

説明同意文書

悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する 減量アピキサバン療法の第Ⅱ相臨床試験

研究代表医師： 南 博信

所属： 神戸大学医学部附属病院
腫瘍・血液内科

職名： 教授

作成年月日：2024年9月1日

版数：1.6版

1. はじめに

この説明文書は、あくせいしゅようかんれんじょうみゃくけっせんそくせんしゅよう悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の患者さんに対して実施している臨床研究について記載されています。臨床研究とは、患者さんに参加・協力していただき治療法や診断方法に関して有効性や安全性を調べる研究のことをいいます。臨床研究は、通常の診療では実施しない手順や検査項目なども含まれており、研究的な側面があります。現在標準的に実施されている治療法も、過去のいくつもの臨床研究の結果から導かれたものであり、より良い治療や医療にとって臨床研究は不可欠なものです。

これから担当医師があなたに今回の臨床研究について説明し、この説明文書をお渡しします。その内容をよく理解していただき、納得していただいたうえで、この臨床研究へ参加するかどうか自由にお決めください。研究についてわからないことがあれば、いつでも担当医師にご質問、ご相談ください。

2. 臨床研究の実施について

この臨床研究は、参加される方々の人権や安全を守るために国が定めた『臨床研究法』を遵守して実施します。この臨床研究は、認定臨床研究審査委員会（医学の専門家、法律の専門家や一般の人などで構成される委員会）において、臨床研究に参加される方の権利が守られ、倫理的および科学的に審査され承認されています。その後各実施医療機関の管理者の承認を得たうえで実施されます。

研究開始後も、認定臨床研究審査委員会において人権に配慮されているか、安全に実施できているか、臨床研究法を遵守して研究が実施されているか、などを継続的に審査します。

以下に、認定臨床研究審査委員会の情報を記載します。また、ホームページ上で情報公開しておりますのでご参照ください。

- 名称：神戸大学臨床研究審査委員会
(Kobe University Clinical Research Ethical Committee)
- 認定番号：CRB5180009
- 住所：兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2
- ホームページアドレス：
<http://www.hosp.kobe-u.ac.jp/ctrc/cerb/about/cerb/>

認定臨床研究審査委員会についての苦情及び問い合わせ窓口は、『23. 臨床研究の問い合わせ窓口』をご覧ください。

また、この臨床研究を実施するに当たり、実施計画を厚生労働大臣に提出しています。研究計画の概要と進捗状況については厚生労働省が整備する臨床研究等提出・公開システム jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に登録し公開しています。この臨床研究の結果についても研究終了後に jRCT 上に公表する予定です。

- jRCT のホームページアドレス：<https://jrct.niph.go.jp/>

3. 臨床研究への参加について

● 自由意思による臨床研究への参加、不参加

この臨床研究では、研究への参加をお願いする患者さんご本人からの同意が必要です。担当医師がこの説明文書を用いて研究について説明を行います。これから説明する臨床研究について十分に理解した上で、参加しても良いと思われた場合には、この説明文書の最後にある同意書にご署名と日付のご記入をお願いします。この臨床研究に参加するかどうかはあなたの自由ですので、信頼できる人と相談するなどしていただき、最終的には、ご自身の意思で決めてください。また不安なことや不明なことがありましたら、担当医師にいつでもご相談ください。この臨床研究に参加されない場合も、従来の治療を受けることができ、その後の治療において何ら不利益や不都合が生じることはありません。

● 臨床研究参加中の同意撤回

この臨床研究に参加した後に参加を取りやめたいと思われた場合は、どのような理由であっても、いつでも参加を取りやめることができます。参加の同意を取りやめたい場合には、担当医師にお伝えください。臨床研究への参加を途中で取りやめた場合でも、ほかの適切な治療を受けることができ、その後の治療において何ら不都合や不利益が生じることはありません。ただし、同意撤回より前に採取した血液などの検体、データや情報は臨床研究の評価のために使用させていただきます。使用を望まない場合には、これらの検体やデータ等の使用を拒否することができますので、申し出てください。

ただし同意を取り消された時点で、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、結果を破棄できない場合もありますので、ご了承ください。

4. この臨床研究の対象となる患者さんの病状と治療について

静脈血栓塞栓症は、飛行機内などで長時間同じ姿勢をとり続けて発症することがよく知られており、エコノミークラス症候群と呼ばれることもあります。下肢や上腕その他の静脈（大腿静脈など）に血栓（凝固した血のかたまり）が生じ、静脈での狭窄・閉塞・炎症が生ずる疾患です。この血栓の全部または一部がちぎれ、血流に乗って下大静脈→心臓を通りぬけ、肺へ流れつき、肺動脈が詰まると、肺塞栓症となります。肺動脈が詰まるとその先の肺胞には血液が流れず、ガス交換ができなくなります。その結果、軽度であれば胸やけや発熱程度で治まりますが、最悪の場合は呼吸困難により死亡します。したがって、足が腫れる、痛む、あるいは息苦しいといった症状が伴う場合でも伴わない場合でも、静脈血栓塞栓症と診断された時点で、血液をサラサラにする薬（抗凝固薬）などによる治療が必要となります。

また、がん患者さんは血液凝固異常（血栓症も出血も起こしやすい）を伴っていることがよく知られています。特に誘因なく静脈血栓塞栓症を発症したり、また抗凝固療法によっても静脈血栓塞栓症を繰り返したり、一方で抗凝固療法によって出血を起こしたりするリスクが高いということです。このような特徴から、がん患者さんの静脈血栓塞栓症（悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症）に対する治療には特別な医学的関心が寄せられてい

ます。

5. この臨床研究の意義と目的

● 目的

この臨床研究の目的は、悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症における減量アピキサバン（エリキュース®）投与の安全性と有効性を評価することです。

● 意義

この臨床試験で日本人において、アピキサバンを減量することで、出血リスクを減らし、静脈血栓塞栓症に対する有効性が示すことができれば、減量アピキサバン療法が日本人の悪性関連静脈血栓塞栓症患者における新たな治療選択肢を提案できるようになると考えています。

6. この臨床研究の方法（治療内容）について

● 参加基準

主な基準は以下となりますが、その他にもいくつかの基準があり、担当医師によりこの臨床研究に参加することが適切と判断された患者さんが対象となります。そのため、あなたが参加を希望されても、参加できないことがありますのでご了承ください。

1) 参加できる基準（以下の基準を全て満たす場合に参加できます）

- 同意をしていただく時点で20歳以上の方
- がんの種類を問わず、病理学的に悪性腫瘍と診断された方（急性白血病を除く）
- 急性静脈血栓塞栓症（肺塞栓、深部静脈血栓症）と診断された方

2) 参加できない基準（以下の基準に1つでも当てはまる場合は参加できません）

- 静脈血栓塞栓症により血圧低下や全身状態が悪化した方
- この臨床研究に登録前に血栓除去術、血栓溶解療法、72時間を超える抗凝固療法を行った方
- 静脈血栓症以外の理由で抗凝固療法が必要な方
- 3ヶ月以内にXa阻害薬の使用歴がある方
- チエノピリジン系抗血小板薬の継続投与が必要な方
- 活動性の出血、又は出血傾向がある方
- 1ヶ月以内に脳、脊椎、眼窩の手術が行われている方
- コントロール不能な高血圧がある場合
- HIVプロテアーゼ阻害薬の継続投与が必要な方
- アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬の全身投与が登録時に行われている方

- 1日の半分以上をベッドもしくは椅子で過ごし、限られた身の回りのことしかできない方
- 血液検査値が以下の項目に当てはまる方
 - a) 血色素量 < 8.0 g/dL
 - b) 血小板数 < 75,000 / μ L
 - c) クレアチニンクリアランス (Ccr) < 30 mL/min
 - d) AST または ALT > 3 x 施設正常上限値 (IU/L)
 - e) 総ビリルビン > 2 x 施設正常上限値 (mg/dL)
 - f) PT-INR > 1.6
- 治療薬に対する過敏性がある方
- 急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変のいずれかがある方
- 妊娠中または授乳中、および妊娠の可能性のある女性。もしくはパートナーの妊娠を希望する男性

あなたは上記の参加基準を満たすと考えられるため、この研究について説明をさせていただきます。参加に同意してくださった後に、改めて検査を行って、研究参加の可否を判断いたします。

● 試験薬と治療グループについて

1) 試験薬について

アピキサバン(エリキュース®)という抗凝固薬が静脈血栓症の治療薬として広く使われており、海外で行われた試験を比較すると抗凝固薬の中でもアピキサバンが副作用である出血のリスクが低いことが報告されています。日本でも保険で認められ、広く使用されております。現在、アピキサバンの保険で決められた用量は、「1回 10 mg を1日2回、1週間連日内服した後、1回 5 mg を1日2回、23週間連日内服する。」となっています。

しかし、販売後に行われた日本人のがん患者を対象にアピキサバンの安全性を評価した臨床試験では、薬の副作用と考えられる出血が多く患者で認められており、臨床試験では判断しにくかった治療に伴う出血リスクがより強調されるようになってきています。

日本人で出血が多い原因としては、特に担がん患者ではアピキサバンの血中濃度が非アジア人と比較して上昇することが報告されており、それにより抗凝固効果が過剰に働き出血を引き起こしていることが予想されています。また、これまでの試験の結果より治療開始1週間は「血栓速塞栓症再発のリスク > 出血のリスク」ですが、それ以降は「血栓速塞栓症再発のリスク < 出血のリスク」ということが分かっており、内服2週目以降のアピキサバンが特に日本人においては過量である可能性が高いと考えています。

そのため、この研究では、2週目以降のアピキサバンを減量し、「1回 10 mg を1日2回、1週間連日内服した後、1回 2.5 mg を1日2回、23週間連日内服する。」という用法で治療を行います。

2) 治療グループについて

この臨床研究では、参加された方全員が、減量されたアピキサバンでの治療を行っていただきます。

3) 試験薬の服用方法

治療方法

アピキサバン（エリキュース®）として1回10 mg、1日2回、1週間連日内服した後、1回2.5 mg、1日2回、23週間連日内服していただきます。

7. スケジュールと実施事項について

● スケジュールについて

あなたが臨床研究に参加することに同意されたら、あなたの症状について調査します。その後、参加基準を満たしていた場合、臨床研究に参加する患者さんとして登録します。この研究に参加された場合は、治療薬を24週間、服用してください。薬を服用していただいている間は4週間ごとに受診して、気になる点がないかを教えてください。受診していただいたときに、薬が飲めているか、副作用がないかをお伺いするとともに、血液検査を行い副作用が起きていないかを確認します。

薬を飲み終わってから1ヶ月後に受診してください。あなたの病気の状態と合併症の有無を確認させていただきます。

詳細は下記のスケジュール表をご覧ください。

【スケジュール表】【●：必須項目 ○適宜実施】

項目	時期	治療期間							治療中止時	後観察期間
		0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週		
		Day1	Day29	Day57	Day85	Day113	Day141	Day169		
許容範囲(日)	-7		±14	±14	±14	±14	±14	±14	+7	±14
同意取得	●									
登録 ¹⁾		●								
患者背景	●									
出血の評価 ²⁾		●								○
深部静脈血栓の評価	●	○ ³⁾					●			○
血液検査 ⁴⁾	●*	○*	●							○
試験薬投与		●								○
併用薬	●	●								
がん・がん治療	●	●								○
疾病等		●								
付随研究用採血 ⁵⁾		○	○	○ ⁶⁾	○ ⁶⁾	○ ⁶⁾	○ ⁶⁾	○	○	

- * 1 治療開始前に実施します
- * 2 出血症状がないかどうかを確認します。
- * 3 静脈血栓症の再発を疑った際に適宜検査を行います。
- * 4 血液学的検査として白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板数、血液生化学検査として T-Bil、AST、ALT、アルブミン、クレアチン、eGFR、CRP、凝固検査として PT、APTT、D-Dimer、SFMC を測定します。これらは試験の安全性を確認するために行います。1回あたりの採血量は約 9mL です。
- * 5 付随研究として同意をいただいた方のみに行います。1回あたりの採血量は day1 に約 10mL、それ以降は約 5mL です。
- * 6 付随研究として同意をいただいた方で、神戸大学医学部附属病院に受診される方のみに行います。

● **実施事項について**

① **スクリーニング検査**

本研究に登録する際に登録者の背景、がんの情報、併用薬、静脈血栓塞栓症、血液検査データについての記録を行います。詳細は以下の項目になります。

1) **患者背景**

同意取得時年齢、性別、身長、体重、がん以外の明らかな VTE リスク (VTE の既往、中心静脈カテーテル留置、手術、外傷、骨折、長期臥床、先天性血栓性素因、その他) の有無、出血リスク (6 ヶ月以内の脳出血・眼内出血、6 ヶ月以内の消化管出血・消化性潰瘍、1 ヶ月以内の頭部外傷・重度外傷、2 週間以内の脳外科手術、1 週間以内の大手術、登録時の顕性出血・肉眼的血尿、転移性または原発性脳腫瘍、6 週間以内の血管新生阻害薬の使用、未治療の泌尿生殖系癌、泌尿生殖器系粘膜異常 (腎ろう含む)、消化管粘膜異常、脳梗塞の既往、収縮血圧 160 mmHg 以上の高血圧、

アルコール依存症)の有無、出血リスクのスコア

2) がん・がん治療に関する情報

原発部位、病理組織診断、TNM ステージ (UICC-8th)、がん治療歴 (外科治療、放射線治療、がん薬物療法、その他)の有無と種類。

3) 併用薬・併用療法の有無と種類と時期

4) 静脈血栓塞栓症に関する情報

診断日、診断方法、発症部位 (肺梗塞 and/or 深部静脈血栓症)、症状の有無と重症度、前治療の有無と種類、6ヶ月以内の他の血栓イベントの有無。

5) 血液検査 (採血量:約 9mL)

a) 血液学検査：白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板数

b) 血液生化学検査：T-Bil、AST、ALT、アルブミン、クレアチン、eGFR、CRP、Fe、フェリチン

c) 凝固検査：PT、APTT、D-Dimer

d) 凝固検査 (必要時追加されます。必須検査ではありません。)

：SFMC、fibrinogen、TAT、PAI-1、PIC、TM、AT、Protein S 活性、Protein C 活性

② 登録後の検査

治療開始後 4、8、12、16、20、24、28 週目、研究参加の中止時には受診していただきます。それぞれの受診時に以下の項目のチェック、検査を行います。

1) アピキサバンの投与内容の確認

2) 出血症状を含めた有害事象の出現の有無の確認

3) がん・がん治療に関する情報

がん治療歴 (外科治療、放射線治療、がん薬物療法、その他)。試験期間中の腫瘍増悪の有無、増悪日。

4) 併用薬・併用療法の有無と種類

5) 静脈血栓塞栓症に関する情報

静脈血栓症再発の有無。診断日、診断方法、発症部位、症候性の有無、重症度 (肺梗塞の場合)。治療の有無、治療内容。

*症状から静脈血栓症の悪化を疑う場合は適宜画像検査 (CT、エコー検査など)を行います。

6) 血液検査 (採血量:約 9mL)

a) 血液学検査：白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板数

b) 血液生化学検査：AST、ALT、T-Bil、アルブミン、クレアチニン、eGFR、CRP

c) 凝固検査：PT、APTT、D-Dimer

d) 凝固検査 (必要時追加されます。必須検査ではありません。)

：SFMC、fibrinogen、TAT、PAI-1、PIC、TM、AT

③ 付随研究(アピキサバンの血中濃度を含む)

本研究では、登録時（治療開始前）や治療経過中、治療終了時、静脈血栓症再発時の血液検体を用いて、組織因子含有マイクロパーティクル活性および Neutrophils Extracellular Traps、メタボローム、アピキサバンの血中濃度、遺伝子解析(PS K196E 変異、CYP3A5 と ABCG2 の遺伝子多型)と VTE 再発や出血イベント、静脈血栓の残存、臨床経過、炎症・凝固マーカー等の各種相関を検討する予定としています。採血量は day1 に追加で約 10 ml、それ以降は約 5 ml を予定しています。ただし、本研究の参加に関して、付随研究への参加は必須ではありません。

以下に各項目についての説明を記載していますので、確認し同意いただけた方のみから追加で血液検査を行います。

1. メタボローム解析

生命の設計図は遺伝子で構成されていますが、それだけではなく、環境の影響もあり、実際には多くのタンパク質や代謝産物はその生命活動を担っています。そのため、がんや糖尿病など各種疾患におけるタンパク質や代謝産物の変動は遺伝子の発現量よりも、大きく変動がある可能性があると考えられています。この生物によって生み出された代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」といいます。メタボローム解析は各種疾患の発症による一連の代謝産物（糖、有機酸、アミノ酸、脂肪酸等）の変動を解析することで、新たな疾患の病態解明が可能となると期待されており、静脈血栓塞栓症領域でも注目されています。本研究では悪性腫瘍に静脈血栓塞栓症が再発する病態に関する新たなバイオマーカーの探索を行います。

2. 組織因子含有マイクロパーティクル活性測定

活性化した種々の細胞は直径 0.1~1.0 μ m 程度のマイクロパーティクル (microparticle: MP) と呼ばれる小胞を放出することが分かっています。この MP には種々の膜蛋白質や受容体が発現しており、その膜蛋白質で組織因子 (tissue factor: TF) が発現しているものを組織因子含有マイクロパーティクル (TFMP) と呼びます。TFMP は TF を膜蛋白質として有しており、血液の凝固を止めるように働きます。悪性腫瘍患者において血漿中の TFMP 活性が上昇することが、将来の悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の発生率の上昇に関係しているという報告もあります。また、画像検査にて偶発的に発見した無症候性悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症についても TFMP 活性が上昇していたという報告もあります。そのため、担がん患者の将来の悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症合併リスクを評価するだけでなく、TFMP 活性の上昇が悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の合併を診断する有用なマーカーになる可能性があると考えられています。本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無と TFMP 活性との相関について調査を行います。

3. Procoagulant 活性の測定

Procoagulant 活性は、凝固因子の一つである第 X 因子を活性化する活性として測

定され、組織因子の他に第Ⅶ因子活性も含まれています。Procoagulant 活性の測定が組織因子を直接測定することと同等もしくはそれ以上に悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の予測に有用であるという報告があります。本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無と Procoagulant 活性との相関について調査を行います。

4. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)の測定

TFPIは血液中に存在する生理的な抗凝固因子です。活性化第Ⅹ因子ならびに組織因子・活性化第Ⅶ因子複合体と結合し、第Ⅴ因子やプロテインSと相互作用を及ぼしたりすることで抗凝固作用を発揮するため、血栓症発症との関連性が想定されています。しかし、悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発や抗凝固薬と関連しての報告はまだされていません。本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無と TFPI との相関について調査を行います。

5. P-セレクトインとは

P-セレクトインは細胞壁に存在する膜貫通糖タンパク質であり、活性化内皮細胞または活性化血小板と白血球との相互作用を媒介することが知られています。P-セレクトインは、炎症、血栓症および発癌の病因に関与することも知られていますが、日本人におけるデータはまだ十分ではありません。本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無と P-セレクトインとの相関について調査を行います。

6. Neutrophils Extracellular Traps (NETs)関連因子

NETsは活性化好中球核内から放出されるクロマチンやヒストンと細胞質成分を融合させて構成される、網状の構造物を指します。NETsは好中球が引き起こす生態防御機構の一種と考えられており、感染防御に重要な働きをするのみならず、がんの進展や血栓形成にも関与していることが近年明らかになってきています。しかし日本人では未だはっきりとは分かっていません。そのため、本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無と NETs 関連因子との相関について調査を行います。

7. アピキサバン血中濃度

本研究で使用されるアピキサバンの血中濃度は、抗凝固に関わる因子(anti-Xa 活性)と相関して変化していることが報告されています。日本人において悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者のアピキサバンの血中濃度が非アジア人と比較して上昇することが報告されています。そのため、実際の悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者において、アピキサバンの血中濃度が上昇することで anti-Xa 活性も上昇し、抗凝固作用が強くなるため出血イベントが引き起こされていることが予測されています。そのため、本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者におけるアピキサバンの血中濃度を測定し、体の中で薬物の濃度がどのように変化していくかを調べます。

8. 遺伝子多型解析

i. プロテイン S、プロテイン C、PAI-1

本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の再発の有無に関わる遺伝子多型に関する探索的研究も合わせ行います。PS K196E 変異（PS-K196E, rs121918474, c.586A>G）は、徳島県に頻度が多い事から Protein S-Tokushima としても知られており、日本人のみに特異的な一塩基変異です。健康人での保有頻度は 1.3%~1.8% ですが、静脈血栓塞栓症患者では 5.8%~10.0% であり、この遺伝子の保因者は静脈血栓塞栓症発症リスクとなりうる事が報告されています。その他に、PC K193del, PC V339M、PAI-1 rs1799889 A/G もリスク因子と考えられています。現在まで、悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者において血栓の凝固に関わる因子であるプロテイン C、プロテイン S の活性や遺伝子異常に関して報告はされておりません。前向き臨床研究も行われておりません。悪性腫瘍は凝固線溶異常を合併しやすく、プロテイン S やプロテイン C、PAI-1 の遺伝子多型は VTE 発症の高リスク因子となっている可能性があると考えられます。そのため、本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の発生と PS K196E 変異の有無との相関について調査を行います。

ii. CYP3A5 と ABCG2 の遺伝子多型の解析

遺伝子多型とは、遺伝子を構成している DNA 配列の個体差であり、その違いにより薬の効きやすさや副作用の出方に影響が出るものと報告されています。日本人において、ABCG2 421A/A と CYP3A5*3 の存在がアピキサバンの血中濃度の上昇に関連しているとの報告がされています。そのため、本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者における CYP3A5 と ABCG2 の遺伝子多型の解析を行い、アピキサバンの血中濃度の推移を見るという研究も合わせて実施します。

iii. 遺伝子解析のための検体保存

今後、メタボローム解析により静脈血栓塞栓症の合併の有無と相関の認められる代謝産物の候補が見つかった際には、その代謝経路に関与する遺伝子解析を行います。もしくは、VTE の合併に関わる新たな遺伝子異常が新たに報告された際には、その遺伝子異常の有無を確認するために遺伝子解析を行います。ただし、上記の遺伝子解析を行う際には別途解析計画を作成し、該当する倫理審査委員会から許可を得て行います。

● 臨床研究の期間について

この臨床研究は、この研究が jRCT で公表された日から 2027 年 10 月 31 日にかけて実施します。あなたがこの研究に参加された場合の予定参加期間は、治療開始まで（スクリーニング期間）1 週間、試験治療期間 24 週間、内服終了後の観察期間 4 週間の計 29 週間（約 7 ヶ月間）となります。

8. この臨床研究の参加予定者数

この臨床研究を実施する医療機関は全国で 11 施設の予定で、80 人の患者さんに参加していただく予定です。

(各施設での組み入れ予定数)

8 例：神戸大学医学部附属病院

8 例：近畿大学病院

8 例：大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター

7 例：北播磨総合医療センター

7 例：兵庫県立はりま姫路総合医療センター

7 例：神戸低侵襲がん医療センター

7 例：加古川中央市民病院

7 例：兵庫県立がんセンター

7 例：甲南医療センター

7 例：淀川キリスト教病院

7 例：滋賀医科大学医学部附属病院

9. 臨床研究終了後の対応について

臨床研究が終了した後は、あなたの症状に合わせて適切な薬剤を選択し、最も良いと思われる治療を行います。

10. 期待される利益と予想される不利益について

● 利益：効果について

この臨床研究に参加することによって、あなたが通常の治療を行うより出血リスクを低くする可能性があります。あなた自身に効果がない場合でも、この臨床研究が行われることで、将来の患者さんにとってどの治療法がよいかについてわかる可能性があります。

● 不利益：

この臨床研究に参加することによって、通院や検査の時期が通常の診療よりも細かく規定され不便を感じることもあるかもしれません。また、付随研究に同意され場合は、検査のための採血量が1回あたり約5ml多くなります。

この臨床研究に参加することによって、通常の治療と比較して血栓症の再発の可能性が高くなるかもしれません。また、出血が起こった時に薬剤の効果を弱める拮抗薬がないため、ワーファリンと比較して安全性が劣る可能性があります。

予想される副作用と危険性について

あなたには、以下のような副作用がおこる可能性があります。臨床研究に参加後、気になる症状がありましたら、遠慮なくご相談ください。試験薬による副作用が生じた場合には、適切な診療をおこない、誠実に対応いたします。また、副作用の程度や種類によっては、担当医師が服用を中止することがあります。

アピキサバンの副作用について

国内外で実施された臨床試験において、報告された副作用は以下の表のとおりです。特に*の副作用は緊急で対応が必要な場合がありますので、すぐに担当医師に連絡してください。

発現頻度	副作用
1%以上	眼出血*、鼻出血、歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性、血尿、尿中血陽性、挫傷
1%未満	味覚異常、くも膜下出血*、三叉神経痛、眼充血、血腫、喀血、咳嗽、口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎、悪心、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加、肝機能異常、尿中蛋白陽性、前立腺炎、膣出血、不規則月経、処置後出血*、円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹、水疱、点状出血、皮膚びらん、初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中 CK 増加、末梢性浮腫、動悸
頻度不明	過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）、脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血*（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）、腹腔内出血*、気道出血*（肺泡出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）、直腸出血*、痔出血、後腹膜出血、吐血*、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍*、不正出血、尿生殖器出血、月経過多、外傷性出血、切開部位出血、血管偽動脈瘤、斑状出血、出血性皮膚潰瘍、適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

11. この臨床研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床研究は、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が、もし臨床研究の期間中あるいは終了時あなたに今までなかった症状が現れたときは、すぐに担当医師に連絡し、治療方法などをご相談ください。連絡先については [23.臨床研究の問い合わせ窓口](#) をご参照ください。

この臨床研究では、抗凝固薬であるアピキサバンを減量することで静脈血栓症の再発や関連死亡のリスクが上昇するリスクがあります。しかし、1) 標準的な日本人 VTE 患者では非アジア人 VTE 患者と比較してアピキサバンの血中濃度 1.5 倍以上になると推定されていること、2) 非弁膜症性心房細動の減量基準(80 歳以上、体重 60 kg以下、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上)に合致する症例が本試験で過半数を占めると予想されること、3) 悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の一次予防としての海外標準用量であること、

4) 悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症の二次予防（6ヶ月以降）の海外標準用量であることより、その懸念は低いと考えています。そのため、この臨床研究では臨床研究に伴い上記の静脈血栓症に関連する健康被害が発生した場合においても、適切に対応を行います。補償金・医療手当などの支払はありません。

12. この臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について

あなたがこの臨床研究に参加されている間に、副作用などの新しい情報が得られることがあります。臨床研究を続けるかどうかあなたの意思に影響する新しい情報が明らかになった場合は、あなたに口頭や説明同意文書でお伝えし、担当医師は臨床研究に継続して参加されるかどうか、あなたの意思を再度、確認します。

13. 他の治療法について

あなたがこの臨床研究に参加されない、もしくは参加を途中で撤回、中止された場合には、従来の治療が行なわれます。あなたの病気には以下のようなお薬が使用できますので、担当医師とよくご相談してください。この臨床研究で使用する治療薬と、従来の薬を比較した場合の利点・欠点について記載していますので、ご参照ください。

保険診療で選択できる 治療法	エリキュース（保険用量） イグザレルト リクシアナ ワーファリン ヘパリン
-------------------	---

上記の治療法との比較	利点	欠点
エリキュース(減量) (本研究での治療法)	出血のリスク低減を期待できる	血栓再発のリスク増加が危惧される

14. 臨床研究の中止について

あなたが臨床研究への参加の継続を希望しても、以下の理由などにより研究担当医師があなたの研究参加を中止すると判断をすることがあります。

- ・ 臨床研究へ参加後に参加基準を満たしていないことが判明した場合
- ・ あなたの病状や体調が悪化し、担当医師が中止したほうが良いと判断した場合
- ・ あなたが妊娠された場合
- ・ この臨床研究自体が中止された場合

15. この臨床研究に関わる費用や謝礼について

- 試験薬など医療費について

この臨床研究で使用する薬は、厚生労働省により承認され市販されています。そのため、加入されている健康保険で定められている自己負担分の費用が発生いたします。診察や検査についても、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくこととなります。付随研究の費用に関しては、患者さんの負担はありません。

- 謝礼について

この臨床研究に参加いただくことで、通常の診療よりも来院する回数が増え、それに伴う交通費や外食費などの患者さんの経済的な負担が増える場合がありますが、謝礼や負担軽減費はありません。

16. 試料等の保管及び廃棄の方法

この臨床研究に関連するあなたの研究データは、jRCTへ結果を公表してから5年間、または各実施医療機関の取り決めた期間のいずれか長い期間保管されます。その後はあなたを識別する情報（カルテ番号や氏名など）を特定できない状態にして破棄されます。カルテから抽出された診療データ等はシュレッダーにかけたり、ファイルを削除したり、完全に廃棄します。（血液などの試料は、研究終了後から原則として10年間は厳重に保管されますが、その後は密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。）

また、あなたがこの臨床研究に関する同意を撤回された際も、撤回までに得られた情報については臨床研究の情報として利用させていただきます。利用を望まない場合には、これらの情報の使用を拒否することができますので、申し出てください。情報の利用を望まない場合には、同意を撤回された時点で本研究に関わる情報について復元不可能な状態で破棄いたします。ただし、同意を撤回された時点で、すでに論文公表等に用いた情報に関しては、破棄できない場合があります。

【データと試料の二次利用について】

血液などの試料は、厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後10年間保管させていただきます。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、適切な研究審査委員会の承認を受けてから実施します

17. カルテなどの閲覧と個人情報保護について

- カルテなどの閲覧について

あなたの人権が守られながら、きちんとこの臨床研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（モニタリング担当者、認定臨床研究審査委員会委員、厚生労働省の関係者など）があなたのカルテなどの医療記録を直接閲覧することがあります。これらの関係者には、個人の秘密を漏らしてはならないという守秘義務が法律で課せられており、あなたのプライバシーを慎重に取扱います。同意書に署名されることによって臨床研究の関係者がカルテの閲覧することを認めたこととなります。

● 個人情報保護について

臨床研究では、あなたの氏名などの個人情報は全てコード番号で管理されます（これを匿名化（とくめいか）といいます）。この研究は多施設共同研究であるため、臨床研究に関する情報は、神戸大学医学部附属病院へ送付されますが、その際にはあなたを特定できない状態で送付されます。そのため、あなたから得られたデータは、解析や学会・論文で報告される場合や、jRCT で公開された場合にも、あなたのお名前などプライバシーに関わる情報は一切使用されず、あなたが特定されることはありません。

また、あなたがあなたの個人情報が適切に利用されていないと感じたときなどには、個人情報の開示や、訂正、利用の停止を求めることができます。

18. 臨床研究に関する情報公開について（研究計画書等の開示について）

この臨床研究の研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。ご希望がございましたら相談窓口へ遠慮なくお申し出ください。また、この臨床研究の概要は jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) に登録され、研究結果は臨床研究終了後に公開されますので、ご参照ください。

19. 研究データの取扱いについて

19.1 研究データの取扱いについて

この臨床研究で得られたすべてのデータはこの臨床研究を実施し、結果を解析する目的にのみ利用し、それ以外の目的では利用しません。この臨床研究のデータは個人情報の一部を削除したうえで、神戸大学医学部附属病院に提出され結果の解釈に利用されます。ただし、この臨床研究のデータは将来に計画される同じ病気を対象とした研究に利用されることがありますが、その場合は個別の説明を行うことはありません。ただし、新たな研究が計画された時点で、神戸大学医学部附属病院やホームページで詳細が公表され、その時点でデータの利用を拒否していただくことが可能です。現時点で予定されている研究はありません。

また、現時点では予定していませんが、試料・データに関しては外部施設に提供し、詳しく検査、もしくは調査を行う可能性があります。その際には、あなたの氏名などの個人情報は全て匿名化を行います。外部施設に提供する際にはあなたを特定できない状態で送付されます。そのため、あなたから得られたデータは、あなたのお名前などプライバシーに関わる情報は一切使用されず、あなたが特定されることはありません。

19.2 遺伝情報の取扱いについて

この臨床研究では付随研究への参加を希望された患者さんに対して遺伝子解析を行います（7 ③ 5 を参照）。その解析によって新しく判明したあなたの遺伝子情報の臨床的な意味については十分に確立されていません。そのため、判明した遺伝子型につきま

しては、誤った理解をされないために開示しません。そのために遺伝カウンセリングについても実施いたしません。このことについて同意していただける患者さんのみ付随研究へご参加ください。

20. 知的財産権の帰属について

この臨床研究により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許権等の知的財産権は、神戸大学または研究者に帰属し、あなたには帰属されません。

21. 当該臨床研究に係る資金源、利益相反について

● 資金源

この臨床研究は、神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科の奨学寄附金を用いて行います。

● 利益相反

臨床研究における、利益相反（^{シーオーアイ}COI：Conflict of Interest）とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床研究の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

この臨床研究では、研究に使用する医薬品エリキュース（一般名：アピキサバン）を製造販売するブリストルマイヤーズスクイブ株式会社と利益相反関係がある者が研究に従事しています。この臨床研究におけるCOI管理は研究代表医師が利益相反の管理基準を定め、各実施医療機関の研究責任医師がその管理基準に基づき管理計画を立てて管理します。これらの管理基準および管理計画については認定臨床研究審査委員会の審査を受けています。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。

22. あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究に参加いただく場合、患者さんの安全性確保のためや臨床研究で得られる情報をより正確に把握するために、以下に示した事項を守ってください。

◆ 決められた受診日には必ず来院してください。

やむを得ず来院できない場合は、事前に担当医師ご連絡ください。

◆ お薬は指示された通り服用してください

薬によっては、食事などの影響を受けることがありますので、試験薬は担当医師の指示通りに服用してください。症状が和らいでも試験薬の服用は継続してください。

エリキュースは服用直前にPTPシートから取り出し、水またはぬるま湯で服用してください。1日2回、毎日同じ時間帯で服用するようにしてください（食前・食後は問わない）。

飲み忘れた場合には、気付いたときに直ぐ1回量を服用し、その後通常通り1日2回服用してください。飲み忘れた場合でも一度に2回分の服用せず、次の内服は最低8時間以上を空けるようにしてください。

内服がしっかりできているかどうかを受診の時に担当医師に伝えるようにして下さい。

◆ 次の薬剤は併用しないでください。

もし治療上必要な場合、開始する前に担当医にご相談ください。

- ・この研究で内服している薬以外の抗凝固薬や抗血小板薬
- ・一部の抗真菌薬(アゾール系抗真菌薬)
- ・一部の抗菌薬(マクロライド系)

◆ 当院の他の診療科や他の病院にかかっている方はお知らせください。

また、臨床研究参加中に新たに他の病院を受診される場合は、この臨床研究に参加されていることをお伝えください。また、研究に関して必要時には受診された病院にあなたが本臨床研究に参加されていることをお知らせしたり、あなたが他院や当院の他の診療科を受診された際の診療情報を調査させていただくことがありますので、ご了承ください。

◆ 普段内服している薬がある場合は、参加される前に担当医師にお知らせください
現在、服用している薬剤は、飲み合わせによって思わぬ副作用があらわれることがありますので、必ず担当医師にお伝えください。

◆ いつもと体調が違うときはご連絡ください

身体に何らかの異常を感じた時は担当医師ご連絡ください。特に出血症状(鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、血痰、吐血、血便など)ありましたら必ずご連絡をお願いします。

23. 臨床研究の問い合わせ窓口

この臨床研究に関する問い合わせ窓口は以下となります。研究全般に関することや心配なこと、および苦情は研究代表医師、または神戸大学医学部附属病院 患者相談窓口までお問い合わせください。また、あなたの体調や治療に関するご相談は、この臨床研究の各実施医療機関（あなたの受診されている病院）までお問い合わせください。

● 研究全般に関するお問い合わせ

能勢 拓

所属：神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科

連絡先：(078) 382-5111（内線）5820 平日 10:00-17:00

E-mail：nosetaku@med.kobe-u.ac.jp

● **その他研究に関する苦情及びお問い合わせ窓口**

神戸大学医学部附属病院 患者相談窓口

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-2

外来診療棟1階 総合相談窓口 又は

外来診療棟3階 臨床研究推進センター 治験・臨床研究患者相談窓口

連絡先：(078) 382-6667

受付時間：8:30-17:00（土日祝日はのぞく）

E-mail：soudanct@med.kobe-u.ac.jp

● **あなたの受診されている病院の窓口**

別紙 1.2 を参照

● **認定臨床研究審査委員会に関する苦情及び問い合わせ窓口**

神戸大学臨床研究審査委員会

連絡先：078-382-6669（平日 8:30-17:15）

E-mail：cerb@med.kobe-u.ac.jp

24. 改訂履歴

版数	作成日	理由
第1版	2021年12月9日	新規作成
第1.1版	2022年3月16日	補償金に関する記載を修正
第1.2版	2022年4月7日	健康被害に対する記載を修正
第1.3版	2022年6月15日	医療機関名の変更 参加できる基準の修正
第1.4版	2023年5月14日	血液検査項目・採血量の修正
第1.5版	2023年12月26日	研究期間の修正
第1.6版	2024年9月1日	研究期間の延長に伴う修正

同意書

医師用

研究の名称：悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する減量アピキサバン療法の第Ⅱ相臨床試験

私は、上記の研究について以下の記載事項について医師から十分な説明を受け、考える機会を与えられ理解しましたので、自らの意思によりこの臨床研究に参加することに同意します。また、本同意にあたり、説明文書および同意書を受領しました。

- ・ はじめに
- ・ 臨床研究の実施について
- ・ 臨床研究への参加について
- ・ この臨床研究の対象となる患者さんの病状と治療について
- ・ この臨床研究の意義と目的
- ・ この臨床研究の方法（治療内容）について
- ・ スケジュールと実施事項について
 - 付随研究について
- ・ この臨床研究の参加予定者数
- ・ 臨床研究終了後の対応について
- ・ 期待される利益と予想される不利益について
- ・ この臨床研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- ・ この臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について
- ・ 他の治療法について
- ・ 臨床研究の中止について
- ・ この臨床研究に関わる費用や謝礼について
- ・ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ・ カルテなどの閲覧と個人情報保護について
- ・ 臨床研究に関する情報公開について（研究計画書等の開示について）
- ・ 知的財産権の帰属について
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、利益相反について
- ・ あなたに守っていただきたいこと
- ・ 臨床研究の問い合わせ窓口

データと試料の二次利用について

同意します 同意しません

付随研究について

付随研究に参加します 付随研究に参加しません

ご本人氏名（自署） _____

同意日 20__年__月__日

説明者 研究責任医師(研究分担医師)名 _____

説明日 20__年__月__日

同意書

患者用

研究の名称：悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する減量アピキサバン療法の第Ⅱ相臨床試験

私は、上記の研究について以下の記載事項について医師から十分な説明を受け、考える機会を与えられ理解しましたので、自らの意思によりこの臨床研究に参加することに同意します。また、本同意にあたり、説明文書および同意書を受領しました。

- ・ はじめに
- ・ 臨床研究の実施について
- ・ 臨床研究への参加について
- ・ この臨床研究の対象となる患者さんの病状と治療について
- ・ この臨床研究の意義と目的
- ・ この臨床研究の方法（治療内容）について
- ・ スケジュールと実施事項について
 - 付随研究について
- ・ この臨床研究の参加予定者数
- ・ 臨床研究終了後の対応について
- ・ 期待される利益と予想される不利益について
- ・ この臨床研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- ・ この臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について
- ・ 他の治療法について
- ・ 臨床研究の中止について
- ・ この臨床研究に関わる費用や謝礼について
- ・ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ・ カルテなどの閲覧と個人情報保護について
- ・ 臨床研究に関する情報公開について（研究計画書等の開示について）
- ・ 知的財産権の帰属について
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、利益相反について
- ・ あなたに守っていただきたいこと
- ・ 臨床研究の問い合わせ窓口

データと試料の二次利用について

同意します 同意しません

付随研究について

付随研究に参加します 付随研究に参加しません

ご本人氏名（自署） _____

同意日 20__年__月__日

説明者 研究責任医師(研究分担医師)名 _____

説明日 20__年__月__日

同意書

臨床研究推進センター用

研究の名称：悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する減量アピキサバン療法の第Ⅱ相臨床試験

私は、上記の研究について以下の記載事項について医師から十分な説明を受け、考える機会を与えられ理解しましたので、自らの意思によりこの臨床研究に参加することに同意します。また、本同意にあたり、説明文書および同意書を受領しました。

- ・ はじめに
- ・ 臨床研究の実施について
- ・ 臨床研究への参加について
- ・ この臨床研究の対象となる患者さんの病状と治療について
- ・ この臨床研究の意義と目的
- ・ この臨床研究の方法（治療内容）について
- ・ スケジュールと実施事項について
 - 付随研究について
- ・ この臨床研究の参加予定者数
- ・ 臨床研究終了後の対応について
- ・ 期待される利益と予想される不利益について
- ・ この臨床研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- ・ この臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について
- ・ 他の治療法について
- ・ 臨床研究の中止について
- ・ この臨床研究に関わる費用や謝礼について
- ・ 試料等の保管及び廃棄の方法
- ・ カルテなどの閲覧と個人情報保護について
- ・ 臨床研究に関する情報公開について（研究計画書等の開示について）
- ・ 知的財産権の帰属について
- ・ 当該臨床研究に係る資金源、利益相反について
- ・ あなたに守っていただきたいこと
- ・ 臨床研究の問い合わせ窓口

データと試料の二次利用について

同意します 同意しません

付随研究について

付随研究に参加します 付随研究に参加しません

ご本人氏名（自署） _____

同意日 20__年__月__日

説明者 研究責任医師(研究分担医師)名 _____

説明日 20__年__月__日

同意撤回書

研究の名称：悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する
減量アピキサバン療法の第II相臨床試験

私は、上記研究の臨床研究に参加するにあたり、担当医師から説明を受け、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。

これまでに提供した試料および情報の利用について

私は、上記の臨床研究の参加に同意した日からこの同意撤回書を提出するまでの間に提供したこの研究に関わる試料及び情報の利用について、

同意します 同意しません。

20 年 月 日

氏名（研究参加者本人）（自署）
