

小児急性骨髄性白血病を対象とした微小残存病変を用いた層別化治療、および非低リスク群に対する寛解導入後治療におけるゲムツズマブオゾガマイシン追加の有効性および安全性を検討するランダム化比較
第III相臨床試験

臨床研究についての説明文書

(代諾者用)

〈JPLSG-AML-20〉

Version 1.1 2021年1月12日

1. はじめに

当院では、最新の医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。

臨床研究（以下、本試験）は、患者さんに参加いただいて、治療方法や診断方法が有効であるか安全であるかを調べるために行います。

当院は日本小児がん研究グループ（JCCG：Japan Children's Cancer Group）に参加しております。

JCCGは、日本全国の“小児がんを診療する病院”の小児がん専門の医師や研究者が集まる全国規模の研究グループであり、国などの公的研究費の支援を受けて活動しています。JCCGの血液腫瘍分科会（JPLSG：Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group）は、小児がんの中でも、特にこどもの白血病やリンパ腫といった「小児血液がん」と呼ばれる病気に対するより良い治療法や診断法について研究しています。

この説明文書は、患者さん、代諾者の方に本試験への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、患者さん、代諾者の方の理解を助けるために用意されたものです。この説明文書をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認頂いてよく理解していただいた上で、患者さん、代諾者の方が本試験に参加しても良いかどうかを十分に考え、自由な意思に基づいてご判断ください。わかりにくいことや不安な点がある場合は、遠慮なく担当医師にお聞きください。なお、本試験は認定臨床研究審査委員会の審査及び参加医療機関の管理者の許可を得るとともに、厚生労働大臣に実施計画を提出し受理された上で、実施しています。

同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。本試験に参加されなくても、患者さんが不利益を被ることは一切ありませんのでご安心ください。

2. 病気と治療について

これまでの検査結果から、あなたのお子さまの病気は「急性骨髄性白血病（AML）」という白血病の一種であることが分かりました。白血病は、血液中の細胞の一部が悪性化して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。白血病を治すためには「抗がん剤」を用いた治療を行います（これを「化学療法」といいます）。化学療法は、主として静脈とよばれる血管内に点滴で投与しますが、抗がん剤が届きにくい脳と脊髄(中枢神経)に対しては、腰から針をさして直接抗がん剤を投与する「髄注」を行います。まずは、顕微鏡検査で白血病細胞が消失し、正常な血液細胞が回復してくる「寛解」という状態を目指した化学療法、すなわち「寛解導入療法」を行います。寛解に達した後は、顕微鏡検査では見つからない体内の残存白血病細胞をさらに減らすための化学療法（「強化療法」といいます）を繰り返します。寛解導入療法後の顕微鏡検査で治療効果が不十分であった場合や、白血病細胞の持つ遺伝子や染色体を調べる検査で治りにくい特徴をもったAMLと診断された患者さんについては、「造血幹細胞移植」を追加することで治癒を目指します。このような化学療法と造血幹細胞移植を組み合わせた治療によって小児AMLの治療成績は過去30年間で劇的に改善し、今では約60～70%の患者さんが治癒するようになりました。

3. 試験の目的・意義

「AML-20」臨床試験は、これまでわが国で小児AMLに対して行われてきた3つの臨床試験(AML 99、AML-05並びにAML-12)を基に計画されました。AML-20には2つの目的があります。1つ目の目的は、これまでの顕微鏡検査に加えて、体内の残存白血病をより鋭敏に見つけることができる「微小残存病変（「MRD」と略します）」検査を治療効果判定に用い、さらに白血病の治りにくさを予測するのに有用な白血病細胞の遺伝子や染色体異常について、調べる異常の種類を大幅に増やし、これらの結果を用いて、“治りやすいと予測されるグループ（低リスク群）”、“治りにくいと予測され、化学療法の強化が必要とされるグループ（中間リスク群）”、“治りにくいと予測され、化学療法の強化と造血幹細胞移植が必要とされるグループ（高リスク群）”の3つに患者さんをグループ分けして（これを「リスク分類」といいます）、適切な強さの治療を実現することです。2つ目の目的は、“治りにくい”と予測されるグループである中間リスク群と高リスク群の患者さんに対して、従来の化学療法に新しい薬であるゲムツズマブオゾガマイシン（GO）を追加した強化療法の有効性と安全性を調べることです。国内の小児AML新規発症患者数は年間100～120人であり、これまで行ってきた臨床試験の結果から、35人前後の患者さんが低リスク群に、40人前後の患者さんが中間リスク群に、30人前後の患者さんが高リスク群に、それぞれ相当すると予測されます。AML-20試験では、新しいリスク分類によってそれぞれのリスク群の患者さんに適切な強度の治療

を受けていただき、さらに中間リスク群と高リスク群の患者さんに対してG0を追加した強化療法を行うことで、小児AMLの治療成績の向上を目指します。

4. 今回の試験の方法

【対象となる患者さん】

本試験に参加していただくためには、いくつかの参加基準があります。

●試験にご参加いただける主な基準

- (1) AMLと診断された患者さん
- (2) 診断時年齢が0歳以上16歳未満の患者さん。
- (3) 米国腫瘍学の団体のひとつであるECOG のパフォーマンス・ステータス (PS) スコア (全身状態を0～4までの5段階で評価します) が0～3の患者さん。ただし、PSが4でも、白血病が原因であると考えられる場合は対象となります。なお、1歳未満の乳児の患者さんでは、ECOG版を改変したJPLSG乳児白血病委員会PSスコアを用いて判定します。
- (4) 初発未治療の患者さん(ただし、ステロイドの投与、急性前骨髄球性白血病が疑われたことでその治療薬であるトレチノインが投与された場合、急性リンパ性白血病が疑われたことで単回のメトトレキセート髄注が行われた場合は許容します)。
- (5) 十分な臓器機能を有する患者さん：登録7日以内の下記2つの血液検査基準を両方とも満たす必要があります。

血清総ビリルビン値：年齢別基準値の3倍未満

血清クレアチニン：年齢別基準値の3倍未満

- (6) JPLSG-CHM-14研究について代諾者から文書で同意が得られている患者さん。
- (7) 本試験参加について代諾者から文書で同意が得られている患者さん。

●試験にご参加いただけない主な基準

- (1) 診断時年齢30日以下の場合、在胎36週0日未満の患者さん。
- (2) 以下の診断基準を満たす患者さん。
 - 1) RARA関連融合遺伝子陽性の急性前骨髄球性白血病 (APL)
 - 2) ダウン症候群に発症したAML (ML-DS)
 - 3) 二次性AML (先天性骨髄不全症や骨髄異形成症候群の既往、化学療法歴がある患者さん)
 - 4) 分類系統が不明瞭な急性白血病 (ALAL)。ただし、AML特有の遺伝子異常がある場合は参加いただけます。
 - 5) 骨髄肉腫
- (3) コントロール困難な感染症(活動性の結核、HBV、HCVを含む)を有する患者さん。
- (4) 妊娠中、授乳中の患者さん。

- (5) 先天性もしくは後天性免疫不全症の既往のある患者さん。
- (6) 試験治療に支障をきたす臓器障害がある場合
 - a) コントロールされていない心不全を伴う患者さん（ただし、心奇形のみでは除外としません）。
 - b) コントロールされていない腎不全を伴う患者さん。
 - c) 人工呼吸器管理を要する呼吸器疾患合併症を伴う患者さん。
 - d) 外科的処置を要する頭蓋内出血のある患者さん。
- (7) 重複がんを有する患者さん。
- (8) その他担当医が不適格と判断する患者さん。
- (9) 研究責任医師、研究分担医師が本試験の参加について適切でない判断した場合。

【参加期間】

AML-20臨床試験の総試験期間は9.5年（2021年4月～2030年9月予定）、予定登録期間、追跡期間は以下の通りです。

予定登録期間：5年

追跡期間：登録期間終了後3年

【参加人数】

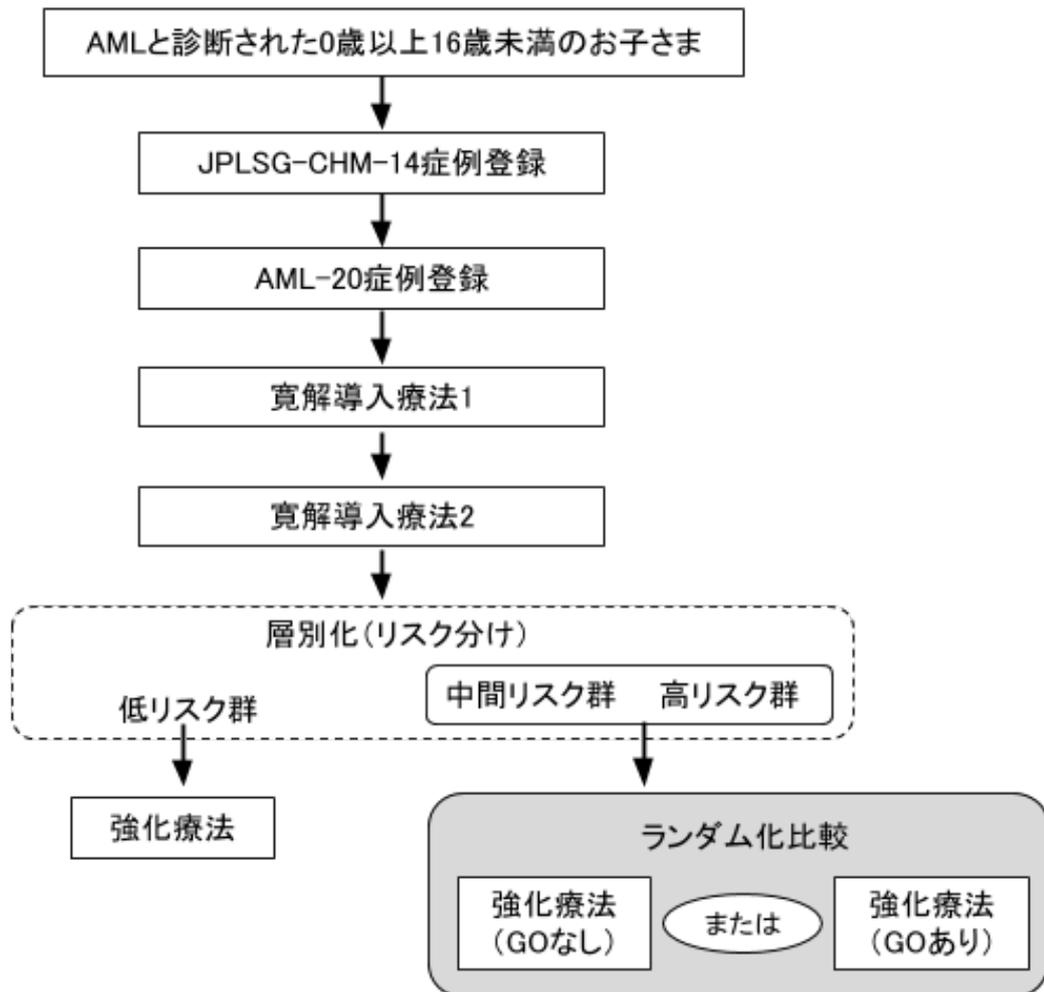
今回の試験には、全国で低リスク群として170名、中間リスク群として190名、高リスク群として140名の患者さんにご協力いただく予定です。

【治療内容】

AML-20の治療は、「寛解導入療法」と「強化療法」から成ります。2回の寛解導入療法終了後に患者さんは低リスク群、中間リスク群、高リスク群のいずれかに分けられ、低リスク群の患者さんに対しては、標準的な強化療法が行われます。一方、中間リスク群と高リスク群の患者さんに対しては、標準的な強化療法が行われる群と、GOを追加した強化療法が行われる群とに分けられます（下記スケジュールをご確認ください）。なお、高リスク群の患者さんに対しては、強化療法の途中で、造血幹細胞移植が行われます。

いずれの治療も大変強力であるため、原則として入院で治療が行われます。入院期間は約7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。

【スケジュール】



* 高リスク群は強化療法後に造血幹細胞移植を行う。

* GO, ゲムツズマブオゾガマイシン

<治療について>

《寛解導入療法》

「寛解導入療法1、寛解導入療法2」は、これまで国内で行われてきた臨床試験で用いられた治療と同じであり、標準治療として確立したものです。おおよその治療効果も、副作用も判っています。

寛解導入療法1 (ECM) :

12日間の治療です。本試験に登録されたすべての患者さんが治療の対象となります。エトポシド (商品名ベプシド、ラステットなど)、標準量シタラビン (商品名キロサイドなど)、ミトキサントロン (商品名ノバントロンなど) の3種類の抗がん剤を使います。この期間中、髄注を1回行います (ただし中枢神経の病変が確認された場合は、消失するまで週1回のペースで髄注を追加します)。髄注で用いられる薬剤は、メトトレキサート (商品名メソトレキサートなど)、シタラビン、ヒドロコルチゾン (商品名ソルコーテフ、ハイドロコートン、サクシゾンなど) の3種類です。

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
エトポシド	↓	↓	↓	↓	↓							
シタラビン						■	■	■	■	■	■	■
ミトキサントロン						▼	▼	▼	▼	▼		
髄注	●											

寛解導入療法1の終了後、適切な時期に骨髄検査を行い、初期治療反応性 (寛解の有無とMRDの評価) を確認します。この結果が後のリスク分類に反映されます。この検査の結果に関わらず、全員に寛解導入療法2を行います。

寛解導入療法2 (HCEI) :

5日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）、イダルビシン（商品名イダマイシンなど）、エトポシドの3種類の抗がん剤を使います。また寛解導入療法1と同様に、髄注を1回行います。

Day	1	2	3	4	5
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■		
エトポシド	↓	↓	↓	↓	↓
イダルビシン	▼				
髄注	●				

寛解導入療法2が終了後、正常な血液細胞が回復した時点で骨髄検査を行い、顕微鏡検査によって「寛解」の有無を確かめます。この治療では約90%の患者さんが「寛解」にいたります。一方、残念ながら約10%の患者さんが寛解にいたらない（「寛解導入不能」）、または感染症や内臓の合併症によってこの間に死亡する可能性があります。その場合は試験治療中止になります。

また寛解導入療法1および2を終了した時点で行う骨髄検査の際には、白血病細胞がどの程度減少したかを、顕微鏡検査だけでなく、より鋭敏に残存白血病を評価することができるMRDの測定が行なわれます。このために、後に述べる中央検査施設に骨髄検査検体の一部を送付します。

《強化療法》

寛解が確認されたら、診断時の白血病細胞の遺伝子や染色体異常、及び初期治療反応性（寛解導入療法1終了時の寛解の有無、MRDの陽性・陰性）を踏まえてリスク分類が行われ、患者さんは低リスク群、中間リスク群、高リスク群のいずれかに分類されます。

低リスク群では私たちがこれまで行ってきた「AML99臨床試験」および「AML-05臨床試験」の治療成績から、低リスク群に適していると考えられる3コースの標準的な強化療法を行います。

本試験の主な目的は中間リスク群、高リスク群の患者さんに対して、ゲムツズマブオゾグマイシン（G0、商品名マイロターゲット）を追加した強化療法の有効性と安全性を確かめることです。そこで、中間リスク群、高リスク群の患者さんには、G0を含む強化療法と、G0を含まない標準的な強化療法のいずれかの治療群に振り分けられる、「ランダム化比較」が行われます。ランダム化比較試験とは、例えばコインを振って出た表裏の面を選ぶように、2つ

の治療法のうち、患者さんをいずれかの治療法に無作為に割り当てて、2つの治療法を比較する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。

《低リスク群の強化療法》

3コースの強化療法を行います。それぞれ前のコースが終了後、正常な血液細胞が回復した時点で開始します。

強化療法1 (HCM) :

5日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）、ミトキサントロンの2種類の抗がん剤を使います。寛解導入療法1と同様に、髄注を1回行います。

Day	1	2	3	4	5
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
ミトキサントロン	▼	▼	▼		
髄注	●				

強化療法2 (HCI) :

3日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）、イダルビシンの2種類の抗がん剤を使います。寛解導入療法1と同様に髄注を1回行います。

Day	1	2	3
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■
イダルビシン	▼		
髄注	●		

強化療法3 (HC) :

5日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）を行います。寛解導入療法1と同様に、髄注を1回行います。

Day	1	2	3	4	5
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
髄注	●				

《中間リスク群および高リスク群の強化療法》

3コースの強化療法を行います。それぞれ前のコースが終了後、正常な血液細胞が回復した時点で開始します。

A) G0投与なしの場合の強化療法

強化療法1 (HCM) : 「低リスク群」の強化療法の1コース目と同じ治療です。

強化療法2 (HCEI) : 寛解導入療法2と同じ治療です。

強化療法3 (HCM) : 「低リスク群」の強化療法の1コース目と同じ治療です。

B) G0投与ありの場合の強化療法

強化療法1 (HCM+G0) :

6日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）、ミトキサントロン、ゲムツズマブオゾガマイシンの3種類の抗がん剤を使います。寛解導入療法1と同様に、髄注を1回行います。

Day	1	2	3	4	5	6
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	
ミトキサントロン	▼	▼	▼			
ゲムツズマブオゾガマイシン						▲
髄注	●					

強化療法2 (HCEI+G0) :

6日間の治療です。大量シタラビン療法（1日2回の投与）、イダルビシン、エトポシド、ゲムツズマブオゾガマイシンの4種類の抗がん剤を使います。寛解導入療法1と同様に、髄注を1回行います。

Day	1	2	3	4	5	6
大量シタラビン	■ ■	■ ■	■ ■			
エトポシド	↓	↓	↓	↓	↓	
イダルビシン	▼					
ゲムツズマブオゾガマイシン						▲
髄注	●					

強化療法3 (HCM+GO) : GO投与ありの場合の強化療法の1コース目と同じ治療です。

《高リスク群に対する造血幹細胞移植》

高リスク群では、化学療法だけの治療では再発する危険性が高いと考えられるため、強化療法1コース終了後の第1寛解期（最初に完全寛解に入った後、そのまま寛解を保った状態）に造血幹細胞移植を行います。ただしドナーの条件によっては移植できる時期が前後する可能性があるため、必要に応じて強化療法2以降の治療を行う可能性があります。また、移植情報は日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム（TRUMP: Transplant Registry Unified Management Program）に登録されます。TRUMPに登録された移植情報については、造血細胞移植学会による一元化登録事業 データの管理と利用に関する細則に従い、データ利用を行います。何らかの事情により造血幹細胞移植を実施しない場合には、強化療法3で治療終了となります。

<中央検査の内容と期間について>

「AML-20」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、患者さんそれぞれの診断や治療効果の判定が病院ごとにばらついてしまう可能性があります。そこで、統一した基準で治療に必要な検査を行うために、本試験では以下の中央検査を実施します。その際に、患者さんの血液や骨髄液の検体を、中央検査施設に送る必要がありますが、患者さんの個人情報が増えることはありません(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)。

(1) 細胞表面マーカー中央診断

「AML-20」では、初診時の骨髄（または末梢血）検体を「AML-20」における中央診断施設（国立成育医療研究センター、責任者：出口隆生、担当者：清河信敬）に送付し、患者さんの病気の診断に役立てます。

(2) キメラ遺伝子スクリーニング中央検査

患者さんを最終的にどのグループ（低リスク群、中間リスク群、高リスク群）で治療するかを決定するにあたり、初診時の白血病細胞が持っている遺伝子染色体異常の情報が必要不可欠です。「キメラ遺伝子検査」はその一つです。今回、この検査を、国立成育医療研究センター 小児血液腫瘍研究部（衛生検査センター）（責任者：清河信敬）において行います。

(3) 微小残存病変（MRD）の解析

従来、白血病の治療効果は主として顕微鏡検査で白血病細胞が残っているかどうかを判定していましたが、「AML-20」では顕微鏡検査では判定できない極めて微量の残存白血病細胞（これを微小残存病変（MRD）といいます）の解析を行います。このMRDの測定方法として、白血病細胞の持つ特有の表面マーカー（細胞の表面にあるタンパク質の目印）のパターンを調べるフローサイトメトリー（FCM）法を用います。MRDは診断時、寛解導入療法1、寛解導入療法2の終了時点および造血幹細胞移植を受ける場合は造血幹細胞移植前の時点のそれぞれの骨髓液を採取して解析を行います。FCM法は三重大学医学部小児科（責任者：岩本彰太郎）または京都大学医学部附属病院小児科（責任者：平松英文）の2施設のいずれかで行います。

先行する臨床試験で、FCM法で測定したMRDは治りやすさに大きく関わると報告されています。それに基づき、「AML-20」ではFCM法によるMRD検査を治療方針の決定に用いています。

(4) *EVI-1*、*PRDM16*遺伝子発現解析、*GATA1*遺伝子変異解析

白血病細胞の異常を見つけるため、*EVI-1*、*PRDM16*遺伝子発現解析、*GATA1*遺伝子変異解析を行います。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、薬の効きやすさとの関連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わからないため、各々の患者さんには結果を報告いたしません。

EVI-1、*PRDM16*遺伝子発現解析は横浜市立大学医学部小児科（責任者：柴徳生、担当者：柴徳生、辻本信一）で、*GATA1*遺伝子変異解析は弘前大学医学部小児科（責任者：照井君典、担当者：土岐力）で行います。

5. QOLアンケート調査の時期と方法について

患者さんご本人と代諾者の方を対象に、患者さんのQOL（クオリティオブライフ：生活の質）をお尋ねするために、オンライン形式でのアンケート調査が合計5回行われます。造血幹細胞移植を行わない患者さんでは治療開始前、寛解導入療法2後、強化療法2後、退院前、治療終了後1年、造血幹細胞移植を行う患者さんでは治療開始前、寛解導入療法2後、造

血幹細胞移植前、造血幹細胞移植後の退院前、造血幹細胞移植後1年に、その時期の生活状況をお尋ねいたします。

アンケートはオンラインで患者さんのスマートフォン、タブレット等からお答え頂けます。本臨床試験への同意を頂けましたら、担当医師がQOL調査システムに必要な事項（試験用につけられた番号、患者さんの生年月日・性別、治療開始予定日、治療を受ける医療施設名）を登録して、担当医師からQRコード等が記された用紙を患者さんご本人もしくは代諾者の方にお渡しします。患者さんご本人と代諾者の方はQRコードを読み取って、QOL調査フォームに入ってください、お答えいただきます。アンケートにはお名前やその他個人情報に関わる欄はございません。必要項目を入力頂き送信頂けましたら、直接QOL研究センター（責任者：東京大学大学院家族看護学分野 教授 上別府圭子）に転送されます。もし、回答の途中で、お答えしたくない項目があった場合は、回答していただくなくても構いません。また、疲労や体調不良を生じた場合は、ご自由に休憩を取ったり、中止したりしていただいて構いません。アンケートの内容は、病院の主治医や担当医師やその他の病院の職員等に見られることはありません。また、QOLアンケート調査にご協力されなかったり、回答されなかったりし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、患者さんのお名前等の個人情報は一切使用せず、試験用につけられた番号のみで管理しますので、患者さん個人やその代諾者の方が特定されることはありません。いただいたアンケートデータは、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、試験用につけられた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、患者さんや代諾者の方に利益や不利益が起こることはありません。

6. 予測される利益と不利益

【予測される利益】

化学療法や造血幹細胞移植によって正常の血液細胞もダメージを受けますが、白血病細胞と比べてダメージが軽いため、治療を繰り返すことで白血病細胞だけが減っていきます。これにより最終的に体内の白血病細胞が消失すれば、患者さんの体は元の健康な状態に戻ることが期待されます。また、新薬のG0を投与する群においては、治癒率が向上する可能性があります。

【予測される不利益】

「AML-20」臨床試験は今の段階で得られる日本国内や海外の情報を総合して綿密に計画されており、従来の治療法よりも安全でかつ優れた治療成績が得られることが期待されます。しかしながら、従来の治療法の効果を下回る可能性がまったくないとはいいきれません。特にG0投与群においては、治癒率向上が期待される一方で、副作用など毒性が強くなる可能性も

あります。海外で行われたG0を併用した化学療法での安全性の結果を参考にして、安全に治療が進められるように治療をはじめる基準や治療を中止する基準を厳しく設定するとともに、副作用の予防や治療について対策を行っております。

7. これまでに分かっている主な副作用について

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）、腫瘍崩壊症候群（腫瘍細胞が急速に崩壊することで生じる尿酸値及び電解質の異常により臓器障害をきたす症候群）、播種性血管内凝固症（DIC）（血栓により微小な血管が閉塞し、臓器障害や出血傾向をきたしてしまう症候群）、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、二次性悪性腫瘍（抗がん剤や放射線照射後の影響により治療終了後に別の種類のがんや白血病をきたすこと）、など

【ゲムツズマブオゾガマイシン：G0】

類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome: SOS）（肝臓の血管が閉塞し、体重増加、有痛性の肝腫大、ビリルビン上昇などの症状をおこす合併症）、薬剤投与時の過敏反応（infusion reaction）（G0投与時に悪寒、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、低血圧、高血圧、低酸素症、呼吸困難、高血糖などの症状があらわれること）

本試験のG0の投与量は、海外の小児を対象としたG0併用化学療法で用いられ安全性が確認された投与量に基づいて設定しています。しかし、上述のような副作用、特にSOSを発症した場合は、造血幹細胞移植での合併症のリスクが上がる可能性があります。

【造血幹細胞移植】

抗がん剤による副作用（*を参照してください）、SOS、血栓性微小血管症（TMA）/血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（血管が血栓で閉塞し、溶血性貧血、血小板減少、内臓の障害などを起こす合併症）、急性及び慢性移植片対宿主病（GVHD）、生着不全（移植時に輸注されたドナーの造血幹細胞が拒絶され、ドナー由来の造血がえられないこと）、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）、二次性悪性腫瘍、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には、速やかに適切な処置を行います。例えば、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が必要であり、状況によって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。

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、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。

なお、詳細かつ最新の副作用情報は、薬剤添付文書(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)より確認することができます。

8. その他の治療方法について

もし「AML-20」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、もしくは患者さんの病気や状態が「AML-20」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、患者さんの病状やご希望に基づいて、担当医と治療方針についてご相談ください。その場合には、過去に実施された国内外の臨床試験の結果、一定の安全性や有効性が明らかになっている標準的な治療（化学療法や造血幹細胞移植）が選択されることが一般的です。担当医からの説明をお聞きになった上で、患者さんにとって最善と考えられる治療について担当医とご相談ください。

9. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意思を尊重します

本試験への参加に対し同意されるかどうかは、患者さん、代諾者の方の自由です。同意しない場合でも、患者さんの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。本試験に参加することに同意した後でも、「試験への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ試験期間中でもいつでも自由に同意を取りやめること（「同意撤回」といいます）ができます。また、試験への参加を途中で取りやめても不利な扱いを受けることは決してありません。

途中で同意撤回された場合、それまでに得られた情報（試験用に採取した血液等を調べた結果や、カルテに記載された情報）は、使用させていただきますようお願いいたします。

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）は、本試験目的に用いられることはありません。

なお、同意を取り消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。

10. 試験や試験治療の中止について

試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、試験へ参加いただけなかったり、中止することがありますので、ご了承ください。

【試験治療の中止】

- ・寛解導入療法を2コース行った後に寛解に入らなかった場合や、治療中に再発を認めた場合。
- ・検査の結果、症状が試験への参加条件に合わないことがわかった場合
- ・有害事象：重篤な有害事象等があり、かつ主治医が試験の継続を適当でないと判断した場合。
- ・理由を問わず、患者さんが試験治療の継続を拒否した場合。
- ・その他：上記の理由以外の理由で、研究責任医師又は研究分担医師が本試験治療の継続が困難又は適当でないと判断した場合。

尚、試験治療の中止後でも試験の中止にはなりませんので、引き続き追跡期間終了まで診察を継続させていただきます。

【試験の中止】

1) 本試験の継続参加に同意撤回された場合

また、本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。

尚、試験を始められた後に参加をやめられる場合や中止になった後も、安全性の確認のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただきます。

11. 試験参加中の費用について

本試験に参加することにより、患者さんの費用負担が通常診療で同じ治療を受ける場合と比べて増えることはありません。ただし、この病気については、主に18歳未満の患者さんに対して「小児慢性特定疾病医療費助成制度」という公費負担制度を利用できる可能性があり、保険診療での個人負担分の費用が補助されます（補助の程度は保護者の所得により変わります）。

患者さんのご希望による個室使用などの保険適用外の費用は、別途、負担して頂きます。

12. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

一般に、白血病に対する化学療法や造血幹細胞移植は命に関わる重篤な副作用を生じる可能性があります。そのために治療前よりも健康状態が悪化する（健康被害といいます）危険性も予想されます。「AML-20」に参加した場合にも同様の健康被害が生じる可能性があります。健康被害が生じた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、代諾者の加入している健康保険を使って行われ、「AML-20」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。万が一、本試験で使用する医薬品（抗がん剤、免疫抑制剤など）に起因して重い健康被害が生じた場合には補償の給付を受けることができます。ただし、抗がん剤や造血幹細胞移植で使用する免疫抑制剤は副作用の発生を了解した上で使用される薬剤であるため、本試験で使用する抗がん剤を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。また、故意または重大な過失が認められる場合には、救済や補償を受けることができないか、制限される場合があります。

13. 本試験に関する新たな情報が得られた場合

本試験に参加されている間に、患者さん、代諾者の方の試験参加の意思に影響を及ぼすような、新たな情報（例えば、新しい副作用などに関する情報）を入手した場合には、この説明文書を改訂し、その内容をお知らせ致しますので、引き続き試験に参加されるか、あるいは中止されるか、自由な意思に基づいてお決めください。試験参加を継続される場合は、改訂版の同意説明文書に、再度ご署名をいただきます。

14. 試料・情報の保存・保管と二次利用について

本試験ではカルテに記載された診療情報の収集に電子的にデータを取得する方法（Electronic Data Capture 以下、EDC）を使用します。各医療機関の研究責任医師から指名された者が、厳重に管理された個人のIDとパスワードを用いてEDCより、患者さんの診療情報を入力・報告します。この時、研究責任医師は、全ての入力・報告された情報が正確であることに責任を持つこととなっています。また報告された情報も情報漏えいに注意して、適切に管理されます。

情報は、試験終了時にデータセンターより研究代表医師に提出され、当該試験の終了について報告された日から5年を経過した日以降廃棄するまで適切に保管します。参加医療機関側における本試験に係る文書、原資料も、本試験終了日から5年以上保管します。記録を破棄する場合には患者さんのプライバシー保護に配慮致します。

本試験において取得された試料（検体）は、「臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）第53条」で定められている研究期間終了後5年間の保管期間を超え、保管させていただきます。廃棄する場合は、プライバシーに配慮して適切に廃棄致します。

患者さんに対するアンケート調査結果は試験期間中より、研究代表医師（研究事務局）にて鍵付き保管庫にて、当該試験の終了について報告された日から5年を経過した日以降まで適切に保管し、廃棄が必要になった場合は、誰のものか分からないようにして適切に廃棄致します。

本試験で得られた試料・情報は、本試験の目的以外に使用させていただくことがあります。これを二次利用といいます。新たに試料・情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、JCCGの運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な倫理審査委員会にて承認を得ることと致します。また、世界規模で研究を進めていくために、データを海外の国々と共有したり、国際共同研究を行なうことがあります。こちらも適切な審議・承認を経て、有意義かつ公正な研究が行われるよう配慮致します。

15. プライバシーの保護について

患者さんから得られた試料や情報は、患者さんを特定されないよう配慮するため、試験用につけられた番号を用いて管理されます。本試験で得られた医学的情報は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんのお名前など個人を特定できるような情報は一切わからないように配慮いたします。

QOLアンケート調査では、その専用のシステムを使用いたします。患者さんやその代諾者の方から得られた情報は、患者さんやその代諾者の方を特定されないよう配慮するため、試験用につけられた番号を用いて管理されます。QOLアンケート調査で得られた情報は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんのお名前など個人を特定できるような情報は一切わからないように配慮いたします。なお、本試験の同意書に署名されることで、診療情報（治療内容など）を入手させていただくこと、試験の関係者、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等がカルテや検査結果や臨床研究に係る資料を見たりすること、他院や他科にかかれた場合に試験に参加していることをお知らせすることを認めていただいたこととなりますので、ご承知ください。

16. 試験に関する情報公開について

本試験の概要は、公開データベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）<https://jrct.niph.go.jp/>に登録し、研究計画書の変更及び試験の進み具合、終了など時期に応じて登録内容を更新いたします。より詳細な試験の計画、方法についてお知りになりたいときには、研究責任医師までご連絡ください。本試験に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

17. 知的財産権について

本試験の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります、その場合の知的財産権はJCCGに帰属します。

18. 試験の資金源および利益相反について

利益相反（起こりうる利害の衝突）とは研究成果の公正性、適切性に影響を及ぼし得る可能性のある利害関係を指し、金銭及び人的、物理的関係を含みます。

本試験は、日本医療研究開発機構(AMED)「革新的がん医療実用化研究事業」小児急性骨髄性白血病（de novo AML）に対する標準的治療法の確立(研究代表者 足立壯一、京都大学医学研究科人間健康科学系専攻)、および日本医療研究開発機構(AMED)「ゲノム創薬基盤推進研究事業」小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築（研究代表者 加藤元博、国立成育医療研究センター）の援助を得ています。これらの国からの公的資金以外にシタラビン、エトポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、メトトレキセート、ヒドロコルチゾンの製造販売業者を含め企業等からの資金を受けておらず、開示すべき利益相反はありません。

本試験に関連する製薬企業等については、「16. 試験に関する情報公開について」に記載のjRCTサイトに公開します。

また、本試験に従事する者のうち、個人的な利益相反関係を有する医師が一部存在しますが、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。

なお、製薬企業等の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えてしまったり、試験の公正さを損なうことはありません。

19. 患者さん、代諾者の方に守っていただきたいこと

本試験に参加されている間は、次のことを守ってください。

- ・いつもと体調が違うときはすぐに担当医師にご連絡ください。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必ず事前にご相談ください。他に服用されている薬がある場合も同様です。本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。

・妊娠・出産を希望される場合は必ず事前にご相談ください。

・退院後も担当医師の指示に従って定期的に通院してください。ご都合が悪くなられたときは、必ずご連絡ください。

・転居される場合はお申し出ください。転居先に本試験に参加している病院があれば、担当医師からご紹介いたします。

・本試験参加期間中に、他科又は他院を受診される可能性があります。受診中の他科又は他院の担当医師より患者さんの情報を頂き、本治療法の有効性、安全性の情報として評価に利用させていただく可能性がありますので、他科又は他院を受診される/された場合は担当医師にご連絡ください。

20. お問い合わせ先について

本試験に関して、わからないことや、聞きたいこと、また何か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、研究代表医師におたずねください。また、病気やけがなどで他の治療を受けるときにも、下記までご連絡ください。

【実施医療機関の研究責任医師の連絡先】

病院名： 近畿大学病院

〒 589 - 8511 住所： 大阪狭山市大野東377-2

TEL： 072 - 366 - 0221 (病院代表)

研究責任医師： 小児 科 職名 准教授

氏名： 坂田 尚己

担当医師： _____ 科

氏名： _____

【研究代表医師（本試験全体の責任者）の連絡先】

病院名：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL：03-3416-0181（病院代表）

研究代表医師：血液腫瘍科 職名 診療部長

氏名：富澤 大輔

【認定臨床研究審査委員会の連絡先】

名称：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会

所在地：〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

連絡先：臨床研究審査委員会事務局

TEL：052-951-1111(代表)

E-mail：311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

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のでご利用ください。

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>AML-20>参加施設一覧

これまでの説明の中で、分からないこと、さらに詳しく説明してほしいことがありましたら、どんな些細なことでも質問してください。そして、本試験の内容をよく理解していただき、十分に検討してから参加を決めてください。参加していただけるようでしたら、同意書にご署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。

小児急性骨髄性白血病を対象とした微小残存病変を用いた層別化治療、
および非低リスク群に対する寛解導入後治療におけるゲムツズマブオゾ
ガマイシン追加の有効性および安全性を検討するランダム化比較
第III相臨床試験参加に関する同意撤回書

医療施設名： 近畿大学 病院

病院長名： 東田 有智 殿

私(たち)は「小児急性骨髄性白血病を対象とした微小残存病変を用いた層別化治療、および非低リスク群に対する寛解導入後治療におけるゲムツズマブオゾガマイシン追加の有効性および安全性を検討するランダム化比較第III相試験」に関して、その同意を撤回します。

以下のいずれかにチェックを入れてください。

試料の保存と試料・情報の二次利用に関しては引き続き協力いたします。

試料の保存と試料・情報の二次利用に関する同意も撤回いたします。試料の廃棄を希望致します。

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名： _____ 自署

(患者さんご本人の同意がある場合は自署)

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「小児急性骨髄性白血病を対象とした微小残存病変を用いた層別化治療、および非低リスク群に対する寛解導入後治療におけるゲムツズマブオゾガマイシン追加の有効性および安全性を検討するランダム化比較第III相試験 (AML-20)」に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名 (自署)： _____