

小児および若年成人における
ランゲルハンス細胞組織球症に対する
リスク別多施設共同第II相臨床試験

臨床研究についての説明文書

(16歳以上の患者さん、代諾者用)

JPLSG-LCH-19-MSMFB

Version 1.1 2021年1月29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。

臨床研究では、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ます。

ランゲルハンス細胞組織球症（らんげるはんすさいぼう そしききゅうしょう、LCH）のより良い治療法を開発するために、わが国では、小児や成人のLCHの研究を行っている全国の多数の血液疾患の治療を専門とする病院が「特定非営利活動法人 日本小児がん研究グループ（JCCG）」、「特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構（JALSG）」という研究組織を作り、私たちの施設もこのグループに参加しております。

JCCGは、小児の血液腫瘍や固形腫瘍を含む小児がんに関する日本全国の“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）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。詳しくは JPLSG のホームページ(<http://www.jp1sg.jp>)にてご覧頂けます。

JALSGは成人白血病を対象に「多くの血液疾患で苦しむ人々を救う活動を推進する」という公益の観点から、質の高い多施設共同の臨床研究を推進するとともに、血液疾患に関する社会環境の改善に貢献することを理念とし活動しています。詳しくは JALSG のホームページ(<https://www.jalsg.jp/>)にてご覧頂けます。

現在、JCCG血液腫瘍分科会が主体の臨床研究「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対するリスク別多施設共同第II相臨床試験」（以下、本研究）を実施しています。

この説明文書は、あなた（または代諾者の方）に本研究への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、あなた（または代諾者の方）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、本研究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。なお本研究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。本研究に参加されなくても、あなた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、あなたは「ランゲルハンス細胞組織球症（LCH、多臓器型または多発骨型）」と診断されました。

LCHはLCH細胞という異常な細胞が体の色々なところで増えて、正常な身体の働きを妨げてしまう”悪性腫瘍（がん）”の一種です。加えてLCHでは、病気がある部分に様々な免疫細胞が集まって”炎症”を引き起こす特徴があることも知られています。これらのことから、LCHは炎症性骨髄性腫瘍と呼ばれています。最近の研究によって、LCH細胞にはBRAF遺伝子変異などの細胞の増殖に関わる異常を生じていることが明らかとなってきました。病気が一か所にとどまっている場合には自然に治ることもあります。しかし、病気が2種類以上の臓器にある場合（多臓器型）や、骨に何か所もある場合（多発骨型）は自然に治ることはなく、命に関わる可能性や、病気の合併症に悩まされる可能性があります。そのため多臓器型や多発骨型では、病気を治して合併症の発症を減らすために複数の「抗がん剤」を組み合わせた治療が必要です。

これまでに行われてきた抗がん剤による治療によって治療成績は大きく改善し、多臓器型でも95%以上の患者さんが生命に関わることなく過すことができるようになってきました。しかし、治療によって一時的に病気が落ち着いても、再び悪くなる（これを“再発”といいます）患者さんは多くおられます。また、治療終了後に長期間経って起こる、ホルモンの異常や脳の障害などの様々な症状（これを“晩期合併症（ばんきがっぺいしょう）”といいます）を起こす患者さんは多く、大きな問題となっています。

3. 研究の目的・意義

「LCH-19-MSMFB臨床試験」は、過去に日本や海外で行われたLCHに対する臨床研究の結果をもとに、JPLSGとJALSGが立案した臨床研究です。本研究は、小児および若年成人の多臓器型および多発骨型LCHの患者さんを対象に、これまでの治療法と比較して治癒率を高めて再発を減らし、中枢神経に関連した晩期合併症の発症を抑えることを目指しています。

具体的には、「LCH-19-MSMFB臨床試験」では、従来の化学療法に加えて、以下に挙げたいくつかの治療を試みます。

・多臓器型では、ステロイドとして一部にデキサメタゾンを使用します。デキサメタゾンは、従来使用されているプレドニゾロンより炎症を抑える作用が強く脳に移行しやすいこと

が知られており、治療効果の向上が期待できます。さらに、中枢神経に関連した晩期合併症の予防を目的としてシタラビン（抗がん剤の一種）およびプレドニゾロンの髄腔内注射（ずいこうないちゅうしゃ）を行います。これは、背中から細い針や管（くだ）を刺して頭と脊髄に直接抗がん剤を投与する方法です。これらの試験治療の有効性と安全性を調べます。

・多発骨型LCHでは、骨粗鬆症の治療薬のひとつであるゾレドロン酸を使用し治癒率の向上と骨再発低下を調べます。

・成人LCHでは、国内外においても標準治療が決まっていないため、小児に行われてきた治療を40歳未満の若年成人に行い、その有効性と安全性を調べることで、若年成人LCHの標準治療の確立を目指します。

さらに、LCHの原因に対する研究としてBRAF遺伝子などの遺伝子異常を調べ、病気の原因や予後への影響について解析を行います。また、血液や髄液中のサイトカイン（細胞から放出される、炎症や免疫に関わる因子）をはじめとしたタンパク質を測定し解析を行う予定です。

4. 今回の研究の方法

4.1. 対象となる患者さん

本研究に参加していただくためには、いくつかの基準があります。

●本研究にご参加いただける主な基準

- (1) 病理組織検査でLCHと診断されていること
- (2) あなたの年齢が40歳未満であること
- (3) LCHの病型が多臓器型または多発骨型であること
- (4) 今までにLCHの治療を受けていないこと
- (5) 検査や治療の際に採取された血液や髄液、病理組織を中央診断施設に提出可能であること
- (6) あなたまたは代諾者への十分な説明と文書による同意が得られていること

●本研究にご参加いただけない主な基準

- (1) 試験治療に支障をきたす肝障害や頭蓋内出血がある
- (2) 中枢神経変性症を発症している
- (3) 過去にがんにかかったことがある
- (4) 現在妊娠中または妊娠している可能性がある
- (5) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）やB型肝炎、C型肝炎に罹っている

その他、いくつかの基準がありますが、診察や検査の結果から研究担当医師が判断しますので、主治医を通じてお尋ね下さい。

4.2. 参加期間

本研究に参加された場合、予定治療期間は多臓器型で54週間、多発骨型で30週間です。そのうち、入院期間はどちらの病型でも6週間程度です。

試験治療を終了後も、あなたが元気に日常生活を過ごしているか、3年間にわたり定期的に受診いただき評価を行います（観察期間）。

さらに、本研究全体の登録期間が終了後も、全ての患者さんについて病気の再発や合併症がないか経過を追い、3年後に最終追跡調査を行って本研究を終了とします（追跡期間）。

登録予定期間： 6 年間

追跡予定期間： 登録期間終了後 3 年間

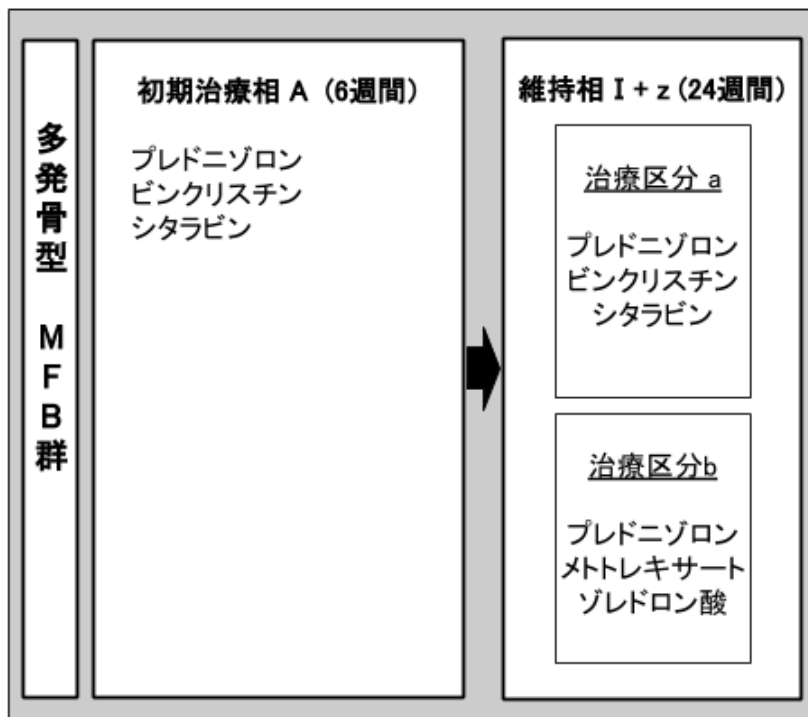
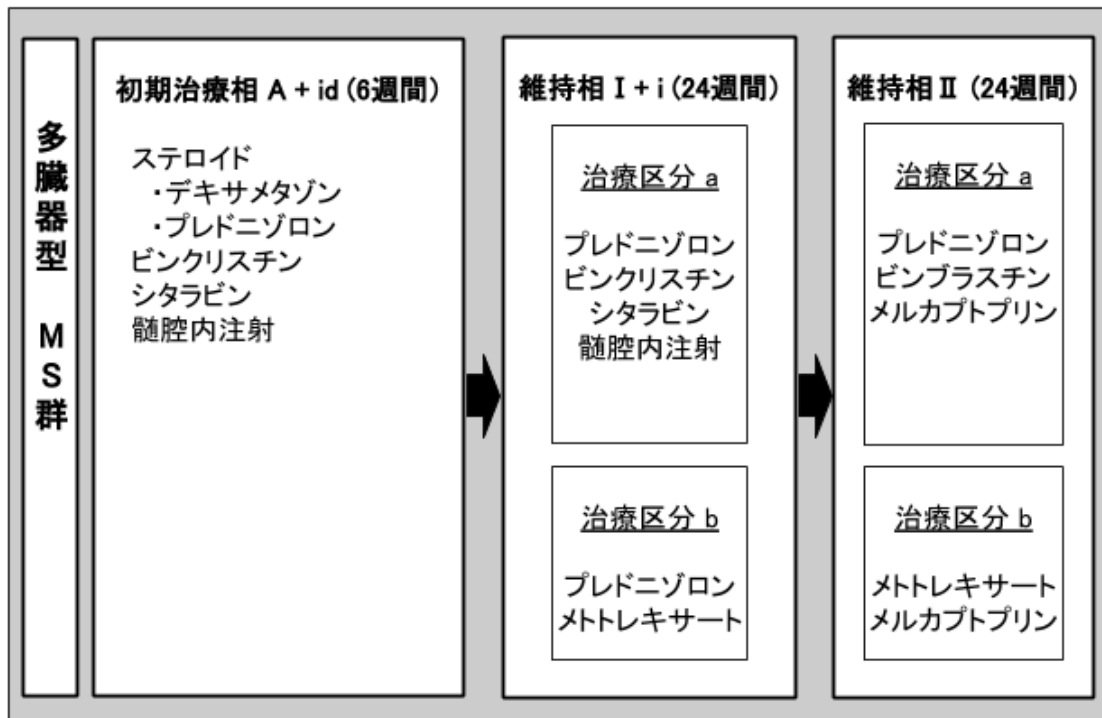
研究全体の登録開始から追跡予定期間までは、9 年間（2021年3月～2030年2月予定）の計画です。

4.3. 参加人数

本研究には、全国で、20歳未満の多臓器型122名、多発骨型40名の患者さんにご協力いただく予定です。20歳から40歳の患者さんについては、具体的な目標参加人数は設けていません。過去の報告から、対象となる患者さんは年間約2-3名と想定され、成人の参加人数は約15名と見込まれます。

4.4. スケジュール

多臓器型および多発骨型の試験治療は、病気の勢いを抑える初期治療相をまず行います。原則として初期治療相の6週間は入院で行います。次に維持相Ⅰを外来で行います。多臓器型の患者さんは、この後に維持相Ⅱを行います。



4.4.1. 多臓器型の試験治療

<初期治療相A + id (6週間)>

多臓器型では初期治療相A + id で試験治療を開始します。抗がん剤として、シタラビン5日間とビンクリスチン1日間の注射を2週間ごとに3回繰り返し、副腎皮質ステロイドを6週間の間、毎日内服します。副腎皮質ステロイドとして、最初の2週間はデキサメタゾン、次の4週間はプレドニゾロンという薬を内服します。プレドニゾロンは内服から3週目より最初の投与量の半分、4週目よりさらに半分と段階的に減量しながら終了します。1週目と3週目にシタラビン、プレドニゾロンの2剤を髄腔内に注射します(処置の準備の都合上、日程を数日ずらすことがあります)。この治療後、治療の効果を判定するために検査を行います。効果があった場合、次の治療相を行います。治療効果が得られなかった場合は、試験治療が中止となります。試験治療が中止になった場合は他の化学療法を考慮しますが、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(もしくは代諾者)の方とよく相談した上で決めていきます。

週			1							2						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓													
デキサメタゾン	6.0 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
シタラビン プレドニゾロン	年齢に応じて 投与量を変更	髄腔内 注射	↓													

週			3							4						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓													
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

シタラビン プレドニゾロン	年齢に応じて 投与量を変更	髄腔内 注射	↓														
------------------	------------------	-----------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

週			5							6						
日			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓													
プレドニゾロン	20 mg/m ²	1日3回に わけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓							
プレドニゾロン	10 mg/m ²	1日3回に わけて内服								↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

<維持相 I + i (24週間)>

維持相 I + i は初期治療相A+id の治療効果がありと判断され、治療開始の基準を満たした場合に行います。治療は (a) ビンクリスチンとシタラビンそれぞれ1回の注射とプレドニゾロン4日間内服を行う治療区分、(b) メトトレキサートの1回の注射とプレドニゾロン3日間内服を行う治療区分を、2週間毎に交互におこないます。また、この治療相の開始日に髄腔内注射を1回だけ行います(処置の準備の都合上、日程を数日ずらすことがあります)。治療期間は24週間(6か月)を予定しています。この治療相が終わったら、治療の効果を判定するための検査を行います。治療効果があると判断された場合、次の治療相を行います。治療効果が得られなかった場合は、試験治療が中止となります。

治療区分 a (7週目、11週目、15週目、19週目、23週目、27週目)

日			1	2	3	4	5	6	7
シタラビン	150 mg/m ²	2時間点滴	↓						
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓						
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回に わけて内服	↓	↓	↓	↓			
シタラビン プレドニゾロン	年齢に応じて 投与量を変更	髄腔内注射	※						

ン									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

※髄腔内注射は7週目のみ行う。

治療区分 b (9週目、13週目、17週目、21週目、25週目、29週目)

日			1	2	3	4	5	6	7
メトトレキサート	20 mg/m ²	静注	↓						
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓				

<維持相 II (24週間) >

維持相 II は維持相 I + i 後の治療効果があると判断され、治療開始基準を満たした場合に行います。治療はメルカプトプリン水和物を毎日内服に加え、(a) ビンブラスチン1回の注射とプレドニゾロン5日間内服からなる治療区分、(b) メトトレキサート1日内服からなる治療区分を交互に2週間ごとに繰り返します。メルカプトプリン水和物は、白血球の数を確認しながら内服量を調節します。この治療が終わったら、全体的な治療効果の判定のため、検査を行います。試験治療終了後も、あなたが再発がなく元気に日常生活を送れているかどうか、調査や検査を行います。

治療区分 a (31週目、35週目、39週目、43週目、47週目、51週目)

日			1	2	3	4	5	6	7	...	14
ビンブラスチン	6.0 mg/m ²	静注	↓								
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓				
メルカプトプリン	30 mg/m ²	1日1回内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

治療区分 b (33週目、37週目、41週目、45週目、49週目、53週目)

日			1	2	3	4	5	6	7	...	14
メトトレキサート	20 mg/m ²	1日1回内服	↓								
メルカプトプリン	30 mg/m ²	1日1回内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

4.4.2. 多発骨型の試験治療

<初期治療相 A (6週間)>

多発骨型では初期治療相Aで試験治療を開始します。抗がん剤として、シタラビン5日間とビンクリスチン1日間の注射を2週間ごとに3回繰り返し、副腎皮質ステロイドとしてプレドニゾロンを6週間の間、毎日内服します。プレドニゾロンは内服から5週目より最初の投与量の半分、6週目よりさらに半分と段階的に減量しながら終了します。この治療後、治療の効果を判定するために検査を行います。効果があった場合、次の治療相を行います。治療効果が得られなかった場合は、試験治療が中止となります。試験治療が中止になった場合は他の化学療法を考慮しますが、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（もしくは代諾者）の方とよく相談した上で決めていきます。

週			1							2						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓													
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

週			3							4						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓													
プレドニゾロン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

週			5							6						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
シタラビン	100 mg/m ²	6時間点滴	↓	↓	↓	↓	↓									

ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓														
プレドニゾン	20 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓	↓	↓									
プレドニゾン	10 mg/m ²	1日3回にわけて内服							↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

<維持相 I + z (24週間) >

維持相 I + z は初期治療相Aの治療効果がありと判断され、治療開始基準を満たした場合に行います。治療は (a) ビンクリスチンとシタラビン1回の注射とプレドニゾン4日間内服を行う治療区分、(bz) ゴレドロン酸とメトトレキサート1回の注射とプレドニゾン3日間内服を行う治療区分を、交互に2週間ごとに、24週間(6か月)繰り返します。この治療が終わったら、全体的な治療効果の判定のため、検査を行います。試験治療終了後も、あなたが再発がなく元気に日常生活を送れているかどうか、調査や検査を行います。

治療区分 a (7週目、11週目、15週目、19週目、23週目、27週目)

日			1	2	3	4	5	6	7
シタラビン	150 mg/m ²	2時間点滴	↓						
ビンクリスチン	1.5 mg/m ²	静注	↓						
プレドニゾン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓	↓			

治療区分 bz (9週目、13週目、17週目、21週目、25週目、29週目) の治療内容

日			1	2	3	4	5	6	7
ゴレドロン酸	4.0 mg/m ²	1時間点滴	↓						
メトトレキサート	20 mg/m ²	静注	↓						
プレドニゾン	40 mg/m ²	1日3回にわけて内服	↓	↓	↓				

4.4.3. 検査の内容と時期について

試験治療中も血液検査、尿検査などを定期的を受けていただきます。1週間に数回血液検査が行われることもあります。これらの検査は、主に試験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。生理学検査を行うこともあります。髄腔内注射を行う際には、採取された髄液を検査に出します。各治療相の終了時には画像評価を行い、治療効果や今後とも試験治療を継続することが可能かどうかを判断します。

試験治療が終了してからも、3年間は外来で定期的に診察や検査を行います（観察期間）。その後も、本研究全体の登録期間が終了してから3年間は、全ての患者さんについて病気の再発や合併症がないか経過を追います（追跡期間）。

4.5. 中央検査

本研究は日本全国の様々な病院が参加して行われます。統一した基準で試験治療に必要な検査を行うために、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などの検体を、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、「14. プライバシーの保護について」をご覧ください)。

<LCH中央病理診断>

本研究では、診断時に取られた腫瘍検体の一部を本研究の中央診断施設（国立成育医療研究センター病理診断部、責任者：中澤温子）に送付し、患者さんの病気の診断に役立てます。結果は当院に報告されます。

<BRAF遺伝子変異解析>

本研究では、LCH細胞がBRAFV600E遺伝子の異常（変異）を持っているかどうかを調べます。具体的には、診断時の腫瘍検体、診断時・維持相開始時の血液（5cc）および骨髄血（3cc）、脳脊髄液（多臓器型のみ）を中央診断施設（弘前大学医学部附属病院小児科、担当者：工藤耕、責任者：照井君典）に送付し、解析を行います。脳脊髄液については、下記の液性因子測定のために自治医大学に送付した検体を用いて行います。

診断時のBRAFV600E遺伝子変異の結果については当院に報告されます。維持相開始時と試験治療終了時のBRAFV600E遺伝子変異については、治療による遺伝子変異の減り方とLCHの病気の勢いや治りやすさに関係があるかをみるために調べます。ただしその結果は、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、当院には結果が報告されません。

<液性因子（サイトカイン・ケモカイン・骨代謝マーカー等）測定>

IL-17やOPNといった炎症に関わる一部のタンパク質や、骨の形成・破壊に関わる特定のタンパク質が、LCHの病気の勢いや治りやすさやと関係しているのではないかとされています。そこで本研究では、診断時に腫瘍検体を、診断時・維持相開始時・試験治療終了時に血液（2cc）を、多臓器型のみ診断時と維持相開始時の脳脊髄液（2cc）を中央診断施設（自治

医科大学小児科、担当者：川原勇太、責任者：森本哲) に送付し、解析を行います。この検査の解析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、当院には結果が報告されません。

<多臓器型のスケジュール>

	治療前	治療期間							治療中止時	治療終了後(観察期間)		
		初期治療相 A + id			維持相 I + i		維持相 II			1年	2年	3年
		開始時	3週目開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時				
全身状態の評価	○				○		○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○				○		○	○	○	○	○	○
身長・体重	○				○		○	○		○	○	○
身体診察	○				○	○		○	△	○	○	○
障害臓器(感覚器、歯科)の診察	△								△	△	△	△
検体検査												
血液検査	○		○		○		○	○	○	△	△	△
尿検査	○		○		○		○	○	○	△	△	△
骨髄検査	○				○		△	△	△			
髄液検査		○	○		○							
病理検査	○											
生理学的検査												
心電図・呼吸機能検査・エコーなど	△					△		△				
画像検査												
胸部単純X線撮影	○			○		○		○	○			
頭部MRI	○			△		△		○	△	○	○	○
頭頸部～骨盤部造影CT	○			△		△		△	△			
全身骨単純X線撮影または骨シンチグラフィ	○							△	△			

○; 必須、△; 必要時

<多発骨型のスケジュール>

	治療前	治療期間				治療中止時	治療終了後 (観察期間)		
		初期治療相 A		維持相 I + z			1年	2年	3年
		開始時	終了時	開始時	終了時				
全身状態の評価	○			○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○			○	○	○	○	○	
身長・体重	○			○	○		○	○	
身体診察	○			○	○	△	○	○	
歯科診察	○			○	○		△	△	
眼科・耳鼻科診察など	△					△	△	△	
検体検査									
血液検査	○			○	○	○	△	△	
尿検査	○			○	○	○	△	△	
骨髄検査	○			△	△	△			
病理検査	○								
生理学的検査									
心電図・呼吸機能検査・エコーなど	△				△			△	
画像検査									
胸部単純X線撮影	○		○		○	○			
頭部MRI	○		△		△	△	○	○	
頭頸部～骨盤部造影CT	○		△		△	△			
全身骨単純X線撮影 または骨シンチグラフィ	○				△	△			

○ ; 必須、△ ; 必要時

5. 予測される利益と不利益

5.1. 多臓器型LCHで予測される利益と不利益

・利益： 本研究ではデキサメタゾンの内服（または注射）、シタラビンとプレドニゾロンの髄腔内注射により治療の強化を試みています。それにより治療効果の改善や、尿崩症を始めとする晚期合併症の発症率が低下する可能性が期待できます。

・不利益： 本研究は国内や海外の情報を総合して綿密に計画したのですが、従来の治療法の効果を下回る可能性も否定できません。特に従来よりも治療を強化したため、副作用が増える可能性があります。また、髄腔内注射が追加となり、それに伴う負担（注射部の痛み、嘔気など、年少児では鎮静薬使用や抑制に伴う苦痛）が発生します。血液検査や画像検査などの検査回数が増えたり、いただく血液の量が増えたりする可能性があります。

5.2. 多発骨型LCHで予測される利益と不利益

・利益： 本研究ではゾレドロン酸の導入により治療の強化を試みています。それにより治療効果の改善や、尿崩症を始めとする晚期合併症の発症率が低下する可能性が期待できます。

・不利益： 本研究は国内や海外の情報を総合して綿密に計画したのですが、従来の治療法の効果を下回る可能性も否定できません。特にゾレドロン酸の導入により副作用が増える可能性があります。また、血液検査や画像検査などの検査回数が増えたり、いただく血液の量が増えたりする可能性があります。

6. 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（血液細胞すなわち赤血球・白血球・血小板が減少すること）、腫瘍崩壊症候群、播種性血管内凝固症（DIC）、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、内分泌障害や不妊、二次がん、など

ゾレドロン酸：間質性肺炎、腎障害、顎骨壊死、外耳道壊死、骨髄炎、骨折、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、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もあり、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ることがあります。

なお、詳細かつ最新の副作用情報は、以下の薬剤添付文書(http://www.info.pmda.go.jp/ps_earch/html/menu_tenpu_base.html)よりご確認ください。

7. その他の治療方法について

もしあなた（もしくは代諾者）が、本研究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、本研究に参加する条件を満たしていないことが明らかになった場合は、その後の治療方針等についてあらためてご相談いたします。その場合には、過去に実施され一定の安全性や有効性が明らかになっている、国内や海外の臨床研究などの結果や副作用を参考に治療を説明します。

8. 研究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

本研究への参加に対し同意されるかどうかは、あなた（もしくは代諾者の方）の自由です。同意しない場合でも、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。本研究に参加することに同意した後でも、「研究への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ研究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、研究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試料及び情報(研究用に採取した血液等の試料とそれらを調べた結果や、カルテに記載された情報)は、使用させて頂け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、本研究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。

9. 研究や試験治療の中止について

研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、研究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】

- ・あなた（もしくは、代諾者の方）から中止希望のお申し出があった場合
- ・検査の結果、症状が研究への参加条件に合わないことがわかった場合
- ・途中で、副作用など身体の状態やその他の理由によりやめた方がよいと判断した場合
- ・試験治療が容認できない場合やLCHが進行した場合
- ・妊娠した場合

なお、試験治療の中止後も研究の中止にはなりませんので、引き続き観察期間終了まで診察を継続させていただきます。

【研究の中止】

- ・あなた（もしくは、代諾者の方）から同意撤回のお申し出があった場合
- ・本試験治療全体で、治療による副作用や合併症の数が予想以上報告された場合
- ・本試験治療の治療成績が予想以上に悪い、あるいは良いことが分かった場合

なお、研究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。

10. 研究参加中の費用について

本研究に参加されることで、あなたの費用負担が通常の診療を受ける場合に比べて増加することはありません。

主に18歳未満の患者さんがこの病気になった場合、「小児慢性特定疾病医療費助成制度」という医療費助成を利用できる可能性があります。本制度では、健全育成の観点から、医療費の負担軽減を図るため、その医療費の自己負担分の一部が助成されます。詳細については、小児慢性特定疾病情報センターホームページ (<https://www.shouman.jp/>) または担当医にお尋ねください。

なお、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。研究に参加していただくことによる謝礼も発生しません。

11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

本研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。しかし、出現する副作用は患者さんによってさまざま、未知の副作用が発生することもあります。本研究で使用する薬剤は、これまでに他の疾患の患者さんに広く使用されており、安全性の情報も広く知られていることから、未知のリスクは少ないものと思われま。このような理由により、本研究は臨床研究保険に加入していません。しかし、重大な副作用が出現したり、治療前よりも健康状態が悪くなる可能性もある治療法です。そのため、本研究にご参加された場合にも、健康に悪影響を及ぼす可能性があります。もし本研究期間中または終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、通常診療と同様に、あなたの健康保険を用いて医師が適切な診察と治療を行います。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、医療費を補助する制度（「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は必ず伴う薬剤であるため、本研究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。

12. 本研究に関する新たな情報が得られた場合

本研究に参加されている間に、あなた（または代諾者の方）の研究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、研究に参加されるか、あるいは中止されるか、ご自由な意思に基づいてお決めください。研究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。

13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について

本研究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、研究終了時にデータセンターより研究代表医師に提出され、当該研究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研究に係る文書、原資料も、本研究終了日から5年以上保管します。記録を破棄する場合にはあなたのプライバシー保護に配慮致します。

本研究の検査のために採取した試料（病理標本・検体など）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いたします。

本研究で得られた試料・情報は、本研究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。本研究に登録した時点の情報については、その他のさまざまな組織球症に関連した疾患を対象とした臨床研究のほうに、その試料・情報を二次利用させていただきます。これにより、組織球症の患者さんの臨床症状や検査所見にどのような特徴があるのかを解析していきます。このほかに使用する場合には、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審査委員会にて承認を得ることと致します。

14. プライバシーの保護について

患者さんから提供を受けた試料や情報は、患者さんを特定されないよう配慮するため、研究用につけられた番号を用いて管理されます。本研究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。本研究では、患者さんの二重登録を管理するため、イニシャル、生年月日などの情報を利用させていただきますが、登録された後は、登録時に発番された症例登録番号を用いて医療情報を管理致します。

なお、本研究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、研究の関係者、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研究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。

15. 研究に関する情報公開について

本研究の概要は、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研究の進み具合、終了など時期に応じて登録内容を更新いたします。より詳細な研究の計画、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。本研究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。

16. 知的財産権について

本研究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。

17. 研究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。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究開発費（革新的がん医療実用化研究事業）「小児およびAYA世代のランゲルハンス細胞組織球症LCHに対するシタラビン/ビンクリスチンを中心とした晩期合併症阻止を目指した新規治療法の開発と長期フォローアップ研究」（研究代表医師：塩田 曜子）、公益財団法人 難病医学研究財団医学研究奨励助成事業「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行」（研究代表医師：坂本 謙一）により実施されます。

これらの公的資金以外に、本研究で使用する薬剤の製造販売業者を含め企業など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。

本研究に関連する製薬会社等については、「15. 研究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、本研究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。

本研究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、研究の公正さを損なうことはありません。

18. あなた（または代諾者の方）に守っていただきたいこと

本研究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（特に非ステロイド系抗炎症薬）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。本研究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。
- ・外来での内服治療が続きますので、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。転居先に本研究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。

・本研究参加期間中に、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、本試験治療法の有効性、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、ご協力くださいますようお願いいたします。

19. お問い合わせ先について

本研究に関して、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（本研究全体の責任者）の連絡先】

病院名： 国立成育医療研究センター

住所： 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2丁目10-1

TEL： 03-3416-0181 (病院代表)

研究代表医師： 小児がんセンター 血液腫瘍科 医長

氏名： 塩田曜子

【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

E-mail：311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

本研究に参加している実施医療機関（病院）一覧は、jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) をご参照ください。

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、本研究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。

小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する
リスク別多施設共同第II相臨床試験
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「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対するリスク別多施設共同第II相臨床試験」に関して、参加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

※16歳以上の患者さんご本人の同意がある場合は「患者氏名」欄へ自筆にてご署名ください

※患者さんが20歳未満の場合は、代諾者の方のご署名も必要です

代諾者署名（自署）： _____（続柄 _____）

私は、上記の患者さん または/及び 代諾者の方が「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対するリスク別多施設共同第II相臨床試験（JPLSG-LCH-19-MSMF B）」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）： _____