

<研究表題>

「血液透析患者における ESA から Vadadustat への切換え後の

Hb 値の推移に関する研究」

A study on the change in hemoglobin levels

after switching from ESA to vadadustat in hemodialysis patients

略称：Challenge V Study

研究計画書

(研究番号：2020-002)

研究代表医師

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科

教授 鶴屋 和彦

住所 : 〒634-8522 奈良県橿原市四条町840

電話番号 : 

FAX番号 : 

研究実施予定期間 実施計画の公表日 ~ 2022年12月31日

版番号：第1.3版

作成日：2022年6月21日

目次

1. 研究の実施体制	8
2. 研究の背景と意義	11
3. 研究の目的	12
4. 研究薬の概要	12
4.1. 研究薬	12
5. 研究デザインと対象	13
5.1. 研究デザインの種類	13
5.2. 研究デザインの概略	13
5.3. 対象疾患	13
5.4. 本研究デザインの合理性について	13
5.5. 適格基準	13
6. 調査、観察及び検査項目とその方法	16
6.1. 研究対象者の背景に関する項目	16
6.2. 適格性検査及び評価に関する項目	16
6.3. 観察及び検査項目とその方法	16
7. 実施手順	18
7.1. 実施スケジュールの概略	18
7.2. 実施手順の詳細	18
7.3. 個々の被験者の中止基準	22
8. 評価項目と評価方法	22
8.1. 有効性評価項目	22
8.2. 安全性評価項目	23
9. 安全性の評価に関する事項	23
9.1. 安全性管理体制	23
9.2. 安全性評価指標	23
9.3. 有害事象の定義	23
9.4. 重篤な有害事象の定義	24
9.5. 安全性評価指標に関する評価、記録	24
9.6. 疾病等の定義	25
9.7. 疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順	25
9.8. 疾病等発生後の被験者の観察	26
9.9. 田辺三菱製薬株式会社への有害事象の報告	27
10. 研究全体の中止又は中断	27
10.1. 判断基準	27

10.2. 中止又は中断の決定後の対応	28
11. 被験者に生じる負担並びに予想されるリスク及び利益	28
11.1. 生じる負担	28
11.2. 予想されるリスク（予期される副作用）及び利益	28
11.3. 負担及びリスクを最小化する対策並びに総合的評価	28
12. 被験者の健康被害への対応と補償	29
13. 被験者の経済的負担及び協力費	29
14. インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書	29
14.1. 説明事項	29
14.2. 説明文書及び同意文書の作成と改訂	30
15. 被験者等及びその関係者からの相談への対応	31
16. データマネジメント計画書の作成と改訂	31
17. 統計的事項	31
17.1. 目標症例数及び設定根拠	31
17.2. 解析対象集団	31
17.3. 統計解析法	32
17.4. 統計解析計画書の作成と改訂	34
18. 研究の審査と研究計画書の遵守	34
18.1. 認定臨床研究審査委員会による審査	34
18.2. 厚生労働大臣への提出	34
18.3. 研究計画書の遵守と合意	34
18.4. 研究計画書の改訂	34
19. 原資料と直接閲覧	35
19.1. 原資料の定義	35
19.2. 直接閲覧	35
19.3. 原資料の保管及び廃棄	35
20. 研究の品質管理	36
20.1. モニタリング	36
20.2. 監査	36
21. 倫理的事項	36
21.1. 遵守すべき諸規則	36
21.2. 個人情報の保護規程	36
21.3. 対象者の健康又は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る可能性がある場合には、対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い	37
22. 研究の資金源と利益相反	37
22.1. 研究の資金源	37

22.2. 実施医療機関及び研究者等の利益相反の状況の管理	37
23. 研究に関する情報公開の方法と研究成果の帰属	37
23.1. 研究の登録	37
23.2. 研究結果の報告及び公開	37
23.3. 研究成果の帰属	37
24. 研究実施予定期間	38
25. 参考文献リスト	38

略語一覧

略語	本来の表記	日本語
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent	赤血球造血刺激因子
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
HIF	Hypoxia-Inducible Factor	低酸素誘導因子
HIF-PH	HIF-Prolyl Hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素

用語の定義

用語	定義
実施医療機関	研究計画書に基づいて本研究を実施する医療機関
研究代表医師	複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師
研究責任医師	臨床研究法が規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関における研究を統括する医師
研究分担医師	実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に本研究に係る業務を分担する医師
研究支援機関	本研究を円滑に運営できるよう実施医療機関を支援する機関

0. 研究の概要

(1) 研究名

血液透析患者における ESA から Vadadustat への切換え後の Hb 値の推移に関する研究

(2) 目的

血液透析期の ESA 製剤治療中の CKD に伴う貧血を有する患者において、ESA 製剤から Vadadustat への切換えを実施した際、当該患者の Hb 値の維持を目指す用量調節を行うことで、治験時に認められた切換え後早期の Hb 低下を抑制できる可能性の有無を明らかにすることを目的とする。

(3) 対象

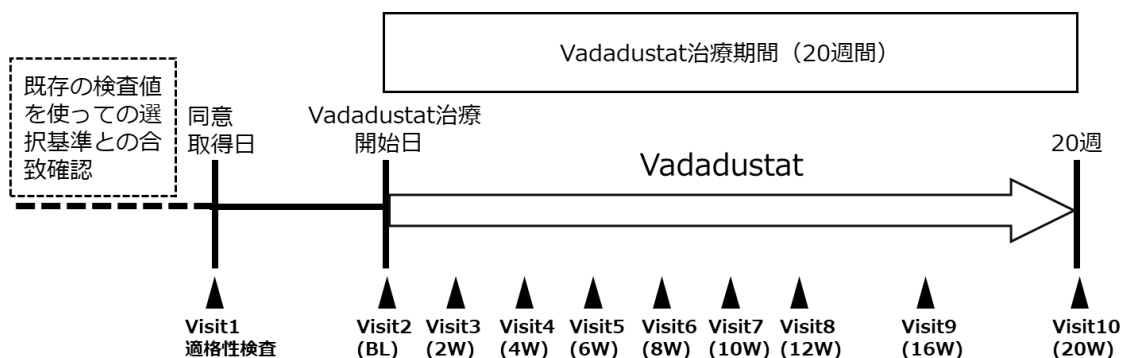
CKD に伴う貧血を有する血液透析期の ESA 製剤治療中の患者

(4) 被験者選択基準

1. 同意取得日に 20 歳以上の患者（性別は不問とする）
2. 同意取得日までにエビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018（日本腎臓学会編）に基づき CKD と診断されている患者
3. 同意取得日前 12 週以上、週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者。ただし、在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く。
4. 同意取得日 8 週前から同意取得日まで、同一の ESA 製剤を同一の経路、同一の間隔、規定の用量で投与を受けている患者。
5. 同意取得日前直近の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者。
6. 同意取得日前直近の 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者。
7. 同意取得日前の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、かつトランスフェリン飽和度（以下、TSAT）が 20%以上の患者。または血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満、または TSAT が 20%未満の患者は再度測定し、血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、かつ TSAT が 20%以上であることが確認できた場合は研究に参加可能とする。

(5) 研究デザイン

多施設共同、シングルアーム

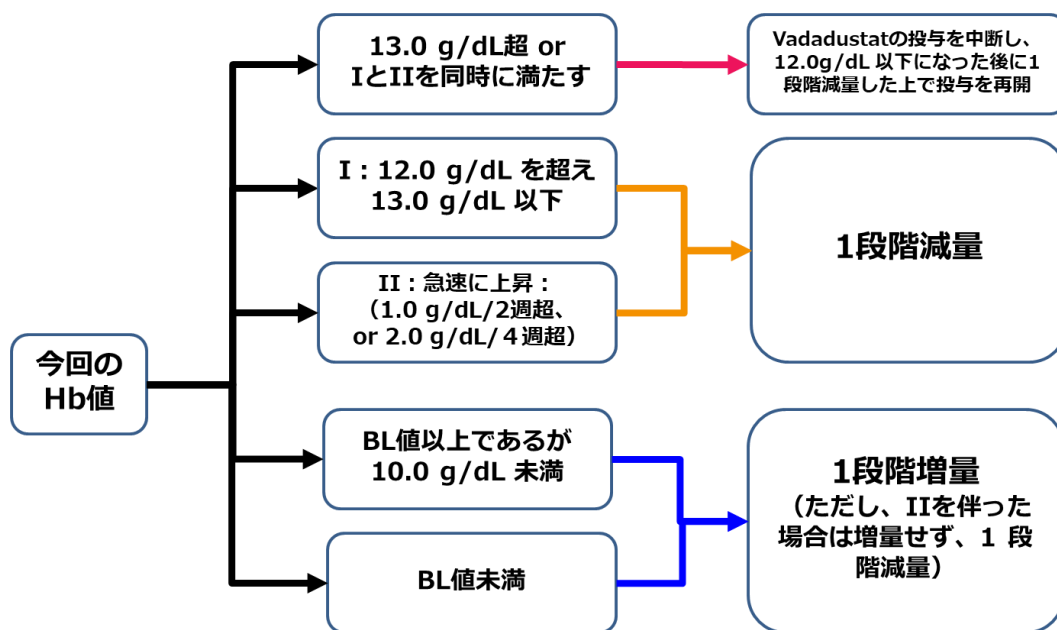


(6) 研究薬の用法・用量、投与期間

Vadadustat を 1 日 1 回経口投与する。初回投与量は 300 mg とする。用量変更は規定した以下のアルゴリズムに準じる。投与期間は 20 週間とする。

用量調節アルゴリズム

- ・用量変更時における 1 段階の増量/減量とは 150 mg の増量/減量を指す。
- ・Vadadustat の増量の間隔は原則 4 週間以上、減量の間隔は原則 2 週間以上とする。
- ・Hb 値が前回の測定値から急速に上昇した場合 (1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える)、1 段階減量する。
- ・Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は、Vadadustat の投与を中断し、12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与を再開する。
- ・Hb 値が 12.0 g/dL を超え 13.0 g/dL 以下となった場合は 1 段階減量する。加えて Hb 値の急速な上昇を伴った場合 (1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える) は、Vadadustat の投与を中断し、12.0g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与を再開する。
- ・Hb 値がベースライン値未満の場合、1 段階増量する。Hb 値がベースライン値 (切換え時点の Hb 値) 以上であるが 10.0 g/dL 未満の場合も 1 段階増量する。ただし、Hb 値の急速な上昇 (1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える) を伴った場合は増量せず、1 段階減量する。



(7) 評価項目

主要評価項目

- ・ Vadadustat 治療期間 (以後、治療期間)各時点の Hb 値

副次評価項目

- ・ 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0g/dL 以上 12.0 g/dL 未満)、10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合
- ・ Vadadustat の投与量
- ・ Hb 上昇速度 (g/dL/week)
- ・ ヘマトクリット値
- ・ 血小板数
- ・ 赤血球関連指標【赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)】
- ・ ヘプシジン
- ・ 鉄剤投与量
- ・ エリスロフェロン

安全性評価項目

- ・ 有害事象及び副作用
- ・ Hb 値過上昇(12g/dL 以上)の被験者の割合
- ・ Hb 値の上昇速度が 1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超えることが確認され被験者の割合

- ・鉄関連指標（血清鉄、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値）

(8) 目標症例数と研究実施期間

目標症例数：50 例

研究実施期間：実施計画の公表日 ～ 2022 年 12 月 31 日

1. 研究の実施体制

(1) 研究代表医師

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 教授 鶴屋 和彦

住所：〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

電話：[REDACTED]

FAX：[REDACTED]

本研究を統括するとともに、統計解析、データマネジメント、モニタリング、監査業務等における監督業務を行う。

(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 腎臓内科

教授 鶴屋 和彦

住所：〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地

電話：[REDACTED]

FAX：[REDACTED]

宇陀市立病院

内科部長 丸山 直樹

住所：〒633-0298 奈良県宇陀市榛原萩原 815 番地

電話：[REDACTED]

FAX：[REDACTED]

医療法人康仁会 西の京病院

院長 吉岡 伸夫

住所：〒630-8041 奈良県奈良市六条町 102-1

電話：[REDACTED]

FAX：[REDACTED]

医療法人翠悠会 翠悠会診療所

院長 田中 賢治

住所：〒634-0007 奈良県橿原市葛本町 676-1

電話： [REDACTED]

FAX： [REDACTED]

医療法人翠悠会 高田診療所

院長 金子 佳照

住所：〒635-0096 奈良県大和高田市西町 1 番 26 号

電話： [REDACTED]

FAX： [REDACTED]

医療法人桜翔会 中辻医院

院長 中辻 史好

住所：〒638-0812 奈良県吉野郡大淀町桧垣本 104-2

電話： [REDACTED]

FAX： [REDACTED]

(3) 研究支援機関

株式会社リニカル

[REDACTED]
電話： [REDACTED]

FAX： [REDACTED]

本研究を円滑に運営できるよう実施医療機関を支援する。

(4) 調整管理実務担当者

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科

講師 鮫島 謙一

住所： [REDACTED]

電話： [REDACTED]

FAX： [REDACTED]

(5) 統計解析責任者

大阪公立大学大学院医学研究科 医療統計学

特任准教授 吉田 寿子

住所： [redacted]
電話： [redacted]

(6) 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
准教授 竹綱 正典

住所： [redacted]
電話： [redacted]
FAX： [redacted]

(7) 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
高島 隆造

住所： [redacted]
電話： [redacted]
FAX： [redacted]

(8) 監査責任者

株式会社リニカル Global QA Head &品質保証部

[redacted]
住所： [redacted]
電話： [redacted]
FAX： [redacted]

(9) 業務委託先

本研究の血液分析業務に関しては、下記に委託する。

株式会社 LSI メディエンス

[redacted]
住所： [redacted]
電話： [redacted]

測定範囲：血液学的検査、血液生化学的検査

本研究のモニタリング実務に関しては、下記に委託する。

株式会社リニカル 育薬事業部

[redacted]
住所： [redacted]

(10) 役務提供者

田辺三菱製薬株式会社

住所：

電話：

研究代表医師の監督下で研究計画書案、説明文書案ならびに論文案を作成する。

(11) 資金提供者

田辺三菱製薬株式会社

住所：〒541-8505 大阪府中央区道修町 3-2-10

電話：06-6205-5085

2. 研究の背景と意義

(1) 研究の背景

我が国の CKD 患者の数は 30 万人を超えており、この 30 年間で増加が続いている¹。貧血は CKD 患者で頻発する合併症であり、CKD の早期のステージから発現する²。貧血の有病率は CKD の進行に伴い上昇し、透析患者の 53%~89%が貧血を併発していると報告されている^{3,4}。CKD における貧血の原因としては、様々なものが報告されているが、主な原因はエリスロポエチン（以下、EPO）欠乏であり、EPO を産生する尿細管間質細胞の低酸素障害に起因することが多いとされている^{2,5}。CKD 患者における貧血の標準治療として ESA 製剤がある。しかし、ESA 製剤での貧血治療においては、静注製剤であること、高用量で投与した場合の安全性懸念^{6,7,8}が報告されていることや、一部の患者層は ESA 製剤に反応しないケース⁹などがあり、新たな治療選択肢が待ち望まれていた。

Vadadustat は、保存期及び透析期 CKD に伴う貧血の治療薬として開発された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下、HIF-PH）阻害薬であり、経口投与可能な新規低分子化合物である。Vadadustat は HIF-PH 活性を阻害することによって、低酸素の生理学的作用に類似した状態を作り出し、EPO タンパク産生を増加させ、それにより赤血球産生を増加させる¹⁰。国内血液透析患者を対象とし、ESA 製剤から Vadadustat へ切換えて Hb の維持効果を検証したフェーズ 3 試験（NCT03439137）では、対照薬群であるダルベポエチンアルファ投与群に対して非劣性であることを示した¹¹。しかし、Vadadustat への切換え直後において、目標レンジ（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満、慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン¹²に基づいて設定）内の変動ではあったものの、Hb 値の低下が見られ、Hb 値がベースラインレベルに戻るまでに 20 週程度を要した。この Hb 値の一時的な低下

については、増量基準（Hb 値が 10 g/dL 未満にならないと増量できない）などの治験における増量アルゴリズムに起因している可能性が考えられるが¹¹、詳細は不明である。

(2) 研究の意義

血液透析患者において、通常の臨床現場で実施が可能且つ分かり易い用量の調節を行うことで、ESA 製剤から Vadadustat への切換え後早期の Hb 値の一時的な低下が抑制できるか否かについては、これまで検討されていない。本研究では、切換え時点の Hb 値（ベースライン値）の維持を目指した Vadadustat の用量調節を実施することで、Hb 値の一時低下の幅と期間を縮小しうる可能性の有無を明らかにする。結果によっては、より適切な Vadadustat の用量調節方法を提示しうる研究である。

3. 研究の目的

血液透析期の ESA 製剤治療中の CKD に伴う貧血を有する患者において、ESA 製剤から Vadadustat への切換えを実施した際、当該患者の Hb 値の維持を目指す用量調節を行うことで、治験時に認められた切換え後早期の Hb 値の低下を抑制できる可能性の有無を明らかにすることを目的とする。

4. 研究薬の概要

4.1. 研究薬

Vadadustat

販売名：バフセオ[®]錠 150 mg、300 mg

一般名：Vadadustat

製造販売元：田辺三菱製薬株式会社

剤形：150 mg 白色のフィルムコーティング錠

300 mg 黄色の楕円形のフィルムコーティング錠

含量：1 錠中 Vadadustat として 150 mg、300 mg

保存方法：室温保存

効能・効果：腎性貧血

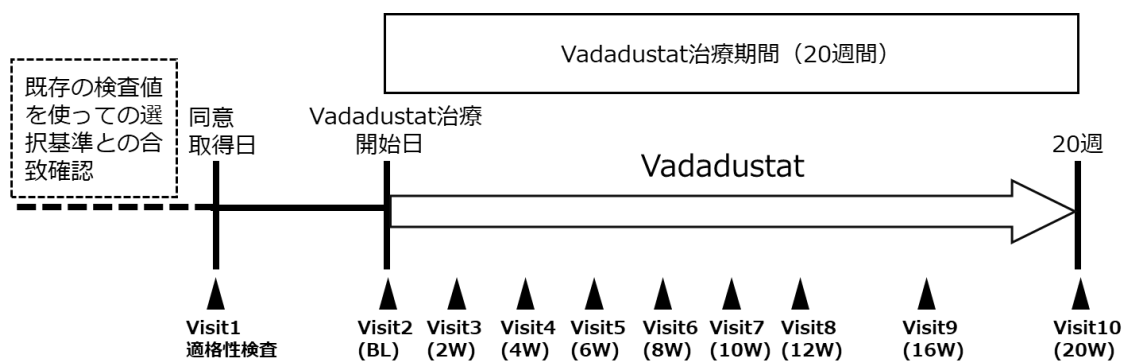
Vadadustat は本研究計画書に従い投与する。

5. 研究デザインと対象

5.1. 研究デザインの種類

多施設共同、シングルアーム

5.2. 研究デザインの概略



5.3. 対象疾患

腎性貧血

5.4. 本研究デザインの合理性について

探索的研究であり、通常の臨床現場で実施が可能且つ分かり易い用量調節アルゴリズム下での Vadadustat への切換え後の Hb 値の推移を検討することが主目的であることから、対照群は置かない。これまでに実施した臨床試験の結果から、Vadadustat 切換え後に Hb 値の一時的な低下が見られ、Hb 値がベースラインレベルに戻るまでに 20 週程度を要したことを鑑み、治療期間としては 20 週を設定した。なお、本研究に参加して頂く被験者数は必要最小人数とし、評価項目も必要最小限とすることで被験者への負担を少なくしている。

5.5. 適格基準

研究責任（分担）医師は以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を本研究の被験者として組み入れる。

・選択基準

1. 同意取得日に 20 歳以上の患者（性別は不問とする）
2. 同意取得日までにエビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018（日本腎臓学会編）に基づき CKD と診断されている患者
3. 同意取得日前 12 週以上、週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者。ただし、在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者

を除く。

4. 同意取得日 8 週前から同意取得日まで、同一の ESA 製剤を同一の経路、同一の間隔、規定の用量で投与を受けている患者。
5. 同意取得日前直近の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者。
6. 同意取得日前直近の 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者。
7. 同意取得日前の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、かつトランスフェリン飽和度（以下、TSAT）が 20%以上の患者。または血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満、または TSAT が 20%未満の患者は再度測定し、血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、かつ TSAT が 20%以上であることが確認できた場合は研究に参加可能とする。

[選択基準の設定根拠]

1. 本人が法的な同意能力を有する 20 歳以上とした。性別に関しては、特に限定する根拠がないことから不問とした。
2. CKD を有する患者を対象とするため設定した。
3. 血液透析又は血液透析ろ過を受けている患者を対象とするため設定した。
4. 定常状態の Hb 値をベースライン値とするため、ESA 製剤の種類、経路、投与間隔の規定を設けた。
5. 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（2015 年版 JSDT）に記載の腎性貧血治療の目標 Hb 値を参考に、Hb 値がコントロールされている患者を対象とするため設定した。
6. 定常状態の Hb 値をベースライン値とするため、Hb 値が大きく変動していない患者を対象とするため設定した。
7. 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（2015 年版 JSDT）及び「HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation」（2020 年日本腎臓学会）に記載の鉄補充療法の開始基準を参考に、鉄が不足していない患者を対象とするため設定した。

・除外基準

1. 同意取得日以降に CKD 以外（鎌状赤血球症、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、造血器悪性腫瘍、骨髄腫、溶血性貧血、サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を呈した患者。
2. 同意取得日 8 週前から同意取得日までに活動性の出血又は失血があった患者。
3. 同意取得日 8 週前から同意取得日までに赤血球輸血を受けた患者。
4. 同意取得日 8 週前から同意取得日までに、テストステロンエナンチオン酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者。
5. 研究薬投薬開始日以降、すぐに救済治療や研究薬の休薬等の処置が必要になる可能性があるとして研究責任（分担）医師が判断した患者。

6. 腎機能が回復し、血液透析又は血液透析ろ過を必要としなくなることが予想される患者。
7. 同意取得日前の AST (基準値: 10~40 U/L), ALT (基準値: 5~45 U/L) 又は総ビリルビン (基準値: 0.2~1.2 mg/dL) が基準値上限の 2.5 倍を超えた患者。ただし、ジルベール症候群の患者はこの限りでない。
8. コントロール不良の高血圧 (収縮期血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超と定義する) を有する患者。
9. 重度の心不全 {ニューヨーク心臓病学会 (NYHA) による心不全の重症度分類でクラス IV} を有する患者。
10. 同意取得日 12 週前から同意取得日までに脳血管障害又は急性冠症候群 (不安定狭心症又は心筋梗塞のための入院等) を発症した患者。緊急の冠動脈再建、心不全のための入院が必要となった患者。
11. 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発が認められない患者 (抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発が認められない患者) は除く。
12. 同意取得日 12 週前から同意取得日までに深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者。
13. ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの合併又は既往を有する患者。
14. 臓器移植の既往又は予定がある患者 (腎移植待機リストへの登録はこの限りでない)、又は造血幹細胞又は骨髄移植の既往を有する患者。
15. 本研究以外の介入試験 (治験を含む) に参加している者。
16. HIF-PH 阻害薬に対する忍容性がないことが判明している患者。
17. 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者。
18. 葉酸及びビタミン B12 の値が基準下限値未満の患者。
(葉酸基準下限値: 3.6ng/mL、ビタミン B12 基準下限値: 233 pg/mL)
19. 脳梗塞や、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症や既往歴のある場合で、医師のリスク評価で不適格と判断した患者。
20. その他、研究責任 (分担) 医師が本研究の対象として不適格であると判断した患者。

[除外基準の設定根拠]

- 1~4、6: Vadadustat の薬効評価に影響を及ぼすと考えられることから設定した。
- 5、7~14、16、19: 患者への安全性及び倫理性に配慮して設定した。
- 15: 本研究を倫理的に遂行するため。また、評価の確立していない薬剤は、有効性及び安全性に及ぼす影響が予測不可能であるため設定した。
- 17: 患者及び胎児・乳児の安全性確保の目的で設定した。
- 18: 造血に必要な葉酸・ビタミン B12 の不足に起因する Hb 値低下を除外するために設定した。

20：前述以外の全般的要因を勘案し、患者の安全性確保に配慮して本研究の参加の可否を研究責任（分担）医師が判断するために設定した。

6. 調査、観察及び検査項目とその方法

6.1. 研究対象者の背景に関する項目

血液透析を実施中の CKD に伴う貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けている患者

6.2. 適格性検査及び評価に関する項目

血液透析を実施中の CKD に伴う貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けている患者に対して本研究への参加募集を行い、脱落を考慮し約 50 名から同意を取得する。なお同意した全員について、性別、生年月、合併症、既往歴、併用薬、併用療法を確認し、診察、身長、体重（ドライウェイト及び透析後の体重）、血圧、脈拍、血液学的検査、及び血液生化学検査等で適格性検査を実施する。血液検査については、下記の項目を実施する。適格性検査の結果、5.5 適格基準に記載の数値基準などから逸脱しないことが確認できたら当該患者を研究に登録し、同意取得後の次の ESA 製剤投与日（適格性検査の結果が未入手の場合は次々回）を Vadadustat 治療開始日とし、採血後に ESA 製剤の代わりに Vadadustat の服用を開始する。

一方、5.5 適格基準に記載の数値基準などからの逸脱がある場合、当該患者は試験薬投与前脱落となり、研究参加終了となる。登録前脱落例の再度の適格性検査は行わないこととする。

血液学的検査	Hb 値、赤血球数、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、単球、リンパ球、好塩基球）、血小板数
--------	---

血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、グルコース、尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン、尿酸、CK(CPK)、血清電解質（Na、K、Cl、Ca、P、Mg、重炭酸塩）、CRP、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン（T-Bil）、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、葉酸、ビタミン B12
---------	--

6.3. 観察及び検査項目とその方法

採血は各実施医療機関で実施し、測定は中央一括測定で実施する。検査報告書は実施医療

機関が保存する。同意取得日及び、治療期間中は透析日の透析前に採血する。

Vadadustat の投与量は【用量調節アルゴリズム】に従って調節を実施する。また、服薬状況及び有害事象・疾病等は問診及び診察等により確認する。

(1) 血液学的検査

時期：visit 1 (同意取得日)、visit 2 (治療開始日)、visit 3 (2 週)、visit 4 (4 週)、Visit 5 (6 週)、Visit 6 (8 週)、Visit 7 (10 週)、Visit 8 (12 週)、Visit 9 (16 週)、Visit 10 (20 週) 及び中止日

(2) 血液生化学検査

時期：visit 1、visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(3) Vadadustat の投与量

時期：visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(4) Vadadustat の服薬状況

時期：visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(5) 鉄関連指標 (血清鉄、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値)

時期：visit 1、visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(6) ヘプシジン

時期：visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(7) エリスロフェロン

時期：visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

(8) 有害事象・疾病等

時期：visit 2、visit 3、visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8、Visit 9、Visit 10 及び中止日

7. 実施手順

7.1. 実施スケジュールの概略

1) Visit 1 (同意取得日)：同意取得、被験者背景に関わる問診、診察、身長・体重、バイタルサイン測定、採血を実施。

2) Visit 2 (治療開始日)：同意取得後の次の ESA 製剤投与日 (適格性検査の結果が未入手の場合は次々回) に採血後、Vadadustat の投薬を開始する。

3) Visit 3-10：治療期間 2、4、6、8、10、12、16、20 週に採血する。

7.2. 実施手順の詳細

(1) 投与群構成

投与群	例数
Vadadustat 投与群	50

(2) 実施手順の詳細

① 同意取得時の各種検査

同意取得者 (脱落を考慮し約 50 名を予定) に対し番号を付与し、全被験者の性別、生年月、合併症、既往歴、併用薬、併用療法を確認し、診察ならびに身長・体重の測定、血圧・脈拍測定および採血 (最大約 16mL) を実施し、血液検査を行う。採血は透析実施前に行う。

② 投与方法

Vadadustat を 1 日 1 回経口投与とし、食事の前後は問わないが、研究期間を通して可能な限り統一する。初回投与量は 1 日 1 回 300 mg とする。維持投与量は、1 日 1 回 150~600 mg とし、以下に示す用量調節アルゴリズムに従い適宜増減する。(併用薬に関する注意点は添付文書を参照すること)

【用量調節アルゴリズム】

- ・用量変更時における 1 段階の増量/減量とは 150 mg の増量/減量を指す。
- ・Vadadustat の増量の間隔は原則 4 週間以上、減量の間隔は原則 2 週間以上とする。
- ・Hb 値が前回の測定値から急速に上昇した場合 (1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える)、1 段階減量する。
- ・Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は、Vadadustat の投与を中断し、12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与を再開する

- ・ Hb 値が 12.0 g/dL を超え 13.0 g/dL 以下となった場合は 1 段階減量する。加えて Hb 値の急速な上昇を伴った場合（1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える）は、Vadadustat の投与を中断し、12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与を再開する。
- ・ Hb 値がベースライン値未満の場合、1 段階増量する。Hb 値がベースライン以上であるが 10.0 g/dL 未満の場合も 1 段階増量する。ただし、Hb 値の急速な上昇（1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える）を伴った場合は増量せず、1 段階減量する。

(3) 観察・検査スケジュール

	同意取得日	開始日	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	研究中止日
	visit 1	visit 2	visit 3	visit 4	visit 5	visit 6	visit 7	visit 8	visit 9	visit 10	-
許容範囲(日)	-	-	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	±7	-
手順/評価											
同意取得	●										
選択/除外基準	●										
患者背景/病歴	●										
身長	●										
体重	●										○
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
血液生化学検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
鉄関連指標	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
ヘプシジン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
エリスロフェロン		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
葉酸及びビタミンB12	●										
有害事象検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
薬剤の評価/手順											
併用薬剤・併用療法調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
バダデュスタット		用量調節アルゴリズムに従い投与する。									

○：研究中止日に可能な限り取得する。

※血液検査の検体は出来る限り透析時に確保したルートより採血することとするが、支障がある場合は別途、静脈より採血する。1回あたり最大約 16mL の血液とする。

(4) 併用薬剤・併用療法

① 併用禁止薬・併用禁止療法

- ・ HIF-PH阻害薬（治療期間中に投与するバフセオ[®]錠150 mg・300 mgを除く）

本研究の評価に影響を及ぼす可能性があるため、併用禁止とする。

- ・ ESA 製剤

エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）、エポエチンカップ（遺伝子組換え）、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）は、治療開始日以降、治療終了日まで併用を禁止する。ただし、

救済治療での使用は可能とする。

- ・テストステロンエナント酸エステル及びメピチオスタン

同意取得日前 8 週以降、治療終了日の採血終了まで併用を禁止する。

- ・輸血

同意取得日前 8 週以降、治療終了日の採血終了まで併用を禁止する。ただし、救済治療での使用は可能とする。

- ・瀉血

同意取得日前 8 週以降、治療終了日の採血終了まで併用を禁止する。ただし、救済療法としての実施は可能とする。

② 併用制限薬

- ・鉄剤

同意取得日以降、研究期間終了日の採血終了まで血清フェリチン値 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20%以上を目安とし、これを維持できるよう鉄剤を投与する。ただし、鉄剤に対するアレルギーや鉄剤投与による副作用（嘔吐等）が認められる等、鉄剤投与が困難な場合は投与しないことも可とする。なお、鉄剤の投与量及び投与経路については、研究責任（分担）医師の判断で決定する。経口鉄剤は Vadadustat のバイオアベイラビリティを低下させる可能性があるため、Vadadustat 錠を経口鉄剤と同時に服用することは禁止とする。経口鉄剤を服用する場合は、Vadadustat 錠の服用前後 2 時間以内に経口鉄剤を服用しないよう被験者に指導する。

- ・鉄含有リン吸着薬（クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄）

同意取得日以降、研究終了日の採血終了まで鉄含有リン吸着薬の新たな使用は原則禁止する。ただし、同意取得日時点で鉄含有リン吸着薬を使用している場合は、研究期間終了日の採血終了まで原則同一の鉄含有リン吸着薬の投与を同一用量で継続する。ただし、研究責任（分担）医師が鉄含有リン吸着薬の増量が必要と判断した場合は、鉄を含有しない他の高リン血症治療薬の追加投与を行うか、鉄を含有しない他の高リン血症治療薬への切換えを行う。また、被験者の状態から必要と判断した場合は、鉄含有リン吸着薬の減量は可能とする。鉄含有リン吸着薬は経口鉄剤同様、Vadadustat のバイオアベイラビリティを低下させる可能性があるため、Vadadustat 錠を鉄含有リン吸着薬と同時に服用することは禁止する。鉄含有リン吸着薬を服用する場合は、Vadadustat 錠の服用前後 2 時間以内に鉄含有リン吸着薬を服用しないよう被験者に指導する。

③ 併用制限療法

・血液透析

血液透析の種類は血液透析又は血液透析ろ過のいずれかとし、頻度は週 3 回とする。同意取得日以降、研究終了日の採血終了まで血液透析の種類及び頻度は原則として変更禁止とする。ただし、研究責任（分担）医師が臨床的に必要と判断した場合は、血液透析から血液透析ろ過への変更、血液透析ろ過から血液透析への変更又は頻度の変更を可能とする。

④ 救済治療

・ESA 製剤

研究責任（分担）医師は、Vadadustat の最高用量を 2 週間以上投与した被験者が以下の基準をすべて満たした場合、被験者の安全性確保の観点から、必要性を判断の上、Hb 値の改善のために、救済治療として ESA 製剤を投与可能とする。ただし Hb 値の急激な低下等、研究責任（分担）医師が被験者の安全性確保のために必要と判断した場合には、これらの条件を満たさなくても、ESA 製剤による救済治療を実施することは許容される。

<ESA 製剤投与基準>

■貧血又は貧血症状（例：疲労，脱力，息切れ，胸痛，錯乱，浮動性めまい）が，研究開始日に比べて臨床的に問題となるほど悪化した場合。

■Hb 値が 8.0 g/dL 未満となった場合。

ESA 製剤による救済治療を実施する場合は、Vadadustat の投与を中断する。Vadadustat の投与を再開する場合には、Hb 値が改善した後に Vadadustat の使用を再開し、ESA 製剤による救済治療とは併用しない。なお、Vadadustat の投与再開が見込めない被験者は研究を中止とする。

・赤血球輸血

通常、急性又は大量出血時には、臨床的な必要性に応じて赤血球輸血が行われる。それほど重度ではないが貧血が悪化する可能性がある場合、又は中等度～重度の貧血症状がある場合、臨床的な必要性に応じて研究責任（分担）医師の判断で赤血球の輸血を可能とする。

・瀉血

過粘稠度症候群が認められた場合、研究責任（分担）医師が懸念するほど Hb 値の上昇速度が速い場合、又は研究責任（分担）医師が懸念するほど Hb 値が高値を示した場合には、研究責任（分担）医師の判断で瀉血を実施可能とする。

⑤ 併用可能薬

併用禁止薬を除く被験者の治療薬は制限しないが、可能な限り治療期間中は、その併用

薬の変更および用法用量の変更は行わないこととする。

7.3. 個々の被験者の中止基準

研究責任（分担）医師は、以下に該当した被験者の研究を中止する。中止する場合には、可能な限り必要な観察等を実施し、被験者に対して適切な処置を行う。

- (1) 有害事象・疾病等が発現し、研究責任（分担）医師が中止すべきと判断した場合（過粘稠度症候群が認められた場合や、Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難な場合等、研究責任（分担）医師が研究の継続が妥当でないと判断した場合を含む）もしくは被験者より中止の申し出があった場合
- (2) 血液透析又は血液透析ろ過を必要としなくなった場合
- (3) 被験者が同意を撤回した場合
- (4) 選択基準違反、除外基準抵触が判明した場合
- (5) 同意取得後、Vadadustat の投薬開始までの間に適格性基準を満たさないことが判明した場合
- (6) その他有害事象等以外の要因で、研究責任（分担）医師が本研究の継続が困難と判断した場合

8. 評価項目と評価方法

8.1. 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

- ・ 治療期間各時点の Hb 値

【設定根拠】

ESA 製剤から切替えた後の Hb 値の低下と期間を調べるため、各時点の Hb 値を主要評価項目として設定した。

(2) 副次評価項目

- ・ 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）、10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合
- ・ Vadadustat の投与量
- ・ Hb 上昇速度（g/dL/week）
- ・ ヘマトクリット値
- ・ 血小板数
- ・ 赤血球関連指標（赤血球数、網状赤血球数、MCV、MCH、MCHC）
- ・ ヘプシジン
- ・ 鉄剤投与量

- ・ エリスロフェロン

【設定根拠】

Hb 値、造血、赤血球関連パラメータ、鉄関連指標への影響を総合的に評価するために設定した。

8.2. 安全性評価項目

- ・ 全ての有害事象及び研究薬との因果関係を否定できない有害事象
- ・ Hb 値過上昇(12g/dL 以上)の被験者の割合
- ・ Hb 値の上昇速度が 1.0 g/dL/2 週を超える、若しくは 2.0 g/dL/4 週を超える場合であることが確認された被験者の割合
- ・ 鉄関連指標（血清鉄、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値）

【設定根拠】

安全性、Hb 値の過剰な上昇及び急激な上昇、血栓塞栓症に関連する鉄の状態を評価するために設定した。

9. 安全性の評価に関する事項

9.1. 安全性管理体制

研究期間中、研究責任（分担）医師は、被験者の来院日では診察及び検査などにより、来院日以外では被験者との緊急連絡方法を確保し、常に被験者の健康状態を把握する。有害事象が発現した場合には、必要に応じて被験者への適切な医療の提供を行い、研究薬投与の中止、当該被験者の研究中止など、被験者の安全を確保する。

研究責任医師は、重篤な有害事象又は疾病等が発現した場合には、安全性情報を収集し、研究実施医療機関の管理者、研究代表医師に報告する。研究代表医師は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の研究責任医師に情報提供を行う。

9.2. 安全性評価指標

研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に被験者に認められた有害事象を評価する。

9.3. 有害事象の定義

「有害事象」とは、本研究薬との因果関係の有無は問わず、本研究薬の投与後に被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。なお、本研究の有効性評価指標として観察する自覚症状に関しては有害事象に含めないが、中止基準に該当する程度の症状は有害事象として評価する。

9.4. 重篤な有害事象の定義

「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち以下のいずれかに該当するものをいう。

- 1) 死に至るもの（死亡）
- 2) 生命を脅かすもの（死亡につながる恐れ）
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 永続的又は顕著な障害・機能不全につながる恐れのあるもの
- 6) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 7) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

9.5. 安全性評価指標に関する評価、記録

有害事象が発現した場合、研究責任（分担）医師は、被験者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、転帰、研究薬との因果関係、本臨床研究との因果関係、処置及び経過を診療録に記録する。

- 1) 有害事象名：原則として診断名を記録する。ただし診断名が明確でない場合は、症状名を可とする。複数の症状が発現していて、それらが1つの診断名で示すことができる場合は、その診断名を用いる。外科的処置等は有害事象とはせず、外科的処置等を必要とする病気や症状が確認できている場合は、それを有害事象とする。
- 2) 発現日：症状が認められた日とする。
- 3) 転帰：次の6段階で分類する。
 - ① 回復
 - ② 軽快
 - ③ 未回復
 - ④ 回復したが後遺症あり
 - ⑤ 死亡
 - ⑥ 不明
- 4) 転帰日：次の日付を記録する。
 - ① 回復：回復した日。ただし、回復した日が特定できない場合は転帰を確認又は判断した日とする。
 - ② 軽快：軽快を確認又は判断した日
 - ③ 未回復：未回復を確認又は判断した日
 - ④ 回復したが後遺症あり：後遺症ありを確認又は判断した日

- ⑤ 死亡：死亡日。ただし、死亡日が特定できない場合は死亡を確認又は判断した日とする。
- ⑥ 不明：当該有害事象以外の原因で被験者死亡のため転帰が不明だった場合は死亡日。その他は確認又は判断した日とする。

5) 重篤性

- ① 重篤：「9.4 重篤な有害事象の定義」に該当する
- ② 非重篤：「9.4 重篤な有害事象の定義」に該当しない

6) 研究薬との因果関係

- ① 関連あり：時間的に明らかな相関関係（研究薬投与中止後の経過を含む）がある。又は、当該研究薬により有害事象が発現したことが明らかであり、原疾患、他の要因（合併症、併用薬、併用療法、偶発症など）による可能性がほとんどないと判断される。
- ② 関連なし：研究薬との時間的に明らかな相関関係がない。又は、原疾患、他の要因（合併症、併用薬、併用療法、偶発症など）によると十分に考えられる。
因果関係がないと判断された場合には、その根拠について研究責任（分担）医師が診療録に記録する。

7) 処置：研究薬に関する処置を記録する。研究薬に関する処置は、次の通りに定義する。

- ① 投与中止：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与が中止された。
- ② 投与量変更なし：当該有害事象発現後も研究薬投与量を変更しなかった。
- ③ 不明：被験者と連絡が取れず、有害事象発現日以降の経過が把握できない。
- ④ 該当せず：当該有害事象の発現を認めた時点で、研究薬投与が終了又は中止されていた。
- ⑤ 減量：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与量が減量された。
- ⑥ 休薬：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与が一時中止（中断）され、後日、研究薬投与が再開された。

9.6. 疾病等の定義

「疾病等」とは、本臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）と定義する。

9.7. 疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順

- 1) 報告対象となる疾病等（「9.8. 4) 報告対象となる疾病等及び報告期限」参照）が発生した場合、実施医療機関の研究責任医師は速やかに当該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。また、報告を受けた研究代表医師は、管理者

及び認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣（PMDA）への疾病等の報告を行い、さらに共同研究をおこなっている各医療機関の研究責任医師に通知する。

- 2) 研究に従事する者は、研究責任医師の指示に従って、速やかに診療録に当該疾病等について記録する。研究責任医師は、記載内容を確認する。
- 3) 研究代表医師は本研究の継続の是非を検討する。
- 4) 報告対象となる疾病等及び報告期限

本臨床研究は、「未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究、すなわち、医薬品適応内使用の研究」に該当するため、以下が報告対象及び報告期間となる。報告期間の起算日は当該臨床研究に従事する者が、当該有害事象等の発生を知り得た時からである。「9.7 疾病等の定義」に該当する「疾病等」に関し、研究代表医師は下表に従って認定臨床研究審査委員会へ報告する。厚生労働大臣への定期報告には、「法第 13 条に基づく疾病等報告件数」が含まれ、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から 1 ヶ月以内に報告する。

予測性*1	重篤の判定基準	認定臨床研究審査委員会への報告	
		即時	定期*2
既知・未知問わず	死亡	15 日	○
未知	死亡以外の		○
既知	その他重篤	30 日	○
既知・未知問わず	非重篤	-	○

*1: 試験薬の添付文書（容器・被包）に記載された使用上の注意から予測等[†]することが出来ないもの（[†]予測できるが発生傾向を予測できず、若しくは発生頻度の傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すものを含む）を「未知」、予測等できるものを「既知」とする。

*2: 実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 ヶ月以内に報告する。

9.8. 疾病等発生後の被験者の観察

研究責任（分担）医師は、当該疾病等が発生した被験者に対して適切な処置を行い、必要に応じて研究薬投与を中断又は中止する。また、原則として当該疾病等が回復又は軽快するまで経過を観察する。医学的根拠に基づき、疾病等が消失しないと考えられる場合、研究責任（分担）医師は被験者に十分に説明し、当該被験者の研究を終了とする。

ただし被験者の転居、転院、多忙などにより通院できない、疾病等が回復したが後遺症がある、疾病等が慢性化し回復が見込めないなど、研究責任（分担）医師が追跡調査の必要がないと判断した場合は、この限りでない。

9.9. 田辺三菱製薬株式会社への有害事象の報告

1) 有害事象発生時の対応

研究代表医師は、奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センターを介して、田辺三菱製薬株式会社が指定した項目を含むリスト等にて有害事象を田辺三菱製薬株式会社安全管理統括部門へ報告する。

研究代表医師及び研究責任（分担）医師は、当該報告症例に対する追加調査の依頼を受けた場合は、その追加調査に協力する。また、田辺三菱製薬株式会社にて詳細情報が必要と判断された場合は、田辺三菱製薬株式会社による調査実施に協力する。

有害事象が重篤と判断される場合は、以下の「重篤な有害事象の報告」に従う。

2) 重篤な有害事象の報告

研究責任（分担）医師は、速やかに「医薬品の疾病等報告書（統一書式8）」等を作成し、奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センターを介して田辺三菱製薬株式会社安全管理統括部門へ報告する。

研究責任（分担）医師は、第一報報告後新たな情報を入手した場合、同様に「医薬品の疾病等報告書（統一書式8）」等を作成し、奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センターを介して速やかに田辺三菱製薬株式会社安全管理統括部門へ報告する。

有害事象発生時の対応と同様、研究責任（分担）医師は、研究支援機関を介して田辺三菱製薬株式会社より当該報告症例に対する追加調査の依頼を受けた場合は、その追加調査に協力する。また、田辺三菱製薬株式会社にて詳細情報が必要と判断された場合は、田辺三菱製薬株式会社による調査実施に協力する。

10. 研究全体の中止又は中断

10.1. 判断基準

- (1) Vadadustat の安全性及び有効性に関する事項及びその他の重要な情報を知りえたとき。
- (2) 被験者の登録が困難で、目標症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- (3) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画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。
- (4) その他の理由により、研究代表医師が中止・中断することが適切であると判断したとき。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会、実施医療機関の管理者により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の研究責任医師に文書で報告し、実施医療機関の研究責任医師は管理者にその理由とともに文書で報告する。

10.2. 中止又は中断の決定後の対応

有害事象等発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまで治療または経過観察する。

11. 被験者に生じる負担並びに予想されるリスク及び利益

11.1. 生じる負担

通常診療よりも採血頻度が多くなるため、被験者の負担が増大する可能性がある。併用薬剤や併用療法の併用制限を受ける可能性がある。

11.2. 予想されるリスク（予期される副作用）及び利益

【リスク】

本研究では医療用医薬品において承認された用法・用量内で使用するため、日常臨床を超えた危険性は少ないと考えられるが、本研究では ESA 製剤から Vadadustat へ切換えるため、一時的な Hb 値の低下が起こる可能性がある。特に注意が必要な副作用として、血栓塞栓症（脳梗塞、シャント閉塞、心筋梗塞、肺塞栓など）、肝機能障害がある。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の一部やプロベネシド等で、Vadadustat との併用によりその薬の血中濃度が上がってしまい、作用が増強される場合がある。（詳細は添付文書を参照にすること）。また、1 回あたり最大約 16 mL の血液を各来院時に採血する。なおこの採血量は日常診療での採血に上乗せして採取する。採血は透析時に確保したルートからおこなうが、支障がある場合は別途、静脈よりおこなう。静脈からの採取の場合、一般的な採血時のリスクとして局所の痛み、あざ、出血、めまい、失神等を引き起こす可能性が高くなる恐れがある。

【利益】

本研究へ参加することにより、被験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。

11.3. 負担及びリスクを最小化する対策並びに総合的評価

過度な Hb 値の低下に備えて、レスキュー薬/救済治療を準備してある。また、visit の度に血液学的検査及び血液生化学検査を実施し、血栓塞栓症に関与する鉄関連パラメータや、肝機能障害に関与するパラメータをモニターする。予期しない症状に対しては、実施医療機関の緊急カート、常備薬にて処置を行う。特に症状が重篤な場合等、必要に応じて、救急体制の構築を図っている各施設で指定している救急医療機関に搬送する。

有害事象発生時には、研究責任医師または研究分担医師は速やかに適切な診察と処置を行う。また、研究代表医師は臨床研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し検討する。また、必要に応じて研究計画を変更する。

12. 被験者の健康被害への対応と補償

(1) 健康被害の補償

被験者自身の重大な過失または故意に担当医師の指示を守らなかった場合を除き、本研究に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、研究責任医師または研究分担医師は治療その他必要な措置を講じる。

また、本研究で使用される Vadadustat はすべて適応内使用となるため、副作用による健康被害が生じた場合、医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用被害救済制度の対象となる。

(2) 臨床研究保険への加入

研究代表医師は、被験者に生じた副作用以外による健康被害の補償に備えて、臨床研究保険に加入する。

Vadadustat 投与に伴う未知の副作用*が原因であると特定された場合の入院治療を必要とする医療手当・医療費、後遺障害、又は死亡が補償される。

※未知の副作用…患者説明文書及びそれに付帯される医薬品等の添付文書等に記載がなく、医師が予測できない作用。

13. 被験者の経済的負担及び協力費

研究期間中の薬剤費を含む診療費は、被験者が加入する健康保険および自己負担により支払われる。被験者への協力費として、負担軽減費を支払う。負担軽減費についての詳細は、説明文書に記載する。

14. インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

14.1. 説明事項

研究代表医師は、説明文書・同意書を作成し、実施医療機関の管理者に提出する。事前に認定臨床研究審査委員会にて承認を得て、実施医療機関の管理者の許可を受ける。認定臨床研究審査委員会で承認を得た説明文書・同意書を被験者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認し、診療録に記録する。

説明文書を用いて、被験者に以下の項目を説明する。

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および不利益
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. 本研究における医薬品製造販売業者等の関与に関する事項
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および不利益との比較
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

14.2. 説明文書及び同意文書の作成と改訂

説明文書及び同意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。

なお、被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認し、診療録に記録する。

15. 被験者等及びその関係者からの相談への対応

研究責任（分担）医師は、本研究の内容及び本研究への参加等に関する相談の窓口を設置し、被験者等及びその関係者からの相談に応じる。当該窓口の詳細を説明文書に記載する。

16. データマネジメント計画書の作成と改訂

データマネジメント責任者は、データマネジメント計画書を、第一被験者への研究薬投与までに作成する。当該計画書を改訂する場合は、その内容と理由を記録する。

17. 統計的事項

17.1. 目標症例数及び設定根拠

目標症例数：50 例

設定根拠：今回の研究は、Vadadustat の増量が可能となる 4 週（増量可能な最初の時点）までは Hb 値の低下が起こることが予想されるが、新アルゴリズムに基いて治療することで、6 週以降の時点において治験時とは異なる Hb の推移を示すことが目的である。

国内血液透析患者を対象とし、ESA 製剤から Vadadustat へ切換えて Hb の維持効果を検証したフェーズ 3 試験において、治療開始 4 週時の Hb 値は、10.38g/dL であり、標準偏差は 0.87 であった。治療開始 4 週時の Hb 値は治療開始時点と比べて 0.35g/dL 低下していた。さらに治療開始時点と治療開始 4 週時点の Hb 値の相関は 0.566 であった。これらの値を参考に有意水準 $\alpha=0.05$ とし、治療開始時点と 4 週時点の Hb 値の比較を対応のある t 検定で評価をした場合に、検出力が 0.8 となる、必要となる例数として $n=40$ と算出した。治験時における同意取得後から投薬開始までの脱落率を参考にして、本研究における目標症例数を 50 例と設定した。目標とした 50 例を収集するため、各施設の対象患者数を調査し、登録期間を考慮した結果、施設別の収集目標症例数を以下の通りに設定した。

実施医療機関毎の目標症例数：

奈良県立医科大学附属病院	3 例
宇陀市立病院	10 例
西の京病院	15 例
翠悠会診療所	15 例
高田診療所	5 例
中辻医院	2 例

17.2. 解析対象集団

有効性については以下の 2 つの解析集団を設定する。最大の解析対象集団の結果を主たる解析結果とし、主たる解析結果をサポートする結果として研究実施計画書に適合した対象

集団においても評価項目の解析を行う。

1) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本研究の対象として登録・同意取得され、Vadadustat を少なくとも 1 回以上服薬し、主要な評価項目のデータが取得された集団とする。

2) 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS)

FAS から以下の研究計画書違反のあった被験者を除いた集団とする。

- 1) 選択基準違反
- 2) 除外基準違反
- 3) 併用禁止薬の使用の規定違反
- 4) 研究薬の服薬率が 70%未満の患者

3) 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set : SAS)

本研究の対象として登録・同意取得され、研究薬を少なくとも 1 回以上服薬し、何らかのデータが得られている全ての集団とする。

17.3. 統計解析法

全ての解析対象変数について、連続値データの場合には記述統計量 (被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値) を算出し、カテゴリカルデータ又は順序データの場合には、頻度 (%) をカテゴリーごとに算出する。

信頼区間は両側信頼区間とし、信頼係数は 95%とする。検定は両側有意水準 5%で行う。回帰モデルを用いる際は、残差の正規性を確認し、必要に応じて対数変換等を実施する。また、全ての解析において欠測を考慮しないが、感度分析として、Last observation carried forward (LOCF)、多重代入法などを適宜実施し、解析結果の安定性を評価する。

(1) 被験者背景の解析

被験者背景 (性別、年齢、罹病期間、合併症、既往歴) について、カテゴリーの頻度及び要約統計量を算出する。

(2) 主要な評価項目の解析

治療期間開始日と各時点における Hb 値の比較には、混合効果モデルを用いる。具体的には、各時点の Hb 値を従属変数とし、ベースライン Hb 値、年齢 (連続値)、性別を共変量とし、時間 (2、4、6、8、10、12、16、20 週) を表す変数 (カテゴリー変数) を説明変数として加え、まず、4 週時点のベースラインとの比較を行う。この時点で有意な低下を認めた場合のみ次の時点の比較を行うことによって時点の多重性を調整する。以降の時点も同様に比較を実施し、有意な場合のみ次の時点の比較を行い、有意ではなかった時点でそれ以降

の時点での正式な検定は実施しないという方法（閉手順）をとる。

(3) 副次評価項目の解析

【治療期間各評価時期の Hb 値が目標範囲内(10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満)、10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合】

治療期間各時点の Hb 値における目標範囲内(10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満)、10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の各被験者数とその割合を示す。

【研究薬の投与量】

治療期間開始日以降、治療期間 20 週までの各規定来院間における、1 日平均服用量の記述統計量を算出する。

【血小板】

血小板について各評価時期における記述統計量を算出する。

【ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度】

各評価時期における記述統計量を算出する。また、治療期間開始日からの変化量を求め、記述統計量を算出する。また、変化量については主解析と同様の解析を実施する。

【鉄剤の投与量】

経口投与の鉄剤、静脈投与の鉄剤、鉄剤（経路を問わない）の 3 分類別に、以下を示す。同意取得日前及び治療期間開始日以降、治療期間 20 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 20 週までの全期間における、1 ヶ月あたりの鉄剤の平均投与量の記述統計量を算出する。

治療期間開始日以降、治療期間 20 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 20 週までの全期間における、1 ヶ月あたりの鉄剤の平均投与量の、投与前値（同意取得前の鉄剤の平均投与量）からの変化量の記述統計量を算出する。変化量については、主解析と同様の解析を実施する。

【エリスロフェロン】

エリスロフェロンの治療期間各評価時期の測定値、治療期間開始日からの変化量及び変化率を求め、記述統計量を算出する。変化量および変化率については、主解析と同様の解析を実施する。

(5) 安全性評価項目の解析

有害事象発現の有無について頻度表を作成する。すべての有害事象について有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰（回復・軽快・未回復・回復したが後遺症あり・死亡・不明）、転帰確認日、研究薬との因果関係等の一覧表を作成する。

【鉄関連指標（血清鉄、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジン】

鉄関連指標（血清鉄、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンの治療期間各評価時期の測定値、治療期間開始日からの変化量及び変化率を求め、記述統計量を算出する。変化量および変化率については、主解析と同様の解析を実施する。

17.4. 統計解析計画書の作成と改訂

統計解析責任者は、本研究計画書に従う詳細な統計解析計画書を、データ固定までに作成する。当該計画書を改訂する場合は、その内容と理由を記録する。

18. 研究の審査と研究計画書の遵守

18.1. 認定臨床研究審査委員会による審査

本研究は、研究実施に先立ち、研究実施の可否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、研究実施医療機関が指定する認定臨床研究審査委員会である、奈良県立医科大学臨床研究審査会にて審査を受け、承認されたうえでその決定事項に従い実施する。当該認定臨床研究審査委員会から実施の承認が得られた場合は、研究責任医師は実施医療機関の管理者に審査資料を提出して本研究実施の承認を得る。

また、本研究実施中はその実施状況に関する事項を実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に定期報告し、その決定事項に従う。

18.2. 厚生労働大臣への提出

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会において実施の承認を得た後、本研究の実施計画を jRCT に登録することにより厚生労働大臣に提出する。その際当該実施計画が研究計画書と完全に整合していることを保証する。

18.3. 研究計画書の遵守と合意

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け実施医療機関の管理者の許可を得た本研究計画書を遵守して研究を実施する。

18.4. 研究計画書の改訂

本研究開始後に研究計画の変更が必要になった場合、研究代表医師は研究計画書の改訂

案を作成し、認定臨床研究審査委員会の審査を経て実施医療機関の管理者の許可を得る。変更の内容が被験者の安全性の確保に関する事項の場合、当該許可を得るまでの間、必要に応じて登録を中断する。

19. 原資料と直接閲覧

19.1. 原資料の定義

本研究における原資料とは、診療録、各種検査データ、投薬記録、研究責任（分担）医師コメントとする。

19.2. 直接閲覧

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。

19.3. 原資料の保管及び廃棄

(1) 試料の保管及び廃棄の方法

研究責任医師は、定められた保管方法にしたがって研究分担医師等が適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

(2) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任医師は、定められた保管方法にしたがって研究分担医師等が情報等（研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料）を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

研究責任医師は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、当該研究が終了した日から 5 年間、各実施医療機関の規則にしたがって施錠ができるキャビネットに適切に保管する。また、匿名化された情報について、実施医療機関が匿名化対応表を保有する場合には、匿名化対応表の保管についても同様とする。廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意しての各実施医療機関の規則にしたがって行う。

田辺三菱製薬株式会社は、研究で得られた成果を規定に従って適切に保管する。保管期間終了後に廃棄する際は、個人情報に注意してそれぞれの機関の規定に従って行う。

なお、解析のために収集された被験者の匿名化されたデータは二次研究（メタアナリシスなど）に利用する可能性があるため、あらかじめ文書で同意を得た上で継続保管とする。

(3) 情報の二次利用について

本研究で得られた被験者の匿名化データは、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。

また、論文投稿の際にジャーナルより個々のデータ公開が求められた場合、匿名化データを提供することがある。この場合、あらかじめ実施医療機関の管理者の承認を得る。

20. 研究の品質管理

20.1. モニタリング

当該臨床研究が安全に、かつプロトコール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、研究代表医師は、研究の実施に関与しない者をモニターとして指名し、「モニタリング手順書」に沿って実施する。

20.2. 監査

本研究では、臨床研究法、関連法令及び研究計画書を遵守していることを確認・保証するため、監査を実施する。監査担当者は、別途指名書において、研究代表医師が指名する。監査担当者は、報告書を作成し、研究代表医師に報告する。研究代表医師は、監査報告書を受領後、指摘内容に応じて適切な対応方法を速やかに検討・実施する。

21. 倫理的事項

21.1. 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」の内容を理解した上で遵守し、研究を施行する。

21.2. 個人情報の保護規程

研究に関わる関係者は、被験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、被験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。研究実施に係る情報を取扱う際は、予め被験者の個人情報とは無関係の番号を付して匿名化して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。匿名化対応表は、研究責任医師が厳重に保管する。

情報を実施医療機関支援機関等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究責任（分担）医師等が本研究で得られた情報を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

21.3. 対象者の健康又は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 が得られる可能性がある場合には、対象者に係る研究結果（偶発的所見を 含む）の取扱い

本研究では該当せず。

22. 研究の資金源と利益相反

22.1. 研究の資金源

本研究は、田辺三菱製薬株式会社から資金提供を受けて実施する。

22.2. 実施医療機関及び研究者等の利益相反の状況の管理

本研究の研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の規定にしたがって、必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

田辺三菱製薬株式会社から年間 100 万円以上の個人的利益を得ている研究者がおり、利益相反状態にあるが、作成した「利益相反管理基準」および「利益相反管理計画」にしたがい、適切に利益相反の管理を行うこととする。

また、研究責任医師は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか研究分担医師に継続的（年度 1 回）に確認し、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

23. 研究に関する情報公開の方法と研究成果の帰属

23.1. 研究の登録

本研究は研究開始前までに jRCT に登録し、情報公開する。研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。臨床研究登録は、最初の被験者の登録までに研究代表医師が行う。

23.2. 研究結果の報告及び公開

研究代表医師は結果を公表する際、研究責任（分担）医師及びその関係者の人権または権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく実施医療機関の管理者へ報告する。

論文・学会発表等の著者は、International Committee of Medical Journal Editors の著者要件（authorship）に従い適切に決定する。

23.3. 研究成果の帰属

本研究により得られた原資料、データ、研究報告書、公表された論文等に係る権利は、特定臨床研究に関する契約書に基づき奈良県立医科大学に帰属する。

田辺三菱製薬株式会社は、無償にて本研究の成果を利用できる。

ただし、奈良県立医科大学は、個人情報が含まれる本研究の成果について、田辺三菱製薬株式会社に引き渡さないものとする。

24. 研究実施予定期間

実施計画の公表日 ～ 2022年12月31日

25. 参考文献リスト

(1) Imai E, Yasuda Y, Makino H. Japan Association of Chronic Kidney Disease Initiatives (J-CKDI). Japan Med Assoc J. 2011;54(6):403-5.

(2) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2007;(107):S4-9.

(3) Di Iorio B, Cirillo M, Bellizzi V, Stellato D, De Santo NG; Campania Dialysis Registry Research Group. Prevalence and correlates of anemia and uncontrolled anemia in chronic hemodialysis patients- the Campania Dialysis Registry. Int J Artif Organs. 2007;30(4):325-33.

(4) Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One. 2014;9(1):e84943.

(5) Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. Cleve Clin J Med. 2006;73(3):289-97.

(6) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355(20):2085-2098

(7) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355(20):2071-2084

(8) Bradbury BD, Danese MD, Gleeson M, et al. Effect of Epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dL. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(3):630-637

(9) Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(3):794-800.

(10) Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev.* 2014;28(20):2189-204.

(11) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Neph Dial Trans* 2021. In press.

(12) Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. Chapter 2. Target Hb level and criteria for starting renal anemia treatment. *Renal Replacement Therapy* 2017;3:36.

以上