

ダプロデュスタットの腎性貧血を伴う心不全患者に対する
有効性及び安全性に関する多施設ランダム化比較研究

研究計画書

研究代表医師
順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科
教授 南野 徹

2024年9月20日 Ver.2.2 作成

更新・承認履歴一覧

日付	Ver.	理由・備考
2021年9月15日	1.0	新規作成
2021年9月28日	1.1	認定臨床研究審査委員会事務局からの指摘にて修正
2021年10月31日	1.2	認定臨床研究審査委員会委員からの指摘にて修正
2021年11月11日	1.3	認定臨床研究審査委員会事務局からの指摘にて修正
2021年11月29日	1.4	認定臨床研究審査委員会委員からの指摘にて修正
2021年12月8日	1.5	認定臨床研究審査委員会事務局からの指摘にて修正
2022年1月6日	1.6	認定臨床研究審査委員会委員からの指摘にて修正
2022年1月11日	1.7	認定臨床研究審査委員会事務局からの指摘にて修正
2022年3月2日	1.8	各来院のアロワンス設定等
2022年3月10日	1.9	認定臨床研究審査委員会事務局からの指摘にて修正
2022年9月22日	2.0	選択基準の修正等
2023年2月27日	2.1	登録期間、研究実施期間の延長
2024年9月20日	2.2	測定検査機関に関する記載整備

略語及び用語説明

略語	正式名称	説明
Alb	Albumin	アルブミン
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
Crea	Creatinine	クレアチニン
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRP	C-reactive Protein	C 反応性蛋白
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis Stimulating Agent	赤血球造血刺激因子
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fe	Iron	鉄
Glu	Glucose	血糖値
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High Density Lipoprotein Cholesterol	HDL コレステロール
HIF-PH	Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase	低酸素誘導因プロリン水酸化酵素
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IL-1 β	Interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
ITT	Intention-to-treat	
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	
K	Potassium	カリウム
KCCQ-TSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score	カンザス市心筋症についての質問票
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
LDL	Low Density Lipoprotein Cholesterol	LDL コレステロール
MCH	Erythrocyte Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Erythrocyte Mean Corpuscular	平均赤血球ヘモグロビン濃度

略語	正式名称	説明
	Hemoglobin Concentration	
MCV	Erythrocyte Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
Na	Sodium	ナトリウム
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide	N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会が定めた心不全の症状の程度のカテゴリ
Plt	Platelets	血小板数
RBC	Red Blood Cell	赤血球数
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
TG	Triglyceride	中性脂肪
TIBC	Total Iron Binding Capacity	総鉄結合能
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α	腫瘍壊死因子
TropT	Troponin T	トロポニン T
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
T-chol	Total Cholesterol	総コレステロール
TP	Total Protein	総タンパク
TSAT	Transferrin Saturation	トランスフェリン飽和度
UA	Uric Acid	尿酸
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity	不飽和鉄結合能
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子
WBC	White Blood Cell	白血球数

目次

1.	臨床研究の背景	1
1.1.	対象疾患について	1
1.2.	標準治療について	1
1.3.	本研究の治療について	1
1.4.	本研究の意義	2
2.	臨床研究の目的	2
3.	臨床研究の方法	2
3.1.	研究デザイン	2
3.2.	研究のアウトライン	3
3.3.	用法・用量	3
3.3.1.	ダプロデュスタット群	3
3.3.2.	コントロール群	4
3.4.	評価項目	4
3.4.1.	主要評価項目（プライマリーエンドポイント）	4
3.4.2.	副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）	4
3.4.3.	安全性評価項目	5
3.5.	目標症例数	5
3.6.	研究実施期間	5
4.	対象	5
4.1.	対象疾患	5
4.2.	適格性基準	5
4.2.1.	選択基準	5
4.2.2.	除外基準	6
5.	試験薬の情報	7
5.1.	試験薬の情報	7
5.2.	試験薬の管理	8
5.3.	試験薬の品質の確保	8
6.	研究対象者の登録方法・割付方法	8
6.1.	登録方法	8
6.2.	割付方法と割付調整因子	9
6.3.	盲検化	9
7.	併用薬及び併用療法	9
7.1.	併用薬・併用療法	9
7.1.1.	赤血球輸血について	9
7.2.	併用禁止・併用禁止療法	9
8.	観察・検査項目及び実施時期	10

8.1.	観察および検査項目とスケジュール	10
8.2.	観察・検査項目	11
9.	有害事象の取り扱い	11
9.1.	有害事象の定義	11
9.2.	有害事象の評価及び記録	11
9.2.1.	重篤度の判断	11
9.2.2.	重症度の判断	12
9.3.	有害事象が発現した場合の措置	12
9.3.1.	研究対象者への対応	12
9.3.2.	予測される有害事象	12
9.4.	重篤な有害事象の報告	12
10.	個々の研究対象者における中止基準	12
11.	統計学的事項	13
11.1.	解析対象集団	13
11.2.	目標症例数および設定根拠	13
11.3.	統計解析方法	13
11.4.	欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順	15
11.5.	当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順	15
11.6.	中間解析と研究の早期中止	15
11.7.	その他、探索的解析	15
12.	研究計画書の遵守、改訂及び不適合の管理（研究計画書の管理）	15
12.1.	研究計画書の遵守	15
12.2.	研究計画書の改訂	15
12.3.	不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）	15
13.	研究の中止と終了	16
13.1.	臨床研究全体の中止基準	16
13.2.	研究終了	16
14.	データマネジメント	16
14.1.	症例報告書（CRF）の取り扱い	16
14.2.	症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容の特定	16
15.	原資料等の閲覧	16
16.	効果安全性評価委員会	16
17.	予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法	17
17.1.	予測される利益	17
17.2.	予測される不利益	17
17.3.	リスクを最小化する方法	17
18.	倫理的な配慮	17
18.1.	遵守すべき諸規則	17

18.2.	研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護.....	17
19.	同意の取得.....	17
19.1.	同意を得る手順.....	17
19.2.	同意説明文書の内容.....	18
19.3.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	18
19.4.	代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合.....	18
19.5.	インフォームド・アセントを得る場合.....	18
20.	試料・情報の取扱い及び保存.....	19
20.1.	研究に係る資料及び情報の保管.....	19
20.2.	研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について.....	19
20.3.	他機関への試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	19
21.	研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の開示について.....	19
22.	臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償.....	19
22.1.	保険への加入の有無とその内容.....	19
22.2.	健康被害に対する補償・賠償.....	19
22.3.	予測される医療費（研究対象者の負担）.....	20
22.4.	研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助.....	20
23.	研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応.....	20
24.	定期報告.....	20
24.1.	認定臨床研究審査委員会への定期報告.....	20
25.	臨床研究に関する情報の公表.....	20
25.1.	研究計画の登録.....	20
25.2.	研究成果の帰属と結果の公表.....	20
26.	研究資金および利益相反.....	21
26.1.	本臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金の提供等.....	21
26.2.	研究資金の拠出元.....	21
26.3.	利益相反.....	21
27.	品質管理及び品質保証.....	21
27.1.	モニタリング.....	21
27.2.	監査.....	21
28.	臨床研究の実施体制.....	21
28.1.	実施医療機関.....	23
29.	参考資料、文献リスト.....	24

研究概要

項目	内容
研究課題名	ダプロデュスタットの腎性貧血を伴う心不全患者に対する有効性及び安全性に関する多施設ランダム化比較研究
目的	腎性貧血を伴う心不全患者に対して、ダプロデュスタットの有効性とその安全性を検証する。
研究デザイン	ランダム化非盲検並行群間比較試験
評価項目	<p>【主要評価項目】 ランダム化 16 週間後のヘモグロビン値</p> <p>【副次評価項目】 ランダム化 16 週後の以下の項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ランダム化 16 週間後の赤血球輸血の有無 2) 心不全症状に関する質問紙により計算された 0~100 までの点数 (KCCQ-TSS) が、ベースラインと比べて 5 ポイント以上上昇した患者の有無 3) 血液検査：NT-proBNP、高感度トロポニン T、血清鉄、トランスフェリン、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、フェリチン、ヘプシジン、高感度 C 反応性蛋白、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、TNF-α、IL-1β、IL-6、VEGF (血漿) , angiopoietin 4) 心エコー：左室および右室機能解析を以下の断面にて M モード、カラードプラ、組織ドプラ法、ストレイン解析を用いて行った測定パラメタ [解析断面] 短軸像 (心尖部、乳頭筋レベル、僧帽弁レベル)、四腔・二腔・三腔像、右室に特化した心尖部四腔像 (RV focused 4 chamber view) 5) 心臓 MRI：シネ MRI におけるストレイン解析を含む左心機能および右心機能、T₁ マッピングにおける native T₁ 異常・細胞外容積分画 <p>【安全性評価項目】 有害事象、副作用</p>
対 象	<p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 同意取得時において年齢が 20 歳以上 90 歳以下の心不全患者 ② スクリーニング時に eGFR < 60 mL/min/1.73m² ③ スクリーニング時に心房細動ではない患者：BNP > 100 pg/mL または NT-proBNP > 600 pg/mL スクリーニング時に心房細動である患者：BNP > 150 pg/mL または NT-proBNP > 900 pg/mL ④ スクリーニング時にヘモグロビン値が ≥ 7.5 g/dL かつ < 11 g/dL ⑤ スクリーニング時にフェリチン値 ≥ 100 ng/mL かつ トランスフェリン飽和度 $\geq 20\%$ ⑥ 葉酸値とビタミン B12 がスクリーニング時に正常下限以上

	<p>⑦ 本研究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、研究対象者本人の自由意思による文書同意が得られた方</p> <p>【除外基準】</p> <p>① NYHA class III/IV</p> <p>② 同意取得時に血液透析もしくは腹膜透析が行われているか、6 カ月先までに予定されている</p> <p>③ 登録前 5 週間以内に ESA 製剤で治療されている</p> <p>④ 登録前 12 週間以内に赤血球輸血が行われているか、研究期間中に赤血球輸血を行うことが予測される</p> <p>⑤ HIF-PH 阻害薬の治療歴がある患者</p> <p>⑥ 慢性腎臓病以外による貧血、また現在出血を認めるか、3 ヶ月以内に出血を認めた患者</p> <p>⑦ 鎌状赤血球症・骨髄異形性症候群・骨髄線維症・血液腫瘍・骨髄腫・溶血性貧血・サラセミア・赤芽球癆の既往</p> <p>⑧ 肺高血圧・多発性嚢胞腎の既往</p> <p>⑨ 治療済みの皮膚基底細胞癌、切除により治癒された扁平上皮癌、子宮頸上皮内癌を除く悪性腫瘍が 2 年以内に指摘されている</p> <p>⑩ 登録前から 48 週間以内の急性心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓症の既往</p> <p>⑪ その他、研究責任（分担）医師が研究対象者として不適当と判断した患者</p>
<p>研究の方法</p>	<p>スクリーニング期間 (8週間)</p> <p>有効性・安全性エンドポイント評価期 (16週間)</p>
<p>用法・用量</p>	<p>ダプロデュスタット群：ダプロデュスタット 2mg（開始時 Hb<9g/dL の場合は 4 mg、以降は 3.3 用法・用量に従い、減量又は増量を行う）</p> <p>コントロール群：「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」を基本として、担当医が研究対象者に適した治療を行う</p>
<p>目標症例数</p>	<p>各群 25 例（合計 50 例）</p>
<p>研究期間</p>	<p>研究全体の実施予定期間：jRCT 公表日～ 2026 年 3 月 31 日</p> <p>登録予定期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日</p>

1. 臨床研究の背景

1.1. 対象疾患について

心不全患者数はわが国を含めて世界中で増加傾向にあり、現在の医療の大きな課題となっている。心不全患者において高頻度で見られる併存症の 1 つに貧血があり、我が国において行われた心不全患者を対象とした研究ではその 35%に認められているのみならず¹、急性、慢性どちらの心不全においても貧血を合併する心不全患者の予後は不良である事が示されている^{1,2}。心不全患者の多くに貧血が認められる病態生理学的背景には様々なものがあるが、その 1 つに腎不全があり、いわゆる腎性貧血と呼ばれるエリスロポエチンの相対的産生低下などを介して貧血を惹起している。心不全患者において腎不全の合併率は高く、これまでの研究においても、特に腎不全と貧血が合併しているとその死亡率は高い事が知られている³。

1.2. 標準治療について

現在までに、心不全に伴う貧血に対する治療として、経口の鉄剤や赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の投与などの効果が臨床研究において検証されてきた。しかし、経口の鉄剤は死亡や心不全入院といった臨床的転帰を改善しなかった事⁴、また ESA 製剤は死亡を含む臨床的転帰を改善しなかったことに加え、血栓症などの有害事象を増加させたという結果が報告されており⁵、そのため日本循環器学会のガイドラインでは、心不全に伴う貧血に対する治療は、赤血球輸血のみが class IIb、経口鉄剤および ESA 製剤は class III（投与すべきでない）となっている。赤血球輸血に関しては同ガイドラインにも記載されているように、血中ヘモグロビン値が 7.0g/dL 未満の血行動態安定例では赤血球輸血の妥当性が報告されているが⁶、明らかに過度の貧血が心不全を悪化させており輸血で改善が期待される患者以外には現在赤血球輸血は推奨されていないため、現状過度ではない腎性貧血合併心不全患者に対する有効な治療方法はない。

1.3. 本研究の治療について

今回、腎性貧血に対して、新たな作用機序をもつ低酸素誘導因プロリン水酸化酵素（hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase: HIF-PH）阻害剤が開発され、本邦で使用可能となった。HIF はエリスロポエチンの産生や、鉄の恒常性を担うヘプシジンへ作用することで、鉄動態を改善させ、貧血改善に寄与する転写因子であるが、通常の酸素状態では、HIF-PH によって速やかに分解されてしまう。ダプロデュスタットは、HIF-PH を阻害することで、HIF の作用を安定化させる薬剤であり、慢性腎臓病患者への投与において、ヘプシジン、フェリチンを減少させ、トランスフェリンを増加させるなど鉄代謝の改善をもたらし、貧血を改善させた⁷。心不全患者では、特にヘプシジン産生が異常に亢進することで鉄利用障害が生じ、それが貧血の一因となっていると報告されており⁸、HIF-PH 阻害剤が、有効な治療選択肢となる可能性が示唆されるが、その一方、心不全患者においてはその病態生理の 1 つである慢性炎症が、HIF のさらに下流にあるエリスロポエチン産生やさらにその下流にあり骨髄における赤血球産生自体を低下させている事が示されており⁹、HIF-PH 阻害薬が非心不全患者と同等に有効かつ安全であるかは不明である。実際、維持期腎不全患者におけるダプロデュスタットの有効性、安全性を評価した国内第 3 相試験において心不全患者は除外されていないものの、どれくらいの心不全患者が組み込まれたのかは不明であり、

また心不全患者に限ったダプロデュスタットの有効性、安全性は検証されていない。加えて、心不全は現在その診断は心臓超音波検査の所見及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP または NT-proBNP）をもとに行われる事が重要だが、これらのデータに関してダプロデュスタットの第3相試験では提示されておらず、正確な診断基準において診断された心不全患者のうち、腎性貧血を伴う患者におけるダプロデュスタットの安全性及び有効性は検証されていない。

1.4. 本研究の意義

心不全患者において、貧血の合併はその予後を悪化させると報告されているが、現在の日本循環器学会のガイドラインでは、心不全に伴う貧血の治療は、輸血のみ class II b で、経口鉄剤、ESA 製剤は class III となっており、現状有効な治療手段がないといえる。

HIF は細胞や組織への酸素供給が不足すると誘導されてくる転写因子であり、心不全の発症において HIF は非常に重要な役割を果たしている事が明らかとなっている¹⁰。これは HIF がその下流にある多くの遺伝子の転写を亢進させる事によるが、HIF によって発現制御を受ける遺伝子として初めて同定されたのがエリスロポエチンであり、次に血管内皮増殖因子（VEGF）が同定されている。長年、腎性貧血の治療には遺伝子組み替え型のエリスロポエチンが使用され、これまでに ESA 製剤による直接的なエリスロポエチンの補充が唯一心不全の貧血に対するアプローチであったが、本 HIF-PH 阻害薬はより心不全の発症と強く結びついている HIF を活性化させることを介して間接的にエリスロポエチン産生を高め、腎性貧血を改善させる為、その心不全患者に対する効果が非心不全患者と比較して同等であるかに関しては不明である。本研究の主たる目的は、腎性貧血を伴う心不全患者において、ダプロデュスタットの有効性及び安全性を検討する事である。本研究結果により腎性貧血を伴う心不全患者におけるダプロデュスタットの有効性及び安全性が明らかとなれば、腎性貧血を伴う心不全患者に対して新たに HIF-PH 阻害薬による内服治療が選択肢となりえる可能性がある。また、心臓への持続的な圧負荷は、心肥大を経て心不全をもたらすが、HIF はそれに抑止的に作用することがわかっている。その為 HIF-PH 阻害薬を用いて HIF を安定化させる事は貧血の改善を介した間接的な作用のみならず、直接的に心機能を改善させ、その結果として心不全症状の改善に寄与する可能性があり、本研究ではこの点に関してもバイオマーカー、心血管画像検査や調査票等を用いて探索的かつ副次的な検討を行う。

2. 臨床研究の目的

今回、我々の目的は、腎性貧血を伴う心不全患者に対して、ダプロデュスタットの有効性と安全性を検証する。

3. 臨床研究の方法

3.1. 研究デザイン

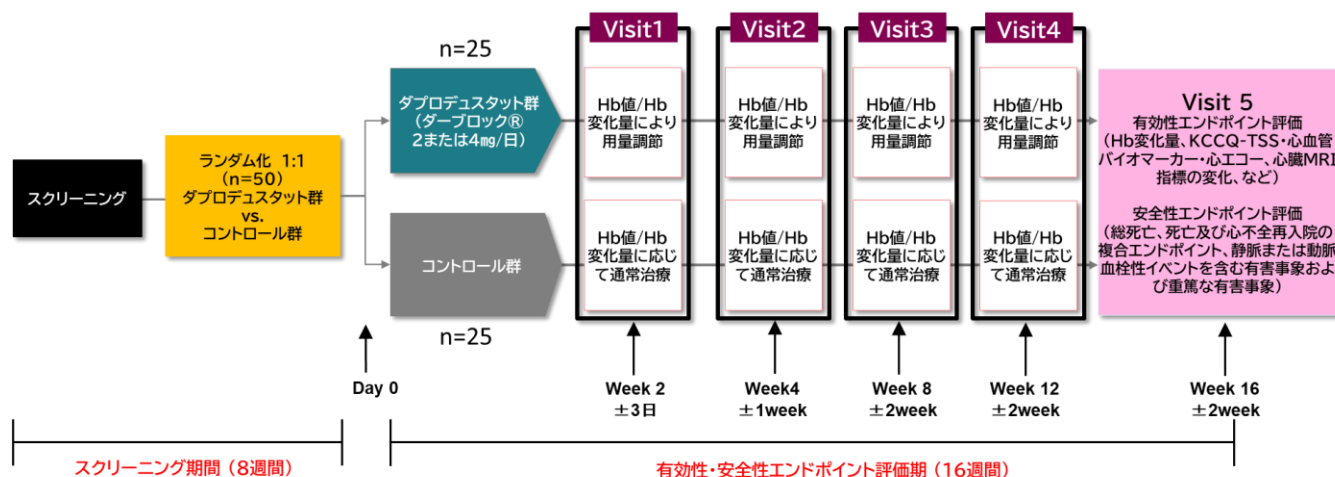
ランダム化非盲検並行群間比較試験

【設定根拠】

ダプロデュスタットの有効性及び安全性をコントロール群と比較検討するため並行群間比較試

験とし、また主要評価項目が客観的なヘモグロビン値の変化量であるため非盲検デザインとした。

3.2. 研究のアウトライン



3.3. 用法・用量

3.3.1. ダブプロデュスタット群

・開始用量

登録時 Hb \geq 9g/dL : 2 mg

登録時 Hb < 9g/dL : 4 mg

・用量調節

用量調節は下表を参考に1段階ずつ増量または減量を行う。用量調節した場合は、2週間後にヘモグロビンを確認し、少なくとも4週間は同一用量を維持する。

ヘモグロビンが急激に(4週以内に2.0g/dLを超える)上昇した場合は、速やかに減量または休薬する。

休薬した場合は、休薬前より1段階低い用量で投与再開する。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg	12mg	18mg	24mg

ヘモグロビン値(g/dL)	4週間のヘモグロビン増加量(g/dL)	投与・再診
>13.0	NA	ヘモグロビンが12.5g/dL未満に下がるまで休薬、2週間(±3日)後再診 その後、1段階減量し再開(1mg投与後に休薬した場合は、1段

		階増量の基準に該当した後に1mgの投与を再開)
12.5-13.0	NA	1段階減量、2週間 (±3日) 後再診
11.5-12.5	>2.0	1段階減量、2週間 (±3日) 後再診
	≤2.0	現在の用量を維持、4週間 (±1週) 後再診
7.5-11.5	>2.0	1段階減量、2週間 (±3日) 後再診
	0.5-2.0	現在の用量を維持、4週間 (±1週) 後再診
	<0.5	1段階増量、2週間 (±3日) 後再診
<7.5	NA	永続的に中止し、適切な治療を開始

注) NA : 該当せず

3.3.2. コントロール群

「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」を基本として、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者に適した治療を行う。

3.4. 評価項目

3.4.1. 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)

ランダム化 16 週間後のヘモグロビン値

【設定根拠】

研究背景にあるように、これまでの心不全の研究から、貧血の合併が予後を悪化させることが明らかになっているが、有効な治療法が確立されていないため。また、第3相試験から、ダプロデュスタットの効果が安定するまで16週を要すると考えられたため。

3.4.2. 副次評価項目 (セカンダリーエンドポイント)

ランダム化 16 週間後の以下の項目

- 1) ランダム化 16 週間後の赤血球輸血の有無
- 2) 心不全症状に関する質問紙により計算された 0~100 までの点数 (KCCQ-TSS) が、ベースラインと比べて 5 ポイント以上上昇した患者の有無
- 3) 血液検査 : NT-proBNP、高感度トロポニン T、血清鉄、トランスフェリン、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、フェリチン、ヘプシジン、高感度 C 反応性蛋白、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、VEGF (血漿) , angiopoietin
- 4) 心エコー : 左室および右室機能解析を以下の断面にて M モード、カラードプラ、組織ドプラ法、ストレイン解析を用いて行った測定パラメタ
 [解析断面] 短軸像 (心尖部、乳頭筋レベル、僧帽弁レベル)、四腔・二腔・三腔像、右室に特化した心尖部四腔像 (RV focused 4 chamber view)
- 5) 心臓 MRI : シネ MRI におけるストレイン解析を含む左心機能および右心機能、T₁ マッピング

グにおける native T₁異常・細胞外容積分画

【設定根拠】

- 1) 当初行う予定ではなかった輸血が行われることは、状態の悪化を示唆するため。
- 2) 慢性心不全患者において、KCCQ のスコアが 5 ポイント上昇する毎に、全死亡、心血管死、入院の複合転帰や運動耐用能も改善することが報告されており^{11,12}、現在広く臨床応用されているため。KCCQ の各質問内容の詳細は付録参照。

※KCCQ-TSS の計算方法は以下の通りである。

KCCQ の各質問の答えに点数を付ける（症状が重い方から順に 1、2、…最高 7 点）

$KCCQ-TSS = (\text{Symptom Frequency Score} + \text{Symptom Burden Score})/2$

・ Symptom Frequency Score = $100 \times (S3、5、7、9 \text{ の平均})$

$S3 = (\text{質問 3 の点数} - 1)/4$

$S5 = (\text{質問 5 の点数} - 1)/6$

$S7 = (\text{質問 7 の点数} - 1)/6$

$S9 = (\text{質問 9 の点数} - 1)/4$

・ Symptom Burden Score = $100 \times [(\text{質問 4、6、8 の点数の平均}) - 1]/4$

- 3) HIF-PH 阻害薬の作用機序から変動することが予想されるため。
- 4) HIF-PH 阻害薬による心機能への影響を精査するため。
- 5) HIF-PH 阻害薬による心機能への影響を精査するため。

3.4.3. 安全性評価項目

治療開始時～16 週後までにおける有害事象、副作用

3.5. 目標症例数

50 例（各群 25 例）

3.6. 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 公表日～2026 年 3 月 31 日

登録予定期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日

4. 対象

4.1. 対象疾患

心不全患者であり、かつ維持期腎不全に伴うと思われる腎性貧血を伴う患者

4.2. 適格性基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とする。

4.2.1. 選択基準

- 1) 同意取得時において年齢が 20 歳以上 90 歳以下の心不全患者

- 2) スクリーニング時にeGFR< 60mL/min/1.73m²
- 3) スクリーニング時に心房細動ではない患者：BNP >100 pg/mLまたはNT-proBNP >600 pg/mL
スクリーニング時に心房細動である患者： BNP >150 pg/mLまたはNT-proBNP >900 pg/mL
- 4) スクリーニング時にヘモグロビン値が ≥7.5 g/dL かつ <11 g/dL
- 5) スクリーニング時にフェリチン値 ≥100 ng/mL かつ TSAT ≥20%
- 6) 葉酸値とビタミンB12がスクリーニング時に正常下限以上
- 7) 本研究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、研究対象者本人の自由意思による文書同意が得られた方

【設定根拠】

- 1) 本研究の参加について本人の意思で判断できる年齢の下限として 20 歳とし、本研究の安全性を考慮して 90 歳以下の心不全患者とした。
- 2) 慢性腎臓病に伴う、腎性貧血が対象のため。
- 3) 慢性心不全の患者が対象のため。
- 4) 貧血の患者が対象のため。また、安全性を考慮し、7.5g/dL 以上とした。
- 5) 鉄欠乏性貧血を除外するため。
- 6) 悪性貧血を除外するため。
- 7) 適切に本研究を実施するため設定した。

4.2.2. 除外基準

- 1) NYHA class III/IV
NYHA class
III；身体活動に高度制限のある心不全患者
安静時には症状がない。日常生活以下の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。
IV；いかなる身体活動を行うにも症状を伴う心不全患者
安静時にも心不全や狭心症の症状が存在し、身体活動によって症状が増悪する。
- 2) 同意取得時に血液透析もしくは腹膜透析が行われているか、6カ月先までに予定されている
- 3) 登録前5週間以内にESA製剤で治療されている
- 4) 登録前12週間以内に赤血球輸血が行われているか、研究期間中に赤血球輸血を行うことが予測される
- 5) HIF-PH阻害薬の治療歴がある患者
- 6) 慢性腎臓病以外による貧血、また現在出血を認めるか、3ヶ月以内に出血を認めた患者
- 7) 鎌状赤血球症・骨髄異形性症候群・骨髄線維症・血液腫瘍・骨髄腫・溶血性貧血・サラセミア・赤芽球癆の既往
- 8) 肺高血圧・多発性嚢胞腎の既往
- 9) 治療済みの皮膚基底細胞癌、切除により治癒された扁平上皮癌、子宮頸上皮内癌を除く悪性腫瘍が2年以内に指摘されている
- 10) 登録前から48週間以内の急性心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の既往
- 11) その他、研究責任（分担）医師が研究対象者として不相当と判断した患者

【設定根拠】

- 1), 8)~10) 安全性が確立されていないため、設定した。
- 2)~5) 正確な治療効果判定ができなくなると考えられ、設定した。
- 6)~7) 本研究の対象ではないため。
- 11) 1)~10)で設定した項目以外に、研究責任（分担）医師が、本研究の対象として不相当と判断する場合を想定して設定した。

5. 試験薬の情報

5.1. 試験薬の情報

①試験薬名：商品名（一般名）ダーブロック（ダプロデュスタット）

剤形・含量：錠剤 1mg、2mg、4mg、6mg

貯法：室温

製造元 販売元：製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社

販売元：協和キリン株式会社

承認効能：腎性貧血

※詳細は添付文書を参照。

②認められた有害事象

国内第Ⅲ相試験において本剤投与群で認められた有害事象のうち、本剤との因果関係について治験責任医師により「合理的な可能性あり」と評価された事象（副作用）を以下に示す。

安全性評価対象例数 369例

副作用発現例数（発現頻度） 27例（7%）

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	6 (2%)	血管障害	3 (<1%)
好酸球増加	2 (<1%)	高血圧	2 (<1%)
ヘモグロビン増加	1 (<1%)	深部静脈血栓症	1 (<1%)
血中コレステロール減少	1 (<1%)	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<1%)
血圧上昇	1 (<1%)	異常感	1 (<1%)
ヘモグロビン減少	1 (<1%)	異物感	1 (<1%)
胃腸障害	7 (2%)	皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)
悪心	2 (<1%)	ざ瘡様皮膚炎	1 (<1%)
腹部不快感	1 (<1%)	紅斑	1 (<1%)
腹部膨満	1 (<1%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1%)
上腹部痛	1 (<1%)	咳嗽	1 (<1%)
下痢	1 (<1%)	肺塞栓症	1 (<1%)
胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	肺高血圧症	1 (<1%)
嘔吐	1 (<1%)	血液およびリンパ系障害	1 (<1%)
眼障害	4 (1%)	貧血	1 (<1%)
網膜出血	3 (<1%)	肝胆道系障害	1 (<1%)
前房隅角血管新生	1 (<1%)	肝機能異常	1 (<1%)
黄斑浮腫	1 (<1%)	代謝および栄養障害	1 (<1%)
網膜静脈閉塞	1 (<1%)	食欲減退	1 (<1%)
		神経系障害	1 (<1%)
		脳梗塞	1 (<1%)

5.2. 試験薬の管理

本研究に用いる医薬品等は、製造販売しているため、該当しない。

5.3. 試験薬の品質の確保

本研究に用いる医薬品等は、製造販売しているため、該当しない。

6. 研究対象者の登録方法・割付方法

6.1. 登録方法

- 1) 研究責任（分担）医師は、本研究の候補となる者へ研究について十分に説明を行い、研究対象者の自由意思に基づく文書同意を得る。
- 2) 研究責任（分担）医師は、研究参加の同意が取得された研究対象者について、適格性確認を行ったうえで症例登録ウェブサイトに登録する。
- 3) 症例登録ウェブサイト上では、登録された研究対象者が選択基準及び除外基準に基づいた適合条件に合致していることが確認された場合、無作為割付を行う。
- 4) 研究責任（分担）医師は症例登録ウェブサイト上での無作為割り付けの結果に従い、治療を行う。

6.2. 割付方法と割付調整因子

登録後、研究対象者はウェブサイト上のランダム化システムにてダプロデュスタット群またはコントロール群にランダムに割り付けられる。割付の方法は、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であるかを調整因子とした動的割り付けで行う¹³。

6.3. 盲検化

本研究は非盲検で行う。

7. 併用薬及び併用療法

7.1. 併用薬・併用療法

7.1.1. 赤血球輸血について

日本循環器学会「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」に記載されている通り、血中ヘモグロビン値が 7.0g/dL 未満の血行動態安定例では赤血球輸血の妥当性が報告されているが⁶、現在のところ心不全患者への明確な赤血球輸血のガイドラインは存在しない為、組み入れ時には赤血球輸血の必要性が予見されずに本研究に組み入れられたのちであっても、明らかに過度の貧血が心不全を悪化させており輸血で改善が期待されると研究責任（分担）医師が判断した場合は赤血球輸血を行う。

7.2. 併用禁止薬・併用禁止療法

併用禁止薬

ダプロデュスタット群：エリスロポエチン製剤およびダプロデュスタットを除く HIF-PH 阻害薬

コントロール群：エリスロポエチン製剤およびダプロデュスタットを含むすべての HIF-PH 阻害薬

併用禁止療法

なし

8. 観察・検査項目及び実施時期

8.1. 観察および検査項目とスケジュール

【スケジュール表】

項目	同意取得・スクリーニング時	治療開始日	研究期間					
			2 週後 (±3 日)	4 週後 (±1 週)	8 週後 (±2 週)	12 週後 (±2 週)	16 週後(終了時) または中止時 (±2 週)	
時期 (アロワンス)	2~8 週前	0 週						
受診			受診 1	受診 2	受診 3	受診 4	受診 5	
同意取得	○							
研究対象者背景の確認	○							
試験治療		←					→	
自覚症状・他覚所見	○	○	●	●	●	●	●	
有害事象の観察		←					→	
血圧測定	○	○	●	●	●	●	●	
脈拍測定	○	○	●	●	●	●	●	
体重測定	○	○	●	●	●	●	●	
臨床検査	血液学的検査*	○	○	●	●	●	●	●
	血液生化学検査*	○	○	●	●	●	●	●
	高感度トロポニン T /BNP 測定**		○					●
心電図	○	○					●	
心臓超音波	○ ^{注)}						●	
心臓 MRI	○ ^{注)}						● ^{注)}	
KCCQ-TSS	○						●	

○印は治療開始前に行う項目、●印は治療開始後に行う項目

*上記項目のうち、血液学的検査及び血液生化学的検査の具体的な調査項目は以下とする

血液学的検査：Hb、RBC、Ht、MCV、MCH、MCHC、WBC、白血球分画、Plt

血液生化学検査：TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、LDH、BUN、Crea、eGFR、Na、K、UA、TG、T-chol、HDL、LDL、CRP、proBNP、Glu、HbA1c（月 2 回以上の測定が難しい施設は、0 週及び 16 週時の検査は必須としその他は任意とする）、Fe、トランスフェリン、フェリチン、TIBC、UIBC、TSAT、葉酸値（スクリーニングのみ測定）、ビタミン B12（スクリーニングのみ測定）

**高感度 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、VEGF、angiopoietin、高感度トロポニン T 測定および BNP に関しては株式会社 エスアールエルに測定を依頼し、その残検体を用いてヘプシジンを測定する。ヘプシジンに関しては LSI メディエンスにも妥当性検証の為測定を依頼する。その残検体は解析及び追加解析が必要となる場合に備え順天堂大学医学部付属病院順天堂医院の実験室の鍵のかかる冷凍庫に-80°Cで保存する。研究終了後 5 年間保管し、施設の手順に則り廃棄する。

注) スクリーニング時の心臓超音波、心臓 MRI は、同意取得前 24 週以内に施行していれば、その画像をスクリーニング時データとして使用可能とする。なお、0 週と 16 週時の心臓 MRI 撮像は施設の検査機器の使用可能性に基づき可能であれば行う。

8.2. 観察・検査項目

- ① 研究対象者基本情報：年齢、性別、診断名
- ② 血圧、脈拍、体重、血液検査、心電図、心臓超音波検査、心臓 MRI、Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score (KCCQ-TSS)

※心臓超音波：研究対象者の心臓超音波検査画像データは順天堂大学心エコー図コアラボ（責任者 循環器内科 鍵山暢之）で一括して解析する。各施設で撮像した心臓超音波検査画像は、各施設で匿名化し患者個人情報がわからないように処理を行い、パスワードをかけたハードディスクドライブに保存ののち、研究者が順天堂大学医学部附属順天堂医院へ輸送する。心臓超音波検査解析結果と臨床データを用いた総合解析は順天堂大学医学部附属順天堂医院で行う。

※心臓 MRI：研究対象者の心臓 MRI 画像データのみ順天堂大学心臓 MRI コアラボ（責任者 循環器内科 藤本進一郎）で一括して解析する。各施設で撮像した心臓 MRI 画像は、各施設で匿名化し患者個人情報がわからないように処理を行い、パスワードをかけたハードディスクドライブに保存ののち、研究者が順天堂大学医学部附属順天堂医院へ輸送する。心臓 MRI 画像解析結果と臨床データを用いた総合解析は順天堂大学医学部附属順天堂医院で行う。

9. 有害事象の取り扱い

9.1. 有害事象の定義

有害事象とは、因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。研究期間中に既存の疾患（原病は含まない）が増悪した場合も含む。

また有害事象の内、試験薬との因果関係を否定できない事象を副作用とする。

9.2. 有害事象の評価及び記録

研究責任医師又は研究分担医師は、発現した有害事象について、原資料（診療録等）に有害事象名、発現日、重症度、重篤・非重篤の別、処置・治療の内容、試験薬との因果関係、転帰（回復した場合は回復時期、症状が固定した場合はその時期）を記載する。

9.2.1. 重篤度の判断

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものとするものは、重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある有害事象
- 3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる有害事象

- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある有害事象
- 6) 3)～5)まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある有害事象に準じて重篤である有害事象
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

9.2.2. 重症度の判断

重症度は以下に沿って判断する。

軽度：日常生活に支障を来さないもの又は無処置で容易に耐えられる程度

中等度：日常生活に支障を来すもの又は処置により観察・検査が可能な程度

高度：日常生活が送れなくなったもの

9.3. 有害事象が発現した場合の措置

9.3.1. 研究対象者への対応

研究責任（分担）医師は、有害事象が発生した場合、研究対象者の安全確保のため必要に応じ研究対象者に対し、治療及び試験薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に伝える。

研究責任（分担）医師は、試験薬終了時の最終観察時点で有害事象が継続している場合は、それ以降もベースライン値の状態に回復するまで、又は臨床的に安定するまで追跡調査を実施する。

9.3.2. 予測される有害事象

予測される有害事象についてはダークブロックの添付文書参照

9.4. 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象が発生した場合、研究責任（分担）医師は、研究対象者の安全確保のため必要に応じ研究対象者に対し、治療及び試験薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に伝える。また多施設共同臨床研究の各実施医療機関において、本研究の実施によるものと疑われる未知で重篤な有害事象（死亡については、既知、未知を問わず全て）が発生した場合には、当該実施医療機関の研究責任医師は速やかにその旨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する。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に15日以内に報告する。また報告を行った旨を共同研究を実施している各医療機関の研究責任医師に情報提供する。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行う。

10. 個々の研究対象者における中止基準

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) その他の理由により、研究責任（分担）医師が研究の中止が適当と判断した場合

11. 統計学的事項

11.1. 解析対象集団

Intention to treat の原理にしたがって統計解析を行う。以下の解析対象集団を用いる。

- 最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS)

Intention-to-treat (ITT) の原則に限りなく近づけた集団を定義する。基本的には、同意が取られ、ランダム化された全研究対象者を対象とするが、以下の基準に該当する研究対象者を除外した集団とする。

- ・ランダム化後に試験治療を 1 回も受けていない研究対象者
- ・ランダム化後のデータがない研究対象者
- ・主要な適格基準を満たしていない研究対象者

- 安全性解析対象集団 (safety analysis set: SAS)

試験薬の投与を少なくとも一回以上受けた研究対象者集団

11.2. 目標症例数および設定根拠

50例

【設定根拠】

対象はヘモグロビン値が 7.5g/dL 以上 11g/dL 未満で、これまでの研究でダプロデュスタットを 4 週間投与した時のヘモグロビンの上昇はダプロデュスタット 2 mg で 0.47 ± 0.15 g/dL、ダプロデュスタット 5mg 群で 1.07 ± 0.15 g/dL と報告されている事¹⁴、またダプロデュスタットの調節は主にヘモグロビン値 11.5-12.5g/dL を目標として調整が行われる事を考慮して、16 週間で 2 群の治療後の差を 0.75g/dL と見積もった。順天堂大学循環器内科に入院を要した心不全患者の後ろ向きレジストリデータベースである JEDI-AHF に登録された患者のうち¹⁵、本研究の選択基準に該当し除外基準に該当せず、HIF-PH 阻害薬や赤血球輸血による治療が行われていない心不全患者 31 人の退院時点のヘモグロビン値とその 16 \pm 2 週間後に測定されたヘモグロビン値の標準偏差はそれぞれ 0.78 mg/dL と 0.95 mg/dL であり、この 2 点で測定されたヘモグロビン値の相関係数は 0.54 であった。標準偏差及び相関係数を保守的に考えてそれぞれ 1.0 および 0.5 とし、検定方法はベースラインのヘモグロビン値を共変量として用いた共分散分析、検出力 80%、両側の有意水準 5%としたときに必要なサンプルサイズは片群 22 例で総数 44 例、脱落 10%を見込んで合計 50 例とした。

11.3. 統計解析方法

本研究では、特に定める場合を除いて有意水準を両側 5%、信頼係数を 95%とする。また、統計解析方法の詳細は別途、統計解析計画書に記載する。

- ・研究対象者背景

研究対象者の背景は、連続変数は平均値及び標準偏差、カテゴリカル変数に関しては、頻度と割合を算出して集計する。連続変数が明らかに正規分布に従わない場合は、変数を対数変換などで適切に変換し、平均値および標準偏差で集計するか、または、元のデータから求められる中央値、四分位範囲を記述統計量として使用する。

・主要評価項目

帰無仮説は、「主要評価項目であるランダム化 16 週間後のヘモグロビン値がダプロデュスタット群とコントロール群において群間差がない」である。ランダム化 16 週間後の 2 群のヘモグロビン値の群間差を、ベースラインのヘモグロビン値を共変量と使用した共分散分析を行って検定する。最終解析時の有意水準は両側 0.05 とする。P 値が有意水準を下回り、かつランダム化後 16 週のヘモグロビン値がダプロデュスタット群の方がコントロール群よりも高値のとき、ダプロデュスタット群を優越と判断する。

・副次的評価項目

ランダム化 16 週後の以下の項目について、群間差があるかを評価する。1)~3)については研究責任医師または研究分担医師が評価し、4)については順天堂大学心臓 MRI コアラボ（責任者 循環器内科 藤本進一郎）、5)については順天堂大学心エコー図コアラボ（責任者 循環器内科 鍵山暢之）で一括して評価、解析を行う。

副次評価項目

- 1) ランダム化後 16 週間以内に 1 度でも赤血球輸血が行われた患者の割合を比較するため、カイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を行う。
- 2) KCCQ-TSS をベースラインと 16 週後に質問紙にて調査し、ベースラインと 16 週後の点数を比較して絶対値で 5 ポイント以上上昇した患者群とそれ以外の 2 群に分け、その割合を比較するため、カイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を行う。
- 3) ランダム化 16 週後の各血液検査（NT-proBNP、高感度トロポニン T、血清鉄、トランスフェリン、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度、フェリチン、ヘプシジン、高感度 C 反応性蛋白、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、VEGF（血漿）、angiopoietin）の値に群間差があるかを検討するため、ベースライン値と HIF-PH 阻害薬治療の有無を共変量として用いた共分散分析を行う（ただし、データの分布を見て、適宜対数変換等を行い、解析を実行する）。
- 4) ランダム化 16 週後に撮影された心エコー画像をコアラボで解析し、測定された項目（左室駆出率、左室長軸方向グローバルストレイン値、左房ストレイン値、組織ドプラ法を用いて計測された E/e', e', a'値、左房容積指数）の値に群間差があるかを検討するため、各種心エコー画像の測定値のベースライン値と HIF-PH 阻害薬治療の有無を共変量として用いた共分散分析を行う（ただし、データの分布を見て、適宜対数変換等を行い、解析を実行する）。
- 5) ランダム化 16 週後に撮影された心臓 MRI 画像をコアラボで解析し、測定された項目（左室および右室長軸方向グローバルストレイン値駆出率、左房ストレイン値、T1 マッピングにおける native T1 異常・細胞外容積分画）の値に群間差があるかを検討するため、各種心臓 MRI 画像の測定値のベースライン値と HIF-PH 阻害薬治療の有無を共変量として用いた共分散分析を行う（ただし、データの分布を見て、適宜対数変換等を行い、解析を実行する）。

・安全性評価項目

有害事象および副作用の発現件数、発現率を群ごとに集計し、フィッシャー正確確率検定を用いた群間比較を行う。

11.4. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

本研究では、原則、欠落値の補完は行わない。異常データについては、転記ミスや測定ミスなどの可能性を検討するとともに、その値を除外する場合は、除外理由を明記する。欠落値や異常値の取り扱いについては、統計解析計画書に記載する。

11.5. 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

本研究において、当初の統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書又は統計解析計画書を改訂し、総括報告書に変更点とその解析結果を記載する。

11.6. 中間解析と研究の早期中止

本研究では中間解析を実施しない。

11.7. その他、探索的解析

ヘモグロビン値以外の主要評価項目に影響を与えると考えられるベースラインの因子が群間で異なった場合、当該因子を共変量とした共分散分析を実施する。

12. 研究計画書の遵守、改訂及び不適合の管理（研究計画書の管理）

12.1. 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究代表医師の事前の合意及び実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の審査に基づく文書による事前の承認を得ることなく、研究計画書に適合しないこと（すなわち研究計画書からの逸脱又は変更）を行ってはならない。

12.2. 研究計画書の改訂

研究計画書に改訂の必要が生じた場合は、認定臨床研究審査委員会の定める手順に則って改訂する。改訂の記録・理由などについては、表紙に示されている「更新・承認履歴一覧」に記載していく。

12.3. 不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）

- 1) 研究責任（分担）医師は、不適合であることを知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。
- 2) 研究代表医師は、研究対象者の人権、安全性及び研究の進捗並び結果の信頼性に影響を及ぼす重大なもの（例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいう。）が判明した場合には、重大な不適合として、速やかに実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。
- 3) 重大な不適合には、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

13. 研究の中止と終了

13.1. 臨床研究全体の中止基準

研究代表医師は下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく実施医療機関の管理者に報告する。

- 1) 認定臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

13.2. 研究終了

実施医療機関で本研究が終了した場合、研究責任医師は当該医療機関の規定に基づき、本研究結果の概略及び終了した旨を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。

14. データマネジメント

14.1. 症例報告書（CRF）の取り扱い

本研究のデータマネジメントは、研究代表医師が指名したデータマネジメント責任者/担当者が REDCap を使用して、データマネジメントを実施する。詳細については、データマネジメント計画書に規定する。

14.2. 症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容の特定

症例報告書の記載内容を原データと解すべき項目については以下の通りとする。

- ・ 心電図の異常所見（有無）の判定及びコメント
- ・ 各臨床検査の検査値異常（正異）の判定、異常変動（有無）の判定とその根拠、異常値であったが異常変動「無」とした場合のコメント
- ・ 有害事象の重症度、重篤・非重篤の別及び因果関係の判定とその根拠

15. 原資料等の閲覧

研究責任医師及び実施医療機関は、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による調査の際に、原資料等すべての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

16. 効果安全性評価委員会

本研究では安全性評価委員会を設置する。本委員会は、研究代表医師（研究責任医師）と独立した機関として設立され、本研究とは独立した立場である3人以上の専門家による委員で構成される。本委員会の運営業務は「データモニタリング委員会に関する標準業務手順書」に準拠しておこなう。本委員会は、研究対象者の安全性を確保することを目的とし、必要に応じて、試験薬における有害事象の発現率、重篤な有害事象に関する詳細な検討等の安全性モニタリングを行う。また、その結果を踏まえて有害事象のリスクを軽減するために、選択除外基準の変更等の研究デザインの変更、あるいは研究の継続

に関して勧告することもある。

17. 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法

17.1. 予測される利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

17.2. 予測される不利益

本研究で用いる薬剤は本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、ダブプロデュスタット群の治療法は日常保険診療として行われ得る治療法であることから、研究対象者が本研究に参加することによって生じると予測される直接的な利益はない。コントロール群の不利益としては割り付けられた際に、一定期間 HIF-PH 阻害薬が使用できず、輸血のみの治療法になる。

17.3. リスクを最小化する方法

薬剤による治療は、本研究では日常診療の一環として行われるものである。治療にあたり、有害事象／副作用発現のリスクは生じるが、本研究に参加することにより、日常診療に比べてこれらのリスクが上昇することはない。

18. 倫理的な配慮

18.1. 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、臨床研究法、同法施行規則及びその他関連通知に従って実施する。

18.2. 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

研究実施に係る試料等を取扱う際は、各参加施設の(個人情報管理者等)によって、個人情報とは関係ない研究用 ID を付して EDC を (REDCap) にて管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。作成した対応表は、各参加施設の鍵のかかるロッカーで研究責任医師が厳重に管理する。試料等を当院へ送る際は、研究用 ID を使用して、ハードディスクドライブ等にて、当院へ送付される。受領した試料等は、当院の循環器内科研究室の鍵のかかるロッカーで保管され、循環器内科 林英守が厳重に管理する。

19. 同意の取得

19.1. 同意を得る手順

研究責任(分担)医師は、研究対象者に対して別に定める同意説明文書に基づき、本臨床研究に参加する前に研究の内容について十分に説明する。

なお、同意説明文書は研究代表医師が作成し、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。

臨床研究に参加するかどうかについて十分考える時間を与えた後、研究責任(分担)医師は本人の自由意思による研究参加の同意を文書で得る。

19.2. 同意説明文書の内容

同意説明文書に記載する項目は以下の通りとする。ただし、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて医療機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- 1) 実施する臨床研究の名称、当該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
- 2) 研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名
- 3) 臨床研究の対象者として選定された理由
- 4) 臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 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) 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) 臨床研究に関する情報公開の方法
- 9) 臨床研究の対象者の求めに応じて、研究計画書その他の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) 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) 利益相反に関して
- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 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) 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) 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) その他臨床研究の実施に関し必要な事項

19.3. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

登録後に研究対象者及びその関係者から本臨床研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の研究責任医師あるいは研究分担医師が対応にあたる。連絡方法を同意説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。(ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りではない。)

19.4. 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合

本研究では該当しない。

19.5. インフォームド・アセントを得る場合

本研究では該当しない。

20. 試料・情報の取扱い及び保存

20.1. 研究に係る資料及び情報の保管

研究責任医師等は、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、実施医療機関の管理者からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意説明文書、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、研究終了後 5 年間に保存する。

廃棄する場合には、個人が特定できないよう、匿名化したまま廃棄する。

20.2. 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で得られたデータを二次利用した研究を行う場合は、独立した研究として意見を聴くべき臨床研究審査委員会で個別に承認を得た後に行う。また、個人識別情報とリンクしない形で国内・国外の共同研究グループと共同研究として二次利用することがある。また保存されたサンプルに関しては国内・国外の共同研究グループと共同研究という形でバイオマーカーなどの測定のために共有される可能性がある。これらの点については同意説明文書にあらかじめ記載する。

20.3. 他機関への試料・情報の保管及び廃棄の方法

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。研究責任医師等は、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。研究責任医師等は、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、実施医療機関の管理者からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意説明文書、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、研究発表 5 年後に匿名化したまま廃棄する。

21. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の開示について

本研究は、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する研究ではないため、該当なし。

22. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償

22.1. 保険への加入の有無とその内容

- 加入する
- 加入しない

22.2. 健康被害に対する補償・賠償

本研究のプロトコル治療は保険診療として行われるものであり、通常の診療を超える医療行為には該当しない。従って本研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

22.3. 予測される医療費（研究対象者の負担）

本研究で用いる試験薬および実施する検査は保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。一般保険診療に該当する負担のみ生じる。

22.4. 研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助

研究対象者には、負担軽減費としてクオカード 20,000 円分を支給する。また、追加して受診が必要になった場合は、その都度 2,000 円分を支給する。

23. 研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応

研究終了後は、通常の保険診療での治療を継続する。

24. 定期報告

24.1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、臨床研究の実施状況について、認定臨床研究審査委員会の承認日から起算して1年ごとに（当該期間満了後2月以内に実施計画）、実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

- 1) 参加した臨床研究対象者の数
- 2) 有害事象の発生状況及びその後の経過
- 3) 不適合の発生状況及びその後の対応
- 4) 安全性及び科学的妥当性についての評価
- 5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、その旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供を行う。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他の実施医療機関の管理者に報告する。

25. 臨床研究に関する情報の公表

25.1. 研究計画の登録

研究に関する情報は、厚生労働省が設置している公開データベース：jRCT (Japan Registry of Clinical Trials、URL: <https://jrct.niph.go.jp/>) に登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

25.2. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた結果は、日本循環器学会で発表し、循環器科学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

研究代表医師は、主要評価項目データの収集期間が終了した日から1年以内に主要評価項目報告書を、全てのデータの収集期間が終了した日から1年以内に総括報告書・総括報告書の概要をそれぞれ作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた日から起算して1月以内にjRCTに公開する。

26. 研究資金および利益相反

26.1. 本臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金の提供等

- あり
 なし

26.2. 研究資金の拠出元

本研究は、自己資金で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。また、本研究に係る全ての研究者およびその配偶者などの家族は、本研究で用いる薬剤を製造販売しているグラクソ・スミスクライン株式会社、協和キリン株式会社との間に金銭的利益関係、雇用関係は一切無い。従って、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果および解析等に影響を及ぼすことは無い。

26.3. 利益相反

本研究は、自己資金で賄われる。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。

27. 品質管理及び品質保証

27.1. モニタリング

研究の信頼性を確保するため、モニタリングを実施する。

本研究のモニタリングは、研究代表医師がモニター指定書にて指定した者が実施する。

詳細に関しては、別途「モニタリング実施手順書」に規定する。

27.2. 監査

本研究では、研究の信頼性を保証することを目的として、監査を実施する。

本研究の監査は、研究代表医師が監査担当者等指名書にて指定した者が実施する。

詳細に関しては、別途「監査実施手順書」に規定する。

28. 臨床研究の実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

■ 研究代表医師

南野 徹

順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科・教授

住所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話番号：03-3813-3111 (内線 3303)

■ 研究事務局責任者

吉田 裕彦

株式会社スーベルプラス 代表取締役

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

TEL：03-6680-2525

■ 統計解析責任者

柳澤 尚武

順天堂大学革新的医療技術開発研究センター

順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター・准教授

住所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話番号：03-3813-3111

■ データマネジメント責任者

葛西 隆敏

順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科・准教授

住所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話番号：03-3813-3111

■ 個人情報管理者

林 英守

順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科・准教授

住所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話番号：03-3813-3111 (内線 3303)

■ モニタリング責任者

柴田 勲

株式会社ヌーベルプラス CPM(研究企画管理)グループ

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

TEL：03-6680-2525

■ 監査責任者

湯澤 未希子

株式会社ヌーベルプラス QA グループ

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

TEL：03-6680-2525

■ 開発業務受託機関

研究責任医師は、以下の各業務を開発業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握するとともに、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

1) モニタリング

2) 監査

開発業務受託機関

株式会社ヌーベルプラス

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

TEL：03-6680-2525

■ バイオマーカー測定業務

株式会社エスアールエル

住所：〒163-0408 東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号 新宿三井ビルディング 10F

電話番号：03-6279-0900

株式会社 LSI メディエンス

住所：東京都港区芝浦一丁目 2 番 3 号 シーバンス S 館 8F

TEL：03-5577-0401

28.1. 実施医療機関

別紙 1 参照

29. 参考資料、文献リスト

- 1) Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, et al. Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study. *Circ J* 2015; 79: 1984-1993.
- 2) Kajimoto K, Sato N, Takano T. investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:568-576.
- 3) Al - Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-962.
- 4) Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*;2017;317:1958-1966.
- 5) Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-1219.
- 6) McIntyre L, Tinmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:326-33.
- 7) Ishii T, Tanaka T, Nangaku M. Profile of Daprodustat in the Treatment of Renal Anemia Due to Chronic Kidney Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:155-163.
- 8) Suzuki T, Hanawa H, Jiao S, et al. Inappropriate expression of hepcidin by liver congestion contributes to anemia and relative iron deficiency. *J Card Fail*. 2014 Apr;20(4):268-277.
- 9) Anand IS, Gupt P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
- 10) Sano M, Minamino T, Toko H, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 2007;446:444-448
- 11) Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation* 2007;115:1975-81.
- 12) Flynn KE, Lin L, Moe GW, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2012;163:88-94.e3.
- 13) Kidney Disease Improving Global Outcomes) (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:279-335.
- 14) Haldstock L, Meadowcroft AM, Maier R, Johnson BM, Jones D, Rastogi A, Zeig J Cobitz AR. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1234-44.
- 15) Ishiwata S, Matsue Y, Nakamura Y, Dotare T, Sunayama T, Suda S, Yatsu S, Kato T, Hiki M, Kasai T, Minamino T. Clinical and prognostic values of urinary alpha1-microglobulin as a tubular marker in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2021;338:115-120.

実施医療機関および研究責任医師

医療機関名	職名	研究責任医師	予定登録症例数
順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科 〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 TEL：03-3813-3111	教授	南野 徹	14
順天堂大学医学部附属順天堂 東京江東高齢者医療センター 循環器内科 〒136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20 TEL：03-5632-3111	教授	宮内 克己	6
順天堂大学医学部附属練馬病院 循環器内科 〒177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10 TEL：03-5923-3111	診療科長	磯田 菊生	6
順天堂大学医学部附属静岡病院 循環器内科 〒410-2295 静岡県伊豆の国市長岡 1129 番地 TEL：055-948-3111	教授	諏訪 哲	6
順天堂大学医学部附属浦安病院 循環器内科 〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1 TEL：047-353-3111	先任准教授	戸叶 隆司	6
医療法人鉄焦会亀田総合病院 循環器内科 〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929 番地 TEL：04-7092-2211	部長	水上 暁	6
日本大学医学部附属板橋病院 循環器内科 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL：03-3972-8111	教授	奥村 恭男	6