伝子が融合し、異常なタンパク質を生じます。それが造血幹細胞を無制限に増殖させるようになり白血病の原因となります。現在の治療法では小児の白血病全体として、約 8 割の患者さんが長期に生存されるようになってまいりました。しかしながら急性リンパ性白血病(ALL)の約 4-5%にみられるフィラデルフィア染色体陽性 ALL(Ph+ALL)は最も予後不良な白血病の一つで、チロシンキナーゼ阻害剤という新しいお薬が併用されるようになるまでは、同種造血幹細胞移植を行っても長期生存は 4 割程度でした。

5. 「ALL-Ph13 臨床試験」の目的と方法について

近年イマチニブという BCR-ABL 融合遺伝子産物を特異的に阻害するチロシンキナーゼ阻害活性を持った、経口の分子標的薬剤が開発され、このお薬の登場により Ph+ALL に対する治療成績は向上してきました。またダサチニブという、イマチニブと比較し、325 倍の BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害活性を持ち、イマチニブが到達しにくいとされてきた中枢神経病変を有する患者さんに対しても効果が期待できる薬が開発され、小児治療抵抗性 Ph+ALL 患者さんにおいて、治療効果向上への貢献を期待されています。最近では、治療開始後、見かけ上改善(寛解状態)となっても、体内にわずかに白血病細胞(微小残存病変、以下 MRD: minimal residual disease)が残ることが知られており、これを経時的にモニタリングすることで、一人ひとりの患者さんにとって、より適切な治療方針を決定する事が可能になってきました。この臨床試験ではイマチニブを併用した化学療法を行い、難治の場合には、イマチニブからダサチニブへ規定した方法で変更した化学療法を行い、その有効性と安全性を検討します。さらに MRD を経時的に測定する事で、予後良好が見込まれる患者さんに対しては短期的にも長期的にも合併症が多いとされる同種造血幹細胞移植を行わず

イマチニブまたはダサチニブ併用化学療法を続け、その有効性と安全性を確認します。イマチニブからダサチニブへ変更する定義を規定することでチロシンキナーゼ阻害剤の適正使用をめざします。また、最新の研究の進歩を踏まえ、分子レベルの予後因子を探索します(例：BCR-ABL キメラ遺伝子変異や IKZF1 遺伝子欠失と MRD 消失率･再発率との関係､Ph+ALL 細胞の全エクソン配列､トランスクリプトーム解析)。さらに 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。

研究期間は、登録期間が約 4 年間で約 50 名の方の参加を見込み、登録終了後 3 年間経過観察します。QOL アンケート調査は、登録終了後 4 年間調査します。

6. 「ALL-Ph13 臨床試験」の内容について

6-1. 「ALL-Ph13 臨床試験」で使われる薬について

「ALL-Ph13 臨床試験」で使用する薬はすべて、これまで日本国内や海外で多くの患者さんに使用され、既に白血病に対する治療薬としての効果が認められているものです。この臨床試験では、個々の効果と安全性が確認されている白血病治療薬のより有効かつ安全な組み合わせについて検討することを目的としています。

6-2. 「ALL-Ph13 臨床試験」の内容・流れについて(図も参考にして下さい)

治療は、イマチニブ群とダサチニブ移植なし群とダサチニブ移植あり群の 3 つに分けてスケジュールを組んでいます。まずは、完全寛解を目指した「寛解導入療法」を、全員イマチニブ併用で行います。寛解導入療法後も寛解導入不能や MRD 陽性が認められている場合は、イマチニブ併用を中止し、ダサチニブ併用化学療法を行います。ダサチニブを併用しても MRD の陰性化が認められない場合、造血幹細胞移植を行います。移植群では、移植後 30 日程度から 365 日までダサチニブを併用します。移植を行わない場合、治療期間は全部で約 2 年です。このうち入院期間は約 1 年ですが、お子さまの状態によっては、長くなったり短くなったりすることもあります。「ALL-Ph13 臨床試験」の総試験期間、登録期間、追跡期間は以下の通りです。

総試験期間:2013年10月1日-2021年11月30日(8年2カ月間)

登録期間:2013年10月1日-2017年11月30日(4年2カ月間)

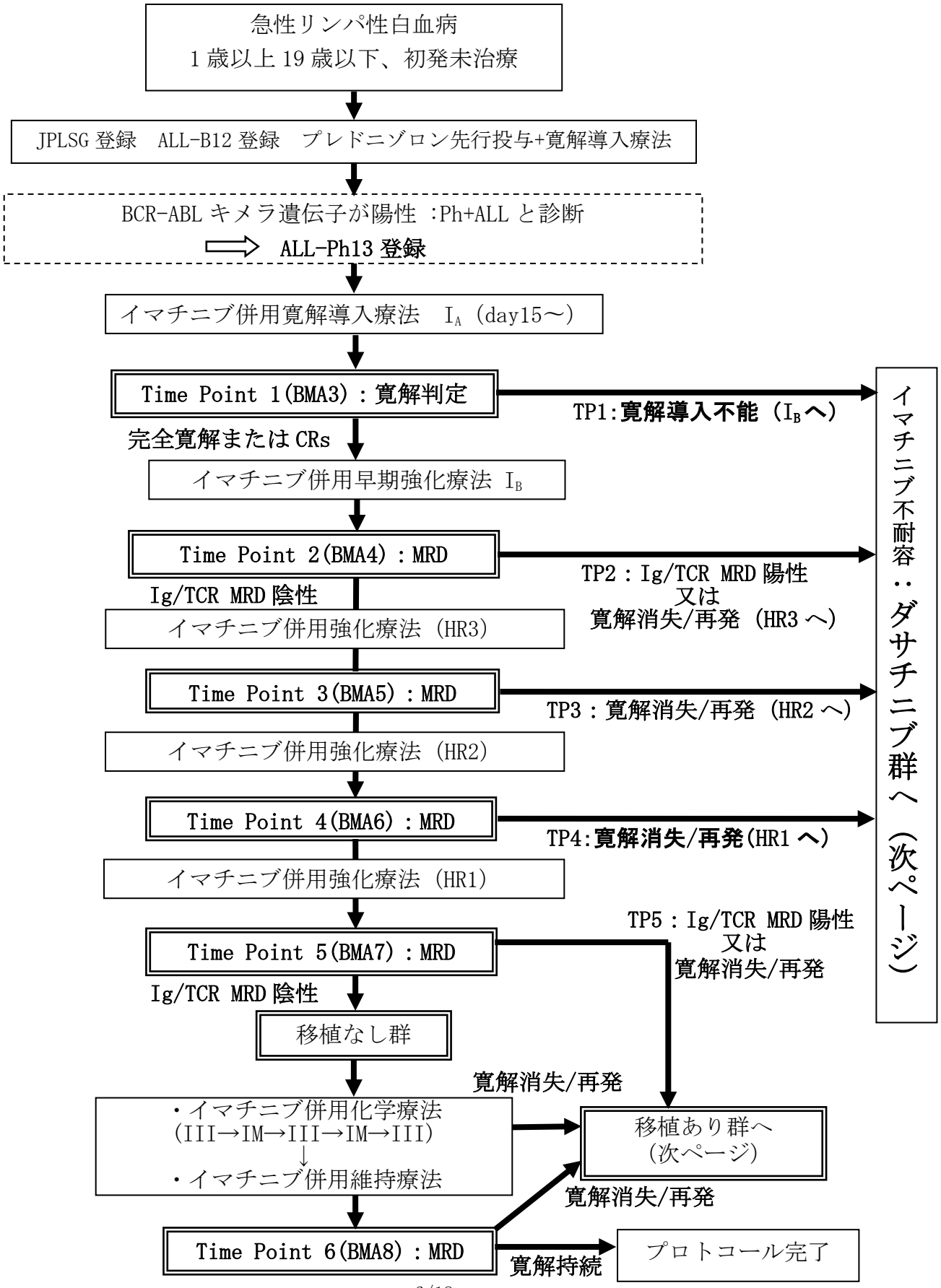
追跡期間:2017年12月1日-2021年11月30日(QOL調査：4年間、QOL調査以外：3年間)

6-3. 改正について

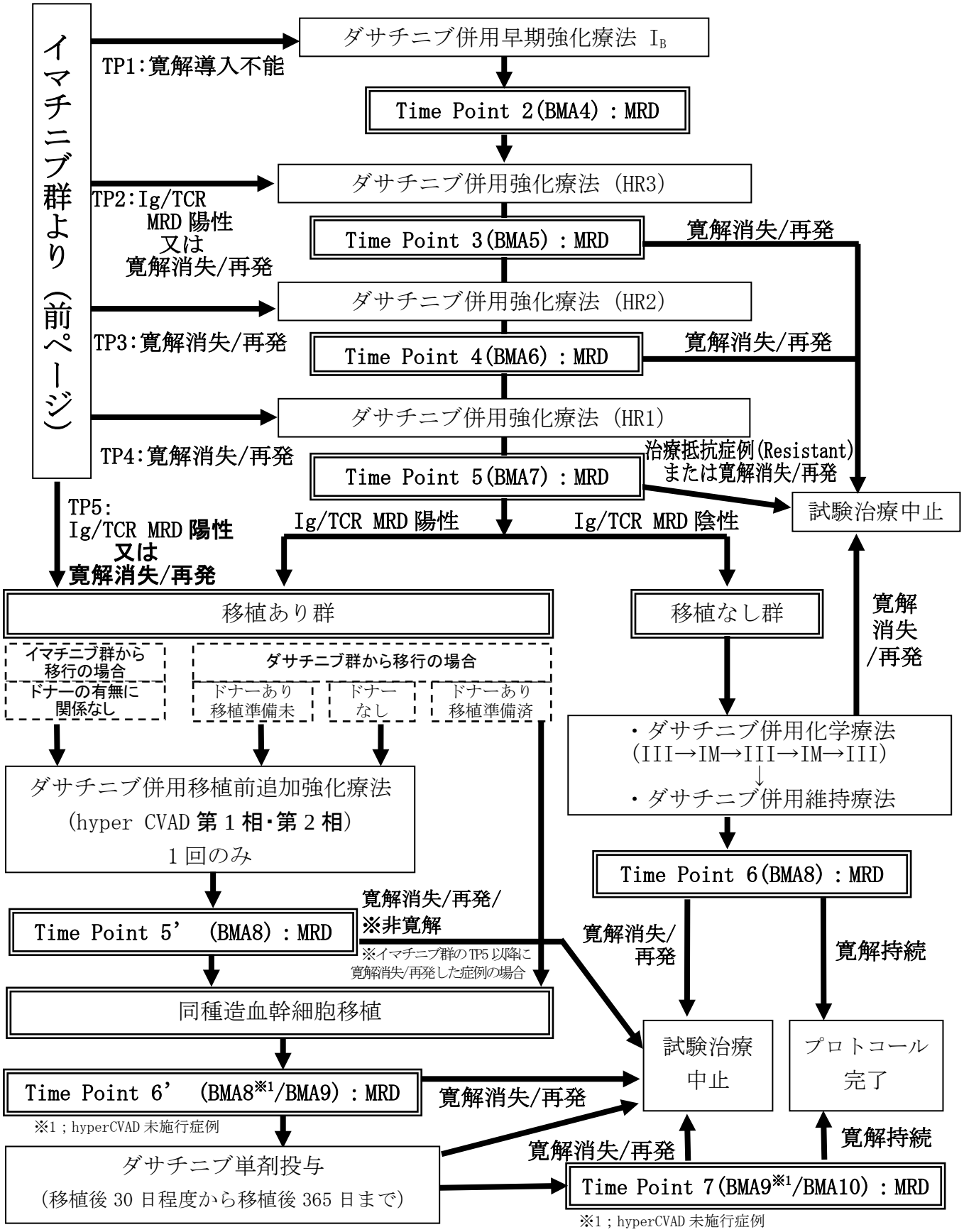
「ALL-Ph13臨床試験」では、2016年2月に治療内容の一部が改正されました。27名の登録患者さんのうち4名の患者さんが治療中に感染症で亡くなったためです。この発生率は、同じ治療骨格が採用された欧州のイマチニブ併用臨床試験（amended EsPhALL、2014年12月登録終了）における感染症死亡率と同等ですが、「ALL-Ph13臨床試験」では安全性を高めるために、重症感染症が発生したイマチニブ併用IAおよびIIIの前半でイマチニブを20%減量、ダサチニブ併用IIIの前半でダサチニブを20%減量しました（P6、7参照)。20%減量は、重度の有害事象が発生した場合の減量基準として既に規定されていたものですが、IAおよびIIIの前半では有害事象発生前に減量を実施するよう修正しました。さらに、白血球数の十分な回復が確保されるようIIIの後半の開始を1週間遅らせました。

「ALL-Ph13 臨床試験」の内容・流れ

（イマチニブ併用化学療法群）



（ダサチニブ併用化学療法群）



6-4. 検査の内容と期間について

血液検査、骨髄穿刺、髄液検査、レントゲン検査などを定期的に受けていただきます。治療中は、1週間に数回採血が行われることもあります。

これらの検査は、主に治療が安全に遂行できているかどうかを調べるために行います。治療が終了してからも、外来で診察や検査を行います。なお、この臨床試験に参加することで受ける検査の回数は、試験に参加せず他の治療を受けた場合と大きく変わりません。

7. 試験治療の中止について

治療中にあなた（あなたのお子さま）の病気の悪化（「再発」）が確認された場合や、重篤な副作用が発生したときなど、あなた（あなたのお子さま）の試験治療を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（あなたのお子さま）を含むご家族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が、この診察や検査の回数や期間も、試験治療に参加せずに他の治療を受けた場合と大きく変わりません。

8. QOL アンケート調査の時期と方法について

質問紙法での QOL アンケート調査は、イマチニブ群およびダサチニブ移植なし群では、イマチニブ併用寛解導入療法(IA)終了後、強化療法 HR2 ブロック終了時(TP4)、再再寛解導入療法(III)3 回目終了時（退院時)、維持療法終了時、維持療法終了 1 年後（ダサチニブ移植あり群では、イマチニブ併用寛解導入療法(IA)終了後、強化療法 HR2 ブロック終了時（TP4）、移植後ダサチニブ投与開始時、移植後ダサチニブ投与終了時、移植後ダサチニブ投与終了 1 年後）の合計 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（あなたのお子さま）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(所要時間 20～30 分)。アンケートは、あなた（あなたのお子さま）と保護者の双方にお答えいただきます。

あなた（あなたのお子さま）の年齢によっては、アンケートの対象から外れることがあります。

あなた（あなたのお子さま）にお答えいただく内容と保護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。お互いの回答を見たり、口を出したりはしないでください。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、保護者の回答を先に済ませてからお子さまへの補助を行ってください。

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ください。切手は貼ってありますので、そのまま投函してください。

いただいたアンケートは、研究終了後、適切な方法で廃棄します。また、研究期間中にも、お申し出があれば、登録番号を照らしあわせて廃棄いたします。QOL アンケート調査への協力や、お答えいただいた内容により、あなた（あなたのお子さま）や保護者に直接的な利益や不利益が起こることはありません。

9. 本試験に参加されない場合の代わりの治療法について

「ALL-Ph13 臨床試験」は JPLSG に所属する専門医師らが集まって作成したもので、あなた（あなたのお子さま）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、実証されているわけではありませんので、もしあなた（あなたのお子さま）が「ALL-Ph13 臨床試験」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は、あなた（あなたのお子さま）の病状やあなた（あなたのお子さま）のご希望に基づいて、その後の治療方針について担当医師とよく相談した上で決めてください。あるいはあなた（あなたのお子さま）の病気が「ALL-Ph13 臨床試験」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も、同様に担当医とその後の治療方針についてご相談の上、決めてください。

10. 本試験参加に伴って予想される利益と不利益について

予想される利益

「ALL-Ph13 臨床試験」に参加されることにより、あなた（あなたのお子さま）が安全でかつ良い治療成績が得られる可能性が期待されます。

予想される不利益

「ALL-Ph13 臨床試験」は、国内や海外の情報を総合して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まったくないとは言い切れません。

2016 年 2 月のプロトコール改正により、感染症死亡は減少することが期待されますが、改正後もなお重症感染症が起きる可能性はあるため、慎重な対応が必要ですし、イマチニブまたはダサチニブが短期間とはいえ減量されるため、白血病の再発率が上がる可能性もあります。

予想を超える強い毒性が許容されない頻度で報告された場合、必要に応じて治療計画を変更・中止することがありますが、あなた（あなたのお子さま）のその後の治療に影響する情報が生じましたら速やかにご連絡させていただきます。

11. 予想される副作用とその対応方法について

以下のような副作用が起こる可能性がありますが、これらの副作用は「ALL-Ph13 臨床試験」での治療計画に特有のものではなく、ALL の治療でも一般にみられるものです。

イマチニブ：皮膚の発疹、目の周りやふくらはぎのむくみ、吐き気、下痢、肝臓や腎臓の機能の低下、筋肉の痛み

ダサチニブ：血小板の減少、胸水や肺水腫、腹水などの体液貯留、呼吸困難、脳・硬膜下・消化管の出血、間質性肺疾患

その他抗がん剤：「骨髄抑制」（血液細胞（赤血球・白血球・血小板）が減少すること）、播種性血管内凝固症候群、吐き気・嘔吐、下痢、口内炎、脱毛、発熱、発疹、結膜炎、薬に対するアレルギー、心臓・肝臓・腎臓・

膵臓などの内臓の障害、神経系障害（けいれん、神経マヒなど)、など

造血幹細胞移植：抗がん剤による副作用（上記を参照してください）に加え、肝中心静脈閉塞症、血栓性微小血管障害、急性及び慢性 GVHD、生着不全、内分泌障害（性腺機能不全、汎下垂体機能不全、甲状腺機能低下)、二次がん、など

副作用に対しては可能な限り予防処置を行い、実際に起こった場合は、速やかに適切な処置を行います。例えば、骨髄抑制にともなう白血球減少、易感染性に対しては感染予防のために簡易無菌装置のある個室等に入っていただいたり、顆粒球を増やす薬(G-CSF 製剤)を使用させていただくことがあります。又、感染症に対しては抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤等を用いて予防や治療を行います。貧血や出血傾向の治療として赤血球や血小板の輸血や血漿製剤が必要なこともあります。抗がん剤による吐き気・嘔吐には専用の制吐剤を投与し、点滴による栄養管理を行うときもあります。これらを「支持療法」といい、白血病治療の重要な部分です。

これらの副作用の多くは、一時的なもので治療が終われば回復します。また、多くの場合は予測することが可能で、適切な対応により重症化を防ぐことができます。しかし、まれに感染症が重症化する場合や予測できない副作用が起こる可能性があり、ひどい場合には生命をおびやかすような危険な副作用が生じることもあり得ます。

一方、内分泌障害や不妊、二次がんなどは、晩期合併症として長期に持続する、あるいは何年も経ってから発生してくることがあります。

12. 本試験における中央診断および中央検査について

「ALL-Ph13 臨床試験」は日本全国のたくさんの病院が参加して行われます。そのため、各々の病院で検査を行うだけでは、治療の効果が得られているかどうか、均質に評価されない可能性があります。そこで、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検査を行い、診断と治療効果の確認を行います。

免疫グロブリン(Ig)/T 細胞受容体(TCR)遺伝子再構成を標的とした MRD 解析

- 名古屋医療センター（責任者：山下友加、堀部敬三）

BCR-ABL キメラ遺伝子を標的とした MRD 解析

- (株)ビー・エム・エル（BML）（責任者：山本善規）

フローサイトメトリーによる細胞表面マーカーを用いた MRD 解析

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

MRD とは、通常の検査では検出できない程度のわずかに残った白血病細胞です。MRD の検出は、白血病細胞に特徴的な遺伝子や細胞表面マーカーのパターン、および BCR-ABL キメラ遺伝子のコピー数を用いて行います。MRD を検出することによって、治療に対する反応性をより詳細に調べることができ、治療強化の必要性を判断することができると考えられています。「ALL-Ph13 臨床試験」では、チロシンキナーゼ阻害剤の変更もしくは造血幹細胞移植の必要性を判定するために、Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした MRD の検出結果(有無)を用います。

イマチニブ血中濃度解析

- (株)ビー・エム・エル（BML）（責任者：山本善規）

ダサチニブ血中濃度解析

- 慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室科（責任者：今村知世）
- 慶應義塾大学医学部小児科（責任者：嶋晴子）

治療効果や副作用と血中濃度との関連を解明するために行います。イマチニブは内服直前の血中濃度を測定しますが、ダサチニブはどのタイミングの血中濃度が重要かはっきりしていないため、入院中の採血では 1 日に複数回の採血を行います。いずれの薬剤の血中濃度も治療選択の基準には利用しません。

再発時の細胞表面マーカー検査

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

白血病細胞の特徴的な細胞表面マーカーについて診断時と比較します。

BCR-ABL キメラ遺伝子変異解析

- 京都大学医学研究科人間健康科学（責任者：足立壮一）

IKZF1 遺伝子欠失の解析

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

ゲノム解析（全エクソン塩基配列解析およびマイクロアレイ解析）

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

エピゲノム解析

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

トランスクリプトーム解析

- 国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬）

これら解析は全て白血病細胞の異常を見つけるための解析です。白血病細胞だけにみられる異常を詳しく調べることによって、どうして病気がおこるのかその原因がつきとめられると考えられます。結果は現時点では治療選択の基準に利用できるかどうか分からないため、各々の患者さんに結果を返却することはいたしません。

ゲノム解析で行われる全エクソン塩基配列解析に関しては、白血病細胞の解析に加え、正常対照として寛解期の正常白血球を解析しますが、白血病細胞と正常白血球の遺伝子のエクソン配列を調べて両者を比較し、一致していない箇所だけを選び出しますので、結果として、白血病細胞に後天的に生じた異常のみが検出され、正常白血球の異常（子孫に受け継がれる異常）は検出されません。正常白血球のエクソン配列の情報は、解析を進めて行く上でおかしな結果が得られた場合に比較をやり直す可能性があるため、厳重な管理のもとに長期間保管しますが、対照コントロールとしての本試験の目的以外には使用しません。全エクソン配列解析を含め全ての解析は、白血病細胞に後天的に出現し、子孫には受け継がれない異常を見つける解析であることをご理解ください。

QOL 調査質問票の担当医師への発送と調査票回収、保管、集計

- QOL 研究センター(責任者：東京大学家族看護学分野　教授　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、病院の主治医や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、返送しなかったり、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。QOL 研究センターでは、あなた（あなたのお子さま）のお名前などの個人情報は一切使用せず、JPLSG 登録コードや ALL-Ph13 症例登録番号のみで管理しますので、お子さまやあなた個人が同定されることはありません。

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（あなたのお子さま）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（あなたのお子さま）の個人情報は厳重に保護いたします（詳しくは、「15.プライバシーの保護について」をご覧ください)。

13. 費用負担について

「ALL-Ph13 臨床試験」に参加された場合にあなた（あなたのお子さま）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、「小児慢性特定疾患治療研究事業」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全額まかなわれます（この制度は平成 17 年 4 月 1 日から変更になり、所得に応じた自己負担が生じる場合があります)。

ただし、あなた（あなたのお子さま）や保護者の希望による個室使用などの保険適応外の費用は、別途、負担して頂きます。また、HLA 検査料、造血幹細胞移植に関わる費用などは一部個人負担となる可能性がありますので、担当医師にご確認ください。いずれも通常診療において自己負担となるものであり、この試験に参加されたために特別に費用負担が増えることはありません。

14. 補償について

一般的に ALL に対する化学療法や造血幹細胞移植は、命に関わるような重い副作

用を生じることがあり、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。従いまして、本試験治療を行った場合においても、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、「ALL-Ph13 臨床試験」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、「ALL-Ph13 臨床試験」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

「ALL-Ph13 臨床試験」に参加される患者さんの医学的情報は、観察期間が終了するまで、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、あなた（あなたのお子さま）のお名前や住所といった極めて強い個人情報を用いることはしませんので、ご安心下さい。研究成果の発表にあたっても、患者さん個人を同定できる情報は用いず、プライバシーは保護されます。

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。

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あなた（あなたのお子さま）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、あなた（あなたのお子さま）のプライバシーは厳重に守られます。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、公の審議機関への提出命令などの特別な場合を除き、公表されることはありませんのでご安心下さい。

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

「ALL-Ph13 臨床試験」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（あなたのお子さま）の「人権保護」について、日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会の審査・承認を得ています。また、QOL 調査については、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けています。さらに、**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**あなた（あなたのお子さま）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

研究資金は **日本医療研究開発機構委託研究開発費　革新的がん医療実用化研究事業「小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法の確立」（研究代表医師：真部　淳、聖路加国際病院小児科）、成育医療研究開発費【22　指-5】「小児がん分子診断の標準化、均てん化」(主任研究者：清河信敬、国立研究開発法人　国立成育医療研究センター)(平成 22 年度～平成 24 年度)、成育医療研究開発費【25-2】「小児がんの QOL 向上を目指した分子中央診断の推進を基盤とする高度先駆的診断法開発　及び　心理社会的評価法確立」(主任研究者：清河信敬、　国立研究開発法人　国立成育医療研究センター)(平成 25 年度)、成育医療研究開発費【26-20】小児がんの登録･中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発(主任研究者：清河信敬、　国立研究開発法人　国立成育医療研究センター)(平成 26 年度～平成 30 年度)**の資金援助を受けています。

20. 利益相反について

「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、本試験に関して製薬企業等との間に開示すべき利益相反はありません。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. 本試験に伴う試料の保存、使用方法、保存期間とデータ二次利用について

データセンターに提出されましたあなた（あなたのお子さま）の情報は、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、長期間保管・管理させて頂きたいと考えております。収集した情報は本試験の目的以外の使用は行いません。万一、本試験の目的以外の理由で得られたデータを二次的に利用させて頂く必要が生じた場合は、あなた（あなたのお子さま）、代諾者の方に再度ご説明させて頂くか、JPLSG のホームページで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。データの二次利用の必要性が生じた場合は、研究計画の科学性と安全性について、JPLSG の研究審査委員会で十分審査され、運営委員会で承認された場合に限り、原則として終了した臨床研究のデータを利用することがあります。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。

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検体は、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、本試験の目的に用いられることはありません。なお、同意を撤回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、解析結果からお子さまのデータを削除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。

22. 「ALL-Ph13 臨床試験」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。

23. 質問の自由と同意について

「ALL-Ph13 臨床試験」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「ALL-Ph13 臨床試験」の研究代表医師がいつでもお答えします。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。「ALL-Ph13 臨床試験」へ継続して参加されるあなた（あなたのお子さま）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（あなたのお子さま）にご連絡いたします。

この臨床試験では、参加を決められた方が十分に説明された上で同意したことを確認するために、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。

【連絡先】　担当医師　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

研究代表医師：佐藤　篤　宮城県立こども病院　血液腫瘍科
〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4 丁目 3-17
TEL：022-391-5111　FAX：022-391-5118

研究事務局：嶋田　博之　慶應義塾大学医学部　小児科
〒160-8582　東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3816　FAX：03-5379-1978

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第II相臨床試験(ALL-Ph13臨床試験)参加にあたって

(12歳以上16歳未満の患者さん用　説明文書)

はじめに

これから、あなたの病気の治療をどうするか、あなたとあなたのご家族と、そしてあなたの担当受持ちの先生と、みんなでいっしょに考えていきましょう。すこしむずかしいかもしれませんが、この説明文書をよく読んで、またわからない点や心配な点がある場合は遠慮なく質問してください。

1. あなたの病気について

これまでの検査の結果から、あなたの病気はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL とよびます)」という、白血病であることがわかりました。骨の中にある「骨髄」という血液を造る場所に、「白血病細胞」と呼ばれる悪い細胞が増えてしまうために、健康な血液を作れなくなってしまう病気です。この病気はそのままにしておくと、悪い白血病細胞がどんどん増えてしまって、命にかかわる状態になります。そのため、治すためにはできるだけはやく治療をはじめる必要があります。

白血病を治すためにはステロイドの飲み薬や「抗がん剤」というお薬を使います。これを「化学療法」とよびます。「抗がん剤」は、静脈という血管に注射します。また、背中から針を刺して、抗がん剤の届きにくい髄液（脳が浮かんでいる液体）にお薬を直接いれる治療（「髄注」といいます）も行います。検査の結果や治療をはじめたあとの様子によって、化学療法で悪い白血病細胞をやっつけた後、健康な人の骨髄や臍帯血の細胞をもらってあなたの骨髄がきっちりと血液を作ることができるようにする、「造血幹細胞移

植」をする場合もあります。

白血病をお薬で治療すると悪い白血病細胞が減っていき、検査をしても見つからなくなります。これを「完全寛解」といって、この状態になるとあなたの体もずいぶん楽になります。いちど白血病細胞が減ってもまた増えてくることがあり、これを「再発」といいます。

2．臨床試験（新しい治療法を試す研究）について

この病気の治療法は進歩して、昔とくらべて治る患者さんがどんどん増えてきました。でも、今までの治療法では、まだまだ全部の患者さんを治すことはできないのです。そのため、よりたくさんの患者さんを治すことのできる、より良い治療法の研究を私たちはすすめています。このように、これまでとは違った新しい治療法を試すことを、「臨床試験」といいます。

これからあなたに説明する「ALL-Ph13臨床試験」も、このような「臨床試験」の１つで、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）*」というグループに参加している、日本中のたくさんの専門のお医者さんたちが協力して考えて、つくられたものです。あなたの病気の場合、この臨床試験に参加し、これから説明する新しい治療法をうけるのがよいと、先生は考えています。それにより、あなたの病気を治すと同時に、この新しい治療法が今までの治療法とくらべてどのくらい効きそうか、どういう悪い点があるのか、調べたいとおもっています。これから、このPh+ALL臨床試験についてくわしく説明しますので、しっかりと理解してほしいとおもっています。そして、ご家族とよく話しあって、どのような治療をうけるかを決めてください。

*JPLSGのホームページは、http://www.jplsg.jp です。

３．「 ALL-Ph13臨床試験」の目的と内容について

あなたのフィラデルフィア染色体陽性ALL という病気は、白血病の中でも治りにくいタイプに分けられますが、イマチニブやダサチニブというチロシンキナーゼ阻害剤という新しいお薬の登場で、改善されてきました。フィラデルフィア染色体は、細胞の核という所の中に存在する染色体という遺伝情報を持っている重要な部分の異常で、ABL と BCR という遺伝子が融合することで、異常なタンパク質を生じてしまう問題を起こします。チロシンキナーゼ阻害剤というお薬は、その異常なタンパクの働きを特異的にさまたげることで効果を発揮します。そこで「ALL-Ph13臨床試験」では、イマチニブやダサチニブを使い、チロシンキナーゼ阻害剤の有効性と安全性を確かめ、イマチニブからダサチニブへ変更する定義を決める事で、適正にチロシンキナーゼ阻害剤を使用する事をめざしています。最初は、化学療法を行いながら全員にイマチニブを飲んでもらいます。それが効かなければダサチニブへと変更し、それでもだめなら移植をします。

治療期間は全部で約2年間です。ただし、あなたの体調によっては、治療がこれよりも長くなることもあります。また「ALL-Ph13臨床試験」で使用するお薬は、すべてこれまで日本国内や海外で多くの患者さんに使われて効果があるといわれているものです。

４．検査の内容と期間について

この治療をしている間は、治療が安全にできているかどうか、治療が効いているかどうか、を調べるために、定期的に採血や骨髄穿刺などさまざまな検査をします。また、どうして病気がおこるのかその原因がつきとめるための検査もいっしょに行います。全エクソン塩基配列解析という方法で、白血病細胞と正常の白血球の遺伝子の違いを調べて、白血病細胞におこっ

た遺伝子の異常をみつけます。正常の白血球の異常を調べることはしません。治療が終わってからも、外来で先生の診察を受けて、検査をします。たくさんの検査がありますが、検査の回数は、この臨床試験に入ったからといってふえるわけではありません。

5. 副作用について

治療に使うお薬は、イマチニブ、ダサチニブ、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、ビンデシン、L-アスパラギナーゼ、シタラビン、メトトレキサート、ダウノルビシン、イホスファミド、メルカプトプリン、エトポシド、シクロホスファミド、ヒドロコルチゾン、ピラルビシンという名前の抗がん剤です。これらのお薬は、病気を治すために必要なものですが、強いお薬なので、いろいろな副作用が起こることが予測されます。

＜起こるかもしれない副作用＞

イマチニブ：皮膚の発疹、目の周りやふくらはぎのむくみ、吐き気、下痢、筋肉の痛み、肝臓や腎臓の機能の低下

ダサチニブ：血液の中で大切な役割をしている成分(赤血球や白血球や血小板)のうち、血小板の減少、胸やお腹に水が貯まる、脳・消化管の出血、間質性肺炎

その他抗がん剤： 赤血球や白血球、血小板などが減少する、血が止まらなくなる、吐いたり気持ちが悪くなる、下痢、口の中にできものができる（口内炎)、毛が抜ける、発熱、体にブツブツができる(発疹)、目の病気(結膜炎)、薬に対するアレルギー、体の中のいろいろな器官（心臓・肝臓・腎臓・膵臓などの内臓）の働きが悪くなる、など

放射線照射：毛が抜ける、口の中が痛くなる、日焼けのようになる、背が伸びにくくなる、二次がん（白血病が治った後に新たに別ながんを発症すること）など

造血幹細胞移植 ： 移植された造血幹細胞があなたの体を攻撃してしまう(GVHD)、移植された造血幹細胞があなたの体の中できちんと働かない（生着不全)、肝臓の血管がつまってしまう病気になる、血管の中に血栓という血のかたまりができてしまう、体の中のいろいろな器官（心臓・肝臓・腎臓・膵臓などの内臓）の働きが悪くなる、二次がん、など

これらの副作用は、必ず起こるというものではありませんし、多くの場合、一時的なもので治療が終われば回復します。また、予想することができる場合も多いので、前もって症状が重くなるのを防ぐことができます。起こってしまった場合にも、すぐに治療をします。しかし、治療をしている間や治療が終わってから、これ以外にも合併症や副作用などの健康を害することが起こる可能性もあります。この場合にも、健康を取り戻すために必要な治療を行います。

６．「 ALL-Ph13臨床試験」参加について

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由です。研究に参加しなくてもかまいません。説明を聞いて、よく考えてから決めてください。分からないところは、いつでもお医者さんや病院の人たちに聞いてください。この研究に参加すると決めた後や、研究の途中でも、あなたがこの研究をやめたいと思ったら、いつでもやめることができます。この研究をやめても、担当の先生が一番良いと考える治療が行われ、治療をやめたりすることはありませんので安心して下さい。お家の人とよく相談してから決めてください。

７．「ALL-Ph13臨床試験」に参加している間のお願い

・ いつもと体調が違うときはすぐに担当の先生にご連絡ください。適切に対応いたします。

・ 薬は、担当の先生の言った通りに飲んでください。

・　他の薬や健康食品を使用される場合はご相談ください。他に使用されているお薬がある場合は、必ず担当の先生にお伝えください。今回の試験で使用するお薬と一緒に使うことで、危険な副作用が起こる場合があります。

・　退院後の外来通院は、担当の先生の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、ご連絡ください。

・　ちがう病院へ移ったときは、この研究に参加していることをそこのお医者さんに教えてください。また、研究参加や治療法のことについて担当の先生から移った病院の先生にお伝えしなければならないこともありますので、必ず担当の先生にも伝えて下さい。

８．プライバシーの保護について

「ALL-Ph13臨床試験」に参加された患者さんの治療の状況や体調などの情報は、あなたのお名前や住所・連絡先などは用いず、臨床試験用の番号を使って、定期的にデータセンターに報告されます。また、研究結果が発表される場合も、あなたの年齢や病気に関する情報について、誰のものかわからないようにして発表され、あなたの情報は守られます。

９．質問の自由について

「ALL-Ph13臨床試験」について疑問などがありましたら、いつでも、どうぞご遠慮なく担当の先生または研究代表医師におたずねください。

【連絡先】

担当の先生：

病院名　：

研究代表医師：佐藤 篤　宮城県立こども病院　血液腫瘍科

〒989-3126　宮城県仙台市青葉区落合４丁目 3-17

TEL：022-391-5111　FAX：022-391-5118

この説明書のイラスト　作成　ヨシダ　キミコ

「君の病気について知ろう　小児血液病」2002年　南山堂

「インフォームドアセント　こどもと造血細胞移植」2005年　南山堂　より引用

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の 第 II 相臨床試験(ALL-Ph13 臨床試験) 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. 「ALL-Ph13 臨床試験」が JPLSG の臨床試験であること
- ☐ 2. 「ALL-Ph13 臨床試験」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（あなたのお子さま）の病気について
- ☐ 5. 「ALL-Ph13 臨床試験」の目的と方法について
- ☐ 6. 「ALL-Ph13 臨床試験」の内容について
- ☐ 7. 試験治療の中止について
- ☐ 8. QOL アンケート調査の時期と方法について
- ☐ 9. 本試験に参加されない場合の代わりの治療法について
- ☐ 10. 本試験参加に伴って予想される利益と不利益について
- ☐ 11. 予想される副作用とその対応方法について
- ☐ 12. 本試験における中央診断および中央検査について
  - ☐ 全エクソン塩基配列解析では、白血病細胞の解析に加え、正常対照として寛解期の白血球が解析されるが、これは両者を比較して、白血病細胞に後天的に生じた異常を見つけるための解析であり、正常白血球の異常（子孫に受け継がれる異常）を見つけるための解析は行わないこと。
- ☐ 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. 本試験の審査・承認について
- ☐ 18. 本試験の資金源について
- ☐ 19. 利益相反について
- ☐ 20. 本試験に伴う試料の保存、使用方法、保存期間と二次データ利用について
- ☐ 21.「ALL-Ph13 臨床試験」に参加している間のお願い
- ☐ 22. 質問の自由と同意について

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 ALL-Ph13 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）

代諾者氏名（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)：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験(ALL-Ph13 臨床試験)
同意撤回書

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿病院

施設長＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿殿

私は「小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第 II 相臨床試験(ALL-Ph13 臨床試験)」に関して、その同意を撤回します。

□既に収集されたデータ、試料の研究への利用は構いません。
□既に収集されたデータ、試料を研究への利用も含めて廃棄をお願いします。

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「小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第Ⅱ相臨床試験(ALL-Ph13 臨床試験)」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）： ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

※本書類が提出された場合、施設より研究代表医師及びデータセンターまで速やかに連絡すること。