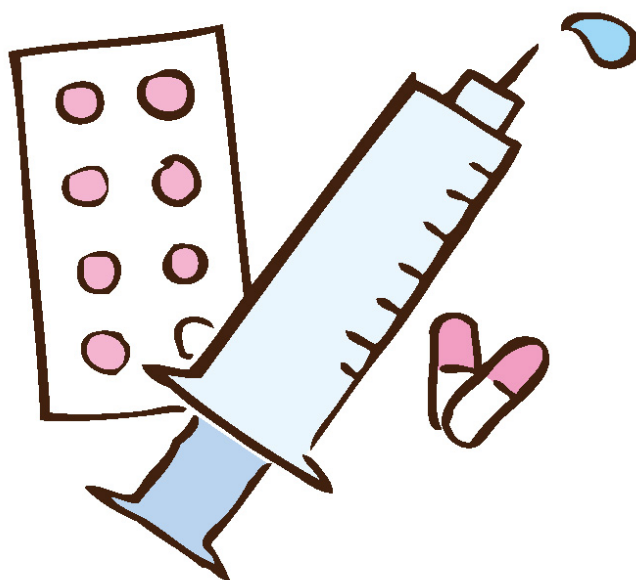


進行肝細胞癌を対象としたレンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法併用療法
多施設共同第Ⅱ相臨床試験

肝がん治療に関する臨床試験への ご協力をお願い



目次

1. 臨床試験とこの説明文書について	3
2. 参加の自由について	3
3. この臨床試験の対象となる方の病状と治療について	4
4. この臨床試験の意義と目的について	6
5. この臨床試験の方法	6
5.1 臨床試験に参加する前の検査	6
5.2 レンバチニブ内服にシスプラチン肝動注化学療法を併用する治療方法	7
5.3 臨床試験期間中の検査の内容	8
5.4 治療の中止について	9
6. 予想される副作用について	9
6.1 レンバチニブ療法での副作用	9
6.2 シスプラチン肝動注化学療法での副作用	13
6.3 カテーテル操作（肝動注化学療法）に伴う副作用	14
6.4 併用することによる副作用	14
6.5 治療中の避妊に関して	15
7. 試験参加に伴って期待される利益と予想される不利益	15
8. この試験に参加しなかったときの治療法	15
9. この臨床試験の研究グループと責任者、実施予定期間について	16
10. あなたが負担する費用について	16
11. 健康被害が発生した場合の対応・補償について	17
12. 個人情報の取り扱いについて	18
13. データの二次利用について	18
14. 研究結果の公表について	19
15. この臨床試験の利益相反について	19
16. この臨床試験の倫理審査について	20
17. この臨床試験に参加している間のお願い	20
18. 研究組織・連絡先	21
19. この臨床試験の問い合わせ先（相談窓口）	21

1. 臨床試験とこの説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療の方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。全国のがんセンターや大学病院などは、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力いただく行うものを、「臨床試験」といいます。臨床試験は、皆様のご理解とご協力によって初めて成り立つものであり、現在ある治療法もこれまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。今回ご説明するのは、臨床試験の中でも「医師主導臨床試験」という研究です。これは企業が中心となつて行う「治験（承認申請を目的とした臨床試験）」とは違い、医師が研究者として主体的に行うものです。臨床試験は、参加して下さる方の人権や安全を守るために、必要な手続きを経てから実施されます。

この説明文書は、肝切除やラジオ波焼灼術（針を刺してラジオ波でがんを焼く方法）、肝動脈化学塞栓療法（かんどうみゃくかがくそくせんりょうほう 肝臓の血管に抗がん剤を注入し血管を詰めてしまう方法）などの治療で効果が期待できない肝細胞がん（以下、肝がん）で、化学療法を予定している患者さんを対象として、「レンバチニブ（商品名：レンビマ）」にシスプラチン（商品名：アイエーコール）の肝動注（かんどうちゅう 高濃度の抗癌剤を肝動脈内に直接投与する方法）を併用する治療法の有効性と安全性を調べる臨床試験について説明したものです。

臨床試験の参加について検討する上で、担当医師の説明に加えて、この試験の内容を理解して、参加するかどうかを考えていただくためにこの説明文書をご用意しました。必ず担当医師から説明を聞き、わからないことなどがありましたらなんでもご質問ください。

2. 参加の自由について

この臨床試験に参加するかどうかは、あなた自身の考えでお決めください。この試験に参加しない場合でも、あなたはなんら不利益を受けませんし、担当医師と気まずくなることもありません。また、この臨床試験の参加に同意したあとでも、いつでも、またどんな理由でも試験参加をとりやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けませんし、担当医師があなたのご要望をお伺いしながら最善と思わ

れる治療を行います。

これから、この臨床試験についての詳しい説明をお読みになり、また、担当医師からの説明を受け、臨床試験の内容を理解し、参加を希望する場合は、最後のページの同意書に署名をお願いします。

この試験に参加された後に、あなたの参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報（例えば新たな副作用情報など）が得られたときは、それを速やかに説明し、あなたの参加継続の意思を再度確認させていただきます。

この試験にご参加いただける場合は、この試験の研究計画書、その他の臨床研究の実施に関する資料をあなたのご要望により、手に入れたり、閲覧したりすることができます。ご要望は担当医師にお伝えください。

3. この臨床試験の対象となる方の病状と治療について

これまでの検査結果から、あなたは肝がんの進行期であることがわかっています。肝がんの治療法には大きくわけて、手術で切って取る方法、針を刺してラジオ波でがんを焼く方法（ラジオ波焼灼術^{しょうしゃくじゆつ}）、肝臓の血管に抗がん剤を注入し血管を詰めてしまう方法（肝動脈化学塞栓療法^{かんとうみやくか がくそくせんりょうほう}）、抗がん剤を全身に投与する方法（化学療法）などがあります。肝臓の働きが保たれていて、がんの数が限られている場合は手術やラジオ波焼灼術、がんの数が多ければ肝動脈化学塞栓療法などの治療を行います。しかし、あなたの場合、病巣が広がっていたり、がんが大きかったりといった理由で、これらの治療法は有効ではないため、抗がん剤を使った化学療法を行います。

化学療法でがんを完全になくすことまではできないかもしれませんが、進行を一時的に抑える効果があることがわかっています。がんの進行を抑えることができれば、「症状を軽くすること」や、「より長く通常の生活をする事」が期待できます。

【この臨床試験に参加いただくための条件】

この臨床試験に参加していただくために、いくつかの条件を設けています。担当医師はあなたが受けたこれまでの治療や既往歴^{きおうれき}を確認し、いろいろな検査結果を検討することによって、あなたがこの臨床試験に参加いただけるかどうかを判断します。

<この臨床試験に参加していただける方の主な条件>

- ① この同意説明文書の内容を理解し、自らの意思で署名ができる方
- ② 臨床試験の参加に同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の方
- ③ 抗がん剤による全身化学療法を受けていない方（肝動脈化学塞栓療法施行時の抗がん剤の使用は全身化学療法とみなしません。）
- ④ 治療効果が判定できる大きさの腫瘍がある方
- ⑤ 歩行可能で軽作業や座っての作業を行うことのできる方
- ⑥ 造血機能や肝臓・腎臓の機能を表す検査値が一定の基準を満たす方

※ 上記条件は概要であり、これらに該当していてもこの臨床試験に参加できないことがありますので、ご了承ください。

<この臨床試験に参加していただけない方の主な条件>

- ① 胸部や腹部にお水が溜まり治療を要する方
- ② 蛋白尿と診断された方
- ③ 肝性脳症と診断された方
- ④ 以下に示す重篤な合併症をお持ちの方
 - ・コントロール不良な高血圧
 - ・コントロール不良な心疾患
 - ・6 ヶ月以内に発症した心筋梗塞
 - ・肝細胞がん以外のがん但し、早期がんなど、予後（今後の病状についての医学的な見通し）に影響せず、積極的な治療を必要としないがんについては、臨床試験への参加が可能。
 - ・重篤な薬物アレルギー
- ⑤ 出血傾向の方、あるいは血栓症疾患をお持ちの方
- ⑥ 妊婦・授乳中の方、また拳児(子を持つこと)を希望する方
- ⑦ 経口摂取が困難な方
- ⑧ 治療を要する感染症をお持ちの方
- ⑨ 重篤な肺疾患（肺線維症又は間質性肺炎）と診断された方

※ これらの条件に該当しているときはこの臨床試験に参加できませんので、ご了承ください。

4. この臨床試験の意義と目的について

肝がんに対して保険適用されている抗がん剤はいくつかあります。この臨床試験では、レンバチニブの内服とシスプラチンを肝臓の血管から直接注入する治療法（肝動注^{かんどうちゅう}化学療法）を併用します。

レンバチニブは、肝がんに対して標準的な治療といわれてきたソラフェニブと比較した臨床試験が行われ、ほぼ同等の生存期間が示されました。また、がんが増悪しない期間やがんが縮小する効果においてソラフェニブよりも良好な結果が示され、2018年3月、肝がんの治療薬として厚生労働省の承認を得て「レンビマ」という名前で販売されている治療の一つです。

一方、シスプラチンは、通常の点滴で全身に投与するよりも肝臓に直接投与する肝動注化学療法の効果が高いと考えられ、国内の臨床試験の結果、3人に1人（34%）の方でがんが小さくなったことが報告されています。シスプラチンは、さまざまな臓器のがんに有効な薬としてさまざまな臓器のがんに使用されており、さらに、薬の粒子を小さくすることで水に溶けやすくした製剤「アイエーコール」も2004年に保険適用されています。

この臨床試験は、レンバチニブの内服に、シスプラチン肝動注化学療法を組み合わせる（併用する）ことで、さらに高い効果が得られるのではないかと考えて計画されました。この臨床試験では最初の段階として、まず6人の患者さんにご協力いただき、レンバチニブとシスプラチン肝動注併用療法における安全性を確認し、その後、29人の患者さん(最初の段階と合わせて計35人)にお願いして、レンバチニブとシスプラチン肝動注併用療法が、肝がんに対してどれくらいの効果があるのか、また、副作用がどの程度か、などについて詳しく調べます。なお、最初の6人の患者さんでは、安全性の確認を第一の目的として試験を行うことをご了承ください。

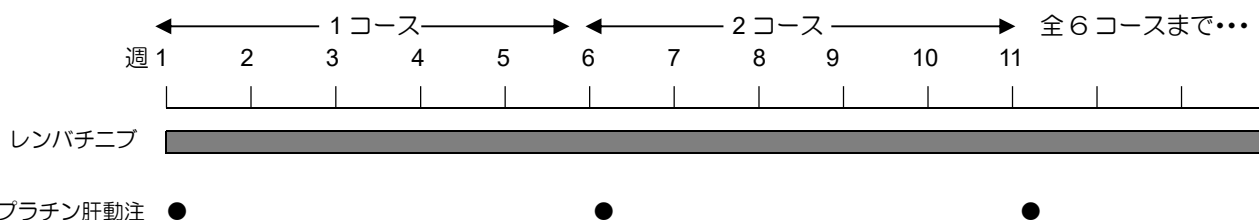
5. この臨床試験の方法

5.1 臨床試験に参加する前の検査

この臨床試験に参加するためには、肝臓の機能や全身状態がある程度良好に保たれているなどの条件を満たすことが必要ですので、治療前に検査をします。同意をいた

だく前の検査結果を審査のために使わせていただくこともあります。検査の結果、肝臓の機能が良好でないなどの理由で、臨床試験に参加できない場合もありますので、ご了承ください。もし、この臨床試験に参加できない場合には、あなたと担当医師が相談してもっともよいと考えられる治療を行います。

5.2 レンバチニブ内服にシスプラチン肝動注化学療法を併用する治療方法

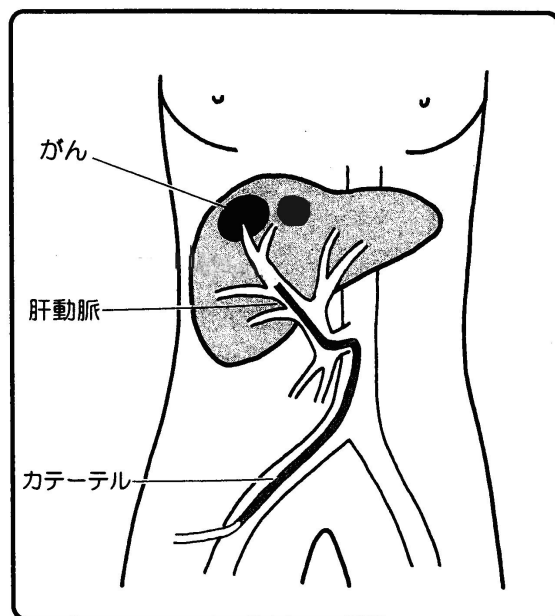


レンバチニブは、体重が60 kg以上の方は12mg（4mgを3錠）、60 kg未満の方は8mg（4mgを2錠）、1日1回、毎日内服していただきます。飲み忘れた薬は、次回の診察の時に病院に持って来てください。

シスプラチンは、身長と体重より算出される体表面積あたり65mg、4~6週に1回（これを1コースと言います）肝臓の血管に注入します。

効果が認められる場合は、最大で6回（6コース）繰り返します。6コース終了した後は、レンバチニブの内服のみを継続していただきます。

シスプラチンの肝動注化学療法は、血管造影装置室で行います。局所麻酔下に大腿（ふともも）の付け根の動脈に針を刺して、カテーテルと呼ばれる細くて柔軟な管を肝動脈まで挿入します。造影剤を用いて、肝動脈の血管撮影（血管造影）を行い、血管の走行やがんの広がりを確認します。そして、がんの近くの血管までカテーテルが届いたことを確かめて、シスプラチンを注入します（右の図）。治療にかかる時間は、通常1~2時間くらいです。治療の当日は、ふとももの針を刺したところから出血しないように安静が必要ですが、翌日からは立って歩けます。1回の肝動注化学療法での入院期間はだいたい1週間です。



5.3 臨床試験期間中の検査の内容

臨床試験の期間中は、治療が問題なく行われているかを確認するために、表に示す検査を行います。血液検査はシスプラチン肝動注化学療法前と肝動注化学療法 4 日後頃、その後は 2 週に 1 回行います。また、治療の効果を評価するために、6 週に 1 回、CT または MRI 検査、腫瘍マーカーなどの検査を行います。

なお、必要があれば、追加して検査を行うことがあります。

表 臨床試験の検査スケジュール

	治療前	治療期間中	追跡期間中
病歴、合併症、身長などの確認	○		
体重	○	△	
心電図検査	○ ²⁸		
自覚症状	○	①	
全身状態	○	①	
血液検査、尿検査	○ ⁷	①	
プロトンピン時間、アンモニア	○ ⁷	②	
甲状腺機能検査	○ ²⁸	②	
肝炎ウイルスマーカー	○		
腫瘍マーカー	○ ²⁸	③	(③)
CT または MRI	○ ²⁸	③	(③)

○：治療前までに実施

○⁷：治療前おおよそ 7 日以内に実施

○²⁸：治療前おおよそ 28 日以内に実施

△：必要に応じて実施

①：シスプラチン肝動注化学療法前 1 週間以内(前の週の同じ曜日内)

シスプラチン肝動注化学療法後 4 日目(±3 日)

シスプラチン肝動注化学療法後 2 週間ごと(±7 日)

レンパチニブ単剤療法中 単剤療法になってから 2 週ごと(±7 日)

②：併用療法期間中 4 週ごと(±2 週)

単剤療法期間中 4 週ごと(±2 週)

③：併用療法期間中 6 週ごと(±2 週)

単剤療法期間中 12 週ごと(±4 週)

(③)：必要に応じて、12 週ごと

5.4 治療の中止について

治療中に病気の進行が確認された場合や、副作用が強すぎる場合、患者さんご自身がやめたいと思った場合は、治療を中止します。

また、この試験での治療の安全性に問題があることがわかった場合、試験全体が中止になることもあります。試験治療が中止になった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ます。なお、この試験での治療が中止になった後も、副作用が現れる場合があるので、あらかじめ決められた期間までは定期的に検査を受けていただきます。

6. 予想される副作用について

どのような副作用がどれくらい出るかは、個人差が大きく、実際に受けてみないとわかりませんので、治療はあなたのお身体の様子をみながら慎重にすすめます。もし、副作用でつらい時などは適切に対処しますので、担当医師[19. 当院での連絡先（相談窓口）]をご参照ください]にお知らせください。とくに、出血（吐血・下血など）、激しい腹痛、息苦しさ、意識障害、著しい食欲の低下、38 度以上の発熱などがあつたときは、すぐに担当医師までご連絡ください。

重い副作用が出たときは、一時的に治療をお休みしたり投与量を減らしたりして症状を軽くします。命にかかわるような危険な副作用が生じた場合は、治療そのものを中止します。なお、副作用で治療を中止した後は、病状に応じた治療を行います。

また、ここに書いてあるもの以外の副作用が出る可能性もありますので、ご自身でも何かいつもと体調が違うと感じたときは、担当医師までご連絡ください。

6.1 レンバチニブ療法での副作用

レンバチニブは、がん細胞をねらって攻撃する性質があります。このため、一般的によく知られている抗がん剤の副作用が強くなることは比較的少なく、日常生活を続けながら内服していただけます。しかし、肝不全や間質性肺炎など、頻度は低くても重篤な症状が出る場合がありますので、注意してください。

①比較的多くみられた副作用

○血圧上昇

4 割（10 人に 4 人）くらいの人で、血圧が高くなります。普段から血圧が高い人の場合は、服薬前から定期的に（できれば毎日）血圧の測定をしていただき、必要な場合は血圧を下げる薬（降圧剤）を服用していただきます。正常な血圧の目安は、収縮期血圧が 135 mmHg 以下、拡張期血圧が 85 mmHg 以下です。レンバチニブによって血圧上昇が起きた場合も、5～20 mmHg 高くなるくらいであり、ほとんどが降圧剤でコントロールできます。非常にまれに、激しい頭痛やめまい、吐き気、意識障害をとともうような血圧上昇がありますが、この場合はすぐに連絡してください。症状がなくても、収縮期血圧が 160 mmHg 以上、または拡張期血圧が 100 mmHg 以上の場合は、担当医師まで連絡してください。

○下痢

4 割くらいの人に、下痢がでます。下痢止めで対処します。

○食欲不振、嘔気（^{おうき}むかむか）、嘔吐（吐くこと）

3 割くらいの人に、食欲不振を、2 割くらいの人に嘔気を、1-2 割の人に嘔吐を認めます。多くは点滴が必要になるほどではありません。吐き気止めで対処します。症状が改善しない場合は、レンバチニブの休薬や減量を行うこともあります。

○疲労

3 割くらいの人に、疲労を認めます。疲労があるときは、無理をせず横になって休んでいてください。改善しない場合は、レンバチニブの休薬や減量を行うこともあります。

○手足の皮膚障害

治療開始後 1 ヶ月くらいの時期に、約半数の人で、手のひらや足のうらの皮膚が赤くなって皮膚がむけたり、ひび割れたり、痛くなったりすることがあります。また、皮膚の発疹、^{らくせつ}落屑（表皮から角質がはがれ落ちること）、水ぶくれ、その他の皮膚の症状が出ることもあります。足のうらに症状が出ると、歩くのが辛いこともあります。手足の皮膚が角質で厚くなっていたり硬くなっていたりする場合は、治療を始める前に角質の手入れをしたり、保湿クリームを塗ったりすることで、皮膚の状態を整えます。

皮膚の症状が強い場合は、レンバチニブの内服を中止することもあります。症状があるときは、以下のような対処をお願いします。症状は、多くの場合、服用を一時的にお休みすることで消失します。

***皮膚への刺激を軽減するためのお願い：**

- 皮膚を強く圧迫したり、強いマッサージをしないようにしてください。
- 熱すぎるお湯での洗い物やお風呂は避けてください。
- 窮屈な靴や身体に密着・圧迫するような衣服の着用を避けてください。

***症状があるとき：外用薬やスキンケア用品による予防や対症療法**

皮膚症状があるときは、症状に応じて軟膏などで対処します。たとえば、乾燥しているときは保湿クリームや尿素を含む皮膚軟化剤、痛みや炎症があるときは、非ステロイド性の消炎鎮痛剤やステロイド外用剤などを使うことで症状が和らぎます。これらの薬剤は、担当医師が処方できますので、ご相談ください。

皮膚症状に痛みやかゆみを伴う場合には、それぞれ経口の消炎鎮痛剤や抗ヒスタミン剤などの薬剤で対処します。

○蛋白尿

2-3割ぐらいの人に、尿に蛋白が混じることがあります。自覚症状はないことが多いですが、尿が泡立ちやすいときには要注意です。蛋白の量が多い場合には休薬したり、減量したりすることもあります。

○発声障害

2割ぐらいの人に、声がかすれるなどの発声障害を認めます。レンバチニブを中止すると改善してきますが、投与中は継続します。話せなくなるほど、ひどくなることはほとんどありません。

○腹痛

1-2割の人に、腹痛を認めます。鎮痛剤で対処できることが通常です。自然に改善してくる方も多いです。

○甲状腺機能の低下

1-2割の人に、甲状腺機能の低下を認めます。甲状腺機能が低下している場合には体のだるさなどが出てきます。甲状腺ホルモン剤を投与することで改善することが多いです。

○便秘

1-2割の人に、便秘を認めます。便を軟らかくする薬や緩下剤を使用することで対処可能です。

○皮疹（ひしん）

1割ぐらいの人に、皮疹を認めます。塗布薬で対処できることが通常です。

②たまにみられた副作用

○血液中の細胞の減少

1割ぐらいの人で血液中の細胞（白血球、血小板、赤血球）の数が少なくなります。

***白血球（好中球）減少：**白血球が少なくなっても自覚症状はありません。白血球は、細菌をみつけて排除する兵隊のような役割をするので、ある一定以上の数がないと外部からの細菌の攻撃に対応できなくなるために感染症が発生するリスクが高まります。感染症により 38℃を越える熱がでることがありますが、抗生物質によって対処します。感染を予防するため、「手洗い」や「うがい」、「人ごみに出るときはマスクをつける」など、いつもより少し気をつけてください。白血球が減りすぎた場合は、増やすための薬を注射することもあります。

***血小板減少：**血小板は出血を止める役割を持っているため、減りすぎると歯ぐきから出血したり、少しぶつけるだけで内出血したりします。そのような時は血小板の輸血をすることもあります。

***赤血球の減少：**赤血球の中には色素（ヘモグロビン）といて、酸素を運ぶ働きをしているものがあります。これが減りすぎると、少し歩いただけでも息切れしたり、ふらついたりするなど、貧血の症状がでます。赤血球を輸血することがあります。

○脱毛

0.5～1割の人に、脱毛を認めます。早い方は飲み始めてからから3週目くらいから出ます。ただし、かつらが必要となるほどの方はあまりいらっしゃいません。

③まれにしかみられないが、重篤なもの

レンバチニブの副作用には、まれにしか出ないのですが、重篤なものとして、肝不全・肝性脳症、間質性肺炎、出血などがあります。発症すると命にかかわる場合もありますので、症状に気がついた場合はすぐに担当医師または病院まで連絡してください。また、ご家族の方にもそのことを伝えておいてください。

○肝不全・肝性脳症

これまでにレンバチニブを服用した人のデータから、肝臓の働きが悪くなること（肝不全）が起こることがわかりました。そして、肝臓の働きが悪くなることで、アンモニアという物質を処理できなくなり、それによって脳の細胞がダメージを受けま

す（肝性脳症）。意識障害などの症状で気がつくこともありますので、すぐに担当医師または病院に連絡してください。レンバチニブを休薬し、肝性脳症の治療を行うことで、多くの場合、改善します。また、減量することで、レンバチニブの再開が可能になることが多いです。

○間質性肺炎

数百人に1人くらいに、間質性肺炎が出る場合があります。初期症状として、咳、息苦しさ、発熱などの症状が出ますので、気がついた場合は、すぐに担当医師または病院に連絡してください。間質性肺炎の程度に応じて、適切な治療が必要になります。

○出血

1割くらいの人に出血が起こりますが、中に重篤な状態に陥る人がいます。出血する場所は、口の中、鼻・気道、食道や胃腸、脳など、いろいろです。症状に合わせて対処します。

6.2 シスプラチン肝動注化学療法での副作用

シスプラチン肝動注化学療法の副作用の主なものは、吐気・嘔吐、血液中の細胞の減少、肝機能・腎機能障害などです。

①比較的多くみられた副作用

○吐気・嘔吐、食欲不振

多くの人で、肝動注後1~3日に但ますが、肝動注前に制吐剤（吐き気を予防する薬）を点滴したり、薬を飲んでいただくことで、症状を和らげることができます。まれに、症状が強く出る場合もあり、1週間ほど続くことがあります。

○血液中の細胞の減少

多くの人で、血液中の細胞（白血球、血小板、赤血球）の数が少なくなります。症状や対処方法は、「レンバチニブ療法」の副作用に記載した内容と同じです。

○肝臓や腎臓の検査値の異常

半分くらいの人で、血液中の肝臓の機能に関する検査値（AST や ALT、総ビリルビンなど）が上昇します。また、2-3割くらいに、腎臓の機能に関する検査値（血清アルブミンや総蛋白の減少、BUN やクレアチニンの上昇）に異常がでます。

これらの検査値が高いということは、肝臓や腎臓が何らかの影響を受けていることを意味しますが、検査値が高いこと自体で何か身体によくない影響が出るわけではあ

りません。検査値の異常が大きい場合は、シスプラチンの休薬や減量を行うことがあります。また、腎臓の機能を助けるために治療に際して点滴をします。必要に応じて利尿剤を使うこともあります。

○倦怠感

2-3 割くらいの人で、倦怠感がでます。倦怠感があるときは、無理をせず横になって休んでいてください。

6.3 カテーテル操作（肝動注化学療法）に伴う副作用

肝動注化学療法では、カテーテルをふとももの付け根から動脈に刺して、肝臓まで進めますので、カテーテルの挿入による副作用もあります。具体的には、動脈に針を刺すことによる痛み、出血、かさぶた、神経障害、感染などですが、いずれもまれです。カテーテルや、カテーテルをいれるためのワイヤー操作によって血管や血管の内側を傷つけたりすることもあります。また、使用する造影剤によって、アレルギーが出ることや腎障害をきたすことなどもあります。アレルギーを抑える薬剤を注射したり、点滴をすることで対処します。

6.4 併用することによる副作用

上記 6.1 から 6.3 がレンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法、肝動注化学療法による主な副作用になりますが、両者を併用することでそれぞれが強く出現することもあります。また、これらの副作用は、今までに報告されているものであり、ここに記載されていない副作用が出る可能性もあります。参考資料として 2 剤の添付文書をお渡ししますのでご参照いただければと思います。

すべてが一度に発現するわけではなく、患者さんによってその発現の種類、時期や程度は異なりますし、すべての患者さんに発現するというものではありません。治療中は少なくともシスプラチン肝動注化学療法の当日または前日に診察と血液の検査を行います。治療中に命にかかわる副作用が発現する可能性もあります。その際は、抗がん剤治療を中止して副作用に対する治療を行います。

今までご説明した症状を含めて何らかの異常がみられた場合には、遠慮なく担当医師にお伝えください。適切な対処をさせていただきます。

6.5 治療中の避妊に関して

この臨床試験の治療中に妊娠した場合、あるいは治療中の男性患者さんのパートナーが妊娠した場合、胎児にどのような影響を与えるか明らかではありません。そのため、この治療を受けている間は、適切な方法で避妊されるようお願いいたします。なお、避妊の方法は担当医師が相談をお受けします。

7. 試験参加に伴って期待される利益と予想される不利益

レンバチニブは、進行肝がんの標準的な治療として使用されており、保険適用されている薬です。シスプラチンの肝動注化学療法もすでに肝がんの治療として実施されていますので、2つの治療の併用が有効であれば、がんの進行が止まる、遅くなる、症状が改善するなど治療効果が高まる可能性があります。また、あなたがこの試験に参加してくださることにより、肝がんのよりよい治療を確立することに貢献していただくこととなります。

レンバチニブの内服とシスプラチン肝動注化学療法を併用することで、副作用が多く出たり、未知の副作用が発現したりする可能性も考えられます。そのような場合にも、ほかの治療を検討するなど、適切に対応します。

また、この試験治療を中止した後の治療については、あなたのお身体の状態等に合わせその時に最良と思われる治療法などをご提案させていただきます。

8. この試験に参加しなかったときの治療法

この試験に参加しなかったときの治療には、いくつかの選択肢があります。一つは、試験に参加しないでレンバチニブのみを内服する治療やシスプラチンの肝動注化学療法のみによる治療です。また、レンバチニブと並んで標準治療として位置づけられているソラフェニブを内服することも可能です。

※ソラフェニブ：

内服薬の抗がん剤です。がん細胞の増殖にかかわる複数のタンパク質の働きを選択的に抑え、がん細胞の増殖やがん細胞に栄養を与える新しい血管の形成を抑えます。レンバチニブと比べて、腫瘍縮小効果はあまり認めませんが、生存期間においてあまり変わらなかった結果が報告されています。主な副作用としては、手足症候群（手のひらや足底の痛み・赤く腫れあがる・皮膚がむける・水疱など）、脱毛、下痢、発疹・皮膚落屑^{らくせつ}、疼痛、高血圧、疲労、体重減少、食欲不振、口内炎、かゆみ、吐き気^{させい}、嘔声（しゃがれ声）、皮膚乾燥、肝機能障害

などがあります。

一方、がんに対する積極的な治療をせず、主に痛みや症状を緩和する方法もあります。がん自体が小さくなることはありませんが、副作用もほとんどないため体力を無駄に使わずにすむという利点があります。治療法は、症状や全身状態やあなたのご希望を考慮して決定しますので、担当医師とご相談ください。

9. この臨床試験の研究グループと責任者、実施予定期間について

この試験は、レンバチニブの内服とシスプラチン肝動注化学療法併用療法の研究グループにより実施されています。研究代表医師は、池田公史（国立がん研究センター東病院）で、全国の約10の病院で実施する予定です。

今回あなたに協力をお願いする臨床試験は、これまで厚生労働省が日本で使用することを承認した薬剤を用い、エーザイ株式会社からの資金援助を受けて、医師が主体となって行うものです。

今回の試験では、肝がんの患者さん35人にご協力いただく予定です。試験の予定期間は、西暦2018年9月から2年6ヶ月の間です。

10. あなたが負担する費用について

この臨床試験で使用するレンバチニブの内服とシスプラチン肝動注化学療法の費用は、あなたが加入している健康保険の規定に従った自己負担分を支払うこととなります。また、この臨床試験への参加に伴い、謝礼や交通費などをお支払いすることはありません。レンバチニブとシスプラチンは、保険での使用が認められておりますが、併用することにより、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、病院が負うことになり、あなた自身の負担額が変わるわけではありません。査定が続く場合には、病院がこの試験治療の継続を中止されることもあり、治療が継続できなくなることもあります。ただし、治療が継続できなくなった場合でも、「8. この試験に参加しなかったときの治療法」に示したように、レンバチニブのみによる治療やシスプラチンの肝動注化学療法のみによる治療、レンバチニブと並んで標準治療として位置づけられているソラフェニブによる治療を行うことは可能です。

レンバチニブの内服とシスプラチン肝動注化学療法の治療にかかる大まかな費用

は以下の通りです。

治療費は、レンバチニブを1日12mg服用した場合、約1万円ほどですので、1ヶ月で約30万円となり、保険による自己負担分は約9万円です。また、シスプラチンの肝動注は、1回の薬剤費は約9万円（自己負担分は約3万円）ほどで、これに入院費も必要となります。^{こうがくりょうようひせいと}高額療養費制度が適応になりますので、一定の金額（自己負担限度額）を超えた分は後日払い戻されます。自己負担限度額は、患者さんの年齢や収入によって異なりますが、1ヶ月で約9～15万円くらいですので、これをお支払いいただくこととなります。後日払い戻しされるまでの自己負担を軽減するためには「自己負担限度額適用認定書」の交付申請が必要です（下記参照）。

高額療養費制度について

私たちは、通常、公的医療保険が適用される医療についてその費用の1～3割を自己負担しています。がんの治療では、医療費の自己負担額分が高額になることがありますが、そのようなときに利用できるのが高額療養費制度です。この制度は1ヶ月間（1日から月末まで）の医療費の自己負担額が一定の限度額を超えた場合に、各種健康保険に申請を行うことで限度額を超えた分が払い戻される制度です。また、加入されている健康保険組合で「自己負担限度額適用認定証」の交付を受け、事前に会計窓口で提示することで、会計時の支払いは限度額までとなります。実際にご負担いただく金額は所得区分に応じた自己負担額までとなります。

11. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床試験に参加中または終了後にこの臨床試験に参加したことが原因となって予想しなかった重い副作用などの健康被害を受けた場合は、通常の診療と同様に適切に対処します。副作用の治療に要する医療費は、あなたが加入している健康保険を利用し、一部はあなた自身にご負担頂くこととなります。

なお、未知の副作用（この説明文書や添付文書に記載されていない副作用）で入院あるいは入院相当の処置が必要になった際には、医療費・医療手当を受けることができます。詳細については、別紙の「健康被害の補償制度について」をご参照ください。

補償に関する質問は、まずは担当医師または研究責任医師 [19. 当院での連絡先(相談窓口)] をご参照ください)、または研究代表医師 [18. 研究組織、連絡先をご参照ください] に、お問い合わせください。

12. 個人情報の取り扱いについて

この臨床試験に参加されますと、個人情報と診療情報に関する記録の一部は、当院のほか、LEOPARD データセンター（EP クルーズ株式会社内）に保管されます。当院とLEOPARD データセンターとのやり取りの際には、あなたのお名前ではなく個人を特定できないこの臨床試験の登録番号で行います。当院とLEOPARD データセンターでは、あなたの情報が外部にもれたり、臨床試験の目的以外に使われないよう最大の努力をしています。また、この研究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ために、EP クルーズ株式会社の臨床研究監査を担当する部門の者があなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。また、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が臨床研究に係る資料を閲覧することがあります。同意文書に署名することで、これらの関係者があなたのカルテやその他の診療記録などを閲覧することを認めたこととなります。このような場合でも、これらの関係者には、守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。

この臨床試験のために集めたデータをこの臨床試験の目的とは別の研究に利用させていただくことがあります（13. データの二次利用についての項をご参照ください。）。特にあなたの負担になることはありません。ご自分の情報を他の研究に使用してほしくないなどのご希望があれば、担当医師にご相談ください。

この臨床試験のデータは、当該研究の中止または終了について報告された日から5年を経過した日までの期間までは必ず保管されますが、データの二次利用の可能性がある場合は半永久的に保管されます。

13. データの二次利用について

データの二次利用とは、この臨床試験のために集めたデータをこの臨床試験とは別の研究に利用することです。今はまだ計画・予想されていませんが、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合、既にLEOPARD データセンターにいただいているデータを二次利用させていただくことがあります。例えば、この臨床試験と同じ肝がんの患者さんを対象とする別の臨床試験と併せて解析したり、この臨床試験と近い治療法の臨床試験のデータとを併せて解析する場合などがこれにあたります。もし、データを研究責任医師以外へ提供する必要が生じた場合には患者さん個人を特定できる情報を含まない形にして提供します。

そのため、集めた患者さんのデータは、長期の追跡および二次的研究利用等の可能性に鑑み半永久的に保管されますが、それぞれの医療機関におけるこの臨床試験のために収集した患者さんのデータは、研究中止日または終了日から5年間保管されます。また、この臨床試験のために集めたデータでは解析に必要な情報が足りない場合に、担当医師を通じて追加の調査を行う場合があります。この場合には、必ず国立がん研究センター認定臨床研究審査委員会など、適切な委員会にて承認を得た上で調査を行います。

14. 研究結果の公表について

この臨床試験から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表します。発表に際しあなたのお名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。なお、この臨床試験の結果から特許権等が生まれることもあります。その権利は本研究グループに帰属します。なお、この臨床試験に関する情報は、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録し、情報公開しています。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されます。なお、臨床研究の結果が公表される場合、あなたの個人情報個人が特定できない保護された形でのみ公表されます。さらに詳しい情報をお知りになりたい場合には、担当医師にお申し出ください。

jRCT の Web アドレス：<https://jrct.niph.go.jp/>

15. この臨床試験の利益相反について

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（寄付金、研究費、株式、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬金等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。この臨床試験は、前記のようにエーザイ株式会社から、特定臨床研究の審査にかかる費用やデータセンターの管理費用、補償・賠償保険かかる費用などに対して資金提供を受けて実施します。なお、エーザイ株式会社とは安全性情報の共有、あるいは最終研究結果については共有しますが、この臨床試験の運営、結果の解釈など試験の根幹に関わる事がないよう契約を締結しています。

本研究の研究責任医師・分担医師の中には、エーザイ株式会社から一定額以上の寄付金を受けている医師が含まれていますが、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年11月30日医政研発1130第17号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）」に基づき適切に利益相反管理をしています。なお、本研

究には当該寄附金は用いていません。また、本研究の研究責任医師・分担医師の中には、Eisai 株式会社との間に一定額以上の個人的利益関係のある医師が含まれていますが、前述の通り適切に管理しています。なお、これらの医師は、データ管理、モニタリング及び統計・解析等に関与する業務に従事せず、研究期間中に監査を受け、研究の公正性に努めます。

この他に特定の団体からの資金提供は受けておりません。

また、この臨床試験における利益相反の審査は、認定臨床研究審査委員会（名称：国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会）が行っています。利益相反の詳細をお知りになりたい場合は、担当医師までお問い合わせください。

16. この臨床試験の倫理審査について

この臨床試験は、国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会によって、試験計画の妥当性が評価されており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、実施医療機関の管理者として病院長により実施が認められています。また、臨床研究を行う際の法律である「臨床研究法」に従って計画された試験であることも審査され、審査結果をもって厚生労働大臣に実施計画の提出を行っています。

17. この臨床試験に参加している間のお願い

1) 定期的に来院してください

治療効果の確認だけでなく、副作用が出ていないかどうかを確認するために定期的な来院が必要となりますので、来院のご都合が悪くなったときは、必ずご連絡ください。

2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

普段より服用されている薬や健康食品がある場合は、必ず担当医師へお伝えください。同時に服用することによって危険な副作用が出たり、治療の効果がなくなる場合があります。

3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医師に詳しくお話しください。適切に対応します。

4) 連絡先が変わった場合はお知らせください

引越などにより、住所や電話番号などが変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

5) 転院について

① 治療期間中の転院

この臨床試験の治療中に、当院から他の病院に転院された場合は、この臨床試験にそのまま参加し続けることができません。転院先の病院でもこの臨床試験と同じ治療が続けられるかどうかについては、担当医師にご相談ください。

② 治療終了後の転院

治療終了後に転院された場合は、引き続きこの臨床試験にご参加いただきたいと思います。その場合には、転院後の健康状態を確認する目的で、担当医師がご自宅にご連絡させていただいたり、転院先に診療情報の提供をお願いしたりすることがあります。

18. 研究組織・連絡先

本試験は、肝がんに対する化学療法を数多く行っている日本の主要な約 10 施設が中心となって行う臨床試験です。この臨床試験全体の責任者は以下の通りです。

研究代表医師（試験の責任者）：池田 ^{いけだ} ^{まさひろみ} 公史

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

また、この臨床試験のデータを管理するデータセンターは、以下の通りです。

LEOPARD データセンター

EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター

〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6 番 29 号アクロポリス東京 3 階

19. この臨床試験の問い合わせ先（相談窓口）

この臨床試験について何か知りたいことや、何か心配なことがありました、担当医師または研究責任医師、お問い合わせ窓口へ遠慮なくおたずね下さい。（また、臨床試験終了後の結果についてお知りになりたい方も担当医師におたずね下さい。）

担当医師： _____

研究責任医師： _____

施設名： _____

連絡先(住所)： _____

電話番号： _____

この臨床研究の審査を行った委員会への苦情・お問い合わせ窓口

国立がん研究センター東病院 倫理審査事務局室

東病院臨床研究審査委員会事務局

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: _____

Eメール: _____

※参考資料

- 健康被害の補償制度について
- レンビマ添付文書（レンバチニブ）2019年1月改訂版
- アイエーコール添付文書（シスプラチン）2014年8月改訂版

同意書

医療機関名

病院長 殿

臨床研究名：「進行肝細胞癌を対象としたレンパチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法-多施設共同第Ⅱ相試験-」

説明内容

1. 臨床試験とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. この臨床試験の対象となる方の病状と治療について
4. この臨床試験の意義と目的について
5. この臨床試験の方法
6. 予想される副作用について
7. 試験参加に伴って期待される利益と予想される不利益
8. この試験に参加しなかった時の治療法
9. この臨床試験の研究グループと責任者、実施予定期間について
10. あなたが負担する費用について
11. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
12. 個人情報の取扱いについて
13. データの二次利用について
14. 研究結果の公表について
15. この臨床試験の利益相反について
16. この臨床試験の倫理審査について
17. この臨床試験に参加している間のお願い
18. 研究組織・連絡先
19. この臨床試験の問い合わせ先（相談窓口）

上記の試験について、私が説明しました。

説明担当医師署名： _____

説明の年月日： 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

上記の臨床試験について、担当医師から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名： _____

同意の年月日： 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日