

# 「ダウン症候群に発症した小児急性 骨髄性白血病に対する層別化治療の 多施設共同第II相試験：AML-D16」 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-AML-D16

Version 1.0 2019年3月22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)とは、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ことをいいます。

また、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、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: 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」と呼ばれる病気の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、患者さんと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、患者さんと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、患者さんと 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、この試験 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、患者さんの病気は「急性骨髄性白血病(AML)」という白血病の一種であることがわかっています。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。日本における、子どものAMLの発生数は1年間に200人前後です。ダウン症候群は、ダウン症候群ではない場合に比べ、150倍の頻度でAMLが発症するとされています(ダウン症候群のお子さんに発症したAMLをAML-DSと言います)。ダウン症候群では4歳までにAMLを発症することが多く、その場合は大部分の患者さんで、血液の発生に関わるGATA1(ガタワン)という遺伝子の異常(変異、といいます)が白血病細胞に起こっていることがわかっています。

白血病を治すためには「抗がん剤」を使います(「抗がん剤」による治療を「化学療法」といいます)。化学療法により白血病細胞が血液及び骨髄から顕微鏡で見えなくなるまで減少し、なおかつ正常

な血液細胞が再び増えてきた状態を「完全寛解(かんぜんかんかい)」と呼びます。完全寛解に到達しても治療を止めれば、再び白血病細胞が増えてくる(再発と呼びます)おそれがあるため、完全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。

小児AMLの治療成績は過去30年間で劇的に改善して、今では約50～60 %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。AML-DSの治療成績も過去20年間で改善し、今では約80 %以上の患者さんが化学療法によって治癒するようになっています。また、これまでに国内外で行われた臨床試験の結果から、AML-DSはダウン症候群を伴わないAMLに比べ、薬が効きやすい(薬剤感受性が高い)一方で、化学療法による副作用が起こりやすいことが明らかになっています。そのため、AML-DSに対しては、ダウン症候群を伴わないAMLよりも軽減した治療を用いた臨床試験が行われています。

### 3. 試験の目的・意義

「AML-D16」は、これまでわが国でAML-DSに対して行われてきた臨床試験を基に計画されました。患者さんが化学療法を受けることが可能な状態であると判断しましたので、これまでにわが国でおこなわれた3つの臨床試験(「AML99DS」「AML-D05」並びに「AML-D11」)で用いられていた化学療法を1コース行います。先行試験である「AML-D05」と「AML-D11」では、初回治療の後に患者さんを2つのグループに分けていましたが、「AML-D16」は初回治療に対する反応性と患者さんの年齢とGATA1遺伝子変異の有無から、“非常に治りやすいと予測されるグループ(低リスク群)”、“治りやすいと予測されるグループ(標準リスク群)”、“治療の強化により治りやすくなると予測されるグループ(MRD高リスク群)”と“治りにくいと予測されるグループ(高リスク群)”の4つのグループに患者さんを分け、それぞれに適していると考えられる化学療法を追加します。「AML-D16」で新たに設けた「低リスク群」の患者さんに対しては、化学療法を1コース減らしたより安全な治療で、治癒が得られることを目指します。一方、微小残存病変(MRD)検査という鋭敏な手法によって初回治療後に白血病細胞がわずかに残っていると考えられた患者さんは「MRD高リスク群」として、3コース目以降を高リスク群と同じ治療を行うことで治療成績の改善を目指します。(治療を図式化したP.6スケジュールをご参照ください)

これまで行ってきた臨床試験の結果から、50～70 %の患者さんが「低リスク群」に、約20 %の患者さんが「標準リスク群」に、約10%の患者さんが「MRD高リスク群」に、5 %弱の患者さんが「高リスク群」に、それぞれなるのではないかと予測しています。

## 4. 今回の試験の方法

### 【対象となる患者さん】

この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) ダウン症候群(モザイク型を含む)に発症したAML(骨髄異形成症候群; MDSを含む)の患者さん。
- (2) 診断時年齢が生後4か月以上の患者さん。
- (3) JPLSGの前方視的研究であるCHM-14に登録されている患者さん。
- (4) 本試験参加について本人及び代諾者、または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) 診断時年齢が18歳以上の患者さん。
- (2) 治療遂行に支障をきたす手術が必要となるような頭蓋内出血を伴う患者さん。
- (3) コントロール不良の糖尿病を伴う患者さん。
- (4) コントロール不良の心不全を伴う患者さん(ただし、心奇形の存在だけでは除外とされない)。
- (5) コントロール不能な感染症を伴う患者さん。
- (6) 妊娠中、または妊娠の可能性のある患者さん。
- (7) 先天性あるいは後天性免疫不全症候群の既往がある患者さん。
- (8) 白血病の中樞神経系浸潤が判明している患者さん(ただし、白血病診断時の髄液検査は中樞神経系浸潤が強く疑われる場合以外は行わない)。
- (9) 以下の白血病と診断されている場合は本試験よりも有効性が期待される治療があるため本試験にはご参加いただけません。

急性前骨髄性白血病の患者さん、BCR-ABL陽性急性骨髄性白血病の患者さん、Acute leukemias of ambiguous lineage (mixed phenotype acute leukemia (MPAL)を含む)の患者さん、骨髄肉腫の患者さん。

- (10) 抗がん剤治療や放射線治療の既往がある患者さん。ただし、出生後早期に一過性骨髄異常増殖症と診断されキロサイドを投与されたことがある場合は許容する。
- (11) その他、担当医師、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と判断する場合。

### 【参加期間】

「AML-D16」の治療は、「寛解」にするための初回治療である「寛解導入療法」と、寛解になった後も顕微鏡で見えないレベルで残っている白血病細胞をさらに減らすため「強化療法」から成ります。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。

「AML-D16」臨床試験の総試験期間は6年6か月で、登録期間、追跡期間は以下の通りです。

総試験期間 : 2019年3月21日 ~ 2025年9月30日(6年6か月)

登録期間 : 2019年3月21日 ~ 2022年3月31日(3年間)

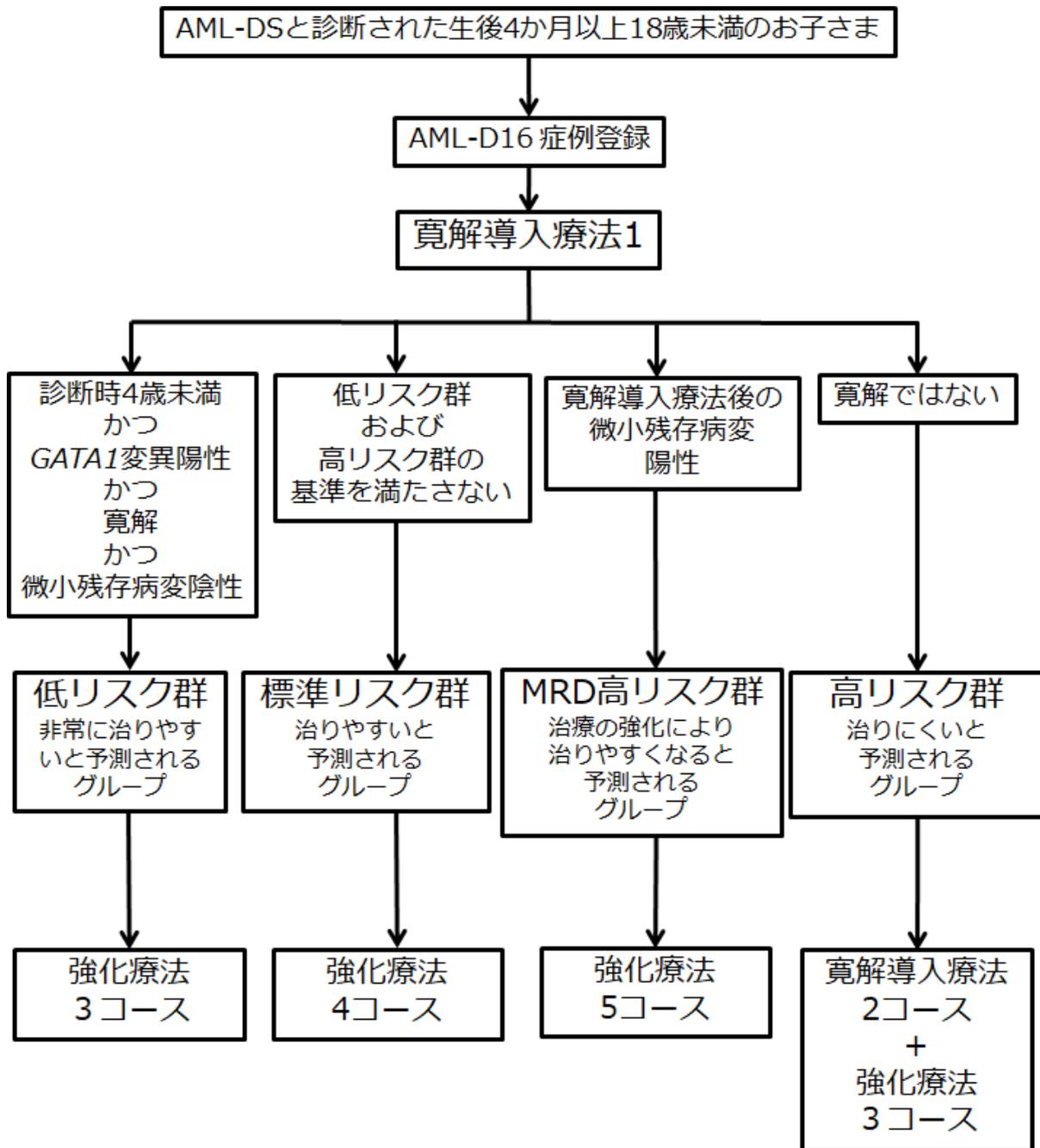
観察期間 : 2019年3月21日 ~ 2025年3月31日まで(6年)

解析期間 : 2025年4月1日 ~ 2025年9月30日(6か月)

**【参加人数】**

今回の試験には、全国で低リスク群（診断時4歳未満で、白血病細胞においてGATA1変異が検出され、寛解導入療法1の後に行うMRD検査で白血病細胞の残存を認めない患者さん）として50名、AML-DS全体の登録として約80名の患者さんにご協力いただく予定です。

【スケジュール】



<投与について>

《寛解導入療法》

「寛解導入療法1」は新しい治療ではなく、これまで国内で行われてきた臨床試験である「AML99D S」「AML-D05」並びに「AML-D11」で用いられた治療と同じであり、およその治療効果も、副作用も判っている治療です。

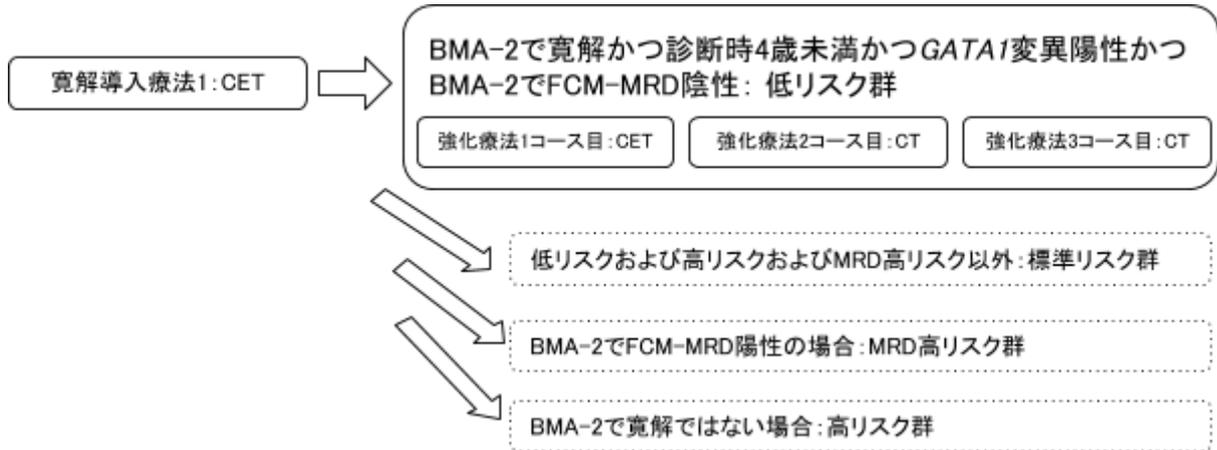
寛解導入療法1 CET:7日間の治療です。本試験に登録されたすべての患者さんが治療の対象となります。

イトポシド(商品名ベプシド、ラステット)、シタラビン(商品名キロサイド)、ピラルビシン(商品名テラルビシン、ピノルビン)の3種類の抗がん剤を使います。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○	○					
イトポシド(E)			○	○	○		
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

寛解導入療法1の終了後、正常な血液細胞が回復した時点で骨髄検査を行い、寛解の有無を確かめます。その結果と診断時の年齢、GATA1変異の有無によって4つのリスクに分類し、その後の治療内容を決定します。完全寛解に至った患者さんのうち、診断時4歳未満で、白血病細胞においてGATA1変異が検出され、MRD検査という鋭敏な手法でも白血病細胞の残存を認めない患者さんは「低リスク群」に分類されます。完全寛解に至り、MRD検査で白血病の残存を認めない患者さんで、診断時4歳以上またはGATA1変異が検出されない場合は「標準リスク群」に分類されます。一方、残念ながら完全寛解に至らなかった(「寛解導入不能」)患者さんは「高リスク群」になります。また、顕微鏡では完全寛解と判定されるものの、MRD検査で白血病細胞のわずかな残存を認めた患者さんは「MRD高リスク群」に分類されます。なお、MRD検査の結果が「評価不能」と判断された場合と、GATA1変異の存在が明確に確認できない場合は「標準リスク群」に分類されます。

<<低リスク群の治療>>



寛解導入療法1後の骨髄検査(BMA-2)で完全寛解が確認され、診断時4歳未満かつGATA1変異陽性かつフローサイトメトリー(FCM)法によるMRD検査で白血病の残存を認めない患者さんは低リスク群になります。低リスク群は、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。私たちがこれまで行ってきた「AML-D05」および「AML-D11」から治療(CET療法)を1コース減らすことで、感染症などの合併症の頻度を減らし安全に治癒を得ることを目指します。

強化療法CET:7日間の治療で、寛解導入療法1とまったく同じものです。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○	○					
エトポシド(E)			○	○	○		
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

強化療法CT:7日間の治療です。寛解導入療法1からエトポシドをなくした治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○	○					
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

<<標準リスク群の治療>>



寛解導入療法1後に完全寛解が確認され、MRD検査で白血病の残存を認めない患者さんで、診断時4歳以上またはGATA1変異が検出されない場合は標準リスク群になります。標準リスク群は、4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。この治療は「AML-D05」および「AML-D11」の「標準リスク群」の治療と同じであり、治療効果も副作用も判っている治療です。

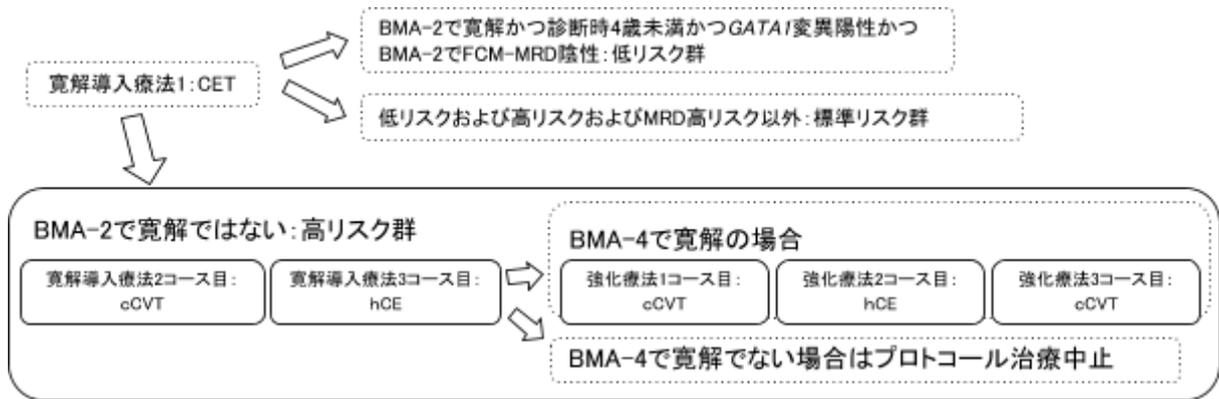
強化療法CET: 7日間の治療で、寛解導入療法1とまったく同じものです。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○	○					
イトポシド(E)			○	○	○		
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

強化療法CT: 7日間の治療です。寛解導入療法1からイトポシドをなくした治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○	○					
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

<<高リスク群の治療>>



寛解導入療法1後に完全寛解が確認されなかった場合、高リスク群になります。高リスク群は、2コースの寛解導入療法(寛解導入療法2、寛解導入療法3)と3コースの強化療法を行います。この治療は「AML-D05」および「AML-D11」の「高リスク群」の治療と同じであり、治療効果も副作用も判っている治療です。なお、寛解導入療法3の後の骨髄検査(BMA-4)にも完全寛解にならなかった場合には、AML-D16の治療は中止となります。

寛解導入療法2 cCVT: 7日間の治療です。

シタラビン、ピラルビシン、ビンクリスチン(商品名オンコピン)の3種類の抗がん剤を使います。寛解導入療法1と似ていますが、シタラビンが持続投与になります。

日にち	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
使用する抗がん剤							
ピラルビシン(T)	○						
ビンクリスチン(V)		○					
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

寛解導入療法3 hCE: 寛解導入療法2に引き続いて行う5日間の治療です。

イトボシドと大量のシタラビンの2種類の抗がん剤を使います。

日にち	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
使用する抗がん剤					
イトボシド(E)		○	○	○	
シタラビン(C)	○○	○○	○○	○○	○○

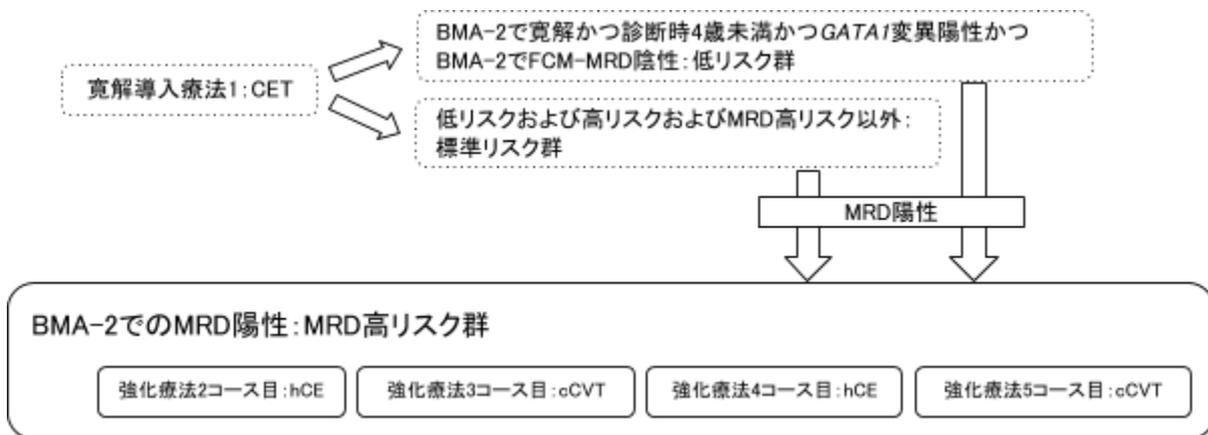
強化療法cCVT: 寛解導入療法2と同じ治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○						
ピンクリスチン(V)		○					
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

強化療法hCE: 寛解導入療法3と同じ治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
イトボシド(E)		○	○	○	
シタラビン(C)	○○	○○	○○	○○	○○

《MRD高リスク群の治療》



顕微鏡では完全寛解と判定されるものの、MRD検査で白血病細胞のわずかな残存を認めた患者さんは「MRD高リスク群」となります。MRD検査が判明するまでに約3週間を要するので、強化療法1コース目としてCETをもう1回行った後に「MRD高リスク群」の治療に変更します。「MRD高リスク群」の治療は「高リスク群」が受ける治療の3コース目(寛解導入療法3; hCE)以降と同一になります。

強化療法hCE:「高リスク群」の寛解導入療法3と同じ治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
イトボシド(E)		○	○	○	
シタラビン(C)	○○	○○	○○	○○	○○

4.0.0.0.1. 強化療法cCVT:「高リスク群」の寛解導入療法2と同じ治療です。

日にち 使用する抗がん剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
ピラルビシン(T)	○						
ピンクリスチン(V)		○					
シタラビン(C)	○	○	○	○	○	○	○

<検査の内容と期間について>

「AML-D16」の治療を受けている間は、血液検査、骨髄穿刺、レントゲン検査などを定期的を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変わりません。

<中央診断および中央検査について>

「AML-D16」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AMLの診断や治療に必要な検査を行うために、本試験では以下の中央診断および中央検査を実施します。その際に、患者さんの血液や骨髄血の検体を、中央診断施設および中央検査施設に送る必要がありますが、患者さんのお子さま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) 形態中央診断

診断時、寛解導入療法1(CET)、寛解導入療法2(cCVT)、寛解導入療法3(hCE)の終了時点および再発の時点で患者さんに行った骨髄穿刺とその時の末梢血の塗抹標本(プレパラート)を「AML-D16」臨床試験における形態中央診断施設である名古屋第一赤十字病院 小児科(担当者:濱麻人)に送付し、診断が正しいかどうかに加えて、治療によって白血病細胞が十分に減少しているかどうか、確認することになっています。

(2) 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で白血病細胞が残っているかどうかを形態的に判定していましたが、「AML-D16」では顕微鏡では判定できない極めて微量の白血病細胞の残存状態であるMRD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)法と、AML-D16の白血病細胞が高頻度に有するGATA1遺伝子変異や多くの白血病細胞で大量に発現している WT1という遺伝子を測定する方法を用います。MRDは診断時、寛解導入療法1(CET)、寛解導入療法2(cCVT)、寛解導入療法3(hCE)の終了時点および治療終了の時点のそれぞれの骨髄液を少し余分に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(担当者:平松英文)の2施設のいずれかで、GATA1変異を用いた方法は弘前大学医学部附属病院小児科(担当者:照井君典、伊藤悦朗)で、WT1を検査する方法は大阪大学医学部附属病院小児科(責任者:橋井佳子)で、それぞれ行います。

先行試験である「AML-D11」では、FCM法で測定したMRDによって治療成績を予測し得るという知見が得られています。それに基づき、「AML-D16」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。GATA1変異を用いたMRD検査も治療成績と相関していましたが、結果が判明するまでに時間を要するため治療方針の決定には用いません。GATA1変異を用いたMRD検査とWT1遺伝子を測定とするMRD検査も引き続き「AML-D16」で解析を行い、将来の臨床試験における有用性の検証を行います。ただし、FCM法以外によるMRD検査の結果は患者さんにも担当医の先生にも知らされませんので、どうぞご了承ください。

## 5. QOLアンケート調査の時期と方法について

患者さんご自身と保護者の方を対象に、質問紙法でのQOL(クオリティオブライフ:患者さんの生活の質)アンケート調査が合計4回行われます。治療開始前、寛解導入療法1後、治療終了時、治療終了後1年に、その時期の生活状況をご回答いただきます。アンケート用紙は、回答時期までに、担当医師から患者さんの生活状況をお分りの保護者に渡されます。アンケートは、保護者の方にお答えいただきます。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渡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。

アンケートは、直接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)に届き、病院の主治医や担当医師やその他の病院の職員などが内容を見ることはありません。また、返送されなかったり、回答され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、患者さん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AML-D16に症例登録番号のみで管理しますので、患者さん個人が特定されることはありません。いただいたアンケート用紙は、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、患者さん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。

## 6. 予想される利益と不利益

### 【予測される利益】

抗がん剤を使うことで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、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。

「AML-D16」で低リスク群に対して行う治療は、国内でこれまで行ってきた「AML-D05」および「AML  
-D11」から強化療法 (GET療法)を1コース減らしても、病気が治る可能性が低下することはないとの  
考えに基づいて計画しています。むしろ感染症などの合併症を軽減し、安全に治癒が得られること  
が期待できると考えています。

標準リスク群ならびに高リスク群に関しては国内でこれまで行ってきた「AML-D05」および「AML-D11」  
と同じ治療を用いるため、これまでどおりの有効性と安全性が期待できます。

MRD高リスク群は先行試験の「AML-D11」での治療成績が低かったため、「AML-D16」では高リスク  
群の治療を用いることで治療内容を強めて、より多くの患者さんで治癒が得られることを目標として  
います。

### 【予測される不利益】

「AML-D16」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。

強化療法を1コース減らしたことで、低リスク群の治療成績が従来の治療法の効果を下回る可能性  
が  
全くないとは言えません。

MRD高リスク群に対する治療内容を強くしているため、感染症などの合併症が生じる可能性はあります。  
他のリスク群でも、抗がん剤の投与により副作用が起こることが予想されます。

## 7. これまでに分かっている主な副作用について

### 有害事象

試験治療を患者さんに行ったときに起こった、あらゆる好ましくない症状や病気の徴候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、使用した薬との関連性は問いません。そのため、「有害事象」には「使用した薬が原因である」、「使用した薬が原因と疑われる」もの以外に「使用した薬とは関連がない」ものが含まれます。

有害事象の中で「使用した薬が原因である」もしくは「使用した薬が原因と疑われる」と判断された事象を「副作用」といいます。

以下に、主な副作用をお示しします。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/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))よりご確認ください。

骨髄抑制(赤血球・白血球・血小板などの血液細胞が減少すること)、播種性(はしゅせい)血(けつ)管内(かまない)凝固症(ぎょうこしょう)(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・脾臓などの内臓の障害、便秘、腸管麻痺、あごや手足の痛みなど

低リスク群および標準リスク群よりも治療内容が強い高リスク群とMRD高リスク群の治療を行った場合の方が強い副作用が起こる可能性があります。

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、抗がん剤による吐き気・嘔吐には専用の制吐剤を予防的に投与します。骨髄抑制に伴う赤血球および血小板の減少に対しては輸血を行い、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。このような治療を「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、予測可能で、適切な対応により重症化を防ぐことができ、治療が終われば回復します。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ます。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。

## 8. その他の治療方法について

もし患者さんが「AML-D16」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、患者さんの病気が「AML-D16」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、病状やご希望に基づいて、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。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試験などの治療を行うことも可能です。「AML-D16」と比較した治療内容や効果、副作用の違いなどについて、担当医師と患者さんとよく相談した上で決めてください。

## 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

この試験への参加に対し同意されるかどうかは、患者さんと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。この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、この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。

- ・患者さん及び代諾者、また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、症状が試験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担当医師が判断した場合
- ・試験治療により副作用や合併症が予想以上の数の患者さんに出た場合
- ・治療成績が予想以上に悪い場合
- ・治療中に再発が確認された場合や寛解導入療法を3コース行った後も完全寛解が確認できない場合
- ・患者さんの治療を行っている施設が適切に臨床試験を行えていないと判断された場合

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

本試験で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、本試験でかかる費用は、本試験に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じです。

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応外の費用は、別途、負担して頂きます。

シタラピンを始めとする本試験治療医薬品は小児に対する適応が承認されていないため、保険の審査機構から査定を受け、診療費が保険機構から病院へ支払われない可能性があります。

その際の差額は一般診療で査定を受けた場合と同様、各病院が負担することになります。

## 12. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について

この研究は細心の注意を用いて行われますが、万一、この研究に関連して患者さんに健康被害が発生した場合には、当院において速やかに最善の治療を行います。ただし、治療に要する医療費については健康保険を適用していただきます。

また、患者さんが研究に関連する健康被害により、亡くなられたり、後遺障害が残った場合は、本試験が加入する臨床研究保険の支払い条件に基づき、この試験との因果関係が否定できない死亡または後遺障害1～3級(後遺障害の程度は国民年金・厚生年金保険の障害認定基準に従う)に対して所定の補償一時金を受けられる場合があります。ただし、患者さんが研究担当医師に事実と異なる報告をしたり、患者さん自身の故意や重大な過失により健康被害が発生した場合には、補償が減額されたり受けられないことがあります。

## 13. この試験に関する新たな情報が得られた場合

この試験に参加されている間に、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、本書類を改訂し、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、ご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年間保管します。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(病理標本・検体など)は、保管期間制限は設けず、使い切るまで保管させていただきます。廃棄する場合は、誰のものか分からないようにして適切に廃棄致します。また、この試験で得られた試料・情報を、本試験の目的以外に使用する場合(二次利用といいます)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。試料や情報を他の試験に使うことにご同意いただけない場合は、担当医師にお申し出ください。

## 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。この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。

なお、この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、他院や他科にかから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

この試験の概要は、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、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」小児がん、AYA世代のがんの標準的治療法の開発に関する臨床研究(領域6-1)(研究代表者 多賀崇、滋賀医科大学小児科)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ピン、ピラルピシン、ピンクリスチン、エトポシド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。

## 19. 患者さん、代諾者の方に守っていただきたいこと

この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。
- ・外来での経過観察が続きますので、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きます。可能性があるので、ご協力くださいますようお願いいたします。

## 20. お問い合わせ先について

この試験に関して、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 - 8,511 住所: 大阪府大阪狭山市大野東377-2

TEL: 072-366-0221

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: 滋賀医科大学小児科

〒520-2192 住所: 大津市瀬田月輪町

TEL: 077-548-2228

研究代表医師: 小児科 職名: 准教授、小児科 医局長

氏名: 多賀 崇

病院名: 聖路加国際病院

〒104-8560 住所: 東京都中央区明石町9-1

TEL: 03-3541-5151

研究代表医師(研究事務局): 小児科 職名: 副医長

氏名: 長谷川大輔

**【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:愛知県名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

連絡先:052-951-1111

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-D16>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、この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。

## 「AML-D16」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、JCCG血液腫瘍分科会(JPLSG)「ダウン症候群に発症した小児急性 骨髄性白血病に対する層別化治療の多施設共同第II相試験」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. QOLアンケート調査の時期と方法について
- 6. 予想される利益と不利益
- 7. これまでに分かっている主な副作用について
- 8. その他の治療法について
- 9. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意志を尊重します
- 10. 試験や試験治療の中止について
- 11. 試験参加中の費用について
- 12. 健康被害が発生した場合の治療と補償・賠償について
- 13. この試験に関する新たな情報が得られた場合
- 14. 試料・情報の保存・保管と二次利用について
- 15. プライバシーの保護について
- 16. 試験に関する情報公開について
- 17. 知的財産権について
- 18. 試験の資金源および利益相反について
- 19. 患者さん、代諾者の方に守っていただきたいこと
- 20. お問い合わせ先について

上記の項目に関する説明を十分理解した上で「ダウン症候群に発症した小児急性 骨髄性白血病に対する層別化治療の多施設共同第II相試験」に参加します。

同意日 西暦20 年 月 日

患者氏名： \_\_\_\_\_ (年齢) 歳

自署 代署代諾者署名 \_\_\_\_\_ (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): \_\_\_\_\_

## AML-D16

### 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「ダウン症候群に発症した小児急性 骨髄性白血病に対する層別化治療の多施設共同第II相試験」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 代署

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「ダウン症候群に発症した小児急性 骨髄性白血病に対する層別化治療の多施設共同第II相試験(AML-D16)」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)：： \_\_\_\_\_