

小児・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する
多剤併用化学療法が多施設共同第III相臨床試験
についての説明文書
(16歳以上の患者さん、代諾者用)

JPLSG-ALL-B19

Version 1.1 2021年4月5日

1. はじめに

この説明文書は、患者さん（または代諾者）に「小児・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法が多施設共同第III相臨床試験(ALL-B19臨床試験)」(以下、本試験)への参加について、担当医師の説明を補い、患者さん（または代諾者）の理解を助けるために用意されたものです。

臨床試験は、患者さんにご協力いただき、治療方法や診断方法などの有効性や安全性について調べるものです。より良い結果を目指して新しく考えられた治療がほんとうにうまくいくのかを確認するために、患者さんたちの協力を得て、治療法や診断法が有効なのか、安全にできるのか、を確認しながら治療をすることが必要です。

この「ALL-B19臨床試験」は、日本小児がん研究グループ(JCCG: Japan Children's Cancer Group)と成人白血病治療共同研究機構(JALSG: Japan Adult Leukemia Study Group)が共同して実施するものです。JCCGは、血液腫瘍を含む小児がんに関する治療研究を行っている専門医の研究グループであり、JALSGは、成人白血病の治療研究を行っている専門医の研究グループであり、どちらも全国規模の特定非営利活動法人の研究組織です。

- JCCGのホームページは <http://jccg.jp/> です。
- JALSGのホームページは <https://www.jalsg.jp/> 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ください。よくご理解していただいたうえで、あなた（または代諾者のお子さん）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。

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、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。なお、この文書で「あなた」と表記した場合、本試験へ参加して治療を受ける方のことを指し、代諾者にとってはお子さんのことを表します。

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。本試験の概要は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT) (<https://jrct.niph.go.jp/>)に掲載されています。

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B前駆細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)という白血病の一種であることがわかっています。白血病は、血液中の白血球が「正常な機能を持たないまま」「過剰に増殖するようになってしまった」病気であり、血液の悪性腫瘍(がん)で

す。日本でのB-ALLの1年間の発生数は、およそ400-500人とされています。白血病細胞が骨髄（血液を作る工場）にできると、増殖する白血病細胞で血液を作る力が抑えられてしまい、正常な血液の細胞（白血球・赤血球・血小板）が減ることで、感染症や貧血、出血傾向などが起こります。白血病細胞は自然になくなることはありませんので、治療をしないとこれらの症状が進行し、命にかかわります。

白血病を治すためには、薬を使った治療（＝化学療法）を行います。B-ALLでは、ステロイド剤と複数の抗がん剤を組み合わせる治療します。また、背中から針を刺して、抗がん剤が届きにくい髄腔に抗がん剤を直接注入する治療（髄注）も行われます。まず、これらの治療により、白血病細胞が骨髄から確認できなくなる「寛解」という状態を目指します。寛解に到達することは第一の目標ですが、寛解を達成してすぐに治療を中断すると、高い確率で再び白血病細胞が増えてくる（再発する）ため、寛解に到達した後も化学療法を継続し（強化療法）、残っている白血病細胞の根絶に向けて治療することが治癒に必要です。また、化学療法のみでは治癒率が低いと考えられる患者さんには、骨髄移植などの造血細胞移植が行われます。

3. 試験の目的・意義

数十年前までは、白血病の治癒率はあまり高くありませんでした。しかし、B-ALLの治療成績は徐々に向上し、小児B-ALLでは70～90%が治癒し、成人B-ALLでは40～60%の患者さんが長期生存するようになりました。しかし、現在もっとも良いと思われている治療（標準治療）でも、再発する患者さんや、治療による重篤な合併症を併発する患者さんが一定の割合でおり、改善の余地があります。そこで、これまで治療成績の向上を振り返り、標準治療の利点を伸ばし欠点を改善することで、さらに良い標準治療を開発することが本試験の主な目的です。

治療の一部については、「ランダム割り付け」による比較がなされます。最適と考えられる治療の候補が2つあり、優劣がわかっていない場合に、患者さんを偏りがないようにいずれかの治療に割り当てて、2つの治療法の効果と安全性を比較することをいいます（どちらの治療を選ぶかは、患者さんの希望や治療を担当する医師によって決めることはできません）。この方法は、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客観的に比べるにはもっともよい方法と考えられており、白血病を含めたさまざまな病気の臨床試験でこれまでも実施されてきました。

3.1. 層別化治療の最適化

これまでに国内外で行われた臨床試験の結果から、同じB-ALLでも、診断された時の年齢や白血球の数、白血病細胞が有する染色体異常や遺伝子異常によって治癒率に違いがあることが分かっています。そこで、診断時に採取した白血病細胞にさまざまな検査を行い、その結

果によって治療薬の効きにくさ（再発のしやすさ）を予測し、治療の強さなどを調整します。

また、治療による白血病細胞の減るペースによっても治癒率が異なります。初期の治療中に白血病細胞が多く残る場合は、治療の強化が必要です。さらに、近年の技術の進歩により、わずかな白血病細胞の残存（微小残存病変）を、PCR法を使って精密に検出できるようになり、より正確に治療への反応性を判定できるようになりました。

白血病の治療に用いられる薬剤は、さまざまな副作用を伴うことがあるため、過剰に強い治療は重篤な合併症の原因となります。白血病の治癒率を高くするためには、白血病細胞の「手ごわさ」によって治療の強度を調整し（層別化治療）、合併症を最小限に抑えながら白血病の再発率を低くすることが重要です。本試験の治療計画では、これまで知られていた白血病細胞の遺伝子異常に加えて、微小残存病変の測定結果を指標とし、より適正な強度での治療になるように層別化します。

3.2. 成人患者さんへの小児ALL型の多剤併用化学療法の導入

2000年ごろから各国で行われた臨床試験で、15歳～30歳までの若年成人のALLに対しては、成人ALLでそれまで用いられていた化学療法よりも、小児ALLで用いられるような、ステロイドやビンクリスチン、アスパラギナーゼ、メトトレキサートを大量に使用する強力な多剤併用化学療法（小児ALL型治療）が有効であることが分かりました。しかし、こうした治療は従来成人で行われてきた化学療法より重い副作用が出現する頻度が高く、このような治療が何歳までの成人に可能であるのかは各国で臨床試験で検証されている最中です。日本でも、24歳までのALLを対象としてJALSGで実施した臨床試験で、小児ALL型治療の有効性が確認されています。国外の臨床試験では、小児に使用するよりはステロイドやアスパラギナーゼの量を減量（それでも従来成人に使用されていたよりは多い量を使用します）することで、60歳までの患者さんに小児ALL型の化学療法を実施した研究もあります。これらの研究では重い副作用が出現する頻度は増えていますが、再発率が低下する有効性も認められ、従来の化学療法より良好な治療成績であったと判断されています。そこで、本試験では、小児ALLの治療経験から確立した多剤併用化学療法を64歳までを対象として実施することで、幅広い年齢層での治癒率の向上をめざします。

ただし、国内での25歳以上のALL患者さんに対する「小児ALL型治療」の経験はまだ十分とは言えないため、25歳以上の患者さんに対しては、過剰な副作用にならないよう年齢層ごとに段階的に薬剤を減量します。また、臨床試験の初期段階の登録症例では、患者さんの治療経過をJALSGのALL小委員会の委員がこまめに確認することで、より安全に治療が実施できるよう配慮をいたします。

一方で、これまでは成人ALL患者さんの多くでは、造血細胞移植が広く実施されてきました。造血細胞移植は治療としての効果が高いものの、短期・長期にわたる重篤な合併症の危

陰性があります。本試験では、「小児ALL型治療」を用いることで、治療への反応性がよく、微小残存病変が消失した患者さんに対しては、移植を行わなくても同等の治療率を達成できるかを確認します。

3.3. 難治が予測されるB-ALLに対するブリナツモマブの導入

「3.1. 層別化治療の最適化」のところで記載したように、白血病細胞のもつ遺伝子異常などから予後不良（再発率が高い）と推測される場合や、治療への反応が悪い（白血病細胞が多く残存する）場合などは、抗がん剤の強化が必要です。B-ALLに有効な新たな薬剤としてブリナツモマブ（ALL細胞の表面にあるCD19タンパク質を標的とした抗体薬）が薬事承認され、再発したB-ALLを中心にその効果が確認されています。ただ、ブリナツモマブの効果は（再発前の）状況ではまだ明らかになっていませんので、本試験の治療計画では、難治と予測されたグループに「標準的な強化療法」と「ブリナツモマブを導入した強化療法」をランダム割り付けで比較することで、再発率が低下するかを確認します。

3.4. 治療反応が良好なB-ALLに対する強化療法の減量

治療率を向上させるためには、難治と予測されるグループに対する治療の強化が必要な一方で、「診断時の年齢が10歳未満」で「ALL細胞にみられる遺伝子異常の種類から化学療法の有効性が高いことが予測される」かつ「実際の治療への反応が良好で、白血病細胞が速やかに減った」場合は、最も再発率が低いことが推測されます。このグループは抗がん剤を減量することで治療率を高く保ったまま合併症を回避することが期待されます。そのため、本試験の治療計画では、「標準的な強化療法」と「薬剤を減量した強化療法」をランダム割り付けで比較することで、化学療法の減量が可能かを確認します。

3.5. 維持療法の期間の最適化

入院して行う強化療法の後に、内服薬を中心とした維持療法が外来治療として実施されます。この維持療法は1～2年間行われ、期間を短くしすぎると再発率が高くなることが知られている必須の治療です。一方で、過度に長期の維持療法は患者さんにとって内服の負担になるだけでなく、短期・長期の合併症につながるということが報告されています。しかし、それぞれの患者さんの白血病に最適な維持療法の治療期間はわかっていません。そこで本試験の治療計画では、これまでの臨床試験の結果を踏まえて、維持療法期間をランダム割り付けして比較することで、最適な維持療法の期間を確認します。

3.6. NUDT15多型による6-メルカプトプリンの用量調整

B-ALLの治療薬の一つである6-メルカプトプリンは、強化療法や維持療法で使われる必須の抗がん剤です。この薬は、効きやすさ（効きにくさ）に個人差が大きいことが以前から知ら

れていました。最近の研究の結果、NUDT15という遺伝子に「多型」という個人による違い（注）があり、その多型を持つ人は6-メルカプトプリンを代謝する力が弱く、効きやすい（効果も高い一方で、副作用が著しく強い）、ということが分かりました。そのため、6-メルカプトプリンの投与が予定される患者さんでは、NUDT15に多型があるかどうかを確認することが推奨されるようになりました。本試験の治療計画では、全ての患者さんでNUDT15の多型を検査し、その結果に応じて6-メルカプトプリンの用量を調整することで、それぞれの体質にあった最適な投与量に調整します。

（注：細胞の設計図であるDNAの配列には個人の間で少しずつ違いがあります。ある程度の頻度で見つかるDNAの配列の違いを「多型」と呼びます。「多型」は個人の「体質の違い」に関係しますが、「異常」や「病気」というわけではなく、通常の生活には影響はありません。特定の薬などの副作用の出やすさが、この「多型による体質の違い」に関係することがあるとされています。）

4. 今回の試験の方法

4.1. 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) B-ALLと診断されている。
- (2) 診断時年齢が1歳以上、65歳未満である。
- (3) 治療が可能な全身状態や臓器機能である。
- (4) 本試験への参加について本人（または代諾者）から文書で同意が得られている。

その他、いくつかの基準があります。詳しくは、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（JRCT）<https://jrct.niph.go.jp/>のホームページにも記載されております。あなたは本試験の参加基準を満たしていると担当医師が判断し、臨床試験に参加して治療を受けることをお勧めしていますが、登録の同意を得た後に（もしくは、登録した後に）判明した検査の結果などにより、登録の基準を満たさなくなることがあります。

4.2. 参加期間

本試験で計画されている治療期間は約1年半～2年半です。その後、本試験に参加した全ての患者さんが試験登録期間終了後5年間の経過観察を完了するまでが本試験の参加期間になります。

参加期間を含めた詳しいスケジュールの説明は、「補足文書：治療の詳細」をご参照ください。

研究全体の予定期間は2021年5月から2032年10月の11.5年間です。

4.3. 参加人数

今回の試験には、全国で約2000名の患者さんの参加を予定しています。

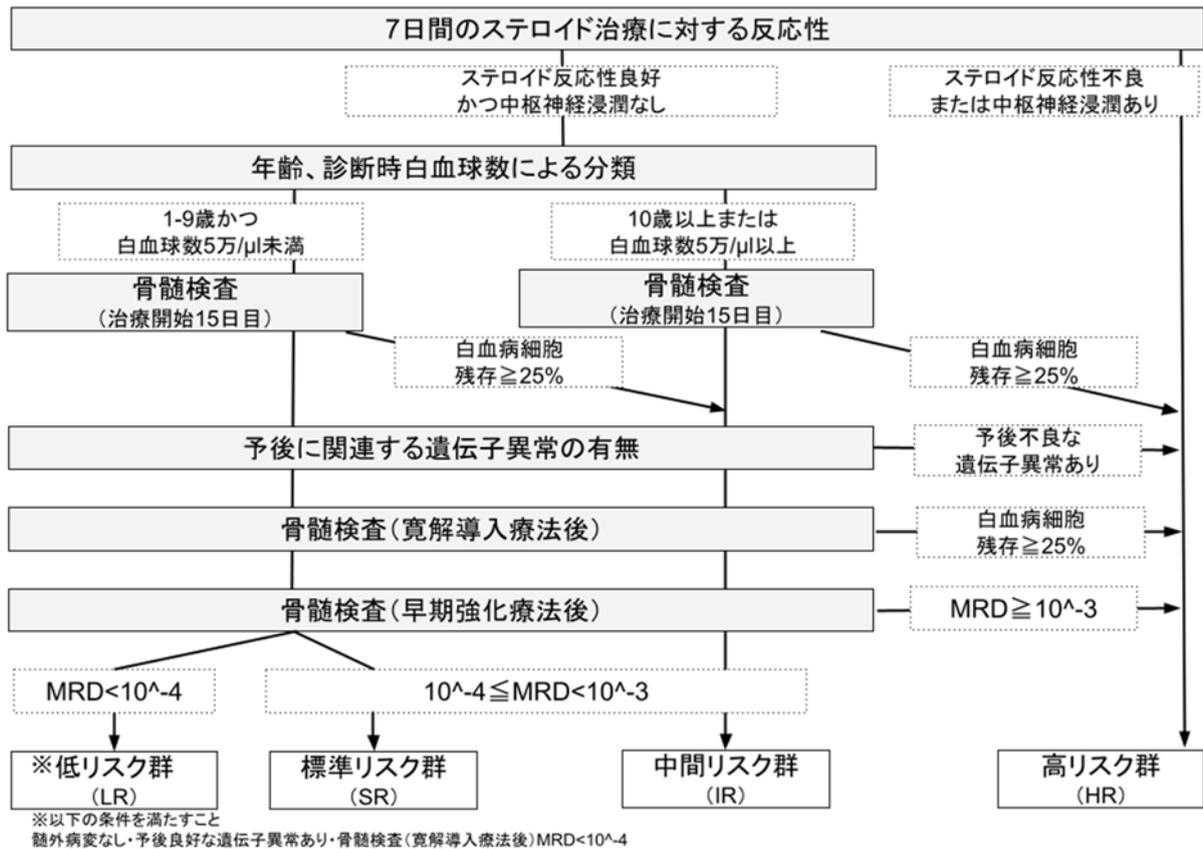
4.4. グループ分け (層別化)

「3.1. 層別化治療の最適化」のところで記載した通り、本試験では、予測される「白血病細胞の手ごわさ」によって以下の4つのグループに分けて治療が計画されています。まず、7日間のステロイド治療に対する反応性、中枢神経浸潤の有無を評価したのち、診断された時の年齢と白血球の数によっておおまかに分けて治療を開始します。白血病細胞の染色体・遺伝子を検査した結果と、初期の治療による白血病細胞の減るペース（治療反応性）によってグループ分けが確定します。実際に、あなたがどのグループに相当するかは担当医師から説明いたします。

<グループ分け>

- 低リスク群 (LR) : 再発する確率が最も低く、およそ90%以上の治癒率と推測されます。
- 標準リスク群 (SR) : 再発する確率が相対的に低く、およそ80~90%の治癒率と推測されます。
- 中間リスク群 (IR) : 中等度の再発の確率があり、およそ65~80%の治癒率と推測されます。
- 高リスク群 (HR) : 再発する確率が相対的に高く、およそ50~65%の治癒率と推測されます。

成人の患者さんは今回のグループ分けでは、中間リスク群ないし高リスク群に入ります。これまでの治療においては層別化による治療法の変更を用いてこなかったため、中間リスク群および高リスク群それぞれにおける長期生存率は明らかではありません。JALSGの最新の試験での治療成績（5年全生存率）は15歳から24歳の患者さんで73%、25歳から64歳の患者さんで46%です。（今回のグループ分けで、中間リスク群および高リスク群に該当する患者さんをリスクで分けずに検討した成績です。）



4.5. 治療計画

4.5.1. 治療の全体

治療全体の概略は下の図のようになっています。治療の詳細は別紙にも記載しています。



すべてのグループで、まず先行治療相と寛解導入療法、早期強化療法を行い、寛解の達成をめざします。続いて、強化療法を行い、白血病細胞をさらに減らします。強化療法の終了後に、再寛解導入療法、維持療法を行い、わずかに残っている白血病細胞を根絶させることを目指します。高リスク群の一部の患者さんは、強化療法の間に造血細胞移植を行う対象となります(その場合は維持療法は行いません)。具体的な治療の日程はその都度、担当医師などからご説明をいたします。

〈本試験治療で使用する薬剤〉

シタラビン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ヒドロコルチゾン、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、6-メルカプトプリン、メトトレキ

サート、プレドニゾン、ビンクリスチン、ビンデシン、エトポシド、ピラルビシン、メルファラン、ロイコボリンカルシウム、ブリナツモマブ

4.5.2. 先行治療相と寛解導入療法

まず、先行治療相を行います。診断時には白血病細胞が体内に多く存在し、治療により破壊された白血病細胞からでてくる残骸により、腎機能が低下したり、不整脈が起きたりすることがあるため、ゆっくりと白血病細胞を減らします。約1週間の先行治療相の後に、白血病細胞をさらに減らし正常な血液の産生を回復させるための本格的な治療（寛解導入療法）を約4週間かけて行います。寛解導入療法の最後に行う骨髄検査で、寛解を達成したかどうかを確認します。

4.5.3. 強化療法

寛解導入療法に続いて、強化療法を行います。強化療法の内容は、グループごとに異なります。

低リスク群（LR）では、早期強化療法を行った後に大量メトトレキサートを用いた強化療法と、再寛解導入療法（寛解導入療法と似た薬の組み合わせの治療）を行います。この強化療法の後半の部分では、ランダム割り付けにより半分の患者さんでは抗がん剤を減量した治療を行います（「3.4. 治療反応が良好なB-ALLに対する強化療法の減量」をご参照ください）。

標準リスク群（SR）では、早期強化療法を行った後に、大量メトトレキサートを用いた強化療法と、再寛解導入療法（寛解導入療法と似た薬の組み合わせの治療）を行います。

中間リスク群（IR）では、早期強化療法を行った後に、大量メトトレキサート（標準リスク群の治療より投与量が多くなります）を用いた強化療法と、再寛解導入療法（寛解導入療法と似た薬の組み合わせの治療）を行います。

高リスク群（HR）では、早期強化療法を行った後に、大量メトトレキサートに他の抗がん剤を併用した治療を行います。ランダム割り付けにより半分の患者さんでは、一部の治療をブリナツモマブに置き換えて治療を行います。その後、再寛解導入療法（寛解導入療法と似た薬の組み合わせの治療）を行います。

4.5.4. 維持療法

強化療法の終了後に、内服治療を中心とした維持療法を行います。維持療法では体調の変化は軽度のことが多いため、通常は外来で行われます。低リスク群で抗がん剤を減量した治療を受ける患者さんは、維持療法中にも静脈注射の治療を併用します。維持療法の期間はランダム割り付けが行われるため（「3.5. 維持療法の期間の最適化」をご参照ください）、患者さんごとに異なりますが、およそ41週～111週の治療期間になります。

4.5.5. 造血細胞移植療法

白血病細胞がもっとも手ごわいと判断された場合は、造血細胞移植の対象となります。具体的には、以下の場合が該当します。

- 早期強化療法後の骨髄検査でも、微小残存病変として白血病細胞が一定の量以上で検出される場合
- 特定の染色体異常・遺伝子異常が白血病細胞にみられた場合

実際の造血細胞移植の方法は、患者さんにより異なりますので、担当医師から説明いたします。また、移植に関連する情報は「造血細胞移植医療の全国調査」に基づき日本造血細胞移植データセンターに登録されますので、登録番号を利用することで情報を共有します。

4.6. QOLアンケート調査の時期と方法

白血病の治療中、または治療終了後の生活の質(QOL: Quality of life)を調べて、より負担の少ない治療へと結びつけるために、本試験に参加される1歳から25歳の患者さんを対象に、WebアンケートによるQOL調査を行います。時期としては、診断から先行治療相中、寛解導入療法後、強化療法中(または終了時)、退院時、維持療法終了時、治療終了1年後、造血細胞移植を実施した場合は、診断から先行治療相中、寛解導入療法後、強化療法終了時(移植前)、移植後100日時、移植1年後、移植2年後の合計6回行われます。アンケートに回答していただく時期になりましたら、担当医師があなた(または代諾者)に、アンケート回答のためのwebアクセス(QRコード、説明書)の方法をご説明いたします。なお、アンケート調査実施時点で25歳を超えた場合はQOL調査の対象外となります。

アンケートは患者さんの年齢によって、患者さんまたは代諾者のみにお答えいただく場合と、両方にお答えいただく場合があります。なお、QOL調査におけるプライバシーの保護に関しては「14. プライバシーの保護について」をご参照ください。

4.7. 検査の内容と期間について

白血病の治療が順調に実施できているかを確認するために、症状がなくても定期的に血液検査、骨髄穿刺、髄液検査、画像検査(レントゲン検査やMRIなど)、尿検査などを受けていただきます。また、症状があった場合には適宜必要な検査が行われます。また、治療が終了してからも、定期的に通院していただき、外来で診察や血液検査を行います。なお、これらの検査は臨床試験への参加に関わらず実施されるものであり、本試験に参加した方に行われる検査の回数は、試験に参加せず一般的な他の治療を受けた場合と大きく変わりません。

4.8. その他の検査（中央検査）等

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（通常の血液検査と同じ採血）などを以下の施設に送付し、統一した解析方法で検査（中央検査）を行い、臨床試験の診断や治療効果を確認し、さらには将来的なALL治療の改善に向けた探索的な検討を行います。また、本試験での検体移送を含めた試料の取り扱いについては名前や連絡先情報などは用いず、症例登録番号を用いることで個人情報の保護に努めます。

4.8.1. TCF3-HLF融合遺伝子の検出

ALL細胞に、「TCF3-HLF融合遺伝子」が検出されることがごくまれにあります。この遺伝子異常をもつALLは化学療法が効きにくく、治癒には造血細胞移植が必要となります。TCF3-HLF融合遺伝子を持つ可能性が疑われた場合、診断の際に採取した骨髄液（もしくは末梢血）の一部を検査施設へ送付して、この融合遺伝子の有無を確認します。融合遺伝子が検出された場合は高リスク群で治療を行い、造血細胞移植を行う対象となります。検査の結果が分かりしだい担当医師に報告します。

- 検査の対象となる患者さん

- 25歳以下で診断時に高カルシウム血症をきたした場合

- ALL細胞の染色体検査などでTCF3-HLF陽性が疑われた場合

- 検査の責任者

- 山梨大学 小児科 犬飼岳史

4.8.2. ブリナツモマブの前後での免疫反応

ブリナツモマブは体の免疫反応を使ってALL細胞を攻撃する薬剤です。そのため、ブリナツモマブの投与前後の骨髄と末梢血がどのように反応したかを検査し、治療の効果と比較することで、ブリナツモマブの効率的な使い方を知ることにつながります。送付する検体は、診療で行う骨髄検査・採血の際に同時に3-5mLを追加で採取するため、この検査のためだけに採血などの回数が増えることはありません。

- 検査の対象となる患者さん

- 早期強化療法後の微小残存病変が陽性でブリナツモマブの投与を受ける場合

- 検査の責任者

- 京都大学 小児科 加藤格、新潟大学 小児科 今井千速

4.8.3. 6-メルカプトプリンの代謝産物

NUDT15遺伝子の多型によって6-メルカプトプリンの効きやすさに差があることが明らかになったため、本試験では多型にもとづいて投与量の調整を行います（「3.6. NUDT15多型による 6-メルカプトプリンの用量調整」をご参照ください）。投与量の調整が適正かどうかを確認するために、実際に6-メルカプトプリンを内服している時期の末梢血を検査施設へ送付し、

血液中に6-メルカプトプリン代謝産物がどの程度あるのかを測定します。その結果をNUDT 15など6-メルカプトプリンを代謝する酵素の活性と比較し、治療の効果との関連を確認することで、さらに最適な投与量の決定方法の開発につなげます。送付する検体は、診療で行う採血の際に同時に追加で採取する(3-5mLを、治療期間中に最大5回)ため、この検査のためだけに採血などの回数が増えることはありません。

- 検査の対象となる患者さん

JCCG参加施設で治療を受けた全部の患者さん

- 検査の責任者

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 田中庸一

東京大学医学部附属病院 小児科 加藤元博

4.8.4. 白血病検体と寛解期検体の保存

臨床研究による治療法の開発と並行して、病態を明らかにするための基礎研究の進歩がALLの治癒率の向上に貢献してきました。しかし、まだALLの病態には分からない点があるため、将来の研究のために本試験に登録された患者さんの検体を保存することを計画していません（「13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について」も参照してください）。具体的には、治療開始前の骨髄細胞（白血病細胞）と寛解期の骨髄細胞を保存します。これらの検体は、診療で行う検査の際にいっしょに検体を採取しますので、検体保存のためだけに骨髄穿刺や採血などの回数が増えることはありません。また、微小残存病変の検査に用いて残った検体も保存をします。

● 対象となる患者さん

本試験に参加するすべての患者さん

- 血液内科（JALSG施設）で治療を受ける患者さんの多くは、この説明文書をもって、はじめての説明となります。
- 小児科（JCCG施設）で治療を受ける患者さんと血液内科で治療を受ける患者さんの一部は、本試験に参加するための前段階として、CHM-14研究に参加されており、同じ主旨の説明を受けておられますので、CHM-14研究でご同意を示された患者さんが対象となります。

● 検体保存の責任者

JALSG： JALSG検体保存センター

責任者： 前田智也

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科

JCCG： JCCG検体保存センター

責任者： 大喜多肇

慶應義塾大学医学部病理学教室

国立成育医療研究センター 小児血液・腫瘍研究部

CHM-14研究の説明文書もご参照ください。

5. 予想される利益と不利益

3、4章で記載したように、本試験では低リスク群および高リスク群（造血細胞移植を行う患者さんをのぞく）の患者さんでは「強化療法」において、そして造血細胞移植を行う患者さんをのぞいたすべての患者さんで「維持療法」において「ランダム割り付け」による治療を行います。これまでの臨床試験や近年の新たな知見をもとに綿密に検討した新たな治療法が、現在の標準治療に比し、実際に効果や安全性が上回るのかは、ランダム割り付けによる比較試験を行わなければ、しっかりと評価することはできません。各割り付けにおいてどちらの治療に割り付けられるかは患者さんや治療を担当する医師が決めることはできませんが、

そうすることで偏りなく評価することができる一方で、ランダムに割り付けられた治療において利益と不利益のいずれも生じる可能性があります。

「ランダム割り付け」も含めた、本試験による利益と不利益については以下のようなことがあります。

【予測される利益】

本試験の治療計画は、現在の標準治療をさらに進歩させることを目的として考えられたものであり、より高い治癒率をめざすことができます。また、国内で多くの患者さんが同時に本試験で治療を受けていますので、他の患者さんで生じた副作用等に関わる安全性の情報を共有しながら治療を受けることができます。

また、低リスク群で治療を減量した患者さんや、維持療法を短縮した患者さんは、治癒率を維持したまま負担を減らすことが期待できます。成人の患者さんで、微小残存病変が陰性になったことで移植を回避して化学療法のみで治癒が得られれば、長期的な合併症の軽減にもつながります。

【予測される不利益】

本試験の治療計画はALL治療の専門家が綿密に討議したのですが、想定通りの治療効果が得られずに、再発する可能性が高くなってしまったり、予想しているよりも強い副作用が生じてしまったりした結果、従来の治療法での治癒率を下回る可能性が全くないとは言い切れません。

また、25歳以上（特に、50歳以上）のB-ALLの患者さんに対する小児型治療の実施は、国内ではまだ十分な実績がありません。成人の患者さんでは微小残存病変が陰性でも、移植を行わないと再発率が高くなってしまう可能性がないわけではありません。

中央検査や遺伝子解析用の検体保存を行うことで、採血や骨髄などの採取量が増えることがあります（最大で採血1回5mL、骨髄1回1mL）。

6. 予想される副作用とその対応方法について

本試験で治療に用いるそれぞれの薬剤は、これまでB-ALLに使用されてきたものであり、まだ効果や安全性が確実ではないような薬剤は治療計画には含まれていません。薬剤で生じる主な副作用は以下の通りです。

- ステロイド剤：高血圧、糖尿病、感染症、消化性潰瘍、気分変調、骨粗鬆症、緑内障、など
- ブリナツモマブ：神経系障害（けいれんなど）、サイトカイン放出症候群^{*1}（発熱、皮疹、血圧低下、低酸素など）、感染症、など

- その他抗がん剤：骨髄抑制^{*2}、播種性血管内凝固^{*3}、出血、血栓症、吐き気・嘔吐、下痢、口内炎、脱毛、発熱、感染症、発疹、結膜炎、薬に対するアレルギー、心臓・肝臓・腎臓・膵臓などの障害、神経系障害（けいれん、神経麻痺など）、二次がんなど
- 造血細胞移植：抗がん剤による副作用に加え、類洞閉塞症候群^{*4}、血栓性微小血管障害、感染症、急性および慢性移植片対宿主病^{*5}、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

副作用に対してはできるだけ予防する対策を行います。実際に起こった場合は、速やかに適切な対処を行います。例えば、感染症に対しては抗生物質などを用いて予防や治療を行います。骨髄抑制にともなう赤血球・血小板の減少に対しては赤血球や血小板の輸血等を行います。抗がん剤による吐き気・嘔吐には制吐剤を投与します。これらを「支持療法」といい、白血病の治療を安全に行うための重要な部分です。

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、副作用の多くの場合は適切な対応により重症化を防ぐことができます。しかし、重篤な副作用をきたす可能性もあり、なんらかの症状を後遺症として残してしまうことや、命にかかわることもあります。また、内分泌障害や不妊、二次がんなどは、治療が終わった後に何年もたってから発生してることがあります。

このような副作用は本試験に特有のものではなく、標準治療でも起こりうるものです。

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_eaich/html/menu_tenpu_base.html)よりご確認ください。

詳しくは投薬の前に担当医師、薬剤師から説明を行います。

用語説明：

- *1 サイトカイン放出症候群：過剰な免疫反応にともない細胞から多量のサイトカイン(たんぱく質の一種)が放出された病態。発熱、悪心・悪寒等を呈します。
- *2 骨髄抑制：血液細胞(赤血球・白血球・血小板)が減少すること。
- *3 播種性血管内凝固症候群：凝固の反応が非常に高ぶって、全身の細い血管に血栓が生じたり、過度の出血症状が見られたりすること。
- *4 類洞閉塞症候群：類洞と呼ばれる「肝臓の毛細血管」が血栓によってふさがれてしまい、血流障害が起きてしまう病態。
- *5 移植片対宿主病：ドナー由来の細胞が患者さんの体を他人と認識して起こす免疫反応。

7. その他の治療方法について

本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、検査の結果などから本試験への参加基準を満たしていないことが判明した場合などは、本試験の治療計画以外の治療を行います。あなたの病状や年齢などに基づいて、これまでにJCCGやJALSGで実施された過去の臨床試験を参考にし、担当医師から治療を提案いたしますので、治療内容や効果、副作用の違いなどについてよくご相談されたうえでお決めください。

8. 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

本試験に参加されるかどうかは、あなた（または代諾者）が自由にお決めいただけます。本試験への参加に同意した後も、「試験への参加を取りやめたい」と思ったときには、いつでも自由に同意を取りやめること（同意の撤回）ができます。参加に同意しない場合でも、白血病の治療を続けるうえで不利な扱いを受けることは決してありません。

途中で同意を撤回された場合、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、**診断の精度や意義、またそれまでに受けた治療の有効性や安全性を確認するために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以降の情報（カルテの情報や検査結果など）は、本試験に用いられることはありません。ただし、同意を撤回された時点ですでに本試験の結果や、保存検体を二次利用した研究☆結果が、論文などで公表されている場合などは、その情報の撤回はできない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. 試験治療の中止や試験そのものの中止について

本試験への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、本試験での治療を中止することがありますので、ご了承ください。

- 患者さん（または代諾者）から試験治療中止のお申し出があった場合
- 検査の結果や症状などが試験への参加基準にあわないことが判明した場合
- 副作用など身体の状態やその他の理由により、本試験の治療計画を継続しないほうがよいと担当医師が判断した場合
- 白血病が再発した場合、または早期強化療法の終了後でも寛解を達成できなかった場合
- 本試験参加へのご同意後、治療開始直前および治療中に妊娠が判明した場合
(妊娠が判明した時点で、母体及び胎児の安全性のために、速やかに担当医師にお知らせください。)

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

また、次のような場合には、試験全体を中止とする可能性があります。

- 本試験の治療計画による副作用が事前の予想以上の頻度でみられ、試験の継続を許容できない場合
- 治療成績が予想以上に悪いことが判明し、本試験の継続が許容できない場合

なお、本試験に参加して治療を始めた後に参加をやめられる場合や中止になった後も、安全性などの確認のために、診療の必要に応じて適切な検査を受けていただき、問題がないかを確認いたします。

10. 試験参加中の費用について

本試験に参加することで、患者さんの費用負担が、通常の診療に比べて増加することはありません。本試験の治療計画で使用する薬の費用や検査の費用などの医療費は、通常の診療を受ける場合と同じように、自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、本試験に参加していただいたことによる謝礼はありません。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、自己負担をしていただきます。

医療費の自己負担分については、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（診断時18歳以下のみ）」や「高額療養費制度」などの医療費の助成制度の対象になることがあります。お住まいの地域や世帯の収入により異なりますので、治療を受けている病院の担当者にご確認ください。

11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

本試験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で、未知の副作用が発生することもあります。本試験で使用する薬剤は、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す。このような理由により、本試験は臨床研究保険に加入していません。一方で、白血病の治療では、強力な化学療法が一般に行われるため、治療中に生命に関わる重篤な副作用が生じたり、治療後もさまざまな晩期合併症が生じたりする可能性があります（「6. 予想される副作用とその対応方法について」をご参照ください）。本試験に参加して治療を受けた場合にも同じことが起こりえますが、そのような場合には担当医師が必要な治療を含め適切な対処を行います。なお、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、本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。

12. 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（または代諾者）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いたします。内容をご確認いただき、引き続き試験に参加されるか、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。試験参加の継続の判断に関わるような改訂の際には、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。

13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について

13.1. 試料・情報の保存と保管

本試験では治療経過などの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。

本試験において取得された情報は、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いたします。また、この試験が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認することがあります。その際に監査担当者、認定臨床研究審査委員会、規制当局等の担当者があなたのカルテやその他の診療記録など臨床研究に係る資料を拝見することがありますが、その際はあなたの個人情報 は適正に利用されます。

本試験において患者さんから得たQOLアンケート調査結果は試験期間中より、QOL研究センター（代表：上別府圭子（東京大学大学院医学系研究科家族看護学分野・一般社団法人子どもと家族のQOL研究センター））が、厳重に管理された個人のIDとパスワードを用いて管理し、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。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プライバシーに配慮して適切に廃棄いたします。

本試験において取得された試料（検体など）の残余分は、JCCG検体保存センター（検体保管施設：国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部、検体保管責任者：大喜多肇）およびJALSG検体保存センター（検体保管施設：埼玉医科大学国際医療センター造血管腫瘍科、検体保管責任者：前田智也）にて、「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いたしません。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。

13.2. 保存された試料・情報の二次利用

本試験で得られた試料・情報は、試験の直接の目的以外の白血病などの病態研究のために使用させていただくことがあります（二次利用）。例えば、保存したALL細胞のゲノム解析（※）を行い、遺伝子異常の頻度や治療経過との関係を調べるような研究、あるいは人工知能（AI）による白血病診断支援技術の開発のための研究などが想定されます。

※白血病などのがんは、細胞の遺伝子に起こった変化が発症に関与することが分かっています。このような、遺伝子の情報を調べることを広く「ゲノム解析」と呼びます。白血病の発症や治療経過には、後天的に獲得した遺伝子変化（体細胞変異）だけでなく、もともと持っている体全体の細胞の遺伝子情報（生殖細胞系列）の背景も関与することが分かっています。白血病細胞と正常細胞の両方を含めたゲノム解析により、白血病の病態をより深く理解できるようになりました。そのため、保存された検体で行うゲノム解析では、白血病細胞におきた変化だけでなく、正常細胞の背景もあわせて研究することが想定されます。

二次利用の研究を行う場合は、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・JALSGの運営委員会およ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て実施いたします（研究の概要がJCCG・JALSGのホームページに公開されます）。ゲノム解析の研究を行う場合の遺伝カウンセリング（※）等についても新たな研究計画の中で取り決めます。

※先に述べたように、白血病細胞とあわせて、正常細胞のゲノム解析を行うことにより、白血病細胞におきた変化だけでなく、他の疾患の発症や健康管理に関わる遺伝子の変化が見つかる可能性があります。そのような遺伝子変化について医学的な説明や、心理的、またはご家族への影響や課題に対して、患者様のご相談し、ご理解を深めていただくために、担当医師の他、必要に応じて専門家により行われるカウンセリングのことでです。

- JCCGのホームページは <http://jccg.jp/> です。
- JALSGのホームページは <https://www.jalsg.jp/> です。

このような二次利用研究を行う際に、本試験のためだけに収集した情報だけでは不十分である可能性もあります。その場合には、担当医師を通じて、参加者の診療録（カルテ）などを

確認し、必要な情報を集めるなどの追加の調査を行うことがあります。こうした場合にも、参加者の名前などの個人情報が使われることはありません。

なお、こうした試料の保存や、その二次利用は任意ですので、これらに同意されなくても本試験への参加はできます。

14. 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（治療の経過など）は、医学雑誌や学会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、一般に個人を特定できるような情報はわからないように個人情報の取り扱いに配慮いたします。本試験では、患者さんの二重登録を避けるため、イニシャル、生年月日、診察券番号などの情報を利用いたしますが、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いたします。

QOLアンケート調査（Webアンケート）でいただいた情報は、QOL調査用につけられた番号を用いて、本試験で得られた医学的情報とは別に管理されます。アンケートに、お名前やご住所など個人を特定できるような情報を記載しないでください。アンケートの情報は直接QOL研究センターに届き、病院の担当医師やその他の職員が内容を見ることはありません。また、QOLアンケート調査を行う時期にあなたの年齢に合ったWebアンケートURLを発行するために、病院の担当医師やその他の職員があなたの生年月日や治療開始予定日などをQOL調査用のシステムに入力する必要がありますが、その内容は病院外の方には見られないようQOL研究センターが責任をもって管理いたします。

なお、本試験の参加にあたっては、以下のことについてもご同意いただくようお願いいたします。

- 本試験の評価に関連する診療情報（治療の内容や経過など）を利用すること
- 試験の関係者、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等の評価者がカルテや検査結果や臨床研究に係る資料の確認などを行うこと
- 他の診療科や他の病院を受診された場合に、本試験に参加していることを伝えること

15. 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、研究計画書の変更および試験の進捗・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、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。

16. 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研究統括組織(JCCGおよびJALSG)に帰属します。

17. 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(革新的がん医療実用化研究事業)「小児から成人をシームレスに対象としたB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前方視的臨床試験による標準治療の開発研究」(研究開発代表者: 康勝好 埼玉県立小児医療センター)、日本医療研究開発機構(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」(研究開発代表者: 加藤元博 東京大学医学部附属病院)の援助を得ています。

上記以外には、本試験治療で使用する薬剤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、「試験に関する情報公開について」の章に記載のjRCTサイトに公開します。

また、本試験では、製薬企業等からの個人的な利益相反関係を有する研究責任医師・分担医師が存在しますが、同社の利益を優先させて、患者さんの治療方針を変えてしまったり、試験の公正さを損なったりすることはありません。

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。

18. 患者さん(または代諾者)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。
- ・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で、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。
- ・維持療法などでは外来での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、必ず担当医師にご連絡ください。
- ・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、ご了承ください。

19. 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： 埼玉県立小児医療センター

住所： 〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心1番地2

TEL： 048-601-2200 (病院代表)

研究代表医師： 血液・腫瘍科 職名： 科長兼部長

氏名： 康 勝好

【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： 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

Email： 311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

本試験に参加している施設（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・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する
多剤併用化学療法の多施設共同第III相臨床試験(JPLSG-ALL-B19)に関する同意書**

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・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法
法の多施設共同第III相臨床試験 (JPLSG-ALL-B19)」について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。

(以下の文章のうち、説明を受け、理解した項目について、□にチェックをしてください)

- 1. はじめに
- 2. 病気と治療について
- 3. 試験の目的・意義
- 4. 今回の試験の方法
- 5. 予想される利益と不利益
- 6. 予想される副作用とその対応方法について
- 7. その他の治療方法について
- 8. 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
- 9. 試験治療の中止や試験そのもの中止について
- 10. 試験参加中の費用について
- 11. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について
- 12. 本試験に関する新たな情報が得られた場合
- 13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について
- 14. プライバシーの保護について
- 15. 試験に関する情報公開について
- 16. 知的財産権について
- 17. 試験の資金源および利益相反について
- 18. 患者さん、(または代諾者)に守っていただきたいこと
- 19. お問い合わせ先について

● **本試験への参加について**

上記の項目に関する説明を十分理解した上で「小児・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性
白血病に対する多剤併用化学療法の多施設共同第III相臨床試験 (JPLSG-ALL-B19)」に参加します。

● **残余試料の二次利用について**

同意します 同意しません

同意日： 西暦20 年 月 日

患者氏名： _____ (年齢) _____ 歳 自署

※16歳以上の患者さんご本人の同意がある場合は自筆にてご署名ください

代諾者署名(自署)： _____ (続柄) _____

説明日： 西暦20 年 月 日

説明医師氏名(自署)： _____ (所属・職名) _____

同意確認日： 西暦20 年 月 日

担当医師名(自署)： _____

小児・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法の多施設共同第III相臨床試験 (JPLSG-ALL-B19)

残余試料の二次利用に関する同意撤回書

医療施設名 : _____ 病院

病院長名 : _____ 殿

私(たち)は、JPLSG-ALL-B19で取得された残余試料の二次利用に関して、そ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自署)

代諾者署名(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・AYA・成人に発症したB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法の多施設共同第III相臨床試験 (JPLSG-ALL-B19)」で取得された残余試料の二次利用に関して、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) : _____

補足文書：治療の詳細

試験治療の計画の具体的な内容を記載しています。実際の治療を行うにあたっては、検査の数値や、体の状態によって治療の進め方が異なるため、記載している期間は大まかな目安とと考えてください。血液検査の数値の回復を待つ、感染症などを併発した場合の改善を待つ、などの理由で予定された治療期間より長くなる可能性があります。

1.全グループ共通の治療

1.1. 先行治療相

「先行治療相」：まず、1週間のプレドニゾロン投与と、メトトレキサートの髄注を行います。白血球細胞を緩やかに減らすとともに、プレドニゾロン治療への反応性を確認します。なお、状態によっては、詳細な診断結果が出る前に、治療を開始しなくてはならない場合があります。

1.2. 寛解導入療法

「寛解導入療法」：先行治療相に続いて、抗がん剤を併用した本格的な治療を行います。ビンクリスチン、プレドニゾロン、ダウノルビシン、L-アスパラギナーゼを投与します。低リスク群、標準リスク群ではダウノルビシンを2回投与し、中間リスク群、高リスク群では4回投与します。この期間中、髄注を2回行います（ただし最初の診断の時に中枢神経の病変が確認された場合は、さらに2回追加します）。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。以降の全治療期間において髄注で用いられる薬剤はこの3剤となります。寛解導入療法開始から1週間後（先行治療相の開始から2週間）に骨髄検査を行い、寛解導入療法終了後の骨髄検査の結果と合わせてこのあとの治療をどのグループで行うか変更することがあります。約4週間の治療です。

1.3. 早期強化療法

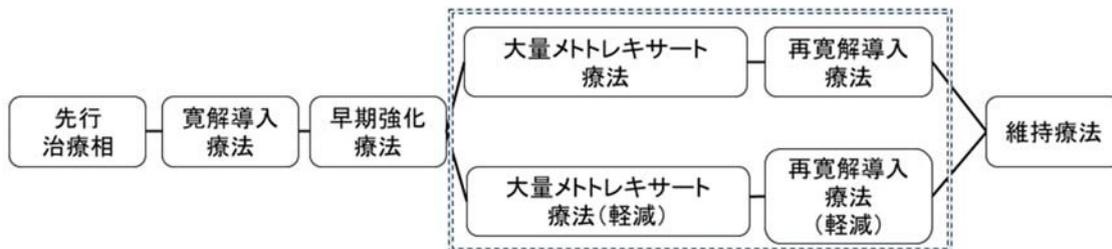
「早期強化療法」：シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンを投与します。高リスク群ではL-アスパラギナーゼを追加で投与します。この期間中、髄注を2回行います（ただし最初の診断の時に中枢神経の病変が確認された場合は、さらに2回追加します）。早期強化療法の終了後に骨髄検査を行い、微小残存病変の検査を行い、その結果で治療グループの変更を行います。また、この時点で寛解を達成できない場合は、試験治療は中止になります。約6～8週間の治療です。

2.1. 強化療法～再寛解導入療法 (各グループ別)

早期強化療法までに確認されたさまざまな要素（年齢・診断時白血球数・白血病細胞の遺伝子検査・治療への反応性）により、どのグループで治療を行うかを層別化します。

2.1.1. 低リスク群 (LR)の治療

2.1.1.1. スケジュール



前述した、「先行治療相」～「早期強化療法」の終了後に、「大量メトトレキサート療法」、「再寛解導入療法」、最後に「維持療法」と続きます。低リスク群(LR)の患者さんは、「3.4. 治療反応が良好なB-ALLに対する強化療法の減量」で説明したように、標準的な強化療法・再寛解導入療法と、薬剤を減量した強化療法・再寛解導入療法に分かれるため、治療スケジュールはそれぞれ異なります。

1. 「強化療法（大量メトトレキサート療法）」

- 標準治療群：大量メトトレキサート投与と髄注を1週間おきに行い（計4回）、毎日6-メルカプトプリンを服用します。合計で約10週間の治療です。
- 薬剤を減量した治療群：大量メトトレキサート投与と髄注を1週間おきに2回行い、6-メルカプトプリンは服用しません。合計で約2週間の治療です。

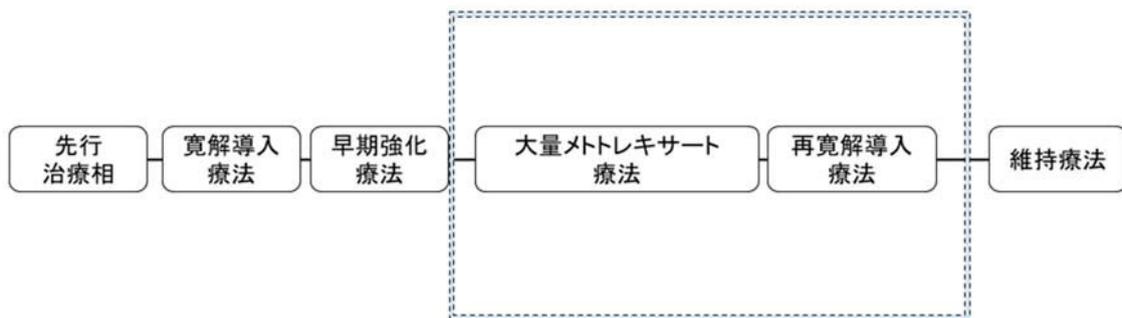
2. 「再寛解導入療法」

- 標準治療群：寛解導入療法と早期強化療法と似た薬剤の組み合わせの治療を行います。デキサメタゾン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンを投与し、髄注を2回行います。合計で約9～10週間の治療です。
- 薬剤を減量した治療群：標準治療で行う再寛解導入療法に比べ、L-アスパラギナーゼは減量し、ドキシソルビシンを同系の薬剤であるピラルビシンに置き換えることで、心毒性が軽減されます。またデキサメタゾンではなく、プレドニゾロンを投与します。髄注は1回行います。シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンの投与は行いません。合計で約4週間の治療です。

なお、早期強化療法が終了した時に行った骨髄検査での微小残存病変の測定結果により、造血細胞移植の適応となることがあります。その場合は、高リスク群に治療を切り替え、造血細胞移植を計画します（「2.1.4. 高リスク群（HR）の治療」を参照してください）。

2.1.2. 標準リスク群（SR）の治療

2.1.2.1 スケジュール



前述した、「先行治療相」～「早期強化療法」の終了後に、「大量メトトレキサート療法」、「再寛解導入療法」、最後に「維持療法」と続きます。

1. 「強化療法（大量メトトレキサート療法）」

大量メトトレキサート投与と髄注を1週間おきに4回行い、毎日6-メルカプトプリンを服用します。合計で約10週間の治療です。

2. 「再寛解導入療法」

デキサメタゾン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンを投与し、髄注を2回行います。最初の診断の時に中枢神経の病変が確認された場合は髄注を2回追加します。合計で約9～10週間の治療です。

なお、早期強化療法が終了した時に行った骨髄検査での微小残存病変の測定結果により、造血細胞移植の適応となることがあります。その場合は、高リスク群に治療を切り替え、造血細胞移植を計画します（「2.1.4. 高リスク群（HR）の治療」を参照してください）。

2.1.3. 中間リスク群 (IR)の治療

2.1.3.1. スケジュール

前述した、「先行治療相」～「早期強化療法」の終了後に、「大量メトトレキサート療法」、「再寛解導入療法」、最後に「維持療法」と続きます。

1. 「強化療法（大量メトトレキサート療法）」

大量メトトレキサート投与と髄注を1週間おきに4回行い、毎日6-メルカプトプリンを服用します。合計で約10週間の治療です。

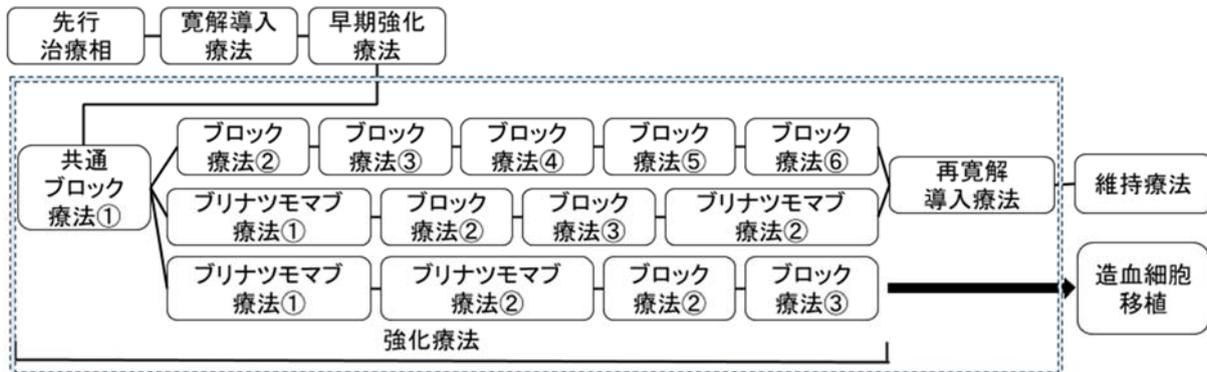
2. 「再寛解導入療法」

デキサメタゾン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンを投与し、髄注を2回行います。最初の診断の時に中枢神経の病変が確認された場合は髄注を2回追加します。合計で約9～10週間の治療です。

なお、早期強化療法が終了した時に行った骨髄検査での微小残存病変の測定結果により、造血細胞移植の適応となることがあります。その場合は、高リスク群に治療を切り替え、造血細胞移植を計画します（「2.1.4. 高リスク群 (HR) の治療」を参照してください）。

2.1.4.高リスク群 (HR)の治療

2.1.4.1. スケジュール



前述した「先行治療相」～「早期強化療法」の終了後に、「強化療法」、「再寛解導入療法」、最後に「維持療法」と続きます。高リスク群(HR)の患者さんは、「3.3.難治が予測されるB-ALLに対するプリナツモマブの導入」で説明したように、標準的な強化療法と、プリナツモマブを導入した強化療法に分かれるため、治療スケジュールはそれぞれ異なります。また、診断時に中枢神経に白血病細胞の浸潤がある場合、従来は放射線を用いた治療が行われてきましたが、放射線照射は晩期の合併症を増やす危険性があることが分かかってきたため、本試験では、髄注の回数を増やすことで放射線照射を行わない治療計画としました。

1. 「強化療法」

● 標準治療群

ブロック療法(3週間)×6回の治療を行います。デキサメタゾン、シタラビン、L-アスパラギナーゼ、エトポシド、ビンデシン、ダウノルビシン、メトトレキサート、イホスファミド、ビクリスチン、シクロホスファミドが投与されます。髄注
☆回数は中枢神経の病変の程度によって異なります(計6回～12回)。

● プリナツモマブ導入群

プリナツモマブ(1サイクル4週間)×2回と、ブロック療法(3週間)×3回を行います。髄注の回数は中枢神経の病変の程度によって異なります(計6回～12回)。

2. 「再寛解導入療法」

デキサメタゾン、ビクリスチン、ドキソルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリンを投与し、髄注を2回行います。最初の診断の時に中枢神経の病変が確認された場合は髄注を2回追加します。合計で約9～10週間の治療です。

なお、造血細胞移植の適応となった患者さんは、「4.5.5. 造血細胞移植療法」で説明したように、強化療法が行われている間に、造血細胞移植を計画します。具体的な治療法については担当医師より詳しく説明いたします。造血細胞移植を実施した場合、維持療法は行いません。

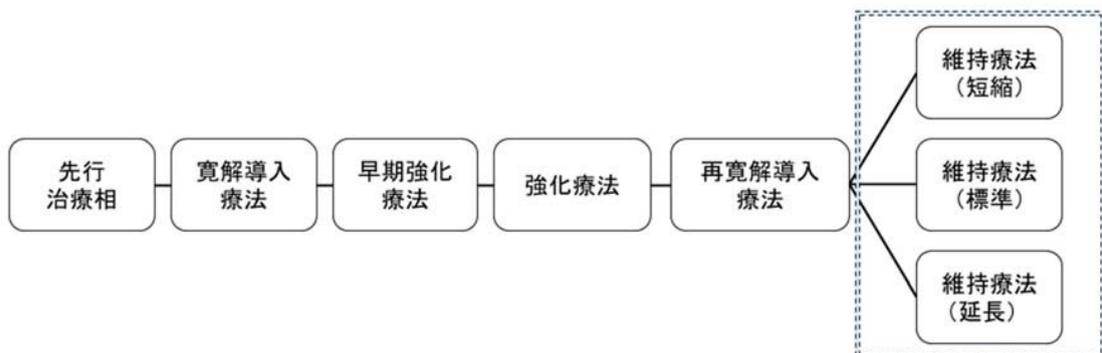
もし、造血細胞移植の適応であっても、それまでの治療の経過による患者さんの状態（主に副作用などによる臓器障害）やご年齢、骨髄移植ドナーが得られなかった、など☆理由により、造血細胞移植を行うことができない場合は、引き続き化学療法を行う可能性もあります。そのような状況になった場合は、改めて担当医師よりご説明いたします。

※ブリナツモマブについて

ブリナツモマブは、ALL細胞の表面にある「CD19」タンパク質に結合し、体の中にあるT細胞を引き寄せることでALL細胞を攻撃させる抗体薬です。1コースで24時間の持続投与を28日間行います。再発・難治のALLに対する高い有効性が示されている一方で、サイトカイン放出症候群や神経症状などの副作用が起こりうることで報告されています。

3. 維持療法

「3.5. 維持療法の期間の最適化」で説明したように、患者さんはどのグループにおいても維持療法の期間が短縮群、標準群、延長群に分かれるため、治療スケジュールはそれぞれ異なります。



		維持療法（週）		
		短縮群	標準群	延長群
低リスク群 (LR)	標準治療群	52	74	98
	薬剤減量群	65	87	111
標準リスク群 (SR)		52	74	98
中間リスク群 (IR)		52	74	98
高リスク群 (HR)	標準治療群	44	66	90
	ブリナツモマブ導入群	41	63	87

- 維持療法の全期間を通して、毎週1回のメトトレキサートの服用と、毎日の6-メルカプトプリンの服用を行います。
- 「低リスク群かつ薬剤減量群」の患者さんは、4週ごとにプレドニゾロンの服用と、ビンクリスチンの投与が追加されます。
- 患者さんによっては、維持療法の期間中に髄注が行われます（計2回～6回）。詳細は担当医師にご確認下さい。

4. 使用薬剤一覧と各グループごとの累積投与量

下記の投与量は主に25歳未満の薬剤減量がない患者さんを基準に算出しています。各年齢の区分で行われる薬剤の減量や、移植適応となった患者さんなどはこの累積投与量とは異なります。

一般名	低リスク群(LR) 薬剤減量群	低リスク群(LR) 標準治療群	標準リスク群(SR)	中間リスク群(IR)	高リスク群(HR) ブリンチットモマブ投与群	高リスク群(HR) ブリンチット療法群	単位
ブリンチット	短縮 : 6817.5	1747.5	1747.5	1747.5	1747.5	1747.5	mg/m ²
	標準 : 8217.5						
	延長 : 8217.5						
チキサメタゾン	短縮 : 34.5	236.25	236.25	236.25	536.25	836.25	mg/m ²
	標準 : 42	12	12	12	15	18	mg/m ²
	延長 : 42						
ピンチジン					6	12	mg/m ²
シクロホスファミド	2000	3000	3000	3000	4000	5000	mg/m ²
イホスファミド					4000	8000	mg/m ²
ドキシルピジン		120	120	120	120	120	mg/m ²
ダウノルピジン	60	60	60	120	150	180	mg/m ²
ピラルピジン	50						mg/m ²
レアスバラギナーゼ	76000	80000	80000	80000	270000	420000	U/m ²
エトポシド					500	1000	mg/m ²
シタラピン	1200	1800	1800	1800	13800	23800	mg/m ²
	短縮 : 7300	9040	9040	9040	10820	20880	mg/m ²
	標準 : 7740	9480	9480	9480	11260	21320	mg/m ²
メトレキサート	延長 : 8220	9960	9960	9960	11740	21800	mg/m ²
	短縮 : 24430	22120	22120	22120	16870	17920	mg/m ²
	標準 : 31230	29820	29820	29820	24570	25620	mg/m ²
6-メルカプトプリン	延長 : 40530	35980	35980	35980	32970	34020	mg/m ²
					45kg未満 : 770		μg/m ²
ブリンチットモマブ					45kg以上 : 1435		μg
	CNS1	13	13	13	15	19	回
	CNS2		17	17	19	25	回
髄注	CNS3				29	29	回