研究計画書

インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした、エミシズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能測定に関する研究

UNEBI Study

Assessment of global coagulation function under treatment of emicizumab concomitant with bypassing agents in hemophilia A with inhibitor

研究代表医師: 奈良県立医科大学 小児科
教授 野上恵嗣

2019 年 8 月 9 日	計画書	ver.1.0
2019 年 11 月 1 日	計画書	ver.1.1
2019 年 11 月 18 日	計画書	ver.1.2
2020 年 4 月 15 日	計画書	ver.1.3
2021 年 1 月 22 日	計画書	ver.1.4
2021 年 5 月 31 日	計画書	ver.1.5
2021 年 9 月 28 日	計画書	ver.2.0
2022 年 3 月 24 日	計画書	ver.2.1
2022 年 6 月 27 日	計画書	ver.2.2
2022 年 9 月 15 日	計画書	ver.2.3
2023 年 1 月 18 日	計画書	ver.2.4
2023 年 3 月 10 日	計画書	ver.2.5
2023 年 6 月 28 日	計画書	ver.3.0
2024 年 1 月 17 日	計画書	ver.3.1

研究事務局: 奈良県立医科大学 小児科
講師 荻原建一
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話:0744-22-3051（内線 3431）
FAX:0744-24-9222
E-mail: ogiwarak@naramed-u.ac.jp

内容

1） 臨床研究の実施体制に関する事項 4

2） 臨床研究の背景に関する事項 7

3） 臨床研究の目的に関する事項 9

4） 臨床研究の内容に関する事項 9

5） 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準 12

6） 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 13

7） 有効性の評価に関する事項 18

8） 安全性の評価に関する事項 18

9） 統計的な解析に関する事項 20

10） 原資料等の閲覧に関する事項 21

11） 品質管理及び品質保証に関する事項 22

12） 倫理的な配慮に関する事項 22

13） 記録（データを含む）の取扱い及び保存に関する事項 23

14） 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項 24

15） 臨床研究に関する情報の公表に関する事項 25

16） 臨床研究の実施期間（登録期間の確認） 25

17） 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項 26

18）その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項 27

19） 相談窓口 28

20） 文献 29

21） 別添 29

1） 臨床研究の実施体制に関する事項

1.1. 研究代表医師

奈良県立医科大学 小児科 教授 野上 恵嗣
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話: 0744-22-3051（内線 3431）

1.2. 実施医療機関及び研究責任医師

荻窪病院 血液凝固科 長尾 梓
〒167-0035 東京都杉並区今川 3-1-24 電話:03-3399-1101
東京医科大学病院 臨床検査医学科 教授 天野 景裕
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 電話:03-3342-6111
東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 助教 大野 久美子
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 電話:03-3443-8111
聖マリアンナ医科大学病院 小児科 講師 長江 千愛
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 電話:044-977-8111
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科 山下 敦己
〒241-0811 横浜市旭区矢指町 1197-1 電話:045-366-1111
名古屋大学医学部附属病院 輸血部 部長 松下 正
〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地 電話:052-741-2111
静岡県立こども病院 血液腫瘍科 医長 堀越 泰雄
〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860 電話:054-247-6251
兵庫医科大学病院 血液内科 講師 日笠 聡
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 電話:0798-45-6111
奈良県立医科大学附属病院 小児科 野上 恵嗣
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話:0744-29-8111
広島大学病院 輸血部 部長 藤井 輝久
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3 電話:082-257-5581
産業医科大学病院 小児科 白山 理恵
〒807-8556 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 電話:093-603-1611

1.3. 研究分担医師

実施医療機関ごとに研究責任医師が研究分担医師リストを作成する（参照: 臨床研究法 書式 1）。

1.4. 研究事務局及び調整管理実務担当者

研究実施に関する問い合わせ

奈良県立医科大学附属病院 小児科 荻原 建一
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話: 0744-22-3051（内線 3431）

FAX：0744-24-9222
E-mail：ogiwarak@naramed-u.ac.jp

その他
奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 5283）
FAX：0744-29-8845
E-mail：unebi@naramed-u.ac.jp

1.5. 統計解析責任者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター 小津 有輝
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 65482）

1.6. データセンター並びにデータマネジメント責任者

データセンター
奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 5289）

データマネジメント責任者
奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター 小島 実侑
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 5289）

1.7. 研究・開発計画支援担当者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター センター長 笠原 正登
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 5288）

1.8. 医療アドバイザー

奈良県立医科大学 医学部長 嶋 緑倫
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 3431）

1.9. モニタリング責任者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター 髙島 隆造

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話: 0744-22-3051（内線 5266）

1.10. 運営委員会

委員長:松下 正 （名古屋大学輸血部教授）
委員: 天野 景裕（東京医科大学臨床検査医学科教授）
松本 雅則（奈良県立医科大学血液内科学講座教授）
野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科 教授）
荻原 建一（奈良県立医科大学小児科 講師）

1.11. プロトコル委員会

委員長:瀧 正志（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科客員教授）
委員: 竹谷 英之（敦賀医療センター リハビリテーション科医長）
野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科 教授）
荻原 建一（奈良県立医科大学小児科 講師）

1.12. 監査責任者

株式会社エスアールエル・メディサーチ 品質保証室 室長 片倉 義之
〒163-0410 東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号 新宿三井ビル 10F
電話:050-2000-5230

1.13. 効果安全性評価委員会

委員長:西尾 健治（奈良県立医科大学総合医療学講座教授）
委員: 大森 司 （自治医科大学病態生化学教授）
西田 恭治（大阪医療センター感染症内科医長）
石黒 精 （成育医療センター教育研修センター長）
若林 大 （伏見桃山総合病院薬剤部長）

1.14. 試験薬提供者

該当せず

1.15. 業務委託先

本研究の血液検査業務に関しては、下記に委託する。
株式会社エスアールエル
〒163-0410 東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号 新宿三井ビル 10F
電話:050-2000-5243
受託責任者 臨床試験統括部 部長 秋山 博紀

委託する業務内容： 血液検体の受け取り、血漿・血清分離、検査、保管、データ管理、奈良県立医科大学附属病院への検体郵送。

2） 臨床研究の背景に関する事項

2.1. 背景

血友病 A の治療の原則は第 VIII 因子製剤の定期補充療法である。しかし、製剤の頻回経静脈投与と血管確保の問題、製剤投与後に発生するインヒビターが現在の血友病医療のアンメットニーズである。これらの課題克服に対し、ヒト化バイスペシフィック抗体（エミシズマブ）が開発された（文献 1）。抗原認識部位の片方に活性型第 IX 因子、片方に第 X 因子が結合することにより、活性型第 VIII 因子の補因子機能を代替する製剤である。皮下投与可能で、インヒビター有無に関係なく長時間作用の特性を有する。臨床試験では著明な出血抑制効果を示し（文献 2, 3, 4, 5）、2018 年 3 月に本邦で認可された。しかしながら、血栓性微小血管障害症（Thrombotic Microangiopathy; TMA）3 例と血栓塞栓症（Thrombotic embolism; TE）2 例が治験において報告されている（文献 4）。いずれの症例も破綻出血時の止血管理にバイパス止血製剤である活性型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates; aPCC）が投与されていた。バイパス止血製剤使用に関する注意喚起（可能な限り遺伝子組み換え型活性型第 VII 因子（recombinant activated factor VIIa; rFVIIa）製剤を使用し、aPCC またはその他のバイパス止血製剤使用は避ける等）がなされ、市販後も同様の注意喚起がなされている。

現在まで、インヒビター患者でのバイパス止血療法の止血モニタリングの客観的指標として標準化されたものはない。一部の血友病専門施設において包括的凝固止血能評価を用いたモニタリングが行われてきたが（文献 6, 7）、一般施設での普及は低い。近年、重大な出血時や周術期の止血管理に包括的凝固能の評価法が期待されているのも事実である。エミシズマブの適正使用ガイドにおいても、バイパス止血製剤併用時の過凝固傾向をモニタリングする検査法として prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (APTT)、Fibrin degradation products (FDP)、D-dimer のみ記載されているが、本項目のみの評価では十分に反映できないことも考えられ、包括的な凝固機能モニタリングの活用が望まれている。そして、エミシズマブと aPCC 併用により生じた TMA および TE の事象から、TMA/TE 発症機序の原因解明、そしてバイパス止血製剤併用時の適切な止血モニタリングを実施し、エミシズマブをより安全に臨床現場で使用できることが強く求められている。

エミシズマブの効果を評価するための包括的凝固検査として、最近、トロンボエラストグラフィ（ROTEM）、凝固波形解析、トロンビン生成試験などの有用性が報告されている（文献 8, 9）。このうち、PT/APTT の各トリガー試薬を希釈混合調整して用いた凝固波形解析の最大凝固速度は、エミシズマブ単独またはバイパス止血製剤併用時の凝固機能の改善度の指標となり得ることが報告されており、一般施設への普及可能性もあることから、エミシズマブ投与時の止血モニタリングの指標として期待されている。また、エミシズマブ投与中の患者血漿を用いたインヒビター力価や FVIII 活性測定のため、エミシズマブ効果を中和・除去する抗エミシズマブ抗体も開発されており（文献 10）、この中和抗体を包括的凝固検査に応用し、エミシズマブの凝固能改善効果をより正確に評価することも期待できる。

2.2. 医薬品等の概要

- 剤形: ヘムライブラ®皮下注 成分:エミシズマブ(遺伝子組換え)含量: 1 バイアル 30 mg, 60 mg, 90 mg, 105 mg, 150 mg.
- 薬理作用: ヒト化バイスペシフィック抗体であり、活性型第 IX 因子と第 X 因子の双方に結合することで、活性型第 VIII 因子の補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進してフィブリン形成を引き起こす。

特定臨床研究に用いる医薬品等の概要（医薬品の概要書添付）

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			■医薬品	□医療機器	□再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			□未承認	□適応外	■承認内
一般名称等	医薬品	一般名称(国内外で未承認の場合は開発コードを記載)	エミシズマブ		
		販売名(海外製品の場合は国名も記載)	ヘムライブラ		
		承認番号	23000AMX00451 (30mg), 23000AMX00447 (60mg) 23000AMX00448 (90mg), 23000AMX00449 (105mg) 23000AMX00450 (150mg)		
		投与経路、用法・用量及び投与期間	エミシズマブとして 1 回 3mg/kg(体重)を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg を 1 週間の間隔、1 回 3 mg/kg を 2 週間の間隔、1 回 6 mg/kg を 4 週間の間隔のいずれかで皮下投与する。		
	医療機器	類別	該当せず		
		一般的名称	該当せず		
		承認･認証･届出番号	該当せず		
	再生医療等製品	類別	該当せず		
		一般的名称	該当せず		
		承認番号	該当せず		
対象集団(年齢層、性別、疾患等)			第 VIII 因子インヒビター保有先天性男性血友病 A 患者		

当該医薬品等の有効性及び安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見	有効性：12才以上の先天性血友病Aインヒビター患者（115名）対象では、エミシズマブ（Emi）投与群は出血時治療群と比し年間出血回数（ABR）が87%低下した。またバイパス止血製剤(BPA)定期投与群に比し79%のABR低下を示した。12才未満小児患者（57名）対象では、94.7%が止血治療を要する出血はなかった。ABRは0.2回/年であり、Emi投与により試験前のBPA投与群に比しABRは99%低下した。 安全性：3例に血栓性微小血管障害症（TMA）と2例に血栓塞栓症（TE）が見られ、5症例とも破綻出血時にaPCCを高用量（>100 U/kg/day）かつ頻回（24時間以上）使用されていた。rFVIIaのみを使用した例では発症しなかった。
当該医薬品等の投与等による利益及び不利益（既知のもの及び可能性のあるもの）	血友病 A インヒビター患者に著明な出血抑制効果を示し、かつ皮下注射および長時間作用のため、日常生活の質の著明な向上が認められている。出血時での aPCC 併用により TMA/TE が発症したが、1） 第 1 選択薬は rFVIIa とする、2）BPA の1回投与量は最低用量を超えない、3）BPA 併用時は止血モニタリングを行う、のリスク軽減策が実施されたが、市販後においても、2019 年 4 月時点において海外で TMA1 例、TE5 例が発症している。

3） 臨床研究の目的に関する事項

エミシズマブ定期投与されているインヒビター保有先天性男性血友病 A 患者において、破綻出血時あるいは手術時の止血管理に一定用量のバイパス止血製剤が投与された被験者の血液検体を用いて包括的凝固能検査を行い、凝固状態をモニタリングし、臨床症状との関係を評価すること。また、TMA/TE の発症メカニズムの解明につながる指標を探索的に検討し、エミシズマブをより安全に使用できるエビデンスを創出することである。

4） 臨床研究の内容に関する事項

特定臨床研究の技術的事項（デザイン）

試験のフェーズ	N/A
認定臨床研究審査委員会	奈良県立医科大学臨床研究審査会
症例登録開始予定日	実施計画の公表日

実施期間		症例登録期間 実施計画公表日～2023 年 3 月 31 日 観察期間 実施計画公表日～2023 年 3 月 31 日 総研究期間 実施計画公表日～2024 年 3 月 31 日 （但し出血イベント症例数 20 例収集時点で観察終了）	
実施予定被験者数		60 例 （出血時/手術時介入 20 例）	
試験の種類		介入研究	
試験デザイン		前向き介入研究	
プラセボの有無		□ あり	■ なし
盲検の有無		□ あり	■ なし
無作為化の有無		□ あり	■ なし
保険外併用療養の有無		□ あり	■ なし
臨床研究を実施する国(日本以外)		なし	
研究対象者の適格基準	主たる選択基準	• 4 歳以上のインヒビター保有先天性血友病 A 患者 • エミシズマブの最新の添付文書に基づき、エミシズマブによる治療が実施もしくは予定されている患者 • 本臨床研究内容について十分な説明を受け、研究対象者本人もしくは代諾者から自由意志により、文書による同意が得られている患者 • 本臨床研究で予定された手順を遵守することが可能である患者	
	主たる除外基準	• 定期受診やイベント時の来院が困難な患者 • 肝機能や血小板数に異常を認める他疾患を合併している患者 • 採血が著しく困難な患者 • その他、主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者	
	年齢下限	4 才	
	年齢上限	なし	
	性別	男性	
中止基準		主治医により本臨床研究の継続が不可能と判断された患者	
対象疾患名		インヒビター保有血友病A	
介入の有無		■ あり	□ なし

介入の内容	破綻出血時/手術時止血療法におけるバイパス止血製剤の選択ならびに投与量
主たる評価項目	一定用量のバイパス止血製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度改善度
副次的な評価項目	1） 包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で比較評価する。 2） 定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する。 3） 臨床症状における止血状況と TMA または TE 発現の有無の評価 4） バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT など）の評価
探索的評価項目	血栓性微小血管障害症(TMA)関連検査の 評価

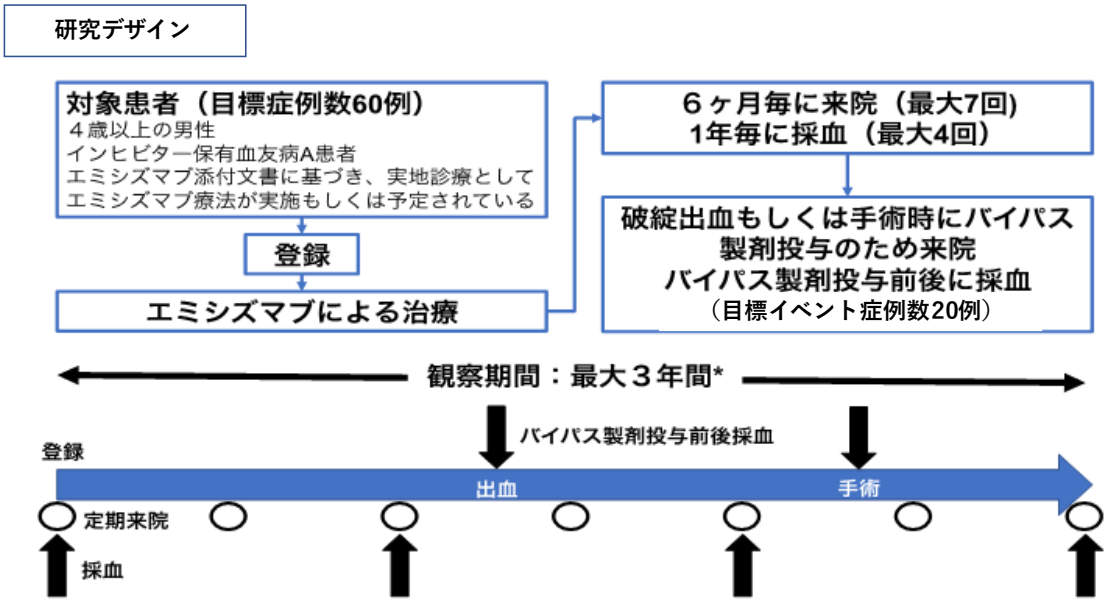
4.1. 試験のフェーズ

N/A

4.2. 実施予定被験者数

60 例

4.3. 研究デザイン



＊目標イベント症例数20例の収集が完了した場合、3年を待たず観察期間を終了する。

5） 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準

5.1. 対象者の選択基準

1） 4 歳以上のインヒビター保有男性先天性血友病 A 患者
2） エミシズマブの最新の添付文書に基づき、エミシズマブによる治療が実施もしくは予定されている患者
3） 本臨床研究内容について十分な説明を受け、研究対象者本人もしくは代諾者から自由意志により、文書による同意が得られている患者
4） 本臨床研究で予定された手順を遵守することが可能である患者

5.2. 対象者の除外基準

1） 定期受診やイベント時の来院が困難な患者
2） 肝機能や血小板数に異常を認める他疾患を合併している患者 （AST, ALT 値が正常上限の 5 倍以上、血小板数＜10 万/μl）
3） 採血が著しく困難な患者
4） その他、主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

5.3. 対象者の中止基準

研究責任医師又は研究分担医師は、以下の理由で研究の継続が不可能と判断した場合には、本研究を中止する。中止の日付、理由、経過をカルテならびに症例報告書（CRF）に記載するとともに、中止・脱落

時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

疾病等の発生により中止した場合には、可能な限り現状に回復するまでフォローアップする。

1） 研究対象者からの試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
2） 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
3） エミシズマブの投与継続が好ましくないと判断された場合
4） 合併症により研究の継続が困難な場合
5） 疾病等により研究の継続が困難な場合
6） 転居等により研究対象者が来院しない場合
7） 研究全体が中止された場合
8） その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

＊ 転院およびイベント発生時の受診先が当研究参加施設の場合は研究の継続を可能とする。

5.4. 臨床研究の中止規定又は中止基準

研究代表医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

1） 製剤の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
2） 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき
3） 予定症例数又は予定期間に達する前に、試験の目的が達成されたとき
4） 認定臨床研究審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき
5） 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合。

試験の中止又は中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の管理者にその理由とともに文書で報告する。

6） 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

6.1. 症例登録の手順

1） 研究責任医師あるいは研究分担医師は文書による同意を取得する。
2） 研究責任医師あるいは研究分担医師は症例を EDC に登録する。
3） EDC によって適格性の確認を行い、EDC 上で研究対象者登録番号が決定される。
4） 同意撤回、中止、脱落等が生じたときには速やかに EDC に登録し、研究事務局への報告とする。

6.2. 割付け方法と割付調整因子

本試験では割付けは実施しない。

6.3. プロトコール治療

エミシズマブの定期投与

エミシズマブによる治療は最新の添付文書を遵守し、初回投与から 4 回目までは 3.0 mg/kg（体重）を週 1 回皮下投与し、5 回目からは以下のいずれかとなる。

- 1.5 mg/kg（体重）で週 1 回皮下投与
- 3.0 mg/kg（体重）で 2 週に 1 回皮下投与
- 6.0 mg/kg（体重）で 4 週に 1 回皮下投与

治療開始前バイパス製剤による定期補充療法を実施していた場合は、初回投与の前日から使用を中止する。

患者状態安定時の定期的な診察、採血および検体取得

本試験に登録完了後、患者は 6 ヶ月に 1 回受診し、出血の有無に関する診察を行う。また 12 ヶ月に 1 回は採血を行い、非出血時、患者状態安定時の凝固機能について評価を行う。従って、本試験開始から登録された患者には最大 3 年間で 7 回の診察、4 回の採血が実施される。

破綻出血時の治療介入

- 患者が止血治療のため来院した場合は、来院前に在宅にて行った処置について確認し、出血の原因・症状等に従い適切な処置を行う。
- バイパス止血製剤の投与を必要とする場合は、rFVIIa 製剤を使用する。なお、ヘムライブラを出血時の止血を目的とした投与に用いない。
- rFVIIa 製剤の投与により止血が完了できない場合は、他の凝固因子の不足を生じていないかを確認した上で適切な処置を検討する。
- やむを得ず aPCC 製剤または乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤（FVIIa/FX）製剤を使用する必要がある場合は、以下の注意事項を参照のうえ投与を行う。
  - rFVIIa の初回投与量は 85±5μg/kg とする。
  - aPCC の初回投与量は 45±5 U/kg とする。24 時間以内の aPCC の総投与量は 100 U/kg を超えないようにする。
  - FVIIa/FX の初回投与量は 55±5 μg/kg とする。

手術時の治療介入

- 患者の手術の際、バイパス止血製剤を用いて止血管理を実施する場合は、rFVIIa 製剤を使用する。
- rFVIIa 製剤による止血管理を実施するも、十分な止血管理ができない場合は、他の凝固因子の不足を生じていないかを確認した上で適切な処置を検討する。
- やむを得ず aPCC 製剤または FVIIa/FX 製剤を使用する必要がある場合は、以下の注意事項を参照のうえ投与を行う。
  - rFVIIa の初回投与量は 85±5μg/kg とする。
  - aPCC の初回投与量は 45±5 U/kg とする。24 時間以内の aPCC の総投与量は 100 U/kg を超えないようにする。
  - FVIIa/FX の初回投与量は 55±5μg/kg とする

破綻出血/手術時の採血および検体取得

被験者は研究実施機関においてバイパス止血製剤の投与時に下記のポイントで採血を実施する（計 2 ポイント）

① バイパス止血製剤の投与前の血管ルート確保時

② バイパス止血製剤投与の 30 分後（±15 分）

なお、エミシズマブと rFVIIa 製剤の併用投与で止血が得られずに他のバイパス止血製剤に変更する場合は、変更製剤の初回投与の前後で同様に 2 ポイントの採血を実施する。

本研究は登録症例数 60 例、破綻出血/手術時症例数 20 例 40 検体（バイパス止血製剤投与前後の採血検体を各 1 検体、合わせて 2 検体とする）を目標とする。

検体の取り扱い、検査項目と採血量

上記の定期診察時、または破綻出血/手術時の 2 ポイントで採取した被検全血は検査会社を通じて、回収され、血漿・血清分離を行い、添付文書で測定が推奨されている下記の一般検査（血液検査 1）は中央測定にてする。一部保管される検体は後日、奈良県立医科大学小児科に郵送し、同研究室で測定される。（血液検査 2）奈良県立医科大学附属病院で破綻出血/手術時に血液を採取する場合は、全血を用いた下記の測定（血液検査 3）も施行する。本研究使用の採血量は 1 回あたり 15ml、ただし奈良県立医科大学では、破綻出血時/手術時に+6mL（21mL）となる。

- 一般検査として、血算, fibrinogen, plasminogen, FDP, D-dimer, PIC, TAT, LDH, CRE 等を測定する（後述する血液検査 1）。
- 血漿検体は包括的凝固測定（トロンビン生成試験、凝固波形解析）と TMA 関連検査を実施する（後述する血液検査 2）。これらの一般検査と血漿を用いた検査に必要な採血量（血液検査 1+2)は、15ml となる。
- 全血検体を用いた包括的凝固機能検査（rotational thromboelastometry(ROTEM®)、可視化血流下血栓形成測定（T-TAS®）、全血血小板凝集能検査（Multiplate®））については奈良県立医科大学附属病院登録症例に限り破綻出血/手術時のみに実施する（後述する血液検査 3）。これらの全血検査に必要な採血量は、6ml となる。
- 包括的凝固検査のうち、トロンビン生成試験、凝固波形解析、ROTEM は、抗エミシズマブ抗体を添加（エミシズマブ薬効の中和）の有無で実施する。
- 採血量が不足する場合も逸脱とはならず、可能な検査のみを実施する。

6.4. 用量・スケジュール変更基準

定期来院時の採血が破綻出血/手術イベント発生と重なる場合は、バイパス製剤の最終投与から最低 2 週間の間隔を空ける。

6.5. 併用治療・支持療法

プロトコール治療に用いられている薬剤の添付文書において併用禁忌と記載されている薬剤を併用禁止とする。止血管理における第 VIII 因子製剤併用時の検体での検討は本研究に含まれない。出血時/周術期の前後採血の 30 分の間で、凝固に関連する併用治療は行わない。

6.6. 後治療

破綻出血/手術時の初回 rFVIIa 投与後に追加治療を行うかどうかは、研究責任（分担）医師の判断に委

ねられる。原則として、追加投与も rFVIIa を選択し、添付文書記載の用量・間隔に従って実施する。複数回の投与で効果がない場合は aPCC または FVIIa/FX への変更を考慮する。変更する場合、初回投与量は 6.3 プロトコール治療の項を参照し、各製剤の 2 回目以降の投与については、添付文書記載の用量・間隔に従って実施する。

治療製剤を変更する場合は、変更後の投与前後採血も新たな1例として取り扱うことができる。また、破綻出血時に rFVIIa 投与が在宅自己注射で実施された場合は、来院後の初回投与時の 2 ポイント採血を 1 例として取り扱うことができる。

6.7. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

- 検査項目は、6.8. 2)～4) に記載。
- 登録時には、患者背景として、年齢、血友病 A の重症度、第 VIII 因子インヒビター値、現在までの（エミシズマブ投与開始前と開始後）バイパス製剤の使用歴を聴取する。
- 破綻出血/手術が発生する前のエンドポイントの評価に関わる項目のベースライン値を得るため、6 ヶ月に 1 回の診察で、出血に関する診察を行い、12 ヶ月に 1 回は診察に合わせて採血を実施する。
- 破綻出血/手術時にはバイパス製剤初回投与前後の 2 ポイント（製剤変更時は変更後の初回投与前後の 2 ポイント）で採血を実施し、血液検査によって凝固機能や有害事象に関する項目を評価する。また、治療効果の臨床的評価を通常診察によって研究責任（分担）医師が判断する。
- 破綻出血/手術時のバイパス製剤投与については、投与日時、製剤名、投与量の詳細を報告する。（自宅でのバイパス製剤投与が確認された時は聞き取り内容も報告する。）
- 破綻出血/手術時の治療が終了した際には、総合的な治療効果と有害事象の有無に関する評価を臨床的な診察情報と検査結果から実施する

6.8. 観察・検査・報告スケジュール

定期来院

	同意取得	観察期間						
	−3M～0M	0M	6M	12M	18M	24M	30M	36M
同意取得	●							
定期来院		●	●	●	●	●	●	●
患者背景		●						
出血の有無			●	●	●	●	●	●
止血製剤使用状況		●	●	●	●	●	●	●
血液検査 1		●		●		●		●
血液検査 2		●		●		●		●

定期来院の allowance は±1 ヶ月とする。

初回来院日(観察期間の開始)は同意取得から3か月以内とする。

破綻出血/手術時

	バイパス製剤投与	
	直前	投与 30 分後
出血/手術に関する情報	●	
止血効果の評価*		●
血液検査 1	●	●
血液検査 2	●	●
血液検査 3⋆	○	○
有害事象	●	●

投与後の採血の許容範囲は±15 分とする。血液検査 1,2 は必須検査。
*止血効果の評価は当該投与のみの効果を判定する。治療全体ではない。
⋆血液検査 3 は全血検査のため奈良県立医科大学のみで実施。

1） 患者背景 （0M）
年齢、血友病 A の重症度、第 VIII 因子インヒビター値、エミシズマブ使用歴、現在までのバイパス製剤の使用歴（エミシズマブ投与開始前と開始後）

2） 血液検査 1; 定期検査（0, 12, 24, 36 ヶ月）、破綻出血および手術時の止血管理時（バイパス製剤投与前後）血算（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、総ビリルビン、間接ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、フィブリノゲン、プラスミノゲン、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 （FDP）、D-dimer、トロンビン-アンチトロンビン複合体 （TAT）、プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体 （PIC）

3） 血液検査 2； 定期検査（0, 12, 24, 36 ヶ月）、破綻出血および手術時の止血管理時（バイパス製剤投与前後）
包括的凝固機能検査（トロンビン生成試験*1、凝固波形解析*1）と Von Willebrand 因子活性、von Willebrand 因子抗原、VWF マルチマー解析*2、ADAMTS-13 活性*3。
*1 抗エミシズマブ抗体添加の有無で実施
*2 VWF マルチマー解析はバイパス製剤投与前後のみ実施
*3 ADAMTS-13 活性低下時はインヒビターも測定

4） 血液検査 3： 破綻出血および手術時の止血管理時（バイパス製剤投与前後）
全血を用いた包括的凝固機能検査{rotational thromboelastometry(ROTEM®)*1、可視化血流下血栓形成測定（T-TAS®）、全血血小板凝集能検査（Multiplate®）}。奈良県立医科大学附属病院登録症例のみ実施。
*1 抗エミシズマブ抗体添加の有無で実施
5） 有害事象： 問診、臨床検査値などにより評価する。

7） 有効性の評価に関する事項

7.1. 主要エンドポイント

一定用量のバイパス止血製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度改善度

7.2. 副次エンドポイント

1） 包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で比較評価する。
2） 定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する。
3） 臨床症状における止血状況と TMA または TE 発現の有無の評価
4） バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT など）の評価

7.3. 探索的エンドポイント

血栓性微小血管障害症（TMA）関連検査（VWF および ADAMTS-13）による凝血学的 TMA の評価

8） 安全性の評価に関する事項

8.1. 安全性評価指標

バイパス製剤の投与後の臨床症状における止血状況と TMA または TE 発現の有無の評価、さらに凝血学的検査における製剤投与前後の変動を評価する（血小板、FDP, D-dimer, PIC, TAT）。有害事象についても評価する。

8.2. 疾病等の評価

血友病の止血状況と TMA または TE 発現の評価について、疾病等の評価には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: ICH 国際医薬用語集日本語版)や、程度については、副作用評価基準による 1）軽度：無処置で投与継続可能な状態、2)中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態、3)重度：投与を中止あるいは中止すべき状態と定義する。

8.3. 疾病等及び不具合の報告

エミシズマブ定期投与患者での破綻出血時の止血管理にて、第 3 相臨床試験において、バイパス製剤投与に血栓性微小血管障害症（TMA）3 例と血栓塞栓症（TE）2 例が報告されている。いずれの症例も aPCC 製剤が 24 時間以上で 100 U/kg/日以上投与されていた。rFVIIa 製剤のみを使用した症例では報告はなかった。その後、バイパス製剤使用に関する注意喚起がなされている。このような事実から、バイパス製剤併用での TMA/TE 発症は、合併症として本研究中は十分に注意をする必要がある。研究責任医師は、疾病等及び不具合の発生を知ったときは、これを実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に報告する。研究代表医師は、疾病等が発生した場合の対応に関する手順書に準じて、研究計画書に記載さ

れた認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣等への疾病等の報告を行う。さらに共同研究をおこなっている各実施医療機関の研究責任医師に通知する。

8.4. 重篤な疾病等発生時の対応

1） 研究責任医師／分担医師は、重篤な疾病等が発生した場合、適切な処置を行う。研究分担医師は、試験薬との因果関係を問わず、直ちに研究責任医師に報告する。
2） 研究責任医師は、重篤な疾病等について、直ちに実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に報告する。
3） 研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告するとともに試験薬の製造販売業者に報告する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。
4） 試験薬との因果関係が否定できない疾病等に関する報告及び手順は「重篤な疾病等報告に関する手順書」に従う。

8.5 AESI （Adverse Event of Special Interest）発生時の対応

「特に注目すべき有害事象」（AESI）とは、研究試験薬（エミシズマブ）の安全性モニタリングおよび安全性評価に関して特に懸念があると特定された有害事象であり、他の類薬での経験から有害事象の潜在的可能性が示唆されるもの等を指し、本研究では下記の 3 疾患を AESI と定義する。

- 全身性過敏症反応、及びアナファラキシー/アナフィラキシー様反応
- 血栓塞栓性事象
- TMA（TTP、溶血性尿毒症症候群等を含む）

AESI 発生時の対応については重篤な疾病発生時の対応に準じる

＜緊急時の連絡先＞

研究責任医師: 野上恵嗣
奈良県立医科大学附属病院 小児科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話: 0744-22-3051（内線 3431） FAX: 0744-24-9222

＜休日・夜間＞

奈良県立医科大学附属病院 小児科 当直医 （当直医から研究責任・分担医師に連絡されます）
電話: 0744-22-3051 FAX: 0744-24-9222

報告の手順については疾病等が発生した場合の対応に関する手順書に定める。

9） 統計的な解析に関する事項

9.1. 目標症例数の設定根拠

・本研究の症例数は、統計的考察よりも臨床的条件により大きく依存したものである。本邦の FVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者数をベースに、本研究で対象となる施設数や同意取得率を考慮して登録症例数を60例と設定した。

・エミシズマブ定期投与中でのバイパス止血製剤投与前後の包括的凝固機能検査（波形解析や ROTEM など)による各パラメータの比較が主要エンドポイントになっているが、このパラメータ比較を統計的に意味あるものにするための必要最小限の検体数として介入症例数 20 例（40 検体）に設定した。

9.2. 解析対象集団

適格基準を満たし介入を行った全ての被検者のうち、やむを得ず解析に供せない症例を除いた最大の解析対象集団を「最大な解析対象集団（FAS）」とする。主要エンドポイント及び副次エンドポイントの解析は、FAS を対象としたものを主解析とする。ただし、ここで、やむを得ず解析に供せない症例とは、登録後に適格性がないことが判明した症例、重大な研究計画書研究計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の症例である。

9.3. エンドポイントに対する統計的判断基準

主要エンドポント（7.1）に関しては、「一定用量のバイパス製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度」を測定し、投与前後での改善度の差を統計的に比較する(有意水準は両側5%)。

副次エンドポイント（7.2）の 1)に関しては、「包括的凝固検査パラメータ(主要エンドポイントを含む全てのパラメータ)の変化」を、まず、バイパス止血製剤投与の「前」において抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の２水準で測定し、更に、一定用量のバイパス止血製剤投与の「後」においても抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で測定する。得られた結果から、包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で統計的に比較評価する(有意水準は両側5%)。

副次エンドポイント(7.2)の 2)に関しては、「定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価」を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の２水準で測定し、患者毎の定期検体（非破綻出血時/非手術時）の平均値を、重症血友病 A 患者の平均値と統計的に比較する(有意水準は両側5%)。

副次エンドポイント（7.2）の 3)～4)においては、医学的な「異常変動」を１回でも示さないことを確認する。具体的な確認項目は、「バイパス製剤投与は臨床的にも止血効果を示すこと」、「TMA/TE は発現せず、更に TMA/TE 関連項目は異常変動を認めないこと」、「一般的凝固学的検査(血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT)は異常変動を認めないこと」である。「止血効果」と「異常変動」の有無については、各施設の責任医師が判断する。

探索的エンドポイント（7.3）に関しては、「バイパス製剤投与前後での TMA/TE 関連項目（VWF,ADAMTS-13 活性）」を測定し、バイパス製剤投与後での診断値の95%信頼区間が投与前の診断値の同等マージン内であるかどうかの同等性検定(注＊)を行う。

（注＊）ここで「同等性」の定義は、

・VWF 活性値および抗原値：変化量が±30%以内

・VWF マルチマー解析：ウェスタンブロットのバンドの densitometry の値において、high multimer バンドの変化量が±30%以内（文献 11）

・ADAMTS-13 活性：変化量が±30%以内。ただし、絶対値として 10%未満は同等性の逸脱とみなす

9.4. データの取扱い手順

欠落、不採用が得られた場合はそのポイントは解析から除外する。

9.5. 解析項目及び方法ならびに実施時期

エミシズマブ投与中患者のバイパス製剤投与前後における各ポイントにおける有効性・安全性の評価を臨床的評価、凝血学的効果（凝固検査や包括的凝固検査でのパラメータを検討）や TMA/TE 関連項目（VWF, ADAMTS-13 活性）を用いて評価する。主たる評価項目に係るデータは、収集を行うための期間が終了して、データ固定後に解析を行う。解析対象集団は FAS を用いる。

9.6. 中間解析

中間解析は実施しない。ただし、安全性に関しては定期的に報告される有害事象、イベントをもとに、安全性評価委員会にて逐次、評価を行う。

9.7. 統計解析計画の変更手順

当初の統計解析計画からの変更がある場合は、研究計画書及び作成した場合は統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても変更箇所、変更理由を報告する。

10) 原資料等の閲覧に関する事項

10.1. 原資料の範囲

本研究における原資料とは、診療録、各種検査データ、各種画像データ、投薬記録、とする。

10.2. 原資料の直接閲覧の保証

研究責任医師は、研究計画書又は別の合意文書中に、研究責任医師及び実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

11）品質管理及び品質保証に関する事項

11.1. モニタリング

本研究が安全に、かつ研究計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを実施する。モニタリングは研究代表医師が指名する各参加施設における研究の実施に直接関わらない者が担当することとし、別途定める手順書に沿って実施する。重篤な疾病等及び脱落等、研究継続に関して重要な案件が発生した場合には、直接閲覧を行う。

11.2. 監査

研究計画書研究結果の信頼性を確保するため、研究が「臨床研究法」および研究計画書に従って行われたかについて監査を行う。研究代表医師は、監査従事者として、監査責任者に監査業務を依頼する。監査責任者は、監査計画書および手順書を作成し研究代表者の承認を得たのち、これらに基づき監査を実施する。

11.3 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、研究代表医師からの要請に応じ、当該臨床研究期間中に得られた安全性情報に基づき、当該臨床研究の継続、変更又は中止等について、研究責任医師に提言することを目的として設置する。効果安全性評価委員会は、下記に該当する評価事項が得られた場合、当該臨床研究の研究責任医師が認定臨床研究審査委員会へ依頼した審議内容に応じて開催されるものとする。

- バイパス止血製剤投与前後 5 例（計 10 サンプル）の評価が得られた時
- 重篤な疾病等の発現時
- モニタリング等で重大な問題が認められた時
- その他、研究責任医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した時

研究責任医師は、効果安全性評価委員会での評価結果について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、実施医療機関の管理者及び厚生労働大臣に報告する。

12）倫理的な配慮に関する事項

12.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「臨床研究法」の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

12.2. 個人情報の取扱い

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。 また関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

データは匿名化（対応表あり）して管理する。対応表は（ネットのつながっていない PC で管理する、紙の場合は鍵のかかる書庫に保管するなど）で個人情報管理者が管理する。また、転院、紹介、搬送等で共同研究先への匿名化データの共有がある場合、別途対応表に記載し、共同研究機関の個人情報管理者が同様に管理する。

12.3. 対象者に生じる利益及び負担並びに予想されるリスクを最小化する対策

本研究において、同意を得た患者は最大計7回の来院（一般診療受診時と同一日可）、1年毎のベースライン採血（最大計 4 回、一般診療時定期採血との同一日可）、出血時および手術時の止血管理の際に実施されるバイパス製剤の投与時での採血を実施する。止血管理時の検体採取も製剤投与前と後に計 2 回の実施であり、患者にかかる負担または身体的/精神的苦痛は大きくないと考えられる。総合的には本研究の実施における直接的なリスクは小さいと考えられる。本臨床試験は、エミシズマブ治療におけるバイパス製剤併用の安全性についての重要な研究であり、エミシズマブ治療を受けるインヒビター保有血友病患者集団に対し、将来において利益をもたらすと考えられる。

13) 記録（データを含む）の取扱い及び保存に関する事項

13.1. 資料の取扱い及び保管

研究責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を保存し、研究発表 5 年後に匿名化したまま廃棄する。

（他機関へ試料・情報を提供する場合） 研究者等は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成する。研究責任医師は、研究者等が作成した当該記録を当該試料・情報の提供をした日から 3 年を経過した日までの期間保管する。研究責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を保存し、研究発表 5 年後に匿名化したまま廃棄する。

（他機関から試料・情報の提供を受ける場合） 研究者等は、当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認するとともに、当該試料・情報の提供に関する記録を作成する。研究責任医師は、研究者等が作成した当該記録を当該研究の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保管する。研究責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を保存し、研究終了 5 年後に匿名化したまま廃棄する。

13.2. 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用等

＜試料及び情報の二次利用について＞

本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があることも含めて登録時に同意を取得する。

本研究では、自施設及び他機関から試料・情報を収集し、解析を行う。

試料・情報の提供に関する記録は、本研究計画書及び取得した同意文書を代用し、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日まで適切に保管する。

中央測定にて実施される血液検査のうち、6.8　3）の血液検査 2 に関しては、各施設で出検した血液検体についてエスアールエルが回収、保管し、奈良県立医科大学に移送の上実施されるが、各施設での出検情報、エスアールエルでの保管状況、奈良県立医科大学への受け渡し情報を記録し、奈良県立医科大学にて当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日まで適切に保管する。

13.3. 症例報告書の様式と提出期限

本研究では症例報告に EDC を用いて行う。各 visit 終了後速やかに入力する。

14）臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項

14.1. 資金源及び財政上の関係（利益相反に関する事項）

本研究は、中外製薬株式会社から資金提供を受けて実施する。利益相反状態が本研究の計画・実施、研究の結果及び解釈に影響を及ぼすことは無く、また研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがない。当該企業との利益相反の管理については、研究代表医師が臨床研究法における臨床研究の利益相反管理ガイダンス（2018 年 3 月 2 日厚生労働省医政局研究開発振興課長通知およびガイダンス様式 ver2.2.）に従い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を認定臨床研究審査委員会に提出し承認を得ている。

各研究者個人の当該企業との利益相反状態の確認に関しては、製薬企業が加盟する団体で定めている透明性ガイドラインに従って公開しているホームページを被験者に紹介し、希望があれば確認可能である旨を提示することとする。

（1）特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	中外製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	■　あり	□　なし
研究資金等の提供組織名称	中外製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd	
Secondary Sponsorの該当性	□　該当	■　非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	■　あり	□　なし
契約締結日	2020 年 3 月 3 日締結	

物品提供の有無	■　あり	□　なし
物品提供の内容	抗エミシズマブイディオタイプ抗体	
役務提供の有無	□　あり	■　なし
役務提供の内容		

(2)特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	□　あり	■　なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	□　該当	■　非該当

14.2. 研究に関する費用

本研究に必要な検査は本研究の資金によって実施される。それ以外の保険診療分に関しては研究対象者の健康保険を用いて行う。臨床研究参加に伴う被保険者負担の軽減を図るために、研究対象者に負担軽減費を支払う（研究用の採血を伴う定期来院時および破綻出血/手術時）。

14.3. 健康被害に対する補償

本臨床研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償措置として、補償保険に加入する。賠償責任に備え、研究責任医師は賠償責任保険に加入する。

15) 臨床研究に関する情報の公表に関する事項

本研究は開始前に、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録を行う。本研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。研究代表医師、研究責任医師、及び統計解析責任者が協議して著者を選出し、学会又は論文で報告する。

本研究の協力者に対し、本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を報告する。対象は研究協力者本人で、発表した論文の要約を文書（あるいは口頭）で説明する。

匿名化された被験者のデータは研究代表医師宛に合理的な要請があった場合は共有される見込みである。データは研究終了から 5 年間まで利用可能である。データ共有は、非営利目的の研究者からの要請に限定され、電磁的記録として提供される。

16) 臨床研究の実施期間（登録期間の確認）

症例登録期間	実施計画を公表した日から 2023 年 3 月 31 日
観察期間	実施計画を公表した日から 2023 年 3 月 31 日
総研究期間	実施計画を公表した日から 2024 年 3 月 31 日

17）臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項

17.1. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

説明文書及び同意書は研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に使用する。改訂する場合は再度認定臨床研究審査委員会に申請し、承認を得た後に使用する。

17.2. インフォームド・コンセント

特定臨床研究の対象者等に対する本研究説明及び同意事項におけるインフォームド・コンセントは第 9 条の厚生労働省令で定める以下の事項に基づき、書面にて実施する。

1. 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
2. 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名
3. 特定臨床研究の対象者として選定された理由
4. 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
5. 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
6. 同意の撤回に関する事項
7. 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
8. 特定臨床研究に関する情報公開の方法
9. 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
10. 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
11. 試料等の保管及び廃棄の方法
12. 医薬品等製造販売業者等の関与に関する状況
13. 苦情及び問合せへの対応に関する体制
14. 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
15. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
16. 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
17. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
18. その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

「代諾者等の選定方針」については、一般的には、次の①から③に掲げる者の中から、代諾者等を選定することを基本とする。

① （研究対象者が未成年者である場合）親権者又は未成年後見人
② 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）
③ 研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）ただし、画一的に選定するのではな

く、個々の研究対象者における状況、例えば、研究対象者とのパートナー関係や信頼関係等の精神的な共同関係のほか、場合によっては研究対象者に対する虐待の可能性等も考慮した上で、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者が選定されることが望ましい。また、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けたときは、当該代諾者と研究対象者との関係を示す記録を残すこと。

17.3. インフォームド・アセント

本研究ではインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者（小児、認知症患者など）に対してはインフォーム・アセントを用いて実施する。

18）その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

18.1 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法

18.1.1. 研究者等からの報告

研究者等は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告を要する。

- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

18.1.2. 研究責任医師からの報告

研究責任医師は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告することを要する。

- 認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後に、認定臨床研究審査委員会への提出書類、その他実施医療機関の管理者が求める書類を提出して、当該特定臨床研究の実施の可否について、当該管理者の承認を要する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に書類の提出を行った後、研究代表医師及び研究責任医師それぞれが実施医療機関の管理者の承認を要する。
- 実施計画を提出したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告を要する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師はその旨を他の研究責任医師に情報提供を行う。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。
- 臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告する。不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこととする。
- 認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その内容について実施医療機関の管理者に報告する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師はから情報提供を受けた他の研究責任医師は、 速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。
- 特定臨床研究の実施について、疾病等及び不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。なお、多施設共同研究を実施する場合、疾病等報告は研究代表医師が行う。研究責任医師は、疾病等の発生を

知ったときは、これを実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知しなければならず、また、研究代表医師はその旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供を行う。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

- 特定臨床研究の実施状況について、原則として1年ごとに、認定臨床研究審査委員会に報告する。多施設共同研究を実施する場合、定期報告は、研究代表医師が行い、速やかに他の研究責任医師に情報提供を行う。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告を要する。
- 主要評価項目報告書及び総括報告書を作成したときは、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、それらの概要を公表する。さらに、概要を公表したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告する。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師はその旨を他の研究責任医師に情報提供を行う。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

18.1.3. 監査担当者からの報告

監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任医師に報告する。多施設共同研究を実施する場合、必要に応じ、報告の内容を研究代表医師に通知する。この場合において、研究代表医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供を行う。

18.2 研究計画書の逸脱・変更・改訂

18.2.1. 研究計画書の逸脱又は変更

研究計画書からの逸脱又は変更は通常ではできない。しかしながら、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表医師との事前の合意及び運営委員会の事前の承認を得る前に、研究計画書研究計画書からの逸脱を行うことができる。その際には試験参加医師は逸脱があれば速やかに、逸脱事項をその理由とともに記録し、研究事務局に報告する。研究計画書の変更の必要性が生じた場合は「18.2.2.研究計画書の改訂」を参照する。

18.2.2. 研究計画書の改訂

全ての改訂内容とその理由を認定臨床研究審査委員会に報告し、再審査及び承認を要する。

研究計画書が改訂された場合、研究責任医師はそれに応じて研究対象者への説明文書を改訂する。改訂内容が症例登録票又は症例報告書の様式に影響する場合、研究責任医師はデータマネジメント責任者に症例登録票又は症例報告書の様式の改訂を依頼する。

19） 相談窓口

研究対象者及びその関係者からの臨床研究に関する相談窓口として、奈良県立医科大学附属病院　小児科が対応する。

奈良県立医科大学附属病院　小児科
〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840 番地
0744-22-3051　内線 3431

20) 文献

1. Kitazawa T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. Nat Med. 2012; 18: 1570–1574.
2. Shima M, et al. Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016; 374: 2044–2053.
3. Shima M, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. Blood Adv. 2017; 1: 1891–1899.
4. Oldenburg J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017; 377: 809–818.
5. Young G, et al. HAVEN 2 updated analysis: multicenter, open-label, Phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2017; 130(Suppl): 85.
6. Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. Br J Haematol. 2016; 174: 503–514.
7. Haku J, et al. Optimal monitoring of bypass therapy in hemophilia A patients with inhibitors by the use of clot waveform analysis. J Thromb Haemost. 2014; 12: 355–362.
8. Yada K, et al. Mode of enhancement in the global hemostatic potentials with concomitant use of bypassing agents and emicizumab in hemophilia A patients with inhibitor evaluated by ROTEM. Res Pract Thromb Haemost. 2017; 1(suppl 1):163–164.
9. Nogami K, et al. Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. J Thromb Haemost. 2018 Jun;16(6):1078–1088.
10. Nogami K, et al. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotype monoclonal antibodies. J Thromb Haemost. 2018 Jul;16(7):1383–1390.
11. Koyama N, et al. Reduced larger von Willebrand factor multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnoeic episodes. Eur Respir J. 2012 Sep;40(3):657–64.

21) 別添

1. 研究分担医師リスト（臨床研究法　書式 1）
2. 添付文書（関連する薬剤）
   ヘムライブラ
   ノボセブン
   バイクロット
   ファイバ