臨床試験参加および余剰検体提供に関する説明文書

臨床試験名 :「小児および若年成人におけるT 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II 相臨床試験」（JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U）

# **1. はじめに**

　これから説明する内容は、この病院がおこなっている、あなたの病気に対する治療法のひとつです。説明の中には少し専門的なことも含まれますが、よくお読みになって、あなたがお受けになる治療法として適切かどうかを十分検討して下さい。わかりにくい内容や不安な点がある場合、またさらに詳しい説明が必要でしたら、遠慮なくお申し出下さい。

# **2. あなたの病気について**

　これまでの検査結果から、あなたの病気はT 細胞性急性リンパ性白血病（以後T-ALLと省略します）という急性白血病の一種であることがわかりました。急性白血病は、血液中の白血球という細胞が急速に無秩序に増えることで正常な血液が作られにくくなる、血液の悪性腫瘍（がん）です。T-ALL は10 代から20 代に多い白血病で、小児のT-ALLの発生数は、日本では、1 年間に50 人前後で、主として内科で担当する18 歳から24 歳の発生数は10 人前後と推定されます。

　白血病を治すためには「抗がん剤」を用いた薬物療法（これを「化学療法」といいます）が必要です。また、背中から針を刺して、点滴などの抗がん剤が届きにくい髄腔内に抗がん剤を直接注入する治療（髄注(ずいちゅう)）も行われます。

　最初の治療としては、白血病細胞が血液及び骨髄（本来、正常な血液を造りだす場所）から顕微鏡検査で確認できなくなるまで減少させ、正常な血液細胞が再び増えてくる「完全寛解」という状態を目指します。寛解に到達しても、もし治療を止めれば、再び白血病細胞が増えてくる（それを再発と呼びます）ために、寛解に到達した後も化学療法を続け、寛解状態をより確実なものにする必要があります。また、治りにくいタイプの白血病の患者さんには、化学療法だけでは治療として不十分であり、骨髄移植などの造血幹細胞移植が行われます。

# **3.「ALL-T11/ T-ALL-211-U」がJPLSG 及びJALSG の臨床試験であること**

今回、説明する治療法の「ALL-T11/ T-ALL-211-U 臨床試験」（以下ALL-T11 と略します）は、過去に日本や海外で行われたT-ALL の患者さんに対する臨床試験の結果をもとに、よりよい治療法を開発するために作成した臨床試験です。このように患者さんを対象として、治療法や診断方法などを研究することを「臨床試験」と呼んでいます。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、多施設が共同で多くの患者さんを対象に「臨床試験」を行い、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ことが必要です。あなたの病気を治すために現時点でわかっている情報も、今までに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ています。

　今回の臨床試験は、小児血液腫瘍の専門医師や研究者からなる全国的規模の研究組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG）と、成人白血病治療の専門医師や研究者からなる全国的規模の研究組織である成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG）の2 つの研究グループが共同して、小児から青年期までのあなたと同じ病気の患者さんに対してよりよい治療法の開発を目指し、本研究を計画いたしました。JPLSG とJALSG は共に公費の支援を受けて、小児および成人の血液腫瘍に対して臨床試験を行ってきています。

# **4. 本臨床試験の目的と方法について**

　小児の急性リンパ性白血病の治療成績は徐々に向上し、T-ALL においては現在約60〜70％の患者さんが化学療法または造血幹細胞移植によって治癒するようになりました。しかし内科で治療される10代後半から20代前半の急性リンパ性白血病の患者さんの治療成績は約45%と、小児の成績に比較して不良でした。近年では10 代後半から20 代前半などの思春期・若年成人の患者さんに小児と同じ治療法を行うことで治療成績が向上することがわかってきました。JALSG では2002 年に開始された「ALL202-U」という臨床試験から、この研究と同じ年齢層のALL 患者さんに小児の治療法を行う臨床試験を行ってきました。今回は10 代後半から20 代前半のT-ALL の患者さんだけを対象としてその治療成績をさらに向上させることを目的として、小児の研究グループであるJPLSG との共同研究を計画しました。

　これまでに国内外で行われた小児の臨床試験の結果から、同じT-ALL でもいくつかの検査の値や最初の部分の治療の効き具合により白血病の治りやすさを予測することが可能であることがわかってきました。このように、治りやすいと予測されるグループと治りにくいと予測されるグループとに患者さんを分けて、それぞれに適していると考えられる治療を選択することを「層別化治療」と言います。本試験では、主に髄注とステロイドという薬の投与を開始した後、最初の1 週間での治療の効き具合(ステロイド反応性)、寛解導入療法(IA)と呼ばれる約1 か月間の初期治療後の完全寛解の有無（「初期治療反応性」）、寛解導入療法(IA)後さらに早期強化療法(IB)と呼ばれる約1 か月間の初期治療後の目に見えないレベルで残っている白血病細胞（微小残存病変(びしょうざんぞんびょうへん)＃1）の量によって、下記①〜③のように再発しやすさに基づくリスク分類を行います。そして、それぞれのタイプに適すると考えられる治療を行い、それらの治療が、どのくらい安全で、よく効くかということを調べることが本臨床試験の目的です。「ALL-T11 臨床試験」には、約120 人の患者さんにご協力いただく予定です。

①治りやすい（再発するリスクが低い）と予測されるタイプ（「標準リスク(SR)群」）：これまで日本でよく用いられてきた抗がん剤で良好な治療成績が期待できるため、新しく開発されたネララビンという抗がん剤を用いず、造血幹細胞移植も行わない、より副作用の少ない化学療法を行います。

②中間のタイプ（「高リスク(HR)群」）：造血幹細胞移植は行いませんが、ネララビンを用いることで、より強力な化学療法を行います。

③治りにくい（再発リスクが高い）と予測されるタイプ（「超高リスク(VHR)群」）：ネララビンを含むより強くした化学療法と造血幹細胞移植の双方を行います。

# **5. 本臨床試験の内容について**

## **5-1. 「ALL-T11 臨床試験」で使われる薬について**

　「ALL-T11 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、白血病治療薬として効果があるとされているものです。この臨床試験では、個々の効果が確認されている白血病治療薬のより有効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。新規薬剤であるネララビンは、日本において「再発・難治性のT-ALL」を対象として保険適応が認められておりますが、我々は「高リスク（HR）群」「超高リスク（VHR）群」は難治性のT-ALL と考えており、今回の臨床試験で保険診療として用いることが妥当と考えております。

## **5-2. 「ALL-T11 臨床試験」のスケジュール**

　治療スケジュールは、大きく4 つに分かれます。まずは、顕微鏡検査において、骨髄の中に白血病細胞がほとんど見えず（白血病細胞が骨髄にある細胞の5 ％未満であること）、かつ脳・脊髄内(中枢神経系)など骨髄以外の臓器に白血病の浸潤（「髄外浸潤)」と呼びます）がない状態、すなわち「完全寛解」を目指す「寛解導入療法(りょうほう)」を行います。続いて、完全寛解になった後に目に見えないレベルで残っている白血病細胞（微小残存病変）を減らすための治療「強化療法」を行います。一部の患者さんには「強化療法」中に造血幹細胞移植治療を行います。「強化療法」のあとには、もう一度寛解導入療法に似た、「再寛解導入療法」とよばれる治療を行い、最後に白血病細胞がほとんどない状態を維持する目的で「維持療法」を行います。なお、「維持療法」以外はいずれの治療も大変強力であるため、原則として入院の上で治療が行われます。「維持療法」は外来通院して頂きながら行います。治療期間は全部で約2 年です。このうち入院期間は約10 か月ですが、患者さんの状態によっては、長くなったり短くなったりすることもあります。

「本臨床試験」の総試験期間は約5 年間で、登録期間、追跡期間は以下の通りです。

総試験期間:2013 年7月1日〜2020 年11月30日

登録期間:　2013 年7月1日〜2017 年11月30日

追跡期間:　2017 年12月1日〜2020 年11月30日

本試験に参加をお決め頂く時期や治療内容により、経過を観察させて頂く期間が多少異なりますが、約2 年の治療期間とその後の経過を診る期間1〜4 年を合わせて、全体で総試験期間は3〜6 年間です。急性リンパ性白血病に対する治療法における一般的な治療期間や観察期間と同様です。

寛解導入療法

先行治療相：最初の1 週間の治療

　まず治療開始初日にメトトレキサート(商品名メソトレキセート)の髄注を行いその日から1 週間のプレドニゾロン（商品名プレドニン）単独投与が行われ、ステロイド反応性を確認いたします。そしてその後引き続き寛解導入療法が行われます。寛解導入療法は、「寛解導入療法(IA)」とそれに続いて行われる「早期強化療法 (IB)」から構成されています。

寛解導入療法(IA)

　4 週間の治療で、ビンクリスチン（商品名オンコビン）、デキサメタゾン（商品名デカドロン）、ダウノルビシン（商品名ダウノマイシン）、L-アスパラギナーゼ（商品名ロイナーゼ）が投与されます。この期間中、髄注を2 回行います（ただし中枢神経の浸潤が確認された場合は、さらに2 回追加します）。寛解導入療法( IA)終了後、適切な時期に骨髄検査を行い、完全寛解の有無を確認し、初期治療反応性を評価します。この結果が後のリスク分類に反映されます。ただしこの検査の結果の如何に関わらず、全員に早期強化療法 (IB)を行います。

早期強化療法(IB)

　シクロホスファミド（商品名エンドキサン）、シタラビン（商品名キロサイド）、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリン（商品名ロイケリン：経口）、の4 種類の抗がん剤を使います。この期間中、髄注を2 回行います。髄注で用いられる薬剤は、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロンの3 種類です。早期強化療法(IB)が終了後、適切な時期に骨髄検査を行い、完全寛解と微小残存病変を確認します。この結果も後のリスク分類に反映されます。この時点で完全寛解に至らない場合には、試験治療は中止になります。

＜強化療法以降の治療＞

早期強化療法(IB)終了後に完全寛解が確認されたら、ステロイド反応性、初期治療反応性、中枢神経系浸潤の有無、そして微小残存病変の結果を踏まえてリスク分類に応じた治療が行われます。

標準リスク群（SR 群）

　ステロイド反応性が良好、すなわち治療開始8 日目の末梢血に白血病細胞が1000/μL 未満の方で、かつ中枢神経系浸潤がなく、寛解導入療法(IA)終了後に完全寛解となり、早期強化療法(IB)終了後微小残存病変が骨髄にて1000 個に1 個(10-3)未満の方が対象です。

高リスク群（HR 群）

　ステロイド反応性が不良、すなわち治療開始8 日目の末梢血に白血病細胞が1000/μL 以上の方で、且つ、寛解導入療法(IA)終了後完全寛解となり、早期強化療法(IB)終了後微小残存病変が10-3 未満の方が対象です。また中枢神経系浸潤を認め、それ以外は標準リスク群の条件を満たしている方も高リスク群の対象です。

超高リスク群（VHR 群）

　ステロイド反応性の結果にかかわらず、寛解導入療法(IA)終了後に完全寛解に至らなかった方や、早期強化療法(IB)終了後病変が顕微鏡レベルでまだ残っているか確認する為の微小残存病変の検査で10-3 以上存在する方が対象です。

①標準リスク群

　8 週間の強化療法を行います。この期間メルカプトプリンを内服していただきながら、2週間毎にメトトレキサート、L-アスパラギナーゼが計4 回投与されます。この期間中に髄注を4 回行います。続いて、7 週間の再寛解導入療法が行われます。再寛解導入療法前半5 週間の治療では、ビンクリスチン、デキサメタゾン、ドキソルビシン（商品名アドリアシン）、L-アスパラギナーゼが投与されます。後半2 週間の治療では、シクロホスファミド、シタラビン、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリンが投与され、髄注を2 回行います。尚、中枢神経の病変が確認された場合には再寛解導入療法の期間中に髄注を2 回追加します。

　その後維持療法は、メルカプトプリンの連日内服とメトトレキサートの週1 回内服に加えて、8 週に１回の髄注を行います。この一連の流れを1 クールとして、維持療法期間中に、9 クールの治療を行います。維持療法は全治療期間が104 週となったところで終了となります。

②高リスク群

　10 週で1 クールの強化療法を2 回行います。1 クールの治療とは、新規薬剤ネララビンの5日間投与のあとに、いずれも治療期間11日の3つのブロック療法が各々3週間隔、計9 週間で行われるものです。最初に行われるブロック療法(HR3)は、デキサメサゾン、シタラビン、L-アスパラギナーゼ、エトポシド（商品名ベプシド、ラステット）が投与され、髄注も1 回行います。2 つめブロック療法 (HR2)は、デキサメサゾン、ビンデシン（商品名フィルデシン）、ダウノルビシン、メトトレキサート、L-アスパラギナーゼ、イホスファミド（商品名イホマイド）が投与され、髄注を1 回行います。尚、中枢神経の病変が確認された場合には、髄注を1 回追加します。3 つめのブロック療法 (HR1)では、デキサメサゾン、ビンクリスチン、シタラビン、メトトレキサート、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミドが投与され、髄注を1 回行います。これらの治療を2 回ずつ（合計6 コース）繰り返したあとに、標準リスク群と同じ再寛解導入療法を行います。

　そして最後に維持療法に移りますが、維持療法は標準リスク群と同様の治療に、8 週毎に5 日間のネララビンを維持療法の最初の4 コースに加えます。ネララビン投与中と投与後2 日間はメルカプトプリンとメトトレキサートの内服はお休みします。

③超高リスク群

　高リスク群と同様の強化療法(アームA)と、もう一つ別の強化療法(アームB)の割付試験が行われます。「無作為割付試験」とは、治療方法をコンピューターを用いて、担当医や患者さんの意志に関係なく、2 つの治療法のいずれかに割り当てて(これを無作為割付といいます)行う試験のことをいいます。この方法を採用することにより、薬剤の効果や安全性に影響するような患者さんの特性が、どちらかの治療群に偏らない状況を生み出すことが出来るため、どちらがより安全で効果があるかまだ分っていない治療法を比べるには最もよい方法と考えられています。

　超高リスク群と判定されました場合、上記高リスク群で行った強化療法(アームA)か、これからご説明するもう一つの強化療法(アームB)のいずれかに割り振られ、治療が行われます。

　もう一方の強化療法(アームB)は、高リスク群の強化療法と同様、10 週で1 コースの強化療法を2 度繰り返して行います。1 コースの治療は、まず新規薬剤ネララビンの5 日間投与から始まります。ネララビンのあとに、3 つのブロック療法がそれぞれ3 週間隔の合計9 週間で行われます。最初のブロック療法(Consolidation C)は、5 日間の治療で、デキサメタゾン、シタラビン、エトポシドが投与され、髄注を1 回行います。2 つめブロック療法(Consolidation A)は、8 日間の治療で、プレドニゾロン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン、L-アスパラギナーゼ、が投与され、髄注を1 回行います。3 つめのブロック療法(Consolidation B)は、13 日間の治療で、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ピラルビシン(商品名テラルビシン、ピノルビン)、L-アスパラギナーゼが投与され、髄注を1 回行います。

　いずれの強化療法を行った場合にも、1 コース終了後、2 コースが終了するまでの間に造血幹細胞移植を行います。

＜造血幹細胞移植療法＞

超高リスク群の患者さんに対して行います。移植の前に行われる強力な治療(前処置と呼びます)には、全身放射線照射と抗がん剤であるシクロホスファミドが一般に使われますが、移植についての詳細は施設・担当医から説明されます。

## **5-3. 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。

# **6. 試験治療の中止について**

治療中にあなたの病気の悪化（「再発」）が確認された場合や、重篤な副作用が発生したときは、あなた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。また、あなたから中止希望のお申し出があった場合や検査の結果、症状が試験への参加条件に合わないことが分かった場合には試験治療を中止いたします。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必ず受けていただきます。

# **7. 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-T11 臨床試験」はJPLSG 及びJALSG に所属する専門医師が集まって作成したもので、あなた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、もしあなたが「ALL-T11 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、あるいはあなたの病気が「ALL-T11 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は、あなたの病状やあなたのご希望に基づいて、その後の治療方針等についてあらためてご相談させていただきます。どのような治療法を選ぶかは、担当医師とよく相談した上で決めてください。

# **8. 本試験参加に伴って予想される利益と不利益**

予想される利益

　「ALL-T11 臨床試験」に参加されることにより、あなた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。また治療の一貫として頭部への放射線による治療（頭蓋(ずがい)照射(しょうしゃ)）を行う場合、ホルモン分泌不全など身体への影響が起こる可能性がありますが、「ALL-T11 臨床試験」では頭蓋照射による中枢神経病変の予防を行わないことにしましたので、病状に応じて頭蓋照射が必要にならない限り、これらの影響を回避できる可能性があります。さらに「微小残存病変」を調べ、その結果に基づき移植を行うかどうかを決めます。こうすることで、移植を受けなくても良さそうな患者さんを選び出せるとされています。これまで移植による身体への影響として、不妊や慢性移植片対宿主病（GVHD＃2）による口渇、涙液減少などの不快な症状や治療の副作用に関連した易感染性、骨壊死（骨が壊れていくこと）、関節拘縮（関節が固まって動きにくくなること）などが生じる可能性が指摘されてきました。移植を行なわなくても長期的な生存が見込める方に対しては移植を行なわないことにより、これらの移植特有の身体への影響を回避できる可能性があります。

予想される不利益

　「ALL-T11 臨床試験」は、国内や海外の情報を総合して綿密に計画しましたものですが、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。

# **9. 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ことが予想されます。

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＃3、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）、肝中心静脈閉塞症＃4、血栓性微小血管障害＃5、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、実際に起こってしまった場合は、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らなければならないこともあり、顆粒球#6 を増やす薬(G-CSF 製剤)を使用することもあります。感染症に対しては抗生物質や抗真菌剤等の予防投与や治療を行います。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、晩発性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。

# **10．本試験における中央診断および中央検査について**

　「ALL-T11 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っていれば、T-ALL の患者さんに対して十分な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、T-ALL の診断に関して、以下の中央診断を行います。一部の検査は白血病細胞から抽出した遺伝子（DNAやRNA と呼びます）を用いて行われます。ここで調べる遺伝子は、白血病細胞にのみ起こっている遺伝子の異常や特徴を調べるので、子孫に伝わる正常の細胞の遺伝子の変化などを調べるものではありません。

1. 白血病細胞の表面マーカー検査：治療開始前の骨髄液あるいは末梢血を用いて、統一した解析方法に基づき中央検査を行います。送付先は、国立成育医療研究センター（責任者：清河信敬、出口隆生）です。

② 白血病細胞の形態診断は、末梢血・骨髄標本を用いて行います。送付先は福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学(責任者：阿南健一)です。

③ 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(キメラ遺伝子検査)は筑波大学大学院人間総合科学研究科(臨床医学系)疾患制御医学小児内科学分野 (責任者：福島敬)で治療前の骨髄液あるいは末梢血からRNA を用いて行います。

④治療後にどの程度白血病細胞が残っているかを調べる検査＝「微小残存病変」検査：あなたの病気を、最終的にどのグループ（標準リスク群、高リスク群、超高リスク群）で治療するのかを決定するにあたり、早期強化療法(IB)終了後に治療効果を判定する時に行われる骨髄検査の検体を用いて「微小残存病変」を検査します。この検査は、白血病細胞に特徴的な遺伝子の変化を調べるもので、愛知医科大学医学部小児科（責任者：堀 壽成）で行います。この「微小残存病変」を測定するためには、最初にあなたの白血病細胞の遺伝子の特徴を明らかにすることが必要であり、治療前の骨髄液あるいは末梢血から取り出したDNA を用います。

　しかし、この特徴的な遺伝子の変化を用いた方法では、80〜90%の患者さんしか「微小残存病変」を測定することができないため、代わりの検査法の開発が求められています。同じ感度で、より多くの患者さんに利用可能な別の検査方法の候補として、細胞表面マーカーを利用した検査法があります。しかし、遺伝子を使った「微小残存病変」の検査と全く同じ結果が出るかどうかは、まだ確認できていません。そこで、今後治療を受ける急性リンパ性白血病の患者さんに、細胞表面マーカーを利用した「微小残存病変」の検査を導入するために、2 つの方法で同じ結果が出るか確認するために、細胞表面マーカーを利用した「微小残存病変」の検査（責任者：出口隆生）も行います。なお、この細胞表面マーカー検査を行うためだけに骨髄検査の回数が増えるということはありません。

　これらの検査は、あなたの病気のリスク（標準リスク群、高リスク群、超高リスク群）がどの程度であるかを判断し、そのリスク別に治療法を変えるこの臨床研究のためには必要な検査ですが、骨髄血や末梢血を通常より多く採血させていただくことになります。採血量の目安を、以下の表に示します。時期については、5-2. 「ALL-T11 臨床試験」のスケジュールを参照してください。また、骨髄検査で必要な採血量がえられない場合は、追加の骨髄検査をさせていただく場合もあります。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 時期 | 初発診断時 | 寛解導入  療法開始  後8 日目 | 寛解導入療  法開始後  15 日目 | 寛解導  入療法  終了後 | 早期強  化療法  終了後 | 強化療法開始後  （超高ハイリス  ク群の場合だけ） |
| 骨髄血 | 7-12mL |  | 2mL | 5-7mL | 5-7mL | 各コース終了後  （造血幹細胞移  植を行うまで）  1 回あたり3-5mL |
| 末梢血 | 骨髄が採取  できない場  合に13mL | 5mL |  |  |  |  |

　以上ご説明してき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、あなたの個人情報は厳重に保護いたします（詳しくは、「14.プライ

バシーの保護について」をご覧ください）。

# **11．中央診断および中央検査が終わった検体の取り扱い**

　10 でご説明させていただいた③、④の中央検査で、あなたの白血病細胞から抽出したRNA・DNA は、中央検査が終了した後、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。JALSG では検体保存センターを設置しており、本研究終了後の保管に同意いただけた検体は一括して検体保存センターで保管させていただきます。この場合も、匿名化により、誰の検体かわからないようにしたまま、検体を使い切るまで保管します。将来、検体を医学研究に用いる場合には、JALSG 検体保存・付随研究委員会で審議・承認を得た後、改めてその研究について認定臨床研究審査委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、この研究が終了後、検体を廃棄いたします。

　JALSG ではより良い白血病の治療法を開発するための臨床試験に加えて、白血病の原因や病像の解析のための共同研究も行なっています。JALSG の臨床試験に登録された患者さんの、主に白血病細胞を調べさせていただくもので、臨床試験とは別に付随研究と称しています。白血病の病態の解明のために、JALSG に参加している施設以外の研究機関とも共同で研究を行なうこともあります。今回の研究においても説明しましたように、白血病の病態に関係する多くの遺伝子異常が明らかにされていますが、更に白血病の発症、進展や治療効果に影響を及ぼす分子病態を明らかにしていく必要があります。そのために、今回の研究で解析させていただいたあなたの検体（DNA、RNA）の残りを保存させていただき、今後行われる付随研究における遺伝子解析に使用させていただきたく、ご協力をお願いします。

　この検体保存への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。また、この検体保存への協力に同意されなくても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。今まで通りに何ら不利益を受けることなく診療が行われます。また、本研究の参加のみに同意され、検体保存に対しては同意をしないことも可能です。

【保管場所】

　JALSG 検体保存センター

　埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟7階研究室内に設置

【保管・管理責任者】

　埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟7階研究室 麻生範雄

【保管方法】

　検体保存センターでは、下記のようなシステムで個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切かつ整然と残余検体を保管・管理しています。

1. DNA、RNA は誰のものか分からないようにされて検体保存センターに送付されます。
2. 施錠された専用のフリーザーにて DNA、RNA を保存しています。
3. 検体保存センターには遺伝子検査番号のみが通知されます。個人との対応表を有しているのは検体提出機関のみです。

④ ネットワークから切り離され、パスワードロックを設定した専用のコンピューターを用いて保存検体の管理を行っています。

⑤ 検体の受け入れ、保管・管理、他機関への移送、廃棄など検体保存に関する全ての業務は保管・管理責任者の監督のもとに行っています。

【保管期間】

　検体の保管期間は定めず、検体を使い切るまで保存させていただきます。

【付随研究の実施について】

　付随研究としての遺伝子解析は、JALSG 検体保存・付随研究委員会および運営委員会での審査・承認と、試料・情報を利用する研究計画書等の認定臨床研究審査での承認と検体提出機関での病院長の許可を得た上で厚生労働大臣に届け出た上で実施されます。

　付随研究としての遺伝子解析実施機関にJALSG 検体保存センターよりDNA あるいはRNA が送付されますが、その際にも遺伝子解析実施機関には遺伝子検査番号のみが通知されます。

　付随研究の実施に際して、臨床情報が必要な場合は、JCCG（JPLSG)データセンターからJALSG データセンターを通じて付随研究実施機関に今回の研究で収集された臨床情報が送付されます。

　JALSG データセンターでは、遺伝子検査番号と臨床情報との結び付けは可能ですが、それが誰の遺伝子検査番号と臨床情報であるのかはわからないため、個人情報は保護されます。

付随研究の実施承認後JALSG ホームページ（http://www.jalsg.jp/）上で、「JALSG

T-ALL-210-U 付随研究が実施されていること」、「付随研究の概要」、「付随研究への参加

施設」、「付随研究への検体および臨床情報の使用に関する同意を撤回できることと、その方法」を公開いたします。

【検体保存に関する同意の撤回について】

　一旦同意した場合でも、あなたが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、その場合は保存してある DNA とRNA は廃棄されます。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

検体保存の同意を取り消される場合には、あなたの担当医師あるいはこの研究への参加同意書を提出された施設の担当者に申し出てください。施設責任者から、あなたの検体につけられている遺伝子検査番号が検体保存センター保管・管理責任者に連絡され、保存してある DNA とRNA は廃棄されます。

　JALSG 事務局、研究事務局、JCCG（JPLSG）データセンター、JALSG データセンター、検体保存センターに直接ご連絡いただいても、どの保存検体があなたからいただいた検体であるかを結びつけることができませんのでご注意下さい。

# **12. 費用負担について**

　本臨床試験に参加された場合に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。ただし、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。いずれも通常診療であっても自己負担となるものですので、本試験に参加されたからといって特別に費用負担が増えるというわけではありません。また上記の中央診断・中央検査には研究費を用いて行われますので、あなたの費用負担はありません。

# **13. 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。従いまして、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、「ALL-T11 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-T11 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。

# **14. プライバシーの保護について**

　「ALL-T11 臨床試験」に参加された場合、患者さんのとり違えや重複登録を防ぐなどの管理を目的とし、登録時にカルテ番号・生年月日・性別・イニシャル・名の頭文字のカナ一文字・住所(市区町村郡まで)をJALSG およびJCCG（JPLSG）データセンターへ報告します。そして、臨床試験用の番号を付け、以後はその番号で管理します。そのため、氏名や詳しい住所といった情報は報告されませんし、カルテ番号・生年月日・性別・イニシャル・名の頭文字のカナ一文字・住所(市区町村郡まで)といった個人が識別される情報は登録時のみデータセンターへ報告されます。

　以後は、観察期間の終了まで、あなた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、あなたの個人情報が外部に漏れることはありません。

# **15. 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、あなたの医学的情報が医学雑誌や学会に発表されたり、JALSG 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。

# **16. 本試験の審査・承認について**

　「ALL-T11 臨床試験」は、開始する前に、臨床試験の内容について「倫理性」や「科学性」および「人権保護」について、JALSG のプロトコール審査委員会での審査・承認を得ています。また、本臨床試験は、認定臨床研究審査委員会の承認とあなた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。

# **17. 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」（研究代表者：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)、革新的がん医療実用化研究事業「A Y A 世代における急性リンパ性白血病の生物学的特性と小児型治療法に関する研究」班（研究代表者：早川文彦　名古屋大学）の資金援助を受けています。

# **18. 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、本試験に関して製薬企業等との間に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。

本試験に関連する製薬企業等については、「22. 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ます。

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管理されます。

# **19. 本試験に伴う試料の保存及び使用方法並びに保存期間について**

　JALSG 及びJCCG（JPLSG）データセンターに提出されましたあなたの情報は、この治療法が長期的にも安全で有効であるかを確認するために、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使用させていただく必要が生じた場合は、再度ご説明させて頂くか、JPLSG ＜http://jplsg.jp＞ やJALSG ＜https://www.jalsg.jp＞のホームページでどの様な患者さんの情報をどの様な研究目的で利用させていただくかという研究概要を公開させて頂きます。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。

# **20. 「ALL-T11 臨床試験」に参加している間のお願い**

①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。

②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。

③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。

# **21. 「ALL-T11 臨床試験」参加と同意の撤回について**

　あなたの病気は、現段階で、これから説明する「ALL-T11 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、あなたに「ALL-T11 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、実際に参加されるかどうかについては、あなたご自身でよく考え、必要であればご家族などとよく話し合った上で自由にお決め頂きたいと思います。「ALL-T11 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決してありません。その場合は、別の治療を受けて頂くことになります。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。

# **22. 研究に関する情報公開について**

この試験は 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. 質問の自由について**

　「ALL-T11 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-T11 臨床試験」の研究代表者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-T11臨床試験」へ継続して参加されるあなた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、あなたにご連絡いたします。

**当院の担当医師及び研究責任者、並びに研究代表者**

【連絡先】

施設名：

担当医師 ：

担当医師 ：

研究代表者：

JPLSG 渡辺 新

中通総合病院小児科 入院総合診療部長

〒010-8577 秋田市南通みその町3-15

TEL: 018-833-1122　FAX 018-837-5836

E-mail：arata-wa@poppy.ocn.ne.jp

JALSG 八田 善弘

日本大学医学部附属板橋病院 血液・膠原病内科 血液・膠原病内科　輸血・細胞治療センター長

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町32−5

TEL：03-3972-8111(内線：2403) FAX：03-3972-2893

E-mail: hatta.yoshihiro@nihon-u.ac.jp

　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。

本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＞ALL-T11＞参加施設一覧

＊用語集

＃1 微小残存病変 ：ほんの少しだけ残った白血病細胞のこと。顕微鏡では判らないが、遺伝子やタンパク質で調べることが出来る。

＃2 GVHD ：移植片対宿主病。移植された細胞が患者体内で反応して起こす病気で、急性と慢性がある。それぞれに診断基準があり、造血幹細胞移植における重要な合併症。

＃3 播種性血管内凝固症候群 :本来血液は出血したところだけで固まるが、全身の血管内で無秩序に固まってしまう状態。

＃4 肝中心静脈閉塞症：肝臓の血管がつまり、体重増加、肝腫大、黄疸など起こす病気。

＃5 血栓性微小血管障害：血管が血栓でつまり、溶血性貧血、血小板減少、内臓の障害などを起した状態。

＃6 顆粒球 ：白血球の一種で、細菌や真菌を殺す作用を持つ。

顆粒球を増やす薬(G-CSF 製剤)：正式には「顆粒球コロニー形成刺激因子製剤」。成長すると顆粒球になるもとの細胞（前駆細胞）に働いて、血液の中の顆粒球を増加させる。