

臨床試験への参加のお願い

試験名「切除不能唾液腺腺様嚢胞癌に対するレンバチニブの臨床第I相試験」

目次

臨床試験への参加へのお願い	1
試験名「切除不能唾液腺腺様嚢胞癌に対するレンバチニブの臨床第I相試験」	1
1. はじめに	3
2. 研究機関及び研究責任者	3
3. この研究の目的及び意義	4
あなたの病気（切除不能な唾液腺腺様嚢胞癌）	4
臨床試験とは	4
この臨床試験の目的	4
今回の臨床試験の治療薬（レンバチニブ）について	5
4. 研究の方法及び期間	5
ご協力いただく患者さんの条件	5
この試験治療の方法	6
研究期間	7
試験スケジュール	8
5. 研究対象者として選定された理由	10
6. あなたに守っていただきたいことについて	10
7. 予測される効果及び危険性（先行研究の有無及びその内容）	11
レンバチニブ投与の予想される効果	11
レンバチニブの副作用	11
8. 参加の自由と同意が撤回できることについて	14
9. 研究を辞退しても不利益を受けないこと	14
10. 他の治療法について	14
11. 研究実施計画書等の開示，資料の閲覧について	14
12. 個人情報（プライバシー）の保護について	15
13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	15
14. 利益相反（起こり得る利害の衝突）	15
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談	15
16. 研究の費用負担について	15
17. 研究実施後の医療提供	16
18. 偶発的所見の取り扱い	16
19. 健康被害への補償	16
20. 将来の研究の可能性	16
21. 関係者が研究の適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること	16
22. 研究成果の公表について	17
23. 知的財産権について	17
24. 質問・連絡先	17

1. はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は、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、立案・計画して行うものです。

担当医師から十分に説明を受け、よく理解した上で、自由意思に基づいて研究に協力するかどうかを判断してください。参加してもよいと思われた場合には、同意文書に署名してください。

なお、この研究については横浜市立大学附属病院研究倫理委員会【承認番号B151203011】の許可を得ています。

これからあなたに、レンバチニブという薬の臨床試験について説明しますので、その内容を理解し十分に考えた上で、この試験に参加するかどうかを決めてください。この説明文書をお持ち帰りになり、ご家族の方とご相談されてから決めていただいても構いません。この試験に参加するかどうかはあなたご自身の自由意思によるもので、強制ではありません。また、この試験への参加に同意いただいた後でも、理由にかかわらずいつでも参加を取りやめることができます。試験に参加しない場合や試験の途中で同意を取り消した場合でも、あなたの今後の診療や治療に不利益になることは一切ありません。もし質問や不明な点がある場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら遠慮なく担当医師にお尋ねください。

2. 研究機関及び研究責任者

横浜市立大学附属病院 耳鼻いんこう科 教授 折館 伸彦

3. この研究の目的及び意義

あなたの病気（切除不能な唾液腺腺様嚢胞癌）

唾液腺癌とは唾液（つば）を作る組織から発生した癌のことです。唾液腺には耳下腺、顎下腺、舌下腺の他、口腔や咽頭、鼻副鼻腔の粘膜に存在する小唾液腺があります。唾液腺癌には様々な種類があり、現在は約20種類に分類されていますが、あなたが罹患した腺様嚢胞癌（Adenoid cystic carcinoma）はその中のひとつです。腺様嚢胞癌は比較的増殖が穏やかなことが多いですが、神経に沿って浸潤するなどして再発したり、骨や肺、肝臓といった遠隔臓器に転移したりすることが多いといわれています。

唾液腺癌は、癌の広がりを示す病期分類でI期からIV期までの4段階に分けて示されています。大まかに分類すると、I期は唾液腺に限局した大きさが2 cm以下の病変であり、II期は唾液腺に限局した2 cmから4 cmの病変です。III期は、4 cmを超える大きさだったり、周りの1つのリンパ節へ病期が広がったもの、IV期はさらに癌の広がりが拡大したり、複数のリンパ節や遠隔臓器に転移したものです。

あなたの病気は唾液腺の腫瘍や頸部に転移したリンパ節が手術で切除できないほど進行した、または遠隔臓器に転移をきたした腺様嚢胞癌という病気で、病期分類ではIV期に該当します。

唾液腺腺様嚢胞癌の治療の主体は外科的手術です。手術で癌が取り切れないと判断される場合は、放射線治療や抗がん剤が試みられていますが、現在のところ効果を望める確立された治療法は存在していません。

臨床試験とは

臨床試験とは、病気の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、患者さんの生活の質の向上などを目的として、患者さんのご協力を得て行われる研究のことです。医学は常に発展していますが、未だ診断法や治療法が確立していない病気はたくさんあります。また、治療方法があったとしても、その効果に限界がある場合や、副作用が問題となることもあります。患者さんのご理解とご協力を頂いた上で、より良い医療のための研究を行うことは研究所の使命です。このようなみなさんにご協力いただく研究にはしっかりしたルールが必要です。当院で行われる臨床試験は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）、世界医師会「ヘルシンキ宣言」（2013年改訂）、および横浜市立大学における人を対象とする倫理規程に基づいて行われます。臨床試験には治療法の安全性を調べることを目的とする第I相試験、治療法の有効性を調べることを目的とする第II相試験、そして既存の治療法との比較を行う第III相試験があります。

この臨床試験の目的

切除不能な唾液腺腺様嚢胞癌の治療については、これまで放射線治療や種々の抗がん剤で治療効果の検討がなされましたが、治療として現在確立したものはありません。

そこで今回、新たな治療法の確立に向けて、治療効果が認められる可能性があるレンバチニブについて、まずはその治療安全性を評価することがこの試験の主な目的です。この臨床試験は第I相臨床試験です。この臨床試験ではあなたの罹患している唾液腺腺様嚢胞癌に対してレンバチニブを標準的な用量である24 mg連日投与（副作用によって減量する場合があります）を実施した場合の安全性の評価を行うことを主目的としています。

今回の臨床試験の治療薬（レンバチニブ）について

1) レンバチニブとは

細胞には、「細胞増殖に関わるシグナル伝達」が存在します。がん細胞は無秩序な増殖を繰り返すことから分かる通り、この機構が活発になっています。この機構に関わる重要な因子として、チロシンキナーゼが知られています。そこで、細胞増殖に関わるチロシンキナーゼを阻害すれば、細胞増殖の活性化を抑えることができます。正常細胞ではがん細胞ほどチロシンキナーゼが活発ではないため、がん細胞に対して選択的に毒性を与えることができます。

これらチロシンキナーゼには、多くの種類があります。その中の一つとして、血管の増殖に関わるものがあります。これを、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）といいます。細胞増殖を行うためには、大量の栄養や酸素が必要です。このときの栄養や酸素は血液から供給されます。ただ、がん細胞による無秩序な増殖を支えるためには、今ある血液量では足りません。そこで、自分のところへ栄養や酸素を引っ張ってくるため、がん細胞は新たに血管を作ろうとします。そのために血管伸長を促進する物質を放出します。ところが、VEGFRを阻害すれば、がん細胞は新たに血管を作れなくなります。がん細胞に栄養や酸素が行きわたらなくなるため、結果として兵糧攻めをすることができます。

また、チロシンキナーゼは他にも種類があります。例えば、細胞の増殖を促したり血管を新たに作ったりする信号を受け取るものとして「線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）」が知られています。組織の修復や細胞増殖に関わる「血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）」も存在します。これらの因子を阻害すれば、がん細胞による無秩序な増殖を抑制できます。このような考えにより、血管伸長や細胞増殖などに関わるチロシンキナーゼ（VEGFR, FGFR, PDGFRなど）を阻害することで、抗がん作用を示す薬がレンバチニブです。

2) レンバチニブの特徴

上記の機序により、様々ながんに対して治療効果が期待できる薬がレンバチニブです。これらがんの中でも、最初に適応が承認された（厚生労働省から治療薬として認められること）のは甲状腺癌です。今後、その他の癌についても適応が広がることが予測されており、この臨床試験で対象としている唾液腺腺様嚢胞癌に対しても現在のところ未承認の状況です。

4. 研究の方法及び期間

ご協力いただく患者さんの条件

<参加していただける患者さんの条件>

- (1) 切除不能な腺様嚢胞癌であると画像診断、生検などで確認されている方。
- (2) ほかの癌種に対するものも含めて、これまでチロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けたことがない方。
- (3) 登録時に20歳以上、75歳未満の方。
- (4) 全身状態や臓器の機能が一定以上保たれている方。
- (5) 本試験への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意思による文書同意をいただける方。

その他にもいくつか参加していただける条件があります。

<参加していただけない患者さんの条件>

- (1) 心臓などの臓器に重大な合併症のある方。
- (2) 治療が必要な感染症にかかっている方。
- (3) 過去にレンバチニブの投与を受けたことのある方。
- (4) 妊娠中もしくは授乳中の女性。

その他に参加をご遠慮いただくいくつかの条件があります。

参加については、診察や検査の結果をよくみた上で担当医が判断します。詳しくは担当

医が説明します。

この試験治療の方法

1) レンバチニブについて（用量など）

現在承認を受けている、甲状腺癌に対するレンバチニブの用量を基準として、1日1回24mgの内服を基本とします。副作用が出現した際は基準に基づいて減量、休薬もしくは中止を行います。

2) 治療期間

4週間（28日）を1サイクルとして治療を行い、病気の進行や副作用等で中止することがなければ5コースの治療を行います。病気の進行が認められた場合にはレンバチニブの投与を終了します。投与終了後も試験終了時まで追跡調査を行います。レンバチニブの効果が認められ、病気の勢いがコントロールできている場合、試験担当医師の判断で最大10コースまでレンバチニブを投与することがあります。

3) 治療前・中・後の観察・検査項目について

全身状態の確認（ECOS PS）、心機能（NYHA分類クラス）、バイタルサイン（安静時血圧、心拍数、呼吸数、体温）、全身の身体所見、12誘導心電図、心臓超音波検査、血液学的検査・血液生化学検査、尿試験紙による検査、妊娠検査を治療前、各コースの開始日にそれぞれ選択して施行します。

試験期間中（同意をいただいてから試験が終了するまで）に、なんらかの異常が認められた場合には、あなたの健康状態を正しく判断するため、追加の検査を受けていただき、追跡調査をさせていただくことがあります。

また、試験開始前と開始後約8週間おきに画像検査（CTなど）を実施します。必要に応じて試験担当医師の判断により、追加で画像検査を行う場合もあります。

4) 通院頻度

治療期間中は最初のコースの初日、8日目、15日目に来院して頂きます。その後はレンバチニブの投与中は2週間に1度、投与終了後は4～8週に1度来院して頂きます。

治療開始前にもスクリーニング検査のため来院して頂きます。

5) スクリーニング来院

スクリーニング来院では、以下のことを行います。

- 担当医師がこの試験について説明します。試験に関連する手順を実施する前に、「同意文書」への署名をお願いします。
- 探索的バイオマーカー研究（遺伝子研究を含む）用に任意の血液検体（10 mL）を採取します。この研究に参加して頂く場合には別途同意書を頂きます。
- 喫煙の有無と喫煙状態についてお尋ねします。
- 病歴と手術歴やこれまでに受けた放射線治療を含む癌治療や全ての薬物療法の詳細についてお尋ねします。
- 全体的な健康状態、これまでに感じた症状、日常活動についてお尋ねします。
- 健康状態についてチェックするため、身体検査（心音の聴取、腹部の触診、耳、鼻、口、喉の目視検査など）を行います。
- 血圧、脈拍、呼吸、体温、動脈血酸素飽和度（酸素と結合しているヘモグロビンの割合）、身長、体重を測定します。
- 人種、民族、年齢、性別などの一般的な情報についてお尋ねします。
- 疾患状態（以前の治療から再発までの期間など）について確認します。
- 心電図を記録します。これは心臓の電氣的活動を測定する無痛の検査です。
- 健康状態をチェックするため、尿検体（約120 mL）の提供をお願いします。
- 妊娠可能な女性患者の方には、尿または血液検体を用いた妊娠検査を行います。
- 血液細胞、血液凝固時間や肝臓と腎臓の機能をチェックする定期的検査のため、血液検体（約13mL）を採取します。同じ検体で甲状腺の機能もチェックします。

- 腫瘍のサイズを測定して記録するため、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンや磁気共鳴画像診断（MRI）スキャンなどの方法で腫瘍を測定します。腫瘍のサイズを測定することは、この試験に参加しなくても、腫瘍の状態を観察するために用いられる通常の手順です。この試験で腫瘍のサイズを評価する頻度は、標準的な臨床診療の手順に従います。

これらのスクリーニング評価の後、あなたがこの試験の対象として適格かどうか、担当医師が判断します。ただし、適格と判断された場合でも、この試験に参加できる患者さんの数には制限があるので、その制限数に達したことが理由で試験に参加できないこともあります。

研究期間

本研究の研究期間は平成28年1月1日から平成32年12月31日までを予定しています。

試験スケジュール

以下に治療のスケジュールを示します。

治療期間：	スクリーニング期 (投与開始 28 ~ 2 日 前)	ベースライン	投与コース(1コースは28日間)									投与終了	投与終了後	
投与コース/来院：	スクリーニング		1コース目 (28日間)			2~5コース目			(6コース目以降)				安全性フォローアップ	フォローアップ来院
投与日：			1	8	15	1	8	15	1	8	15			
来院のずれの許容範囲：	-28~-2	0	~+7	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3		中止後30日	中止後4~8週間ごと
試験管理手順														
試験参加同意の取得	○													
選択基準・除外基準の確認	○													
患者背景及び既往歴・合併症の確認	○													
前治療・併用療法の確認	○		○	○	○	○		○	○		○	○	○	
試験薬（レンバチニブ）の服用			休薬・中止基準に該当しない限り1日1回朝食後に服用する。											
試験薬（レンバチニブ）最終服用後のがんに対する他の治療の確認														○
生存状況の確認														
臨床評価に関する手順/評価														
疾患の詳細	○													
有害事象の確認	○	○	○	○	○	○		○	○		○	○	○	○
身体所見（全身）	○	○	○	○	○	○		○	○		○	○	○	○
身長	○													
バイタルサイン（安静時血圧，心拍数，呼吸数，体温）体重	○	○	○	○	○	○	(○) ※1	○	○	(○) ※1	○	○		○
ご自宅での血圧測定			試験薬（レンバチニブ）の服用開始2日目以降投与終了まで毎日（1日1回服用前（朝食前）および適宜）測定											

全身状態の確認	○	○				○			○				
心機能の分類	○												
臨床検査に関する手順/評価													
妊娠検査(女性のみ)	○	○				○			○				
12誘導心電図	○					○			○			○	
心臓超音波検査	○					試験薬の服用開始後16週ごと、又は臨床的に必要と判断された場合はより短い間隔で実施する。					○		
血液学検査(血液像を含む)	○	○			○	○			○			○	
血液生化学検査	○	○			○	○			○			○	
尿検査	○	○			○	○		○	○		○	○	
バイオマーカー検査用血液		○*		○*									
有効性評価													
腫瘍の画像評価	○					プロトコール治療中は8週(±1週)ごとに実施する。ただし腫瘍の縮小を認めた場合には、可能な限り4週後に確定の評価を行う。					○		○
腫瘍組織の採取													
保存又は新たに採取した腫瘍組織検体 (再発の診断のために採取が必要な場合にのみ新たに腫瘍組織検体を採取する)	○*												

*別途「切除不能唾液腺腺様嚢胞癌に対するレンバチニブの臨床第I相試験に伴う探索的バイオマーカー研究」にご同意頂いた場合にのみ実施します。

来院された際には、毎回副作用のチェックや当院で処方されたもの以外の薬物の使用がないかなどを伺い、全身の診察を行います。

※1 ご自宅での血圧測定ができない場合は、2コース目以降の8日目(±3日)にもご来院頂き、血圧を測定します。

5. 研究対象者として選定された理由

あなたに本試験への協力をお願いする理由は、あなたが手術で完全に摘出することができない（切除不能な）唾液腺腺様嚢胞癌を患っているからです。

6. あなたに守っていただきたいことについて

- あなたの病歴と現在の状態について、正確かつ完全な情報を提供してください。
- 決められた受診日には必ず受診し検査を受けてください。やむを得ず来院予定日に来院できない場合は、必ず事前に病院に連絡してください。
- 少しでも体調の変化があった場合には、遠慮なく病院へ連絡してください。
- 普段使用している内服薬、外用薬（植物性生薬、市販薬などを含む）がある場合は、試験に参加する前に必ず試験スタッフへ伝えてください。一部の薬剤や一部の治療は、試験中または試験薬投与終了後最長30日間、担当医師の許可なしには受けることができません。
- 試験中に他科や他院で治療を受けられる場合や新たに薬を使用される場合は、事前に連絡をしてください。
- 他科や他院で治療を受けている場合は、そちらの主治医にも試験に参加したことをお知らせすること、薬や症状について問い合わせることがありますのでご了承ください。
- この試験に参加している間は、他の臨床試験や治験に参加しないでください。
- 試験を終了した場合、または早期に中止した場合、その後の治療について担当医師と相談してください。
- 試験薬投与開始前30日間と試験薬投与中は、生ワクチン接種（生菌またはウイルスを使用したもの）を受けないでください。また、試験薬最終投与後30日間は、生ワクチン接種を受けないでください。
- この試験に参加している間と、試験薬の最終投与後3ヵ月間は、献血はしないでください。
- この試験には妊娠中又は授乳中の女性は参加できません。女性患者の方は、同意取得時点から試験薬の最終投与後90日間は以下のことに同意していただく必要があります。
 - 妊娠する可能性がない場合（卵管結紮術を受けている、子宮を摘出している、または1年以上無月経であるなど）を除いて、妊娠しないようにしてください。性的に活発で妊娠する可能性がある方は、以下の表に記載されている効果の高い3種類の避妊方法のうちの2種類を併用してください。性的行為を行わないという方法は認められますが、ときどき性的行為を控えるという方法や、リズム法、膣外射精法は適切な避妊法ではありません。
 - 授乳や卵子提供は行わないでください。
- 妊娠の可能性のある女性と性的に活発な関係にある男性患者の方は、この試験への参加に同意した時点から試験薬の最終投与後90日間は、以下のことに同意していただく必要があります。
 - 女性パートナーを妊娠させないようにしてください（精管切除術を受けるなど）。
 - 性的に活発な方は、あなたのパートナーも含めて以下の表に記載されている効果の高い3種類の避妊方法のうちの2種類を併用してください。性的行為を行わないという方法は認められますが、ときどき性的行為を控えるという方法や、リズム法、膣外射精法は適切な避妊法ではありません。
 - 子供の父親になることや精子提供は行わないでください。

バリア法	子宮内避妊器具による避妊法	ホルモン避妊法
殺精子剤入りコンドーム	銅付加子宮内避妊具	インプラント
殺精子剤入りキャップ	プロゲステロンT	ホルモン剤または注射
殺精子剤入りダイアフラム	レボルゲストレル放出子宮内避妊システム	混合型経口避妊薬（低用量ピル） ミニピル パッチ

- 試験治療後の診察
あなたの病気は、治療後も慎重に経過をみてゆく必要があります。また臨床試験ですので、治療効果や安全性を判断するためにも、長期にわたって定期的に私たちの病院やあなたを紹介して下さった医師の病院で診察を受けてください。
- 日常生活での留意事項
下痢、悪心、嘔吐等の症状がある場合を除き、通常の食事を摂取して構いません。

7. 予測される効果及び危険性（先行研究の有無及びその内容）

試験中は、担当医師が副作用を評価し、ご質問にお答えします。

この試験に参加いただいている間は、担当医師があなたを注意深く観察します。後述の副作用や、その他の新たな副作用が発現した場合、その副作用を改善させる可能性が最も高い薬で直ちに治療いたします。また、癌が進行した場合、あなたと担当医師が最善と判断した方法で治療いたします。

レンバチニブ投与の予想される効果

切除不能な唾液腺腺様嚢胞癌については、確立した治療法がないため、いわゆる標準治療が存在しません。今回の臨床試験では安全に治療が行えるかどうかを主目的としていますが、その治療効果についても当然期待されます。しかし、治療効果の予測については今後さらに別の臨床試験が必要になります。

レンバチニブの副作用

レンバチニブの副作用としては、以下のものが知られています。しかしながら、レンバチニブを唾液腺腺様嚢胞癌に対して使用した経験がないため、これまでに知られていない副作用が起こる可能性があります。レンバチニブによる治療を開始した以降に、体調に異常を感じたらすぐに担当医師にお申し出ください。必要な治療や処置を行います。

甲状腺癌患者さんを対象にした試験においてレンバチニブが投与された261例（日本人30例を含む）において、死亡2例（0.8%）を含む副作用が254例（97.3%）に認められました。主な副作用は、高血圧177例（67.8%）、下痢159例（60.9%）、食欲減退135例（51.7%）、体重減少123例（47.1%）、悪心107例（41.0%）、疲労104例（39.8%）、口内炎96例（36.8%）、蛋白尿85例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例（31.8%）等でした。

重大な副作用について、以下に症状や対策を述べます。

高血圧

定期的に血圧測定を行い、高血圧が認められた場合は、降圧薬の投与を行い、それでも改善しない場合にはレンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。特に投与開始早期に副作用がでやすいので、頻回に血圧測定を行います。

自宅の家庭用血圧測定器等によって必ず毎日（1日1回レンバチニブの服用前（朝食前）と適宜）血圧を測定し、記録をつけて下さい。また、血圧が上昇した際には主治医にご連絡下さいますようお願い申し上げます。もし、ご自宅での血圧測定ができない場合は、2コース目以降の8日目（±3日）にも来院して頂き、血圧を測定します。

出血

出血を起こすことがあるため、出血が認められた場合には、適切な処置を行うのと同時に、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。

動脈・静脈血栓塞栓症

脳卒中や心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすことがあるため、疑わしい症状が認められた場合には、頭部CT、脳MRI、胸部レントゲン、心エコー、下肢静脈エコー、全身造影CT等の画像診断や血液検査（D-dimerの測定等）、心電図等を行って適切な処置を行うのと同時に、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。

肝障害

肝障害があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に肝機能検査を行います。異常が認められた場合には、適切な処置を行うのと同時に、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。

腎障害

蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に尿蛋白を観察します。異常が認められた場合には、適切な処置を行うのと同時に、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。

消化管穿孔、瘻孔形成

胃や腸などの消化管に穴があくことがあります。吐き気や嘔吐、腹痛などの症状が激しい場合や、血便がみられる場合などには、消化管に穴があいていることが考えられるため、切な処置を行います。

可逆性後白質脳症症候群

非常にまれですが可逆性後白質脳症症候群（RPLS）という脳の障害が起こることがあります。症状としては、痙攣（けいれん）、頭痛、視覚障害等があらわれることがあります。また、RPLSでは、MRIやCTで脳を観察するとむくみがみられます。RPLSがあらわれた場合は、レンバチニブの投与を中止する等適切な処置を行います。

心障害

心電図異常があらわれることがあるので、投与期間中は、定期的に心エコーや十二誘導心電図検査等の心機能検査を行います。異常が認められた場合には、適切な処置を行うのと同時に、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、専門医へ相談します。

手足症候群

手足にできものがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行います。手足症候群は日本人で高頻度に発現し、手や足の刺激を受けやすい部分に生じやすいことが知られているため、物理的的刺激等が生じやすい部分を確認し、長時間又は反復して同じ部分に刺激がかからないようご注意ください。

〈手足症候群の予防方法〉

- 物理的刺激を避ける：締めつけの強い靴下や足に合わない靴等は避ける。雑巾しぼりのような、手に摩擦がかかることは控える。洗剤類が直接肌に触れないよう、炊事等、水仕事の際にはゴム手袋等を使用する
- 熱刺激を避ける：熱い風呂や熱いシャワーを控える
- 皮膚を保護する：手足には、保湿剤を使用する。靴下は木綿の厚手のもの、靴は中敷きが柔らかく足に合ったものを選ぶ
- 二次感染を予防する：手足を清潔に保つよう、心がける
- 直射日光を避ける：外出時には、日傘や帽子、手袋を使用する。肌が露出する場合は、日焼け止めを使用する

感染症

肺炎等の感染症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、レンバチニブを休薬、減量または中止します。また、必要に応じて、感染症に対する適切な治療を行います。

骨髄抑制

血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、貧血、好中球減少等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行います。異常が認められた場合には、レンバチニブを休薬、減量または中止します。

低カルシウム血症

血液中のカルシウムの濃度が低下する場合があります。本試験に参加期間中は、定期的に血液検査を行いますので、血液中のカルシウムの濃度の低下が認められた場合は、必要に応じてカルシウム剤等の投与、レンバチニブの減量、休薬又は中止を行います。

創傷治癒遅延

手術や処置などによって切開した部分（創）や傷が治りにくくなり、治癒が遅くなることを創傷治癒遅延といいます。これまでの試験では、治癒不良、創離開が報告されています。創傷治癒遅延があらわれた場合は、創傷が治癒するまでレンバチニブを中止し、爪床に対する適切な処置を行う等の対応を取ります。

その他の副作用として、以下のものがあります。

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満
消化器	下痢, 悪心, 口内炎	口腔内乾燥, 口腔咽頭痛, 腹痛, 嘔吐, 便秘	消化不良, 嚥下障害, 舌痛
全身症状	疲労	浮腫, 無力症	創傷
精神神経系		めまい, 味覚異常, 発声障害, 頭痛	睡眠障害
代謝	食欲減退		血中カリウムの低下, 血中コレステロールの上昇, 脱水
筋骨格系		筋肉痛, 関節痛	四肢痛, 筋痙縮, 背部痛
呼吸器		咳嗽	
皮膚		皮膚乾燥, 発疹, 脱毛症	過角化, 皮膚炎, 皮膚病変
その他	体重減少		甲状腺機能低下

8. 参加の自由と同意が撤回できることについて

この文書は今回の臨床試験を受けていただけるかどうか同意を確認させていただくものです。また、この試験をご辞退されても現在施行可能な他の治療を受けることができ、その他の検査などには全く影響いたしません。試験の参加に同意していただいた後でも、あなたがやめたいと思われた場合は、その理由にかかわらず、あなたはいつでも「同意の撤回」(別紙)の文書を用いて、参加を中止することができます。また同意を撤回することで不利益な対応を受けることはありません。ただし、同意の撤回をお申し出いただいた時点で、すでに研究結果が公表されていたときなど、データから除けない場合があります。

9. 研究を辞退しても不利益を受けないこと

この研究への参加をご辞退されても不利益になるようなことは一切なく、本来の治療方針に沿った治療を受けることができます。

10. 他の治療法について

切除不能局所進行唾液腺癌、あるいは再発転移唾液腺癌に対しては、放射線治療の他に化学療法が試みられていますが、標準治療となるような全身化学療法は存在しません。

現状ではシスプラチン、ドキシソルビシン及びシクロフォスファミドを併用したCAP療法が行われることが多いですが、これは様々な病理組織型を含む22例の進行唾液腺癌を対象とした臨床第II相試験によるもので、奏効割合(腫瘍が30%以上縮む割合)は27%に過ぎません。

このため、再発転移唾液腺癌では無症状であれば無治療経過観察を推奨する考えもあります。

11. 研究実施計画書等の開示、資料の閲覧について

あなたのご希望があれば、本研究のさらに詳しい研究計画の内容や遺伝子を調べる方法等について、その内容をご説明いたします。また、今後あなたのご希望に応じて、本研究の進み具合やその成果、学術的な意義を、分かりやすい形で、あなたご自身に説明させていただきます。また、すべての研究対象者等は、さらに詳しい研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができます。その場合、他の研究対象者等の個人情報等は保護し、また研究の独創性の確保に支障がない範囲で行います。

入手又は閲覧の方法は、研究責任医師または研究分担医師に口頭で請求することで、紙媒体でのコピーを入手することができます。

12. 個人情報（プライバシー）の保護について

この研究で得られた結果は、学会発表や学術雑誌で発表されることもあります。そして最終的には、この病気の新たな治療法の開発や病気の原因を明らかにするために用います。しかし、あなたの氏名や身元などのプライバシーは匿名化して管理するため、一切公表されることはありません。

13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

試料・情報は、研究期間満了まで厳重に保管します。あなたの個人情報については、パスワードのかかる医局内パソコンへ保存し、ファイルデータにもパスワードをかけることにより行われます。あなたの個人情報を含むデータは研究終了後10か年が経過するまで厳重に保管し、その後電子データについてはデータ消去ソフトウェア及び物理的な方法で破壊、破棄されます。

病理標本については、通常の病理標本と同様に病院内で保管します。

14. 利益相反（起こり得る利害の衝突）

臨床研究の資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。本研究に関する必要な経費は、横浜市立大学先進医療推進費でまかなわれており、研究者等は研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談

この研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師にご相談下さい。ただし、他の研究者等の個人情報や、研究者の知的財産権の保護等の観点から、回答ができないことがあります。その場合は、担当医師から説明をいたします。

16. 研究の費用負担について

レンバチニブの薬剤費や各種検査にかかる費用は、研究者が負担しますのであなたに請求されることはありません。したがって、その分に関しては医療費の負担が一部少なくなります。ただし、副作用に対する投薬を含む支持療法や他の疾患に対する診療、この研究への参加同意前およびこの研究終了後に発生する医療費（検査費用を含む）については、通常の診療と同様の負担となります。また、この研究にご参加頂くことによる報酬などの支給はありません。また、腫瘍検体や血液検体をご提供頂くことであなたに対価をお支払いすることはありません。

17. 研究実施後の医療提供

研究終了後は、あなたの健康状態に応じて最も適切と思われる治療を提案、提供致します。

18. 偶発的所見の取り扱い

偶然にこの研究とは関係のない、重大な病気（遺伝的な情報による病気や画像診断等で判明する病気など）との関連が見つかった場合には、診療担当の医師からお知らせいたします。

19. 健康被害への補償

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。もし本研究の期間中あるいは終了後に あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。治療は通常の保険診療として行われますので、あなたには医療費の自己負担分をご負担頂くこととなります。万が一、本研究への参加に起因して重い健康被害（後遺障害1級～2級、死亡）が発生した場合には、研究者が加入する保険から補償の給付を受けることができます。ただし、その健康被害が本研究と関係のない他の原因で起こった場合や、あなたが健康被害について偽りの報告した場合などでは、補償されないかまたは補償が制限される場合があります。

また、本研究で行う補償は「補償金」であり、補償金以外の金銭的な補償（医療費、医療手当、休業補償金など）はありません。補償の内容は、医薬品副作用被害救済制度に準ずるものとなっています。

20. 将来の研究の可能性

本研究では、あなたに将来別の研究に参加して頂くことは想定しておりません。

21. 関係者が研究の適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること

研究の適正な実施のために、モニタリング・監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧することがあります。

22. 研究成果の公表について

研究責任者は、介入を行う研究について、国立大学附属病院長会議他が設置している公開データベースに、研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新します。また研究を終了したときは、遅滞なく、研究の結果を登録します。ただし、人権や権利利益の保護のため非公開となる場合もあります。

研究成果については、今後の治療に役立てるため、学術集会や論文などで発表・公表させていただくことがございます。しかし、氏名等の個人情報、一切公表されることはなく堅く守られることを保証します。

23. 知的財産権について

この研究の成果により、特許権等の知的財産権が生じる場合がありますが、その権利は全て、研究機関側に帰属し、あなたには生じないことをご了承ください。

24. 質問・連絡先

あなたがこの研究に関して知りたいこと、心配なことや相談がありましたら、すぐに私達にご質問、ご連絡ください。また、苦情も下記の連絡先で受け付けております。

横浜市立大学附属病院 耳鼻いんこう科
研究責任者 折館 伸彦 または
個人情報管理者 高橋 優宏
電話番号：045-787-2922

なお、上記連絡先と連絡が取れないときは

横浜市立大学附属病院 総務課倫理担当 電話045-352-7718
まで、お問い合わせ下さい。

以上のことを十分ご理解いただき、あなたの自由意思により、この研究に協力して下さるときには、「研究協力の同意書」へのご署名をお願いいたします。この説明文書をよく読んでご検討ください。

施設名：横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

説明者氏名(署名)： _____ 科 印

(説明日：平成 年 月 日)