

オキサリプラチン・ベバシズマブによる病勢コントロールが得られた
進行再発結腸・直腸癌に対する TAS-102+Bev による計画的維持投与
(Switch Maintenance Therapy) の有効性と安全性に関する検討

多施設共同第Ⅱ相試験

Switch Maintenance Study

臨床試験についてのご説明

説明文書／同意書

わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく質問してください。
これからご紹介する治療法の内容を十分にご理解されたうえで、参加に同意戴ける場
合は、【同意書】にご自身でご署名をお願い致します。

目次

はじめに.....	4
1. 臨床試験とは.....	4
2. この試験の目的.....	4
3. この試験で使うお薬（抗がん剤）について.....	5
4. 試験の方法.....	6
5. 予想される効果について.....	8
6. 予想される副作用について.....	8
7. 他の治療法について.....	10
8. この研究の倫理審査について.....	10
9. この試験に関連して、健康被害が生じた場合について.....	10
10. 試験への参加について.....	10
11. 新しい重要な情報が得られた場合について.....	10
12. 試験への参加が中止となる場合について.....	10
13. プライバシーの保護について.....	11
14. 試験成果の公表について.....	11
15. 試験参加中の医療費について.....	11
16. 試験期間中にあなたに守っていただきたい事項.....	11
17. 質問の自由.....	12
18. 臨床試験にかかわる資金源、おこりえる利害の衝突および研究者等の関連組織とのかかわり.....	12
19. 相談窓口の連絡先.....	12

はじめに

担当医師から病名、病状について説明をお聞きになったと思います。ここでは、治療法の一つとして「TAS-102（ロンサーフ）＋ベバシズマブ（アバスタチン）併用療法」の臨床試験を紹介させていただきます。試験の内容につきましては担当医師が詳しく説明しますが、この説明文書もよくお読みになり、十分に理解・納得されたうえで、参加されるかどうかをご自身の意思でお決めください。わからないことや不安なことはいつでもかまいませんので、何でも質問してください。

1. 臨床試験とは

当院の医師たちは、患者さんへ最新の医療を提供すると共に、病気に対して正確な診断を行い、それぞれの患者さんに最適な治療を行えるよう、常に検討しています。

ある治療法が他のものに比べてより勝っているかどうかは、最終的には、患者さんにご協力をいただいて治療をしたうえで、科学的に判断しないと結論が出ません。

このように患者さんに対する通常の治療の中で、新しい治療法を行い、その効果を調べることを**臨床試験**と言います。

現在、大腸がんにも有効なお薬・治療法はさまざまなものがありますが、いずれのお薬も、このような臨床試験によって効果が確認されたもので、これはひとえにいままで臨床試験に参加して下さった患者さんのご協力の賜物です。臨床試験では、新薬を含む治療法や、お薬同士の新しい組み合わせが、今までの治療法より日本人においても、安全性や治療の続けやすさ、効果の面で本当に優れるかどうかを科学的に評価します。臨床試験は、患者さんを対象に実施するものですので、患者さんの人権と安全性の確保について最大限の配慮がなされます。

また、各病院の中で設けられている倫理審査委員会*（当院での呼称は倫理委員会）において、その内容の科学的・倫理的な妥当性について病院内で厳しく審査され、そこで認められた臨床試験だけが実施されます。この試験も同様に当院・他の参加施設、および大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で倫理的観点および科学的観点からその妥当性についての審査を受け、当院の病院長の許可を受けた上で実施しています。

*倫理審査委員会・・・この臨床試験が倫理的に問題ないかどうかを院外の有識者も参加して検討する組織です

2. この試験の目的

私たちは、大腸がんに対する治療法の中で、それぞれの患者さんに対しての有効性と安全性を検討し、最も良いと考えられる治療を行っています。抗がん剤治療においても、薬剤の効果を最大限に発揮させ、副作用を最小限に抑える方法を検討しながら日々の治療をしています。

抗がん剤治療は、一般的にフッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、抗 VEGF 抗体、抗 EGFR 抗体などの各薬剤を用いております。フッ化ピリミジン系薬剤とオキサリプラチンを含む多剤併用療法はその標準 1 次治療として、有効性を

示してまいりました。

一方で、安全性の面で問題点があります。患者さんの“QOL^{*1}”を下げることにより、有効な治療にも関わらず、中止を余儀なくさせることがしばしばあります。とくに、末梢神経障害は抗がん剤の用量依存性毒性であります。これらの治療を延々と続けると、自覚する重症の副作用が20-25%に起こります。これらを解決するため、抗がん剤を計画的に中止して再開することで毒性による治療中止をまでの期間を延長させる“Stop and Go”と呼ばれるメンテナンス治療の安全性と有効性が示されました。本邦からの報告ですと、その副作用が3%にとどまりました。有用ながん化学療法を極力副作用が少なくかつQOLを保ったまま、有効性を確認する試験の意義は高いと考えております。

TAS-102 は大腸がんにおける全身化学療法として日本のガイドラインにも記載されている治療法です。ベストサポータティブケア^{*2}と比較し生存期間を延長する効果が大規模臨床試験で確認され、承認された薬剤です。多くは3次治療（1番手の抗がん剤、2番手の抗がん剤が病勢増悪などで使えなくなった後の3番手の治療のこと）以降で用いられます。一方、ベバシズマブはこれまでに様々な癌種で多剤併用療法の一員として有効性を示し、大腸癌の治療に幅広く適応されております。また、この治療の自覚する重症の副作用は6%でありました。

がん治療においてはQOLを保ちながらできるだけ元気で長生きすることが大切な目標です。今回、世界に先駆けて3番手以降に使用されていた治療を1番手の治療の一部として使用する治療法を開発しました。これらの治療法を組み合わせた新しい治療の有効性と安全性を調べることを本試験の目的とします。

*1 QOL (quality of life) ; 生活の質

*2 ベストサポータティブケア

がんによる症状を軽減するものとして、がん患者さんに対して行う療法です。例としては、(1) 食欲の改善を助ける食欲増進剤、(2) 体重増加と体内のたんぱく質の維持を助ける栄養補助剤、(3) がん関連の痛みに対処する鎮痛剤、(4) 脱水症(体内からの過剰な水分喪失)に対する静脈点滴(腕の静脈を通じた点滴)、(5) 脱力感、息切れ、エネルギー低下につながる可能性のある貧血(赤血球の減少)に対する血液製剤、などの投与があげられます。

3. この試験で使うお薬（抗がん剤）について

この試験では、日本を含む多くの国ですでに発売され、大腸がんの治療に使用されているロンサーフ（一般名：TAS-102）、アバスチン（一般名：ベバシズマブ）を使用します。

ロンサーフ

ロンサーフは、大腸がんの進行を抑える経口の「抗悪性腫瘍剤」です。

抗悪性腫瘍剤のなかでは、癌のDNAに取り込まれてDNAの機能障害を引き起こす世界初、日本発の新しいお薬です。2015年に保険適応され、おもに大腸

癌で使用されています。

アバスチン

アバスチンは、大腸がんの進行を抑える点滴の「分子標的治療薬」です。分子標的治療薬とは、がん細胞の増殖にかかわる特定の分子に作用するお薬で、近年、がん治療において広く使用されています。アバスチンは、血液中のがん細胞の増殖に必要な素材をブロックし、病気の進行に関わる受容体のはたらきを抑えることにより、がんの進行を抑えます。

今回、「抗悪性腫瘍剤」であるロンサーフと「分子標的治療薬」アバスチンを組み合わせた併用療法を行います。

4. 試験の方法

参加意思を確認し、同意文書にご署名戴いたのち、この試験に参加していただくにあたって、今のお体の状態がこの試験に適しているかどうかの検査を行います。

同意前の検査で代用できる場合は、その検査結果を使わせていただくこともあります。検査結果によっては、この試験に参加できないこともあります。

4-1. 試験参加の条件

この試験に参加いただける患者さんの条件は以下のとおりです。

1. 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている
2. 年齢が満 20 歳以上
3. 組織学的に大腸癌であることが確認されている
4. がんが深くまで深達している、または転移により切除不可能と判断されている
5. 標準的化学療法*施行されていない、もしくは術後補助化学療法として、抗がん剤の最終投与6ヶ月以上経過してからがんが進行（悪化）した方。

*標準的化学療法とはフッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、抗 EGFR 抗体薬を含みます。

6. 主要臓器（心臓、肝、腎、肺、骨髄など）の働きが保たれており、本臨床試験に参加して頂くのに問題がない方

次にあてはまる場合には、参加いただけません。

1. ロンサーフ・アバスチン治療を以前受けたことがある方
2. 登録 28 日以内に開胸または開腹術を受けている方
3. 妊娠中又は授乳中の方
4. 重いうっ血性心不全や不安定狭心症、半年以内の心筋梗塞発作がある方
5. 狭心症が未治療、投薬開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞の発作を起こした方
6. 降圧剤服用にもかかわらずコントロール困難な高血圧がある方
7. 胸やお腹にがんが原因と考えられる水分（胸水または腹水）があり、その治療

が必要な方

8. 半年以内に脳血管疾患や肺血栓塞栓症があった方
9. エイズウイルスの感染、抗ウイルス薬投与を必要とする活動性もしくは慢性のB型*あるいはC型肝炎やその他の重い感染症にかかっている方。*バラクルード内服中の患者さんは、登録できます。
10. 症状のある脳転移を持つ方
11. 投薬開始前 4 週間以内に何らかの出血があった方
12. 間質性肺炎と診断されたことがある方
13. たんぱく尿が出ている方
14. お薬が飲めない方
15. 治っていない傷や潰瘍、骨折がある方
16. 過去の治療や処置に起因する未回復の有害事象を有する方
17. その他、担当医師によりこの試験で行う治療法が適当でないと判断される方

4-2. 実際の治療（お薬の服用方法）

ロンサーフ錠（15mg 錠と 20mg 錠があります。身長と体重で計算した体表面積で 1 回あたり 35mg/M² を 1 日 2 回内服していただきます。5 日間内服し、2 日間休薬します。2 週間継続し、その後 2 週間休薬します。

アバスチン注（5 mg/kg）それまでに使用した点滴治療を継続します。体重あたりの量を 1 回あたり 30 分*かけて投与します。投与開始 1 日目と 15 日目に投与します。

※試験治療のアバスチン投与は、3 回目以降ですので特別な理由がない限り、30 分で投与します。

4-3. 検査の内容とスケジュール

試験期間中の検査スケジュールは以下のとおりです。副作用の出現や検査結果によっては担当医師の判断で検査スケジュールを変更または追加することがあります。あらかじめご了解ください。

項目	治療前	治療期間		追跡期間
		1~2 週毎*1	8 週毎	3 ヶ月毎
同意取得	○			
身長	○			
体重	○	○		
血圧	○	○		○
臨床所見	○	○		○
血算・血液生化学	○	○		○

凝固線溶系	○	○		○
尿検査	○	○		○
腫瘍マーカー (CEA、CA19-9)	○		○	○
画像検査 (胸腹部 CT)	○		○	○
妊娠検査 (妊娠の可能性が ある場合)	○			
肝炎ウイルス検査	○			
生存調査				最終登録 から 1 年後

4-4. 試験参加予定期間

本試験は市立東大阪医療センターおよび大阪大学倫理審査委員会の承認から 2 年間（2019 年 12 月末まで）を予定しています。

試験参加同意書にご署名になり、治療を開始するにあたって行う検査の結果、化学療法を受けられる状態であることが確認された時から、臨床試験がはじまります。

本治療が終了した後も、予定された期間はあなたの体調を調べるための検査を行い、経過を観察させていただきます。また、試験期間終了後も、あなたの病状を確認させて頂くことがありますのでご了承ください

4-5. 試験に参加いただく患者さんの人数

この試験には、合計 55 名（当院 2 名）の大腸がん患者さんに参加していただく予定です。

5. 予想される効果について

今回の試験の目的は、フッ化ピリミジン系薬剤とオキサリプラチンという抗悪性腫瘍薬剤を使った大腸がんに対して、TAS-102・ベバシズマブ併用療法の有効性と安全性を検討することです。抗悪性腫瘍薬の投与方法をすべて変更（Switch）して開始することで、副作用の出現頻度やその程度が軽減され、長期に抗悪性腫瘍薬を使用することが可能になり、結果的に現状の投与方法よりも長期に大腸がんの進行を抑えることができる可能性があります。しかし、このお薬の効きやすさや代謝能力は個人差が大きいため、薬剤を Switch して開始することが良好な効果をもたらすかどうかに関しては現時点では正確にはわかりません。

なお本試験では、前治療として行われる 4 ヶ月間のフッ化ピリミジン系薬剤とオキサリプラチンによる抗がん剤の継続投与が適切に行われているか監視を行い、病状が

安定した状態を維持することで、「不十分な用量で治療し続ける可能性」を排除するようにしています。

6. 予想される副作用について

この治療は、主に骨髄機能低下が現れます。自覚症状が少ないことが特徴です。

(1) 好中球減少症（96%）

白血球の1種である好中球は、体内で病原菌と戦います。服用を始めて1週間で現れ始めることが多く、服用後2週間に発現が多いとされています。肺炎などの感染症にかかりやすくなるので、治療計画が大幅に遅れてしまうことがあります。十分な管理が必要な副作用です。

(2) 白血球減少症（92%）

好中球やリンパ球などに代表される体内の免疫を司る白血球は、体内で病原菌と戦います。服用を始めて1ヵ月以内に現れることが多いとされています。

(3) 血小板減少（64%）

血小板減少のため出血症状が認められることがあります。

(4) 高血圧（28%）

アバスチン投与中に現れることが多いとされています。血圧の異常に早く気がつくためには、日頃から自宅で血圧を測ることが重要です。高血圧緊急症の出現割合は0.2%とほとんどありません。

(5) 下痢（44%）

特に発現が多い時期はなく、服用期間を通して現れます。症状が現れたら脱水症状を防ぐため、水をたくさん飲みましょう。お腹をあたため、下痢をした後はおしりを清潔に保ち、感染を予防します。

(6) たんぱく尿（40%）

尿中にたんぱく質が漏出することをたんぱく尿と言います。ネフローゼ症候群を併発した場合（0.1%未満）には、腎臓の機能が戻らなくなることが稀にあります。そのため、高度のたんぱく尿を観察した場合は、改善するまでアバスチンを休薬します。

(7) 食欲不振・疲労（56%）

食欲がなくなる、吐き気がするなどのほかに、体がだるくなったり、体重減少などとして認められることがあります。

重大な副作用

(1) 発熱性好中球減少症（16%）

好中球減少に加えて免疫力の低下により、雑菌が体内に侵入している状況です。入院を視野に入れた緊急治療を必要とします。

(2) 消化管穿孔（頻度不明）

消化管に穴があくことを穿孔と言います。激しい腹痛や嘔気嘔吐をとともうことが多いです。

(3) 出血（頻度不明）

鼻出血（20%）、腸管からの出血や、脳出血、肺出血などが報告されています。

(4) 可逆性後白質脳症（頻度不明）

痙攣や意識障害、頭痛、視力障害などの症状を伴う脳の障害が出現する場合があります。

(5) 血栓塞栓症（頻度不明）

狭心症や心筋梗塞（胸痛）、脳梗塞（手足の麻痺、構音障害）などの重要臓器の血管が閉塞することによる症状が出現する場合があります。

7. 他の治療法について

現在のあなたの病状には、TAS-102+ベバシズマブ以外の化学療法を行える場合があります。この臨床試験に参加されない場合の治療法については、担当医師にご相談下さい。

8. この研究の倫理審査について

この研究は、市立東大阪医療センター倫理審査委員会および大阪大学医学部附属病院介入研究倫理審査委員会で、この研究を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、研究内容の科学性、倫理性について審査され承認を受けております。

9. この試験に関連して、健康被害が生じた場合について

この試験で、治療に使われるお薬（ロンサーフ・アバスタチン）はいずれも日本の健康保険制度において、大腸がんの患者さんに対する使用が認められていますので、日常診療の範囲内で行なわれます。

この試験は細心の注意をもって行われます。もし、この試験期間中に健康被害が生じた場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

10. 試験への参加について

この試験に参加するかどうかは、あくまであなたの自由意思です。参加しないことによって、何も不利益を受けることはありません。もちろん、今後の治療や看護に不都合が起こることもありません。また、一度この試験の参加に同意した後でも、いつでも参加を取りやめることができます。そのような場合でも、その後の治療であなたが不利益を受けることは決してありません。

11. 新しい重要な情報が得られた場合について

本試験治療に関して、今まで知られていなかった重い副作用、または既に知られている重い副作用が今までよりも多く報告されるなど、あなたが試験への参加を継続するかどうかの判断に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、情報を担当

医師からお伝えします。その内容により、この試験への参加を取りやめることもあなたの自由意思ですので、試験への参加の継続あるいは取りやめをご判断ください。

12. 試験への参加が中止となる場合について

副作用などによりこれ以上治療を続けられないと担当医師が判断した場合は、あなたに中止の意思がなくても治療を中止することがあり、主に安全面からの理由です。

また、このお薬を投与したにもかかわらず、がんが大きくなっている場合は、あなたの病気にはもっと合う治療法が他にあると判断し、この臨床試験で決められている治療は中止します。中止した時には安全性の確認のため検査を行います。

なお、途中で試験を中止した場合でも、中止するまでの記録は貴重な資料として、使用させていただくことをご了承ください。

13. プライバシーの保護について

この試験をすすめて行くにあたっては、ご参加頂く患者さんの人権が最も尊重されます。必要に応じて、研究事務局や、主治医以外の医師がカルテや検査結果などの治療関連記録を確認することがありますが、あなたのお名前、住所、電話番号、カルテ番号など、個人を特定するような情報が外部に出ることは決してありません。

あなたのプライバシー保護には十分配慮し、厳守いたします。

診療情報より得た情報は研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日までデータセンターにより厳重に保管されます。あなたの名前や住所の情報は当院の外には出しませんので、ご安心ください。試験が正しくおこなわれているかを確認するために、倫理委員会（試験の実施に関して審査する委員会）の人や国（厚生労働省）の人あるいは試験のモニタリングに従事する者が、病院にあるあなたの記録（カルテなど）を見る場合があります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。あなたが同意書に署名されますと、試験機器の効き目や有害事象について調べるため、カルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。試験参加を途中でやめた場合でも、それまでに得られた情報は使用させていただくこととなります。

14. 試験成果の公表について

試験結果として得られた内容と、その公表についての権利は今回の試験に参加する研究グループや研究者等のものとなり、患者さんのものとはなりません。この試験で得られた試験成果につきましては国内や海外の学会や、論文として医学雑誌などで発表されることもあります。その際にも人権には十分配慮させていただきますので、個人を特定するような情報が外部に出ることは決してありません。

15. 試験参加中の医療費について

この試験は日常の保険診療の範囲内で行なわれます。

診療費用（くすり代、検査費、入院費等）は通常通り健康保険が適用され、あなたの負担となりますのでご了承ください。

16. 試験期間中にあなたに守っていただきたい事項

- ①試験期間中は、担当医師の指示にしたがって定期的に来院してください。
- ②他の病院や他の診療科にかかる場合はお知らせください。
- ③試験中に他のお薬を使用される場合、前もってご相談ください。
- ④いつもと体調が違ふと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。
- ⑤試験期間中は必ず避妊をしてください。

17. 質問の自由

何かわからないことがありましたら、何でも担当医師に尋ねてください。

担当医師への連絡方法は、病院に電話して頂くか、診察日に看護師に連絡を依頼して下さい。担当医師の説明で、どうしても納得がいかない場合や不明な点についての詳しい説明を望まれる場合は、相談窓口にご連絡いただければ対応させていただきます。

試験に関する資料の開示 この試験の目的や方法などの概要は、国立大学附属病院長会議（UMIN）の公開データベースに、この試験の実施に先立って登録され、公開されます。この試験について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、試験計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。

18. 臨床試験にかかわる資金源、おこりえる利害の衝突および研究者等の関連組織とのかかわり

臨床試験が、研究者や企業の利益のためになされるのではないかと、試験についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」—患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）している状態—と呼びます。

この試験は、資金提供を受けて実施するものではありません。金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

また、試験薬の企業との雇用関係ならびに親族や師弟関係等の個人的な関係なども一切ありませんので、この試験では「利益相反」することはありません

19. 相談窓口の連絡先

連絡先: 地方独立行政法人 りんくう総合医療センター

TEL: 072-469-3111

担当医師名: 外科

責任医師名: 外科 金 浩敏

様式

同意書

りんくう総合医療センター病院長 殿

研究課題名 : オキサリプラチン・ベバシツマブによる病勢コントロールが得られた進行再発結腸・直腸癌に対する TAS-102+Bev による計画的維持投与(Switch Maintenance Therapy)の有効性と安全性に関する検討; 多施設共同第Ⅱ相試験

私は、上記研究課題名における研究に参加するにあたり、担当医から説明文書および口頭にて十分な説明を受け、内容を理解したうえで、私の自由意思により、この研究に参加することに同意します。

同意日 : 西暦 年 月 日

本人署名 : _____

立会人[※]署名(続柄) : _____ ()

※立会人: 研究対象者または代諾者が説明文書を読むことができないが、口頭または他の伝達方法ではその内容を理解することができる場合、また利き手麻痺などにより署名が困難な場合には、公正な立会人が必要となります。

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

説明日 : 西暦 年 月 日

担当医署名 : _____

同席者署名 : _____

様式

同意撤回書

りんくう総合医療センター病院長 殿

研究課題名 : オキサリプラチン・ベバシツマブによる病勢コントロールが得られた進行再発結腸・直腸癌に対する TAS-102+Bev による計画的維持投与(Switch Maintenance Therapy)の有効性と安全性に関する検討; 多施設共同第Ⅱ相試験

私は、上記研究課題名における研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本研究の参加について

- 同意撤回します
同意撤回しません

同意日 : 西暦 年 月 日

本人署名 : _____

代諾者署名 (続柄) : _____ ()

立会人署名 (続柄) : _____ ()

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

説明日 : 西暦 年 月 日

担当医署名 : _____

同席者署名 : _____