

同意説明文書

特定臨床研究：

切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）と

レンバチニブの併用療法第Ⅱ相臨床試験

Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy In Combination Strategy
With Lenvatinib In Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma

タクティクス エル
(TACTICS-L)

臨床研究実施計画番号（jRCT）：jRCTs031180074

作成日：2021年10月22日（第5.0版）

目次

1. はじめに	1
2. あなたの病気と治療について	2
3. 本研究の目的および意義について	3
4. 本研究の方法について	4
5. 本研究の期間、参加人数について	8
6. 本研究に参加することによってあなたが受ける利益について	8
7. 本研究に参加することによってあなたが受ける不利益および副作用について	8
8. 他の治療法および他の治療法にて予測される利益と不利益について	9
9. 本研究の中止について	9
10. 本研究終了後の対応について	9
11. あなたに守っていただきたいことについて	10
12. 新たに重要な情報が得られた場合について	10
13. あなたの医療記録等が閲覧されることについて	10
14. 研究情報の公開方法、研究結果の公表について	11
15. データの二次利用について	11
16. 本研究にかかわる試料・情報等の保管および破棄について	12
17. 個人情報の保護について	12
18. 本研究における費用負担と補償について	12
19. 本研究にかかわる知的財産権について	13
20. 利益相反について	13
21. 認定臨床研究審査委員会の審査および当院の管理者における許可について	14
22. 本研究への参加は、あなたの自由意思であること	14
23. 本研究における連絡先および相談窓口について	15

1. はじめに

当院では、よりよい医療を提供するとともに、新しい治療法や診断法などを開発する研究をおこなっています。このような研究は、患者さんのご協力により成し遂げることが出来るものです。今回、参加をお願いする研究は、「切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) とレンバチニブの併用療法第Ⅱ相臨床試験 (研究愛称 : TACTICS-L^{タクティクスエル})」という研究です。実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みておこなう研究で、『特定臨床研究 (*)』と呼ばれます。この研究は、近畿大学医学部消化器内科学の工藤正俊医師を研究代表医師 (本研究の責任者) として実施しています。なお、レンバチニブの製造販売業者であるエーザイ株式会社は本研究の資金を拠出しており共同研究者となります。

*特定臨床研究

「臨床研究」とは、病気の原因や病態の解明、病気の診断や予防方法、新たな治療方法や治療薬、医療機器を開発など、患者さんの生活の質 (QOL) の向上や健康の増進を目的とした医学研究です。そのうち、製薬企業から資金提供を受けて実施する臨床研究や未承認・適用外の医薬品等でおこなう臨床研究は、『特定臨床研究』と呼ばれ、この特定臨床研究は、その他の臨床試験や臨床研究と異なり、臨床研究法という法律を遵守して研究をおこなう必要があります。なお、特定臨床研究は、製薬会社が新薬の承認 (保険適応) を得るために実施する「治験」とは異なり、遵守すべき法規・規制も異なります。

臨床研究 (観察研究, 疫学研究など)

[臨床研究法の遵守義務なし]

特定臨床研究

[臨床研究法の遵守義務]

治験

[GCP^{*}遵守義務]

※治験を実施する際を守るべきルールを GCP (Good Clinical Practice) といいます。

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いただいた上で、本研究への参加に同意するかどうかを、ご自身の自由な意思で決めてください。

2. あなたの病気と治療について

肝細胞がんの治療は、がんの進行度に応じて、肝切除術、肝移植、ラジオ波^は焼灼療法^{しょうしゃくりょうほう}、肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} (*), 抗がん剤による全身化学療法などの治療法が選択されます。

現在のあなたの病状は、ラジオ波焼灼療法や肝切除術による根治治療 (***) が難しく、肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} が推奨されています。ただし、肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} も根治治療ではないため、再発することがしばしばあります。その為、肝機能への影響を考慮しながら肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} を何回も繰り返しておこないますが、何回も繰り返すうちに治療効果がなくなり、肝臓外の臓器へがんが転移することや肝機能の悪化に伴って、肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} による治療が継続できなくなります。肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} 等による治療が不可能になった場合は、がんの進行状態や全身状態により、分子標的薬^{ぶんしひょうてきやく} (***) といった抗がん剤による薬物療法や肝移植、放射線療法などの治療を考慮することになります。従って、肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} をおこなっている間にできるだけ再発防止策あるいは悪化予防策を講じることが必要となりますが、現在のところ標準的な再発防止方法、悪化予防策は確立していません。

* 肝動脈化学塞栓療法 (TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization)

肝動脈化学塞栓療法^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう} は、通常入院にておこないます。腹部血管造影装置のうえに横になっていただき、治療をおこないます。通常、右足の付け根の部分^{だいたい}を局所麻酔し、大腿動脈という動脈からカテーテルという細い管を挿入します。そして、レントゲンを見ながら肝臓の中の動脈までこのカテーテルを進めていきます。肝細胞がんの手前の血管までカテーテルを進めたのち、このカテーテルから抗がん剤と塞栓剤^{そくせん}を肝細胞がんに向けて注入します。治療終了後は、カテーテルを抜き、カテーテル刺入部の止血をおこないます。使うカテーテルの種類や手技にもよりますが、止血後約 4-5 時間の安静が必要です。あなたの状態によっては左腕の動脈からカテーテルを挿入することもあります。

＊ ＊ 根治治療

治癒を目指す治療のこと。

＊ ＊ ＊ ぶんしひょうてきやく 分子標的薬

分子標的治療とは、体内を構成する分子を標的として、その機能を制御する薬剤で、ここで述べている分子標的薬は、悪性腫瘍に対する効果を持っています。この分子標的薬は、がん細胞が増殖するための分子の機能を抑えることで、がん細胞の増殖を抑制する作用と、がん細胞が増殖する際に必要な血管新生を妨げる作用などを有した抗がん剤です。現在、肝細胞がん保険適用のある分子標的薬は、ソラフェニブ、レンバチニブおよびレゴラフェニブがあります。

3. 本研究の目的および意義について

一般に、肝切除術、ラジオ波焼灼療法、かんだうみやくかがくそくせんりょうほう 肝動脈化学塞栓療法における治療対象にならない進行性の肝細胞がんの患者さんで全身状態や肝機能が良好な場合のみ、ソラフェニブ、レンバチニブという分子標的薬による治療がおこなわれます。これらの分子標的薬は、がん細胞の増殖を抑制し、予後を改善させることが報告されていますが、分子標的薬による単独療法では、がん細胞を縮小させる効果に限界があります。

かんだうみやくかがくそくせんりょうほう 肝動脈化学塞栓療法が適応となる状況においては、かんだうみやくかがくそくせんりょうほう 肝動脈化学塞栓療法にソラフェニブを併用した試験が実施され、その結果、有用性が示されました。本研究は、ソラフェニブとは作用機序の異なる新規分子標的薬レンバチニブをかんだうみやくかがくそくせんりょうほう 肝動脈化学塞栓療法と併用する臨床研究を実施し、有効性や安全性を検討することを目的としています。

分子標的薬であるレンバチニブ、ソラフェニブの単独療法を比較した試験では、レンバチニブはソラフェニブに劣らない予後の延長と有意な増悪までの期間の延長が示唆されました。そのため、新規分子標的薬であるレンバチニブとかんだうみやくかがくそくせんりょうほう 肝動脈化学塞栓療法の併用療法は有望な治療法になる可能性があります。本研究において、この新しい治療法の有効性や安全性が確立できれ

ば、将来、肝細胞がんの患者さんにとって新たな治療選択肢を提供できる可能性があります。

4. 本研究の方法について

本研究に参加していただくためには、患者さんの安全確保の観点から、以下の条件を満たしていることが必要です。あなたは、既にいくつかの条件を満たしていることからお声掛けをさせていただいておりますが、追加検査の結果やその後のあなたの状態の変化により、本研究に参加できない場合もありますので、ご了承ください。

1) 参加できる主な条件

- 文書による同意が得られる方で、登録時の年齢が 20 歳以上である。
- 肝細胞がんと診断されている。
- 肝臓内にがんが限局しており、かんどうみゃくかがくそくせんりょうほう肝動脈化学塞栓療法による治療が適応である。
- 肝細胞がんに対して、抗がん剤 (かんどうちゅうかがくりょうほう肝動注化学療法を含む) や免疫療法などの治療歴がない。
- かんどうみゃくかがくそくせんりょうほう肝動脈化学塞栓療法による治療歴が 2 回以内である。
- 肝切除術や局所療法による治療では根治が期待できない。
- 主要臓器 (肝臓, 腎臓, 骨髄 等) の働きが保持されている。
- 全身状態が良好である。
- 血圧が良好に保たれている (降圧剤内服により血圧が十分にコントロールされている場合も可能)。

2) 参加いただけない主な条件

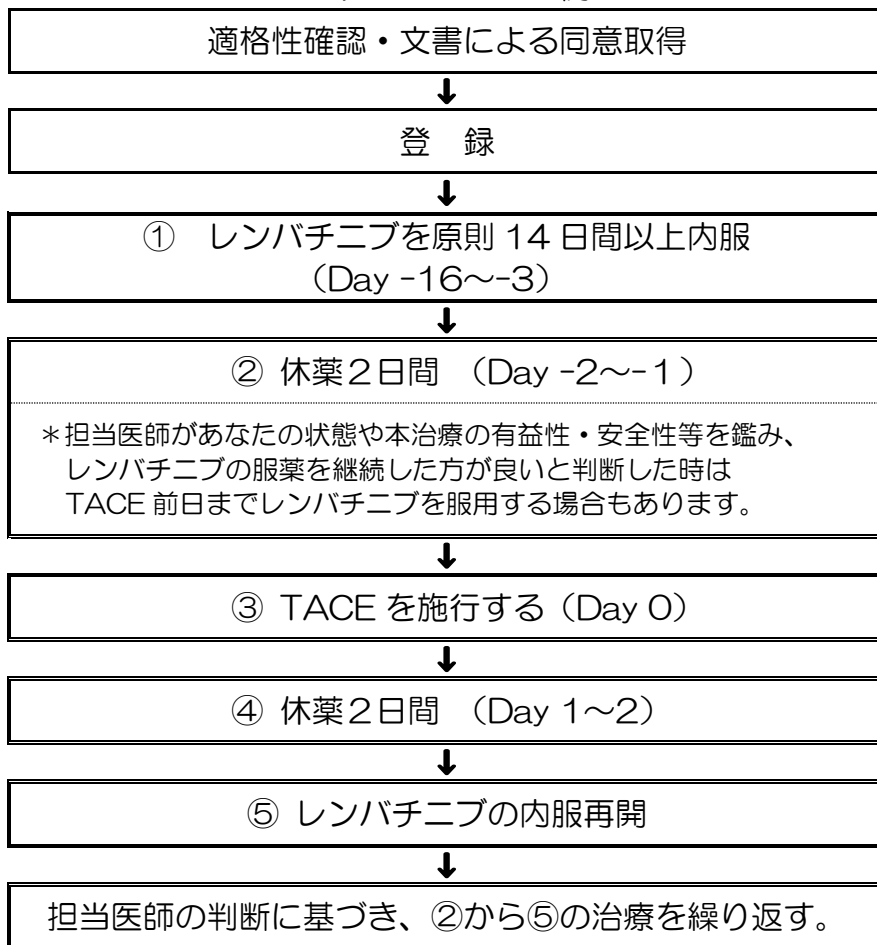
- 現在、肝細胞がん以外の悪性腫瘍がある。ただし、根治的な治療が行われ、再発していないと判断される場合は除く。
- 重篤な心疾患がある。
- 重篤かつ活動性の感染症 (B 型肝炎, C 型肝炎は除く) がある。

- ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染している。
- 腎不全があり腎臓透析を行っている。
- びまん性の腫瘍病変 (がんが広範囲に広がっている状態) がある。
- 肝細胞がんが肝臓外の臓器に転移している。または、みゃつかんしんじゅん 脈管浸潤 (がん周囲の血管やリンパ管の中にがん細胞が認められること) している。
- かんせいのうししょう 肝性脳症 (肝臓機能の低下に伴い、意識障害などの症状がおこる状態) を有している。あるいは、診断されたことがある。
- 問題となるような腹水や胸水を有している。
- 4 週以内に問題となるような消化管の出血を診断されたことがある。
- 出血の可能性が高い胃・じょうみやくりゅう 食道静脈瘤を有している。
- 6 ヶ月以内に けっせんししょう 血栓症・そくせんししょう 塞栓症を発症したことがある。
- 時期を問わず肝細胞がんに対して抗がん剤 (かんとうちゅうかがくりょうほう 肝動注化学療法を含む) による治療歴がある。
- 3 ヶ月以内に肝細胞がんに対して局所療法による治療歴がある。
- 4 週間以内に大きな外科的手術を受けている。
- 臓器移植を受けたことがある。
- 4 週間以内に骨髄移植を受けている。
- 本研究に使用される薬剤の効果に影響を及ぼす可能性のある疾患がある。
- 本研究に使用される薬剤の効果に影響を及ぼす可能性のある薬剤を服用している。
- 現在、他の臨床試験に参加している。または、過去 4 週間以内に参加していた。
- 妊娠中・授乳中である。また、本研究期間中に妊娠の可能性のある女性やパートナーの妊娠を希望する男性。
- 本研究に使用される薬剤や造影剤等に対するアレルギーがある。
- 薬物乱用やアルコール依存などを有し、本研究の評価に支障をきたす健康状態・心理状態である。
- 担当医師が本研究の対象として不適切と判断した。

3) 投与方法・標準的なスケジュール

あなたが本研究の条件に合致し、同意をいただいた場合、以下の通り、^{かんどうみゃくかがくそくせんりょうほう}肝動脈化学塞栓療法 (TACE) と^{テイ ス}レンバチニブの併用療法をおこないます。特にあなたの状態に問題がなく、本治療の再施行基準を満たす場合には本治療を繰り返しおこないます。しかし、副作用が生じた場合には治療を延期したり、本治療の効果が認められないと担当医師が判断した場合には、本治療を中止したりすることもあります。

<スケジュールの一例>



<レンバチニブの投与量>

体重 60 kg 以上の方には 12 mg (1 日 1 回)、体重 60 kg 未満の方には 8 mg (1 日 1 回) を内服していただきます。但し、副作用などが生じた場合には、担当医師の判断にて、休薬・減量する場合があります。

研究期間中は、表のスケジュールの通り、定期的に検査・観察を受けていただき、あなたの状態や経過を観察します。検査・観察項目および頻度については、一般的な診療内容であり、本研究に伴う特別な検査などはありません。

表 検査・観察スケジュール

項目	初回 TACE 施行 16-28 日前 (登録前)	レンパチニブの初回 TACE 前投与期間	TACE 施行時	初回 TACE 施行後 4 週間後から 8 週毎	終了時・中止時	追跡#5 調査
文書による同意取得	○					
適格性の確認	○					
患者背景 (*) 心電図	○					
自他覚症状、血圧、体重、肝障害度、全身状態	○		○#4	○	○#1	○ (全身状態のみ)
肝細胞がんの病期分類	○				○	
各種画像検査 (*)	○			○	○	○#2
各種血液検査・尿検査 (*)	○		○	○	○	
レンパチニブの投与状況		○		○	○	○
TACE の施行状況			○	○		○
TACE 後のレンパチニブ投与基準確認			○			
併用薬/併用治療の状況		○	○	○	○	
有害事象・不具合			○		○	○#3
後治療の内容、転帰					○	○

* 患者背景 : 性別、年齢、身長、病理診断、治療歴、既往歴、合併症の有無、肝炎ウイルス検査

* 各種画像検査 : CT (胸腹部)、CT (頭部 ※ 必要と判断された場合)、Dynamic CT/MRI

* 各種血液検査・尿検査 :

血液検査 (ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数、AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃)、甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4)、尿検査 (尿蛋白)、腫瘍マーカー (AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II)、凝固系検査 (プロトロンビン時間)

#1 : 肝障害度 (Child-Pugh 分類) および全身状態 (ECOG-PS) は、本治療法が継続不可 (理由は問わず) になるまで調査させていただきます。

#2 : Dynamic CT/MRI については、肝細胞がんの増悪が確認されるまで実施します。

#3 : 有害事象 (本研究参加中に確認された意図しない症状等のこと) ・ 不具合 (医療機器の破損・不良など) の情報は、本治療終了後 30 日間まで確認させていただきます。

#4 : 体重を除く

#5 : 当初予定していた観察期間以降に追加追跡調査を実施させていただきます。あなたは本研究で規定された治療、検査、観察はすでに終了しています。あなたのがんの病理の肉眼型と、2021 年 10 月時点と 2022 年 4 月時点のあなたの病気の進行状態等の転帰についての情報を収集させていただきます。新たにあなたにお願いする治療、検査、観察はありません。

5. 本研究の期間、参加人数について

本研究は、研究期間として 2018 年 11 月～2023 年 2 月に予定を変更しました。すでに全国の 21 施設で 62 名の患者さんに参加していただきました。

本研究における参加期間は延長により最大で約 42 ヶ月になります。あなたに対する治療は、担当医師が肝細胞がんの進行や有害事象の発現等により本治療の継続は困難と判断した場合やあなたが本治療の中止を希望するまで継続いたします。なお、本研究の治療法が中止・終了した後も本研究期間内はあなたの健康状態に関する情報等を収集させていただきます。

治療前のあなたのがんの形態 (CT や MRI で確認できる腫瘍のかたち) と 2021 年 10 月時点と 2022 年 4 月時点のあなたの後治療の内容や転帰について追加して情報を収集させていただきます。

また、本研究に参加している医療機関は、別添 1 の通りです。

6. 本研究に参加することによってあなたが受ける利益について

レンバチニブと肝動脈化学塞栓療法かんどうみやくかがくそくせんりょうほうの併用療法は、レンバチニブや肝動脈化学塞栓療法どうみやくかがくそくせんりょうほうの各単独治療に比べて、肝細胞がんを縮小させ、予後を改善する可能性があります。また、本研究に参加されることによって、肝細胞がんに対する有効な治療法の確立に貢献することができます。

7. 本研究に参加することによってあなたが受ける不利益および副作用について

レンバチニブを肝動脈化学塞栓療法かんどうみやくかがくそくせんりょうほうと併用することで、レンバチニブや肝動脈化学塞栓療法どうみやくかがくそくせんりょうほうを単独で治療を受けた時より、副作用が増悪する可能性や新たな副作用が生じる可能性は否定できません。その為、本研究の参加中はあなたの状態を慎重に診察いたします。もし、体調の変化または異常がでた場合、または、気になることがあったら、担当医師まですぐにお知らせください。

今回の治療法では、別添「本研究における副作用・不具合等に関する資料」(仮

称)」に記載された副作用が発現する可能性があります。副作用に関する情報の詳細は、別添をご参照ください。

8. 他の治療法および他の治療法にて予測される利益と不利益について

あなたが本研究による治療法を希望しない場合は、肝細胞がんに対する標準的な治療法や当院の推奨する治療法のなかで、あなたに最適であると考えられる治療をおこないます。

本研究に参加せず、標準的な治療法を選択した場合の利益としては、既に有効性や安全性が確立された標準的な治療法（現時点で最良と考えられる治療）を受けることができますので、特に不利益はありません。

9. 本研究の中止について

本研究に参加いただいた後でも次のような場合には、本研究へ参加できなくなる場合や、研究自体を中止することがありますのでご了承ください。その場合でも、担当医師があなたにとって最適と考える治療を提供いたします。

- あなたが本研究への参加の中止を申し出た場合。
- あなたが本研究の参加基準に当てはまらないことが判明した場合。
- 本研究の治療法が副作用等により継続できなくなった場合や治療効果が認められなかった場合。
- あなたが妊娠した場合。若しくは、あなたのパートナーが妊娠した場合。
- 本研究の治療法に関する新しい情報により、この治療法を続けることが好ましくないと判断した場合。

10. 本研究終了後の対応について

本研究の参加終了後も、それまでと同様にあなたの病状・状態にあった治療をおこないます。

11. あなたに守っていただきたいことについて

本研究に参加される場合には、以下の事項を守ってください。

- 内服しているお薬やその他の治療を受けている場合には、必ずお薬・治療の内容を担当医師にお伝えください。
- 本研究の参加中に他の病院にかかる場合や新しいお薬を服用する前には必ず担当医師へご連絡ください。本研究の治療と他の病院でもらった新しいお薬を併用することにより、副作用（毒性）を増悪させる可能性があります。
- 本研究の参加中は、必ず避妊してください。
- 本研究に参加されている間、身体に何らかの異常を感じた時は、すぐに担当医師まで御連絡ください。

12. 新たに重要な情報が得られた場合について

本研究に参加されている間に、研究内容に何か変更が生じた場合や研究参加への継続の意思に影響を与える可能性のある新たな情報（効果や副作用等について）が得られた場合には、速やかにお知らせいたします。その場合、本研究を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。

13. あなたの医療記録等が閲覧されることについて

本研究が適正かつ安全に実施され、あなたの人権が守られていることを確認する目的で、本研究の関係者（*）および厚生労働省などの規制当局の担当者があなたの医療記録を閲覧することがあります。但し、閲覧をおこなう者は、法律で守秘義務が課せられており、あなたの個人情報 は 厳重に守られます。

あなたがこの同意説明文書についている同意書に署名することにより、あなたの医療記録の閲覧および第 3 者提供に関しても承諾をいただいたこと

になりますので、十分にご検討の上、同意書に署名してください。

*** 本研究の関係者**

認定臨床研究審査委員会および研究代表医師より業務委託を受けている
エイツーヘルスケア株式会社の担当者などを指します。

14. 研究情報の公開方法、研究結果の公表について

本研究は国が認めた認定臨床研究審査委員会の承認後、当院の管理者（医療機関の長）に実施の許可が得られた後、『臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT：Japan Registry of Clinical Trials）』に公表され、本研究が開始されます。また、本研究が終了した後の研究結果については、jRCTへ公表されるとともに、研究代表医師、本研究の協力医師およびエーザイ株式会社により、学会等で発表されることがあります。

このjRCTのデータベースはインターネットを介してどなたでも自由に閲覧することができますが、あなたの個人情報が公開されることは一切ありません。

臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）：<https://jrct.niph.go.jp/>
（臨床研究実施計画番号：jRCTs031180074）

また、より詳細な研究計画、研究の方法についてお知りになりたい場合には、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究実施計画書の閲覧や説明をいたしますので、担当医師までお申し出ください。

15. データの二次利用について

本研究に参加された場合、本研究で得られたデータを二次利用することが有益であると判断した場合は、本研究で得たあなたの臨床データが二次利用される可能性があることを御了解ください。また、本研究と同様な研究の結果を複数集めて新たに解析をおこなうような研究（メタアナリシス）についても重要と判断した場合は、あなたのデータを二次利用させていただくことがあります。これらの場合もあなたの個人情報は厳重に守られます。

16. 本研究にかかわる試料・情報等の保管および破棄について

本研究の試料・情報は研究終了後 5 年間、あるいは本研究に関連した論文の公表日から 3 年のいずれかの遅い日まで保管し、保管期間が終了した後は、個人を識別できる情報を取り除いた上で、適切に廃棄いたします。

研究代表医師においては、匿名化されている本研究の情報等を長期の追跡および二次的利用等の可能性に鑑み、半永久的に保管させていただきます。

17. 個人情報の保護について

本研究によりあなたから得られたデータは、Web 上の報告書に入力され、データマネジメントや解析を担当するエイツーヘルスケア株式会社に提供されます。その場合でも、あなたの個人情報は匿名化の作業を経て提供されますので、個人が特定されることはありません。

あなたの個人情報の保護には十分配慮し、法令を厳守いたしますのでご安心ください。

18. 本研究における費用負担と補償について

本研究に参加した場合、研究期間中に使用される薬剤費用や診療費等の治療費は、通常通り健康保険が適用され、その一部はあなたの負担となります。その為、日常診療と比較し、本研究に参加することで得られる経済的な利益はありません。

本研究の参加中または終了後に、健康被害が生じる可能性があります。その場合は、通常の診療と同様に健康被害の病状に応じた適切な治療を提供いたします。本研究は臨床研究保険に加入しておりますので、別添 3 の「健康被害に対する補償の概要について」の内容を確認しておいてください。

なお、これら補償原則は、あなたの^{そんがいばいしょうせいきゅうけん}損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。健康被害について相談したい場合には、担当医師、研究代

表事務局までご相談ください。

19. 本研究にかかわる知的財産権について

本研究の結果が特許等の知的財産を生み出す可能性があります。その際の知的財産に関する権利は、研究代表医師および研究資金を拠出し共同研究者であるエーザイ株式会社に帰属します。

20. 利益相反について

本研究はレンバチニブの製造販売会社であるエーザイ株式会社が資金を拠出し、研究代表医師と共に研究の立案（解析計画を含む）をおこない、最終的には論文発表を共同で行う予定です。

なお、エーザイ株式会社は本研究の公平性を担保するため、「①患者さんの登録、②データマネジメント業務、③効果・安全性評価委員会に関連する業務、④モニタリングおよび監査、④統計・解析の実行」には関与いたしません。

本研究に関与する医師の利益相反に関しては、研究代表医師がエーザイ株式会社より個人的利益を得ていますが、利益相反管理計画に基づき適切に管理し、データの公平性を担保するために監査を受けることとなっています。また、データマネジメント業務、モニタリング業務、監査業務及び解析に関する業務の実行責任は、エイツーヘルスケア株式会社へ委託しています。

研究責任医師・分担医師やメディカルアドバイザーには、エーザイ株式会社との個人的利益を得ている者もいますが、利益相反管理計画に基づき適切に管理しており、データの公平性を担保するために、研究担当医師は症例の登録に関する業務以外には関与いたしません。メディカルアドバイザーは、データ管理、モニタリング及び統計・解析に関する業務には関与していません。

21. 認定臨床研究審査委員会の審査および当院の管理者における許可について

本研究は、臨床研究法に基づく厚生労働省の承認を得た認定臨床研究審査委員会にて、臨床研究法施行規則に定める臨床研究の基本理念に則り、さまざまな分野の専門家が、それぞれの専門性を生かして、倫理的および科学的視点から、中立的かつ公正に審査を通過後おこなっております。加えて、認定臨床研究審査委員会の審査を受けた後、厚生労働省にも本研究の実施計画を提出し、当院の管理者（医療機関の長）からも本研究の実施について許可を得た上で、実施されています。

この認定臨床研究審査委員会の情報（手順書や委員会名簿、会議の記録の概要等）は、一般に公開しており、自由に閲覧することが可能です。詳細をご覧になりたい方は、下記のURLよりご参照ください。また、本研究に関してご質問等などがありましたら、下記の問い合わせ窓口まで、ご連絡・ご相談ください。

名称	医療法人社団服部クリニック臨床研究審査委員会
所在地	東京都八王子市別所1-15-18
認定番号	CRB3180027
委員会のURL	http://www.hattori-irb.com/
問い合わせ窓口	reception-office@hattori-irb.com

22. 本研究への参加は、あなたの自由意思であること

本研究に参加されるかどうかは、担当医師よりこの説明文書にて、十分に説明を受けた上で、あなたの自由な意思で決めてください。また、参加されている間でもあなたが本研究を続けたくないと思われたときには、いつでも中止することができます。ただし、中止した場合でも、あなたの状態を確認するために中止時の検査をおこないます。また、中止に至るまでに得られた貴重な情報は、本研究のデータとして使用させていただきます。

たとえ本研究に参加されなくても、また、途中で同意撤回されても今後の

治療において、あなたが不都合や不利益を受けることは一切ありません。担当医師が責任をもって、その後の治療に関して相談させていただき、あなたの意思に基づき最善の治療が受けられます。

23. 本研究における連絡先および相談窓口について

もし、あなたが、この本研究に同意することを決める前でも、同意したあとでも本研究についてわからないことや何か心配なことがありましたら、いつでも担当医師にご相談ください。

また、必要に応じて、担当医師以外に本研究の運営組織も相談窓口として設けておりますので、ご遠慮なくご相談ください。

あなたの担当医師および連絡先	
実施医療機関名	
担当医師 (氏名・所属)	
研究責任医師 (氏名・所属)	
住 所	
電話番号	

相談窓口 (本研究運営機関)	
組織名称	近畿大学医学部消化器内科
担当者	上嶋 一臣
電話番号	072-366-0221 (代表)

以上の説明につきまして十分ご理解いただけましたでしょうか。本研究へ参加してもよいとお考えになりましたら、同意書に同意日をご記入の上、ご署名をお願いします。

別添 1

実施医療機関および研究責任医師

実施医療機関の名称	職名	研究責任医師
仙台厚生病院	医師	近藤 泰輝
仙台医療センター	医師	田邊 暢一
自治医科大学附属病院	医師	森本 直樹
済生会新潟病院	医師	石川 達
国立がん研究センター東病院	医師	池田 公史
虎の門病院分院	医師	小林 正宏
虎の門病院	医師	鈴木 義之
愛知県がんセンター	医師	稲葉 吉隆
名古屋市立大学病院	医師	野尻 俊輔
名古屋大学医学部附属病院	医師	伊藤 隆徳
京都府立医科大学附属病院	医師	森口 理久
近畿大学病院	医師	工藤 正俊 ※
兵庫県立がんセンター	医師	津田 政広
広島大学病院	医師	相方 浩
山口大学医学部附属病院	医師	佐伯 一成
川崎医科大学附属病院	医師	日野 啓輔
久留米大学病院	医師	古賀 浩徳
九州医療センター	医師	和田 幸之
長崎大学病院	医師	中尾 一彦

※研究代表医師：この研究の代表を務める医師

別添 2

本研究における副作用・不具合等に関する資料

1) レンバチニブに起因する副作用

切除不能な肝細胞がん患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）中 447 例（93.9%）に副作用が認められました。主な副作用として、高血圧 189 例（39.7%）、下痢 143 例（30.0%）、しゅしょう 手掌・そくていほっせきちかくふぜんしょうこうぐん 足底発赤知覚不全症候群 126 例（26.5%）、食欲減退 122 例（25.6%）、蛋白尿 114 例（23.9%）、疲労 111 例（23.3%）、発声障害 104 例（21.8%）等が報告されました。

また、国内・海外で実施された臨床試験においては、以下のような「①重大な副作用」および「②その他、生じやすい副作用」が報告されています。

① 重大な副作用

副作用	副作用の詳細
高血圧	高血圧（49.7%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）
出血	鼻出血、血尿、咯血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血等の出血（14.9%）
動脈血栓塞栓症	心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症（2.0%）
静脈血栓塞栓症	肺塞栓症、深部静脈血栓症、網膜静脈血栓症、門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症（2.4%）
肝障害	AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害（16.8%）、アルブミン低下（6.5%）、肝性脳症（2.4%）、肝不全（0.8%）等
急性胆嚢炎	無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎（頻度不明）
腎障害	蛋白尿（27.0%）、腎機能障害（0.8%）、腎不全（0.4%）、ネフローゼ症候群（0.3%）等
消化管穿孔、瘻孔形成、気胸	腸管穿孔（頻度不明）、痔瘻（0.1%）、腸膀胱瘻（0.1%）、気胸（頻度不明）等
可逆性後白質脳症症候群	可逆性後白質脳症症候群（0.3%）
心障害	心電図 QT 延長（5.0%）、駆出率減少（1.8%）、心房細動・粗動（0.5%）、心不全（0.3%）等

副作用	副作用の詳細
手足症候群	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (28.4%) 等
感染症	気道感染 (1.6%)、肺炎 (1.2%)、敗血症 (0.4%) 等
骨髄抑制	血小板減少 (17.9%)、白血球減少 (9.0%)、好中球減少 (8.7%)、リンパ球減少 (3.7%)、貧血 (3.5%) 等
低カルシウム血症	低カルシウム血症 (2.7%)
創傷治癒遅延	治癒不良 (0.4%)、創離開 (0.1%)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (頻度不明)

② その他、生じやすい副作用

発現頻度	副作用名称
30%以上	下痢、食欲減退
10-30%未満	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、疲労、無力症、 ^{ふしゅ} 浮腫、発声障害、頭痛、発疹、体重減少、甲状腺機能低下
5-10%未満	口腔咽頭痛、口腔内乾燥、便秘、消化不良、発熱、味覚異常、めまい、筋肉痛、関節痛、四肢痛、皮膚病変、皮膚乾燥、脱毛症
5%未満	^{えんげしょうがい} 嚥下障害、舌痛、創傷、睡眠障害、脱水、血中コレステロールの上昇、血中カリウムの低下、背部痛、筋痙縮、咳嗽、皮膚炎、 ^{よう} そう痒症
頻度不明	肺炎、血中リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇、CRP上昇

出典先：レンビマの添付文書（2019年5月改訂 第9版）

*レンビマは、レンバチニブの商品名です。

2) ^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう}肝動脈化学塞栓療法 ^{テイ ス}(TACE) に起因する副作用・不具合

^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう}肝動脈化学塞栓療法の副作用としては、カテーテル挿入部位の出血、血腫や、
^{かんどうみやくかがくそくせんりょうほう}血管損傷などがあります。また、肝動脈化学塞栓療法施行後、発熱、吐き気、
腹痛、食欲不振、肝機能障害および胸痛などの副作用が起こることがあります。
まれに、^{のうよう}膿瘍（うみがたまったもの）を作ることもあります。

なお、^{かんどうみゃくかがくそくせんりょうほう}肝動脈化学塞栓療法^{テ イ ス} (TACE) を施行する際には、以下の薬剤や医療機器による副作用が起こることがあります。

①エピルピシンによる副作用

重大な副作用として、以下の症状が起こることがあります。

- ・心筋障害：心筋障害、更にはうっ血性心不全等の症状があらわれることがあります。
- ・骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがあります。また、高度な骨髄抑制により致命的な感染症（敗血症）や消化管出血があらわれることもあります。
- ・ショック：ショックがあらわれることがあります。
- ・間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあります
- ・肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死等があらわれることがあります。
- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍：胃潰瘍、十二指腸潰瘍があらわれることがあります。

出典先：ファルモルピシンの添付文書（2014 年 9 月改訂 第 8 版）

*ファルモルピシンは、エピルピシンの商品名です。

②リピオドールによる副作用

- ・ショック：ショックを起こすこともあります。
- ・その他脳塞栓があらわれることがあります。

出典先：リピオドールの添付文書（2018 年 10 月改訂 第 11 版）

③ミリプラチン/ミリプラチン懸濁液による副作用

- ・肝機能障害：使用直後に AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、ALP、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- ・感染症：感染症が併発した場合に重症化して敗血症があらわれることがあります

す。また、使用直後及び使用後 1 週間以降に発熱が認められることがあります。

- ・骨髄抑制：好中球減少等の骨髄抑制があらわれることがあります。

出典先：ミリプラの添付文書（2015 年 5 月改訂 第 5 版）

*ミリプラは、ミリプラチンの商品名です。

④ジェルパートによる副作用

- ・肝性脳症：肝性脳症があらわれることがあります。
- ・肝膿瘍：肝膿瘍があらわれることがあります。
- ・肝内胆汁性嚢胞：肝内胆汁性嚢胞がみられることがあります。
- ・重篤な血小板減少：重篤な血小板減少（血小板数 10,000 以下）が現れることがあります。

出典先：ジェルパートの添付文書（2017 年 9 月改訂 第 9 版）

別添 3

健康被害に対する補償の概要について

【はじめに】

この特定臨床研究（以下、本研究）は細心の注意をもって行われますが、本研究に参加したことにより万一あなたに健康被害が生じた場合に備えて、研究代表医師は臨床研究保険に加入し、補償の規程を定めています。この文書は患者さんへの「補償の概要」について説明する為に作成されたものとなりますので、同意説明文書（写）と共に大切に保管してください。

もし、本研究に参加したことにより健康被害が発生したと思われる場合には、遠慮なく担当医師に申し出て下さい。その後、本研究に起因して生じた健康被害と判断された場合には、研究代表医師が定めた補償規程に基づいて、適切に補償措置を講じさせていただきます。

なお、この「補償の概要」は、医薬品企業法務研究会（医法研）^{*1}の「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」を参考にして作成しています。

*1：医薬品企業法務研究会

製薬会社を中心となって法律関係の諸問題を検討している任意団体。

1. 補償の原則や対象について

- 1) 補償とは、あなたに健康被害が発生した場合、臨床研究法（特定臨床研究をおこなう場合に守るべき法律）の趣旨に基づいて、研究代表医師や実施医療機関に法的責任がない場合でも損失を適切に補うものです。
- 2) 本研究に参加したことにより、あなたに何らかの健康被害が発生した場合は、研究代表医師の定めた補償規程に従って補償がおこなわれます。補償を受けることができるのは、健康被害の原因が本研究（本研究の治療法や研究実施計画書に定めた方法・手順等）にあると考えられる場合

に限られます。これを「本研究と健康被害との間に因果関係がある」といいます。本研究と健康被害の因果関係が完全に否定されない限りは、因果関係があるものとして取り扱われます。

- 3) あなたが補償を受けた後、研究代表医師、実施医療機関、担当医師、他の第三者に法的責任があることが分かった場合は、法的責任をもつ者に対して損害賠償（治療費や逸失利益および慰謝料等を支払うこと）を請求することができます。

2. 補償の対象外について

- ① 健康被害と本研究との間に因果関係がない場合は、補償の対象にはなりません。例えば、本研究に伴う来院時に不注意の交通事故で骨折した場合は、本研究との因果関係がありませんので、補償の対象にはなりません。
- ② 実施医療機関、担当医師、その他第三者に明白な法的責任がある場合は補償の対象にはなりません。健康被害の原因を生じさせた法的責任をもつ者が損害賠償することになります。
- ③ 本研究の治療方法が意図とした効果を発揮しない場合や原疾患の悪化に伴う症状の進行は、損害賠償の対象になりません。例えば、本研究の治療法が効果を示さず、原疾患が進行（原疾患に伴う症状が増悪）し、入院した場合などは補償の対象から除外されることになります。
- ④ 健康被害の原因があなたの重大な過失や故意（虚偽の申告、担当医師の指示事項の指示に従わなかった等）により発生した場合、補償の対象外又は補償額が減額となる場合があります。

3. 補償の内容について

補償の内容は、医療費、医療手当があります。医療費、医療手当の受給者は1名のみとなります。

1) 医療費

健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除くあなたの自己負担額をお支払い致します。ただし、差額室料等の自費分は、原則支払対象になりませんが、治療上で特別な理由のある場合においてはお支払い致します。なお、治療費が高額療養費制度^{*2}の上限額を超過した場合は、限度額適用認定証の申請または高額療養費制度の申請をお願い致します。申請後、返還金額を除くあなたの自己負担額をお支払い致します。

2) 医療手当

入院を必要とするような健康被害の場合には、医療費以外の諸手当として医薬品副作用被害救済制度^{*3}に準じた金額をお支払い致します。

*2：高額療養費制度

公的医療保険における制度の一つで、高額の治療費負担を軽くするために、医療費が一定額を超えた場合、その超過分の医療費は国が負担する制度。

*3：医薬品副作用被害救済制度

医薬品を正しく使用したにもかかわらず生じた副作用による健康被害を救済するために設けられた制度。

参考URL：https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/

4. 補償の給付判定について

あなたの健康被害が本研究に参加したことによって起きたのか否かの判定や障害等級の判定は、担当医師の意見を参考に研究代表医師により判断がおこなわれます。もし、その判断や判定に不服がある場合は、あなたと研究代表医師が協議・合意した上で、メディカルアドバイザーに中立的に判定していただき、研究代表医師はメディカルアドバイザーより述べられた意見を十分に検討・尊重いたします。当該委員会の判定にも不服がある場合は、通常の民事訴訟手続により裁判にて判断して頂くことも可能です。

5. 補償の手続きについて

健康被害があったと思われる場合には、まずは担当医師に申し出や相談をおこなってください。

申し出された健康被害が補償の対象と考えられる場合は、担当医師や実施医療機関があなた又はご家族等とご相談の上、研究代表医師へ連絡をおこない、最初の必要な手続きは担当医師や実施医療機関にて対処いたします。

実際に医療費等をお支払いすることになった場合、銀行などの口座番号をお聞きしたり、支払明細書や健康保険証（写）などの必要書類を提出して頂くことがありますので、予めご了承ください。

6. 補償の支払い時期について

医療費等は、通常請求されてから概ね2～3ヶ月後にあなたの指定する銀行などの口座に振り込まれます。

この他、補償に関して、ご質問等がございましたら、担当医師や相談窓口に遠慮なくお申し出下さい。

以上

同意書

研究課題名 : 切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) と レンバチニブの併用療法第Ⅱ相臨床試験 (TACTICS-L)

【説明事項】

1. はじめに
2. あなたの病気と治療について
3. 本研究の目的および意義について
4. 本研究の方法について
5. 本研究の期間、参加人数について
6. 本研究に参加することによってあなたが受ける利益について
7. 本研究に参加することによってあなたが受ける不利益および副作用について
8. 他の治療法および他の治療法にて予測される利益と不利益について
9. 本研究の中止について
10. 本研究終了後の対応について
11. あなたに守っていただきたいことについて
12. 新たに重要な情報が得られた場合について
13. あなたの医療記録等が閲覧されることについて
14. 研究情報の公開方法、研究結果の公表について
15. データの二次利用について
16. 本研究にかかわる試料・情報等の保管および破棄について
17. 個人情報の保護について
18. 本研究における費用負担と補償について
19. 本研究にかかわる知的財産権について
20. 利益相反について
21. 認定臨床研究審査委員会の審査および当院の管理者における許可について
22. 本研究への参加は、あなたの自由意思であること
23. 本研究における連絡先および相談窓口について

【患者さんの署名欄】

私はこの特定臨床研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日 : 西暦 年 月 日

患者氏名 (自署) : _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この特定臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日 : 西暦 年 月 日

施設・所属名 : _____

医師名 (自署) : _____

【研究補助者の署名欄 (補足説明をおこなった場合)】

説明日 : 西暦 年 月 日

研究補助者名 (自署) : _____