研究計画書

インヒビター非保有血友病 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血液凝固第Ⅷ因子製剤投与時の凝固能測定に関する研究

CAGUYAMA Study

Assessment of coagulation potential of concomitantly used factor Ⅷ concentrates in hemophilia A patients with emicizumab prophylaxis

研究代表医師: 奈良県立医科大学附属病院 小児科
教授 野上恵嗣

研究事務局: 奈良県立医科大学附属病院 小児科
博士研究員 武山雅博
E-mail: mtake@naramed-u.ac.jp
准教授 荻原建一
E-mail:ogiwarak@naramed-u.ac.jp
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話: 0744-22-3051(内線 3431)
FAX: 0744-24-9222

2024 年 12 月 2 日 計画書 ver.2.0

内容

1）　臨床研究の実施体制に関する事項 1

2）　臨床研究の背景に関する事項 4

3）　臨床研究の目的に関する事項 6

4）　臨床研究の内容に関する事項 7

5）　臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 11

6）　有効性の評価に関する事項 14

7）　安全性の評価に関する事項 15

8）　統計的な解析に関する事項 16

9）　原資料等の閲覧に関する事項 19

10）　品質管理及び品質保証に関する事項 19

11）　倫理的な配慮に関する事項 20

12）　記録（データを含む）の取扱い及び保存に関する事項 20

13）　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 21

14）　臨床研究に関する情報の公表に関する事項 22

15）　臨床研究の実施期間（登録期間の確認） 23

16）　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 23

17）　その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項 24

18）　相談窓口 26

19）　文献 26

1）臨床研究の実施体制に関する事項

1.1　研究代表医師

奈良県立医科大学附属病院　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

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:0744-22-3051

独立行政法人　国立病院機構　大阪医療センター　血友病科　武山　雅博

〒540-0006　大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14　電話:06-6942-1331

地方独立行政法人　市立東大阪医療センター　小児科　古市　康子

〒578-8588　大阪府東大阪市西岩田三丁目 4 番 5 号　電話:06-6781-5101

社会福祉法人大阪暁明館　大阪暁明館病院　小児科　髙瀬　俊夫

〒554-0012　大阪府大阪市此花区西九条 5-4-8　電話:06-6462-0261

独立行政法人地域医療機能推進機構　星ヶ丘医療センター　小児科　中河　いよう

〒573-8511　大阪府枚方市星丘 4-8-1　電話:072-840-2641

医療法人財団　荻窪病院　血液凝固科　福武　勝幸

〒167-0035　東京都杉並区今川 3-1-24　電話:03-3399-1101

国立研究開発法人　国立成育医療研究センター　教育研修センター　石黒　精

〒157-8535　東京都世田谷区大蔵 2-10-1　電話:03-3416-0181

東京医科大学病院　臨床検査医学科　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　感染免疫内科　安達　英輔

〒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　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　神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1　電話:045-366-1111

地方独立行政法人　静岡県立病院機構　静岡県立こども病院　血友病診療センター　小倉　妙美

〒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　日笠　聡

〒663-8501　兵庫県西宮市武庫川町 1-1　電話:0798-45-6886

広島大学病院　輸血部　藤井　輝久

〒734-8551　広島県広島市南区霞 1-2-3　電話:082-257-5581

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 統一書式 1）。

1.4　研究事務局

研究事務局

奈良県立医科大学附属病院　小児科　武山　雅博

E-mail：mtake@naramed-u.ac.jp

奈良県立医科大学附属病院　小児科　荻原　建一

E-mail：ogiwarak@naramed-u.ac.jp

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840

電話：0744-22-3051（内線 3431）

FAX：0744-24-9222

事務局支援

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 5286）

FAX：0744-29-8845

E-mail：caguyama@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　古谷　萌恵

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840

電話：0744-22-3051（内線 5286）

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　髙島　隆造

〒634-8522　奈良県橿原市四条町 840

電話：0744-22-3051（内線 5266）

1.8　医療アドバイザー

奈良県立医科大学　医学部長　嶋　緑倫

〒634-8521　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

設置せず

1.11 プロトコール委員会

設置せず

1.12 監査責任者

エイツーヘルスケア株式会社　信頼性保証部　永松　純一

〒112-0002　東京都文京区小石川 1-4-1　住友不動産後楽園ビル

電話: 03-3830-1122

1.13 効果安全性評価委員会

委員長: 松本　雅則（奈良県立医科大学　血液内科学講座　教授）

委員:　大森　司（自治医科大学　病態生化学　教授）

岡　敏明（札幌徳洲会病院　小児科　臨床顧問）

松本　剛史（三重大学　輸血･細胞治療部）

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

本研究の監査業務に関しては、下記に委託する

エイツーヘルスケア株式会社

〒112-0002　東京都文京区小石川 1-4-1　住友不動産後楽園ビル

電話: 03-3830-1122

受託責任者: 信頼性保証部　片倉　義之

本研究のモニタリング業務に関しては、下記に委託する
エイツーヘルスケア株式会社
〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル
電話: 03-3830-1158
受託責任者:森藤 浩志

本研究の血液検査業務に関しては、下記に委託する
メディフォード株式会社
〒174-0053 東京都板橋区清水町 36 番 1 号
電話: 03-5943-9270
受託責任者: 事業統括部門 治験事業部 治験事業部長 若林 弘樹
委託する内容: 検体採取資材の作製・納品、測定検体の回収、検査、データ管理、外部発送検体の一時保管、外部発送検体(奈良医大)への検体輸送

株式会社エスアールエル
〒156-0052 東京都世田谷区経堂 1-41-16
電話: 050-2000-5243
受託責任者: 臨床試験統括部 部長 秋山 博紀
委託する内容: 一部検査を委託

2) 臨床研究の背景に関する事項

2.1 背景

血友病 A は、X染色体上の血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ)の遺伝子異常に基づく先天性凝固障害性の出血性疾患である。止血管理として FⅧ製剤を出血時あるいは定期的に補充することにより、血友病患者の QOL は飛躍的に向上した。一方、凝固因子製剤の血中半減期は半減期延長技術の恩恵により以前より長くなったが、なおも週 2 回の静脈内投与が必要である。静脈注射を必要とする治療の現状は、苦痛を伴うものであり、特に小児では血管確保の困難性も加わり大きな障壁となっている。また、補充療法に伴い、重症血友病 A 患者の 20-30%に抗 FⅧ同種抗体(インヒビター)が出現することも大きな課題である。これらアンメットニーズを克服するために、新たな概念を応用した非凝固因子によるエミシズマブが開発された。ヒト型モノクローナル抗体であるエミシズマブは、抗原結合部位の片方に活性型第 IX 因子(FIXa)、もう片方に第 X 因子(FX)が結合することにより、活性化 FⅧ補因子機能を代替するバイスペシフィック抗体であり、皮下投与によりインヒビターの有無に関係なく、長時間作用(半減期約 30 日)する特性を有する(文献 1)。臨床試験では著明な出血抑制効果を示し(文献 2,3)、現在、先天性血友病 A 患者の出血予防の定期投与として保険収載され使用されている。

エミシズマブ治療中のインヒビター保有血友病 A 患者における、破綻出血(エミシズマブの投与を行っているにも関わらず起きた出血)および手術時のバイパス止血製剤併用の凝血学的機能の評価は、先行研究(UNEBI Study)がすでに開始されている。一方、エミシズマブ治療中のインヒビター非保有血友病 A 患者に

おける、破綻出血および手術時の FⅧ製剤併用の凝固能評価については、これまで研究が行われていない。エミシズマブの血友病 A 患者への凝血学的効果は FⅧ活性換算で約 15%程度と推定されており（文献 4）、出血予防には効果が証明されているが、破綻出血および手術時の単剤での止血効果は不十分であると考えられている。従って、エミシズマブ投与患者の止血管理には追加的な FⅧ製剤の補充療法が必要であることが多い。日本血栓止血学会の血友病止血ガイドライン（文献 5）では、例えば重度の関節内出血であれば FⅧ活性を 40～80%に上昇させるように FⅧ製剤（20～40 単位/kg）の投与量が必要とされる。エミシズマブは活性化 FⅧ機能を代替するため、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT)を過度に短縮する特徴があり、aPTT に基づき測定する FⅧ活性による評価は不可能である。従って、エミシズマブ投与患者の FVIII 製剤を用いた止血管理時では、エミシズマブの存在により、過度に aPTT が短縮し、その凝固機能の評価が困難となるため、エミシズマブが有する凝血学的効果を考慮せずに、従来の FⅧ投与量の計算で止血治療が臨床現場で行われているのが現状である（文献 6）。

当科では、血友病患者の凝血学的機能を包括的に解析する測定法を確立してきた（文献 7）。これまでに、エミシズマブ投与中の先天性血友病 A 患者（文献 8）の包括的凝固機能解析の有用性を報告しており、エミシズマブ単独およびエミシズマブと FⅧ製剤共存下の凝固機能を正確に把握することが可能になった。

このような背景を元に、エミシズマブ投与患者の破綻出血および手術時における FⅧ製剤の投与量を検討することを本研究の目的とした。エミシズマブと FⅧ製剤の止血凝固能を合わせて評価すれば FⅧ製剤投与量を約 10～20%程度減量することができると推定され、医療経済的にも有益であると考えられる。また、FⅧ活性の過度の上昇は血栓症の発症リスクを増加させると報告されており、エミシズマブ投与中の FⅧ製剤の至適用量での使用は、血栓症のリスクを下げ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）

<table>
<tr><td colspan="3">医薬品、医療機器、再生医療等製品の別</td><td>■医薬品</td><td>□医療機器</td><td>□再生医療等製品</td></tr>
<tr><td colspan="3">医薬品医療機器等法における
未承認、適応外、承認内の別</td><td>□未承認</td><td>□適応外</td><td>■承認内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">一般名称等</td><td rowspan="3">医薬品</td><td>一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載）</td><td colspan="3">エミシズマブ</td></tr>
<tr><td>販売名（海外製品の場合は国名も記載）</td><td colspan="3">ヘムライブラ</td></tr>
<tr><td>承認番号</td><td colspan="3">23000AMX00451 (30mg), 23000AMX00447 (60mg)
23000AMX00448 (90mg), 23000AMX00449 (105mg)
23000AMX00450 (150mg)</td></tr>
</table>

		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因子インヒビター非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：成人/青年（12歳以上）のインヒビター保有及び非保有血友病A患者41例（日本人6例を含む）に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週に1回反復皮下投与した。観察期間の中央値（範囲）は25.6週（24.1～29.4週）であった。治療を要した出血の年間出血率［95%信頼区間］は2.4［1.38, 4.28］回/年であった。 安全性：本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は27.1%（13/48例）であった。主な副作用は、注射部位反応20.8%（10/48例）であった。
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 インヒビター非保有・保有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。インヒビター保有患者において、出血時での活性型プロトロンビン複合型製剤（aPCC）併用により血栓性微小血管症/血栓塞栓症（TMA/TE）が発症したが、1) 第 1 選択薬は遺伝子組み換え型活性型第 VII 因子製剤（rFVIIa）とする、2) バイパス止血製剤（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い、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

FⅧ機能代替バイスペシフィック抗体（エミシズマブ）は定期的な皮下投与で血友病 A 患者の著明な出血抑制をもたらす画期的な非凝固因子製剤であるが、安定したエミシズマブの血中濃度が得られているインヒビター非保有患者でも、その破綻出血および手術時の止血管理には、エミシズマブ単独の凝血学的効果では不十分な症例が多く、FⅧ製剤との併用管理が必要である。しかし、併用止血管理を行う際の FⅧ製剤の

投与量についてはこれまで全く検討されておらず、エミシズマブ非併用時と同用量の FⅧ製剤が投与されてきた。本来、エミシズマブ併用中ではエミシズマブの止血凝固能も鑑みて FⅧ製剤の投与量を考慮すべきであると考えられる。本研究では、エミシズマブ投与中のインヒビター非保有血友病 A 患者の破綻出血および手術時（本研究では出血イベントと定義）に使用する FⅧ製剤の投与量をエミシズマブ投与分に相当すると推定される FⅧ活性換算で約 15%の用量を減じた一定量に規定し、投与前後の凝固状態をモニタリングして臨床症状との関係をみることで、エミシズマブ投与中の非インヒビター保有血友病 A 患者に対する FⅧ製剤の適正使用の用量選択の判断に役立てることができるとともに、エミシズマブと FⅧ製剤を併用する際により安全に使用できるエビデンスを創出することを目的とする。

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）

<table>
<tr><td colspan="2">試験のフェーズ</td><td colspan="2">N/A</td></tr>
<tr><td colspan="2">症例登録開始予定日</td><td colspan="2">実施計画の公表日</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施期間</td><td colspan="2">実施計画公表日～2025 年 9 月 30 日</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施予定被験者数</td><td colspan="2">100 名</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験の種類</td><td colspan="2">介入研究</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td colspan="2">前向き介入研究</td></tr>
<tr><td colspan="2">プラセボの有無</td><td>□　あり</td><td>■　なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">盲検の有無</td><td>□　あり</td><td>■　なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">無作為化の有無</td><td>□　あり</td><td>■　なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">保険外併用療養の有無</td><td>□　あり</td><td>■　なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">臨床研究を実施する国（日本以外）</td><td colspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>研究対象者の適格基準</td><td>主たる選択基準</td><td colspan="2">• 4 歳以上のインヒビター非保有先天性血友病 A 患者
• 最新の添付文書に基づき、エミシズマブの投与が 5 回以上継続されている患者
• 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</td></tr>
</table>

	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（AST, ALT 値が正常上限の 5 倍以上、血小板数＜10 万/μl） • 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		インヒビター非保有血友病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FⅧ製剤の投与量
主たる評価項目		FⅧ製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度
副次的な評価項目		1）臨床症状における止血状況の評価 2）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における FⅧ製剤投与前後の凝固パラメータ 3）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における登録時と FⅧ製剤投与前の凝固パラメータ 4）FⅧ製剤投与前後の採血検体におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ 5）登録時と FⅧ製剤投与前におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ
探索的評価項目		登録時の採血検体におけるエミシズマブ抗体添加有無でのエミシズマブ血中濃度と凝固パラメータとの関係の評価

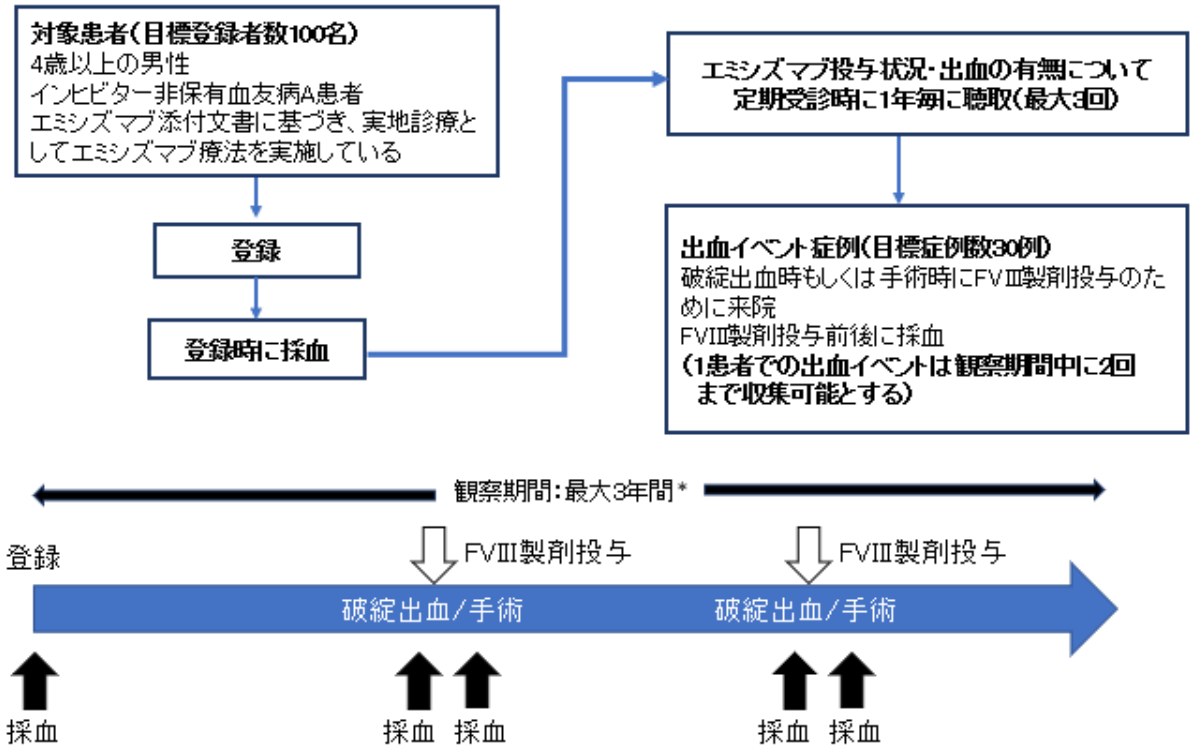
4.1 試験のフェーズ

N/A

4.2 実施予定被験者数

100 名

4.3 研究デザイン



＊観察期間については、重複しない出血イベントが 30 症例収集できた時点で早期終了とする

4.4 対象者の選択基準

1） 4 歳以上のインヒビター非保有＊男性先天性血友病 A 患者

＊インヒビター非保有とは、エミシズマブによる治療開始時あるいは開始前にインヒビターが陰性であることが診療録で確認できているものとする。インヒビター陰性の基準については各施設の基準に従う。

2） 最新の添付文書に基づきエミシズマブの投与が 5 回以上継続されている患者

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

4.5 対象者の除外基準

1） 定期受診や出血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

4.6 治療介入の除外

出血状況や、手術の部位・侵襲度により FⅧ製剤の投与量があらかじめ 30±5 U/kg を超えることが予想される場合は、採血及び FⅧ製剤を 30±5 U/kg で投与する治療介入は行わない。治療介入の詳細は「5.3 プロトコール治療」を参照。

4.7 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・脱落時点で必要な処置を行う。

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

4.8 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。

5）臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

5.1　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。

5.2　割付け方法と割付調整因子

本研究では割付けは実施しない。

5.3　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、設定された 5 回目以降の投与を継続して実施する。

患者状態安定時の診察、採血および検体取得

登録時に採血を行い、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。
さらに、FⅧ製剤（血中濃度 0, 30, 60, 100 U/dL 相当）を試験管内で添加し凝固能を評価する。

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。
- FⅧ製剤の投与を必要とする場合は、使用する FⅧ製剤については、主治医が患者（場合によって代諾者を含めて）と相談して選択する。なお、エミシズマブを出血時の止血を目的とした投与に用いない。
- FⅧ製剤の投与量は 30±5 U/kg とする。出血症状により FⅧの追加投与が必要な場合は、FⅧ製剤の添付文書および日本血栓止血学会の血友病止血ガイドラインを参考に投与量を決定する。

＜治療介入の除外＞

- 出血状況により FⅧ製剤の投与量を 30±5 U/kg とする治療介入が困難な場合は、採血及び治療介入は行わない。

手術時の治療介入

- 患者の手術の際、FⅧ製剤を用いて止血管理を実施する場合は、使用するFⅧ製剤については、主治医が患者（場合によって代諾者を含めて）と相談して選択する。FⅧ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。
- FⅧ製剤の投与量は 30±5 U/kg とする。
- 手術の部位・侵襲度により FⅧ製剤の投与量が 30±5 U/kg を超える必要がある場合は、FⅧ製剤の添付文書および日本血栓止血学会の血友病止血ガイドラインを参考に主治医の判断により投与量を決定

する。さらに、FⅧの追加投与が必要な場合も同様に、FⅧ製剤の添付文書および日本血栓止血学会の血友病止血ガイドラインを参考に投与量を決定する。

＜治療介入の除外＞

- 手術の部位・侵襲度によりFⅧ製剤の投与量があらかじめ 30±5 U/kg を超えることが予想される場合は、採血及び FⅧ製剤を 30±5 U/kg で投与する治療介入は行わない。

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 FⅧ製剤の投与時に下記の 2 ポイントで採血を実施する。

① FⅧ製剤の投与前の血管ルート確保時

② FⅧ製剤投与の 30 分後（±15 分）

同一患者で複数回の出血イベントが発生した場合、初回のイベントを含め 2 回までは収集可能とする。（1 患者 2 イベントまで）

また、重複したイベントを収集する際は、初回イベント時に投与した FⅧ製剤の半減期等を考慮の上、その影響が消失したと判断できる場合のみとする。

検体の取り扱い、検査項目と採血量

上記の同意取得時、または破綻出血/手術時の 2 ポイントで採取した検体（全血）は血漿分離を行い、検査会社を通じて回収され、下記の一般検査（血液検査 1）は中央測定にて実施する。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。

- 一般検査として、血算, fibrinogen, FDP, D-dimer, 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）および FⅧ活性の測定、エミシズマブ血中濃度を実施する（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、15 ml 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、6 ml となる。
- FⅧ活性および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。

5.4 用量・スケジュール変更基準

同意取得時の採血が破綻出血/手術イベント発生と重なる場合、FⅧ製剤投与前の採血を同意取得時の採血として取り扱うことができる。

5.5 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。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。

後治療

破綻出血/手術時の FⅧ製剤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、追加投与は添付文書記載の用量・間隔および日本血栓止血学会の血友病止血ガイドラインを参考に実施する。

5.6 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

1) 患者背景 （0M）

同意取得時年齢、血友病 A の重症度、エミシズマブ使用歴、現在までの FⅧ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： 登録時、破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ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（Cre）、フィブリノゲン、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-dimer

3) 血液検査 2： 登録時、破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ製剤投与前後）

血漿を用いた包括的凝固測定（トロンビン生成試験、凝固波形解析）および FⅧ活性の測定、エミシズマブ血中濃度

4) 血液検査 3： 破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ製剤投与前後）

全血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®）]。奈良県立医科大学附属病院登録症例のみ実施。

5) 破綻出血/手術

観察中に破綻出血/手術のために来院した際に、それまでの出血歴について聴取する。

使用した FⅧ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 FⅧ製剤投与が確認された時は聞き取り内容も報告する。）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) 有害事象

来院時に有害事象の有無を確認する。

5.7　観察・検査・報告スケジュール

観察項目	−3M～0M 同意取得	0M 観察期間	12M 毎 （±2M） 観察期間
同意取得	●		
診察		●	●
患者背景		●	
血液検査 1		●	
血液検査 2		●	
出血の有無		●	●
エミシズマブ使用状況		●	●
有害事象	←→	←→	←→
破綻出血/手術(別表 1)	←→	←→	←→

観察期間の開始は同意取得日からとする。

別表1＜破綻出血/手術時＞

	FⅧ製剤投与 直前	投与 30 分後 （±15 分）
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（奈良県立医科大学のみ）	○	○

* 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。

6）有効性の評価に関する事項

6.1　主要エンドポイント

FⅧ製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度（参考：別紙 1）

6.2　副次エンドポイント

1）臨床症状における止血状況の評価

2）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における FⅧ製剤投与前後の凝固パラメータ

3）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における登録時と FⅧ製剤投与前の凝固パラメータ

4）FⅧ製剤投与前後の採血検体におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ

5）登録時と FⅧ製剤投与前におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ

6.3　探索的エンドポイント

登録時の採血検体におけるエミシズマブ抗体添加有無でのエミシズマブ血中濃度と凝固パラメータとの関係の評価

7）安全性の評価に関する事項

7.1　安全性評価指標

FⅧ製剤の投与後の臨床症状における止血状況、FⅧ製剤投与前後における凝血学的検査の各パラメータ（血小板、FDP, D-dimer）、有害事象について評価を行う。

7.2　疾病等の評価

疾病等の評価には、MedDRA/J（MedicalDictionary for Regulatory Activities/J: ICH 国際医薬用語集日本語版）を用いる。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。ただし、血友病 A 患者に特有な症状としての出血に関しては、疾病としての評価、報告対象とするかは主治医の判断によるものとする。

7.3　疾病等及び不具合の報告

エミシズマブを定期投与しているインヒビター保有血友病 A 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（ヘムライブラ添付文書より引用）。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、FⅧ製剤の投与による TMA/TE 発症も、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、疾病等の取扱い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。

7.4　重篤な疾病等発生時の対応

重篤な疾病とは次のように定義する。

① 死亡
② 死亡につながる恐れのある疾病等
③ 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
④ 障害
⑤ 障害につながる恐れのある疾病等
⑥ ①～③ならびに死亡及び死亡につながる恐れのある疾病等に準じて重篤である疾病等
⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

重篤な疾病等発生時の対応方法については以下の通りである。

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「疾病等の取扱いに関する手順書」に従う。

7.5 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、及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応
- TE :thrombo-embolism 血栓塞栓性事象
- TMA：thrombotic microangiopathy 血栓性微小血管障害症（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。

8) 統計的な解析に関する事項

8.1 目標症例数の設定根拠

本研究の主要エンドポイントはエミシズマブ定期投与中での FⅧ製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度の増加である。エミシズマブ投薬下において FⅧ製剤を投与した場合の最大凝固速度（Ad|min1|）を測定した先行研究[文献 7]では、Ad|min1|の標準偏差（SD）は FⅧ製剤の投与量によって大きく変化せず 0.6～0.7 であった。今回の研究において、FⅧ製剤投与後における Ad|min1|の平均値を、95%信頼区間の幅が±0.25（0.5 の幅）で推定を行う場合、SD を 0.7 と仮定すると 30 イベント分の検体があれば、目標とする推定精度となる。

現在、奈良県立医科大学小児科でフォローしているエミシズマブ定期投与中のインヒビター非保有血友病A患者数は 46 名おり、この中で、昨年、奈良県立医科大学で破綻出血を起こした患者数は 5 名、手術症例は 6 名であった。(11/46 24%)しかし今回の参加施設全体では、奈良県立医科大学と同様の対応が困難な場合も想定され、緊急搬送された破綻出血などに小児科医が対応できなかった場合・大量出血のため最初から FⅧ製剤投与量が 30±5 U/kg を超えることが予想される場合などによりイベントが観察できないことを考慮して 1 年あたりの登録人数の約 15%を本研究の観察可能な出血イベント発生率と仮定した。

対象者において平均 2 年の観察が可能であるとすると、100 名の対象者を登録できれば、30 例で本研究の対象となる出血イベントが観察できる見込みである。ただし、3 年の観察期間を経ても 30 例が収集できない場合を想定し、30 例に到達するまでは対象者 1 名につき 2 回までの出血または手術による FⅧ製剤投与について前後採血を実施することができるものとする。3 年の観察期間を経ずに 30 例を収集できた場合は、その段階で主要評価に必要なデータ収集が達成されたものとみなし観察期間を終了する。

100 名を登録するため、各施設の対象患者数を調査し、登録期間を考慮した結果、施設別の予定登録者数を以下の通りに設定した。

参加施設	予定登録者数
奈良県立医科大学附属病院	29
大阪医療センター	9
市立東大阪医療センター	8
大阪暁明館病院	5
星ヶ丘医療センター	2
荻窪病院	20
国立成育医療研究センター	3
東京医科大学病院	5
東京大学医科学研究所附属病院	5
聖マリアンナ医科大学病院	2
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	2
静岡県立こども病院	3
兵庫医科大学病院	3
広島大学病院	4

8.2 解析対象集団

適格基準を満たす対象者において観察できた全ての出血イベントのうち、各対象者における最初の出血イベントのみを対象とした解析集団を「初回イベント解析集団(First Event Analysis Set; FEAS)」、観察期間中に観測されたすべての出血イベントを対象とした(対象者間の対応を考慮せず独立として扱う)解析集団を「全イベント解析集団(All Events Analysis Set; AEAS)」とする。また、本研究に参加したすべての対象者のうち、登録時の採血検体が得られている対象者から解析対象となる情報のない対象者を除いた解析集団を「最大の解析対象集団(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、FEAS を対象としたものを主解析とする。結果解釈の補足や頑健性の確認のため、AEAS、FAS での解析を適宜行う。ただし、解析対象となる情報のない対象者とは、登録後に適格性がないことが判明した対象者、重大な研究計画書違反（同意未取得等の試験手続き上の重大な違反）が判明した対象者である。

8.3　エンドポイントに対する統計的判断基準

統計解析に関する詳細については、統計解析計画書を作成し記載する。

以下の統計学的検討事項において、検定・推定が必要な場合の有意水準は 5%・信頼度は 95%とする。また、エンドポイント間の多重性の調整は行わないものとする。

・主要エンドポイント

FⅧ製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度（エミシズマブ＋FⅧ製剤の効果）について、平均値と 95%信頼区間を求める。

・副次エンドポイント

1）　臨床症状における止血状況について、項目（有効・無効・増悪・判断不能）ごとの頻度と割合を求める。

2）　FⅧ製剤投与前後において抗エミシズマブ抗体添加前後での、包括的凝固検査の各パラメータについて平均値と 95%信頼区間を求める。

3）　登録時と FⅧ製剤投与前において抗エミシズマブ抗体添加前後での、包括的凝固検査の各パラメータについて平均値と 95%信頼区間を求める。

4）　登録時および FⅧ製剤投与前後において、エミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的検査の各パラメータについて平均値と 95%信頼区間を求める。

5）　登録時と FⅧ製剤投与前において、エミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的検査の各パラメータについて平均値と 95%信頼区間を求める。

・探索的エンドポイント

探索的解析（サブ解析）については、統計解析計画書にて詳細を記載する。

・安全性

FⅧ製剤の投与後の臨床症状における止血状況の評価（無効・増悪をまとめた頻度と割合）、FⅧ製剤投与前後における凝血学的検査の各パラメータ（血小板、FDP, D-dimer）が基準値を超えたかどうか、について頻度とその割合を集計する。有害事象については一覧を作成する。

8.4　データの取扱い手順

欠落・不採用のデータが得られた場合は統計解析計画書に従い、その出血イベントは解析から除外する。

8.5　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 FⅧ製剤投与前後における有効性・安全性は、臨床的止血状況、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）や TMA/TE 関連項目（血小板、FDP、D-dimer）を用いて評価する。評価項目に対する解析は、収集を行うための期間が終了し、データ固定後に行う。解析対象集団は FEAS、AEAS、FAS を用いる。

8.6　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、効果安全性評価委員会にて逐次、評価を行う。

8.7　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統計解析計画書にて変更箇所・変更理由を記載し、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。

9）原資料等の閲覧に関する事項

9.1　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、認定臨床研究審査委員会審議資料とする。

9.2　原資料の直接閲覧の保証

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本臨床研究に関するモニタリング、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を受け入れ、その際に、本研究に関する原資料等の全ての資料を直接閲覧に供することを保証する。

10）　品質管理及び品質保証に関する事項

10.1 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。

10.2 監査

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。

10.3 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。

- FⅧ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。

11） 倫理的な配慮に関する事項

11.1 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」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。

11.2 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。対応表はインターネットのつながっていないPC、また紙の場合は鍵のかかる書庫にて研究責任医師が管理する。

11.3 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、患者は同意取得日の来院（一般診療受診時と同一日可）、と同意取得日の登録時採血、出血時および手術時の止血管理の際に実施される FⅧ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 FⅧ製剤併用の安全性・至適 FⅧ製剤投与量の決定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非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。

12） 記録（データを含む）の取扱い及び保存に関する事項

12.1 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・報告書の控え、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・報告書の控え、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・報告書の控え、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。

12.2 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、5.6 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メディフォードが回収、保管の後奈良県立医科大学に移送する。奈良県立医科大学に移送された血液検体のうち、エミシズマブの血中濃度測定についてはエスアールエルに移送して測定する。

各施設での出検情報、メディフォードでの保管状況、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。

12.3 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。

13） 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

13.1 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	2021 年 11 月 12 日	
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

13.2 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登録時および破綻出血/手術時)。

13.3 健康被害に対する補償

本研究に関連した有害事象が発生した場合、担当医より適切な処置を実施する。その場合は、研究対象者の加入する健康保険を使用する。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。

14) 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。データの共有対象は、非営利目的の研究者で、電磁的記録として提供される。

15)　臨床研究の実施期間（登録期間の確認）

症例登録期間　実施計画書公表日から 2 年
観察期間　　実施計画書公表日から 3 年
総研究期間　　実施計画書公表日～2025 年　9 月 30 日（データ解析期間を含む）

1 患者 2 回目のイベントはカウントせず、30 名の患者でイベント収集が終了した場合、その時点で 3 年を待たずに観察期間を終了する。

16)　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

16.1 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。

16.2 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。

16.3 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（7 歳から 14 歳までの小児および認知症患者など）に対してはインフォームド・アセントを用いて実施する。

16.4 研究参加の任意性

本研究は「臨床研究法」に従って行われる。本研究への参加もしくは不参加は被験者個人の自由であり、被験者の基本的人権に配慮する。本研究への参加の有無にかかわらず、被験者に対する診療は最大限適切なものが行われる。

16.5 インフォームド・コンセントを受ける手続き

研究責任医師または研究分担医師は、被験者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を被験者又は代諾者から文書により受ける。

文書による同意を得る際には、被験者又は代諾者は、説明文書の内容を十分理解したうえで同意し、同意文書に同意日を記入するとともに記名捺印または署名する。説明を行った研究責任医師又は研究分担医師が、同意文書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。

16.6 再同意

研究継続についての被験者又は代諾者の意思決定に影響を与えると判断される研究計画書の改訂が行われた場合は、認定臨床研究審査委員会に改訂した説明文書・同意文書の承認を得た後、その改訂内容を被験者又は代諾者に説明し、再同意を得る。

17） その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

17.1 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法

17.1.1 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

17.1.2　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。

17.1.3　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。

17.2 研究計画書の逸脱・変更・改訂

17.2.1 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を得る前に、研究計画書からの逸脱を行うことができる。その際には研究責任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「17.2.2.研究計画書の改訂」を参照する。

17.2.2 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、研究代表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、研究代表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。

18） 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
電話: 0744-22-3051 （内線 3431）

19） 文献

1. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor Ⅷ hemostatic activity in a hemophilia A model. Nat Med 2012; 18(10): 1570-1574.
2. Shima M , Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K, Factor Ⅷ-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A, N Engl J Med, 2016; 374: 2044-2053.
3. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, Suzuki T, Taki M, A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors, Haemophilia, 2019; 25: 979-987.
4. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sakamoto Y, Haraya K, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. J Thromb Haemost 2014; 12: 206-213.
5. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版（日本血栓止血学会）
6. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019 年補遺版（日本血栓止血学会）

7. Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, Soeda T, Arai N, Kitazawa T, Shima M, 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; 16: 1078-1088.
8. Furukawa S, Nogami K, Shimonishi N, Nakajima Y, Matsumoto T, Shima M, Prediction of the haemostatic effects of bypassing therapy using comprehensive coagulation assays in emicizumab prophylaxis-treated haemophilia A patients with inhibitors, Br J Haematol, 2020; 190: 727-735.