

## 説明文書

### 研究参加へのお願い

本院では、血液透析中の腎性貧血治療にエリスロポエチン製剤（ESA）を静脈内投与されている患者さんが、ESA から経口の腎性貧血治療剤バフセオ錠<sup>®</sup>（一般名：Vadadustat）に切換えた際の、血液中のヘモグロビン（Hb）値の推移を調べる研究を実施しています。

### 特定臨床研究

「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」

【参加施設名】



版番号：第 1.2 版

作成日：2021 年 9 月 15 日

## 0. はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは、医師や製薬企業など医療関係者の使命であり、研究対象者のご協力により成し遂げることができるものです。また臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的な必要性・重要性に基づいて立案し計画して行うものです。

本冊子は臨床研究について説明する文書です。この文書をよく読んだ上で、臨床研究への参加についてご同意いただけるかをお考えください。この説明文書でわからないことがありましたら、担当医師に遠慮なくおたずねください。

### <臨床研究とは>

本院では、安全で質の高い先進の医療を患者さんに提供するために、より良い治療法や診断法などを開発する研究を行っています。患者さんにご協力いただき、治療方法や診断方法が有効であるか、安全であるか、病気の予防・原因などを調べることを臨床研究といいます。

## 1. 協力をお願いする臨床研究について

今回ご協力をお願いする臨床研究「血液透析患者におけるESA<sup>1</sup>から Vadadustat への切換え後の Hb 値の推移に関する研究」は、臨床研究法の対象となる特定臨床研究といわれているものに該当します。臨床研究法とは、お薬等の有効性・安全性を明らかにする臨床研究を法律の対象とし、臨床研究の対象者をはじめとする国民の皆様に対する臨床研究への信頼性の確保や、保健衛生の向上に寄与することを目的として、平成 30 年 4 月に施行されました。

---

<sup>1</sup> ESA（せつけつきゅうぞうけつしげきいんし赤血球造血刺激因子）製剤：エリスロポエチンの受容体（ホルモンなどと結合して刺激や情報を受け取る部位）に作用して、赤血球を作る働きを高めることで貧血を改善する注射剤

本院で行われる特定臨床研究は、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないかを認定臨床研究審査委員会で検討され、その意見をもとに病院長が許可したものののみ実施されます。

また、本研究は臨床研究法に則り、厚生労働大臣に研究実施計画を提出しております（番号：●●●●）。

この臨床研究の実施期間は、実施計画公表日から～2022年12月31日で、50名の患者さんに参加していただく予定です。あなたが、この研究に参加された場合の予定参加期間は、約20週間となります。研究に参加していただいた方は、それぞれ20週（5か月）の研究治療を受けていただき、予定の治療が終了すればその方の研究は完了となります。もし、治療期間中にこの臨床研究への参加が中止となった場合、回復していない有害事象（有害事象とは、医薬品が投与された患者さんに生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指します）の調査など一部の研究項目については可能な限り治療期間の20週に相当する日まで追跡を行います。

## 2. この研究に関する研究組織

この臨床研究は奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 教授 鶴屋和彦を研究代表医師として実施する多施設共同研究であり、当院もこれに参加します。

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

実施医療機関：奈良県立医科大学附属病院

研究責任医師：腎臓内科 教授 鶴屋 和彦

実施医療機関：宇陀市立病院

研究責任医師：内科部長 丸山 直樹

実施医療機関：医療法人康仁会 西の京病院

研究責任医師：院長 吉岡 伸夫

実施医療機関：医療法人翠悠会 翠悠会診療所

研究責任医師：院長 田中 賢治

実施医療機関：医療法人翠悠会 高田診療所

研究責任医師：院長 金子 佳照

実施医療機関：医療法人桜翔会 中辻医院

研究責任医師：院長 中辻 史好

### 3. 臨床研究の対象者として選定された理由

#### ① あなたの病気について -腎性貧血-

腎臓は、尿を作る他、からだのバランスを整えるために、ホルモンやビタミンを作る役割も担っています。慢性腎臓病の患者さんでは腎臓のはたらきが低下するため、赤血球（血液の中にある細胞のひとつ）をつくるはたらきを促進するエリスロポエチンというホルモンが十分に作られなくなり、血液中の赤血球の数やヘモグロビン（血液中の赤血球に含まれるタンパク質のひとつで、全身に酸素を運ぶのに重要な役割を果たしています）値が低下します。赤血球（ヘモグロビン）の量が少なくなると、からだのすみずみまで十分に酸素を運ぶことができなくなります。この状態を「腎性貧血」といいます。

腎性貧血の患者さんでは、疲れやすい、からだがだるい、息切れがする、動悸がする、顔色が悪い、めまいがする、などの症状がみられますが、貧血は徐々に進行するため、からだ慣れてしまって、気がつかないうちに病気が進行することもあります。また、腎性貧血を放っておくと、腎機能がさらに悪化したり、心不全を悪化させたりするという報告

があります。

血液中のヘモグロビン値などを測定することで、腎性貧血の状態を正確に把握し、適切な治療を受けることが重要です。貧血の治療薬のひとつに鉄剤がありますが、腎性貧血の場合は鉄剤を使用するだけでは改善しない可能性があります。現在、そのような患者さんの多くには、ESA製剤による治療が行われています。日本透析医学会の治療ガイドライン（腎性貧血の専門家が作成し、多くの医師が治療の目安としています。）では、血液透析の治療を受けている患者さんの場合、血液中のヘモグロビン値を10~12 g/dLに維持することと記載されています。

この臨床研究では、あなたのように血液透析の治療を受けていて、さらにESA製剤による腎性貧血の治療を行っている患者さんに参加をお願いしています。

## ② この臨床研究の目的

バダデュスタット（バフセオ<sup>®</sup>錠 150 mg、300 mg）は、腎性貧血の治療薬としてわが国で承認・販売されている医薬品です。HIF-<sup>ヒフ</sup>P<sup>ピー</sup>H阻害薬という種類のお薬で、腎臓でエリスロポエチンを作るのを促すはたらきをします。エリスロポエチンを増やすことで、骨髄で赤血球が十分につくられるようになり、貧血を改善します。また、エリスロポエチンを増やすだけではなく、赤血球の材料となる鉄を効率よく利用するようになるという効果にも期待が持たれているお薬です。

日本国内で血液透析患者を対象として実施した治験（第3相臨床試験：多数の患者さんを対象に、現在使われているお薬などと比較して、効果と安全性を確認する試験、ESA製剤を続ける患者群とバダデュスタットに切り替えた群とを比較して行われました。）において、ESA製剤からバダデュスタットへ切替えた際のヘモグロビン値を長い期間にわたり維持する効果は、ESA製剤ダルベポエチンアルファ（商品名：ネスブ<sup>®</sup>注射液）と比べても遜色ないものであることが示されました。ただ、バダデュスタットへの切替え群において、切替え後早期に、概ね腎性貧血の治療ガイドラインに定められた治療目標範囲

(10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満)内ではあり、軽度ですが、ヘモグロビン値が一時的に下がる傾向が見られました。バダデュスタットもダルベポエチンアルファも、患者さんの状態に応じてお薬の量を増やしたり減らしたりしますが、この治験ではヘモグロビン値が10 g/dLを下回らないとお薬の量を増やさないという条件を設定していたため、この条件がヘモグロビン値の一時的に下がる傾向に影響した可能性が高いことが考えられました。事実、設定した条件の影響を受けにくかった、試験開始時のヘモグロビン値が10 g/dL付近の対象患者さんでは、バダデュスタットへ切換え後にヘモグロビン値が一時的に下がる傾向はほとんど認められませんでした。そこで、本臨床研究では、このヘモグロビン値に影響した可能性のある条件を外して、少なくとも研究を開始する時のヘモグロビン値を保ちながら、ガイドラインで定められている範囲内に維持することを目標に、お薬の量を調節することにしました。このようなお薬の量の調節を行えば、ヘモグロビン値が一時的に下がる場合も、その低下の程度と期間を短くできることをこの研究によって明らかにし、患者さんにより安心して治療を受けて頂ける情報を提供することを目的として行います。

### ③ 臨床研究への参加基準

この研究に参加していただくためにはいくつかの参加条件があります。診察や検査の結果から担当医師が判断しますので、詳しくは担当医師におたずねください。

また、結果によってはこの研究に参加出来ないこともあります。

#### 参加できる方：以下の条件を全て満たす方

- a この臨床研究に参加することをご本人の意思で同意され、同意書にご署名された方
- b 同意取得日の年齢が20歳以上の慢性腎臓病の患者さん（男女を問いません）
- c 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さん（ただし、在宅血液透析を実施している患者さん及び腹膜透析を併用している患者さんを除く）
- d 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さん

- e 同意取得日前直近の平均ヘモグロビン値（最新2回の平均値）が9.5 g/dL以上12.0 g/dL以下の患者さん
- f 同意取得日前直近の2回のヘモグロビン値の差が1.5 g/dL未満の患者さん
- g 同意取得日前直近の血清フェリチン<sup>2</sup>値が100 ng/mL以上、かつトランスフェリン<sup>3</sup>飽和度（以下、TSAT）が20%以上の患者さん。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します。

参加できない方：以下の条件に1つでも該当する方は対象となりません

- a 同意取得日以降に慢性腎臓病以外（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さん
- b 同意取得日8週間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さん
- c 同意取得日8週間前から同意取得日までに赤血球輸血を受けた患者さん
- d 同意取得日8週間前から同意取得日までにテストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者さん
- e 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さん
- f 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さん
- g 同意取得日前のAST<sup>4</sup>（基準値: 10~40 U/L）、ALT<sup>5</sup>（基準値: 5~45 U/L）又は総ビリルビン<sup>6</sup>（基準値: 0.2~1.2 mg/dL）が基準値上限の2.5倍を超えた患者さん（ただし、シルベール症候群の患者さんはこの限りではありません。）

<sup>2</sup> フェリチン：鉄の貯蔵機能を持つタンパク質。鉄過剰時には増加し、鉄不足時には減少する。

<sup>3</sup> トランスフェリン：鉄を運搬するタンパク質

<sup>4</sup> AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）：肝細胞傷害を評価するための指標

<sup>5</sup> ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）：肝細胞傷害を評価するための指標

<sup>6</sup> ビリルビン：赤血球に含まれる黄色い色素。黄疸の原因物質。

- h 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）を有する患者さん
- i 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} を有する患者さん
- j 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）を発症した患者さん。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さん
- k 悪性腫瘍を合併している患者さん又は悪性腫瘍の既往がある患者さん（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さん（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さん）は除きます。）
- l 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さん
- m 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さん
- n 臓器移植の既往又は予定がある患者さん（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さん
- o 本研究以外の介入試験（治験を含む）に参加している患者さん
- p 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さん
- q 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者さん
- r 葉酸及びビタミンB12の値が基準下限値未満の患者さん。（葉酸基準下限値：3.6ng/mL、ビタミンB12基準下限値：233 pg/mL）
- s 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
- t 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さん

#### ④ 臨床研究の方法

この研究に同意頂く事を確認しましたら（同意取得）、あなたは研究対象者として登録されます。登録後、血液検査等の適格性検査を実施します。なお、その検査結果次第では、投薬せずに研究中止となることもあります。

同意取得後の次のESA製剤投与日（その時点で適格性検査の結果が未入手の場合は次々回）を研究開始日とし、ESA製剤をバダデュスタット（バフセオ<sup>®</sup>錠 300 mg）に切換え、表1の「臨床研究のスケジュール」にしたがって20週の来院日まで服用頂きます。

- 1日1回300 mgの用量で服用を開始します。その後あなたのヘモグロビン値に応じて、0 mg～600 mgの範囲で用量を変更することがあります（図1 用量調整アルゴリズム）。用量は、この研究の担当医師の指示に従ってください。
- 水またはぬるま湯で1日1回、可能な限り同じ時間に服用してください。食前・食後は問いませんが治療期間中は可能な限り食前か食後に統一してください。
- 同じ時間に服用できなかった場合でも、当日中であればバダデュスタットを服用してください。もし、当日中に服用することを忘れた場合は、その日の分は服用せず、翌日にまとめて服用しないでください。
- 鉄剤や鉄を含むリン吸着薬の飲み薬は、バダデュスタットとの服用間隔を2時間以上空ける必要があります。これらのお薬を服用する場合はこの研究の担当医師の指示に従ってください。

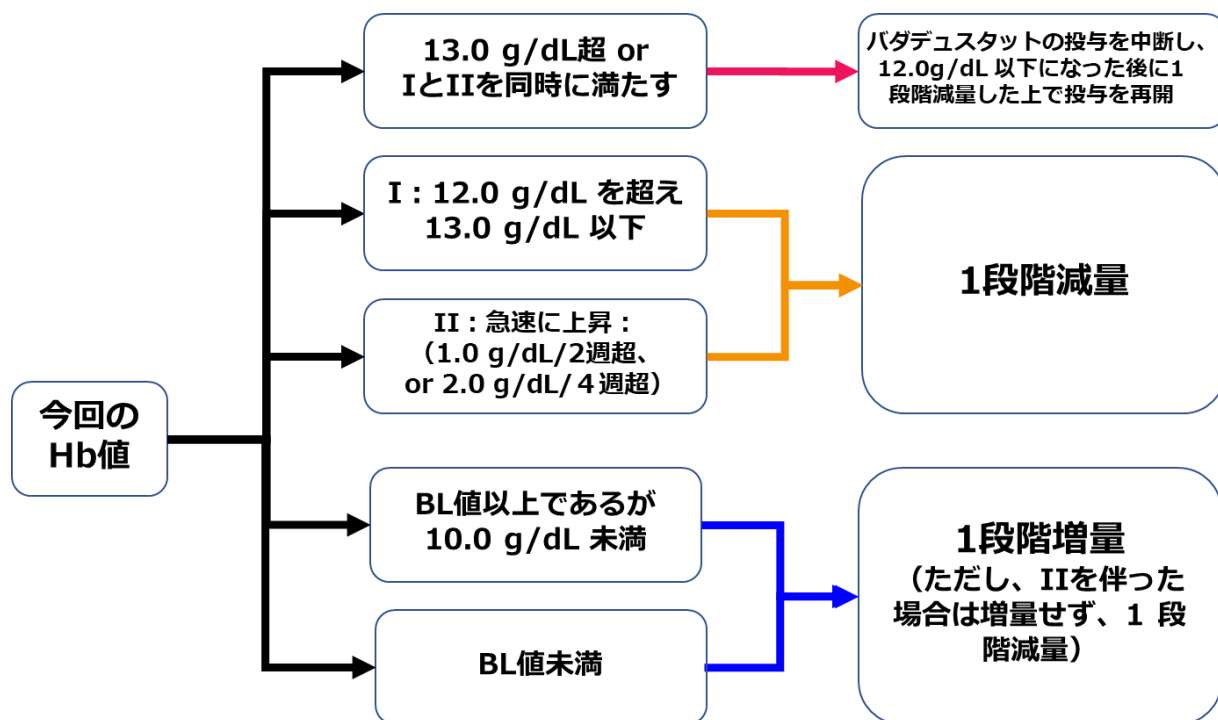


図1. 用量調整アルゴリズム

	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
	来院1	来院2	来院3	来院4	来院5	来院6	来院7	来院8	来院9	来院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。									

表1. 臨床研究のスケジュール

○：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。

## (1) 同意日

本研究の内容を説明した後に、文書で同意をいただいてから調査や検査を受けていただきます。研究担当医師と研究スタッフが次の調査や検査を行い、あなたの研究への参加が適切であるか確認します。

- a 研究対象者背景：あなたに関する特定の情報（性別、生年月、合併症、既往歴、併用療法）を収集します。
- b 併用薬の服薬状況：現在服用している、または最近服用した薬の使用状況を問診やお薬手帳等で確認します。
- c 身長、体重：身長、体重（ドライウェイト及び透析後の体重）を測定します。
- d 血圧、脈拍測定：十分に安静にした後に測定します。
- e 血液検査：日常診療時の採血量に加え、最大約 16mL の血液を採取し、以下の項目の検査を行います。
  - ・血液学的検査：ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (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、 $\gamma$ -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 B<sub>12</sub>
  - ・鉄関連指標：血清鉄、TIBC、TSAT、血清フェリチン値
- f 診察：病状の確認を実施します。

## (2) 治療期間

研究開始日および2、4、6、8、10、12、16、20週の来院時

- a 診察：自覚症状や他覚所見の有無を確認します。
- b 併用薬の服薬状況及び併用療法の調査：現在服用している、または最近服用した薬の使用状況、及び併用されている治療の状況を、問診やお薬手帳等で確認します。
- c 血圧・脈拍測定：十分に安静にした後に測定します。
- d 血液検査：日常診療時の採血量に加え、研究用に最大約 16mL の血液を採取し、以下の項目の検査を行います。

- 血液学的検査：ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (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、 $\gamma$ -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
  - 鉄関連指標：血清鉄、TIBC、TSAT、血清フェリチン値
  - ヘプシジン<sup>7</sup>
  - エリスロフェロン<sup>8</sup>
- e 研究薬の服薬状況：ヒアリングで確認します。

### 治療期間を通して

- a 有害事象調査：研究薬を飲み始めてから20週の来院日まで、有害事象調査を行います。いつもと違う身体の異常を感じた際には、来院日以外でも研究担当医師またはこの説明書に記載されている連絡先へご連絡下さい。

### 中止時

中止時には「表1：臨床研究のスケジュール」の観察、検査を可能な限り実施します。研究中止時点で回復していない有害事象がある場合は、治療期間20週に相当する日まで、可能な限り追跡調査を行います。

---

<sup>7</sup>ヘプシジン：鉄代謝の調節に中心的な役割を担っているペプチドホルモンで、腎性貧血では産生が亢進します。ヘプシジン産生が亢進すると、鉄代謝が抑えられ、結果的に鉄欠乏となります。

<sup>8</sup>エリスロフェロン：赤芽球から分泌されるタンパク質で、肝臓でのヘプシジンの産生を抑えます。

## ⑤ 併用禁止薬・併用禁止療法、併用制限薬、併用制限療法、救済治療について

この臨床研究では、原則として参加中に使用できないお薬や実施できない治療法、制限されるお薬や治療法があります。しかし、あなたのヘモグロビン値や貧血などの状態に応じて、この臨床研究の担当医師が必要と判断した場合は、制限することなく追加の治療（救済治療）をおこないます。

### (1) 使用できないお薬

- a HIF-PH阻害薬（治療期間中に服用するバフセオ<sup>®</sup>錠150 mg・300 mgは除きます。）
- b 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）、エポエチンカッパ（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）
- c 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

### (2) 使用が制限されるお薬

- a 鉄剤：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服用いただきます。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場合もあります。なお、鉄剤の投与量及び投与経路は、研究責任（分担）医師が決定します。経口鉄剤によって、バダデュスタットの吸収が低下してしまい、作用が弱まることがあります。経口鉄剤を服用する際は、バダデュスタットの服用前後2時間以上間隔をあけて服用頂きます。
- b 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）：鉄含有リン吸着薬の新たな使用の開始は原則禁止としますが、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いただきます。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

療剤への切替えを行います。また、患者さん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をすることもあります。尚、多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムなどを含む製剤）は、バダデュスタットの吸収が低下させ、作用を弱めることがあるので、経口鉄剤と同様に、バダデュスタットの服用前後2時間以上間隔をあけて服用頂きます。

### (3) 実施できない治療法

- a 瀉血<sup>9</sup>
- b 輸血

### (4) 実施が制限される治療法

- a 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回とします。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できません。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することがあります。

### (5) 救済治療

- a ESA製剤の使用：ヘモグロビン値が大きく低下し、貧血または貧血に伴う症状が、研究薬使用前に比べて著しく悪化した場合、あなたの安全確保のため、ESA製剤を使用することがあります。
- b 赤血球輸血：大量の血液を失っている場合、または貧血が重度の場合、健康な献血者から得られた赤血球を輸血することがあります。
- c 瀉血：ヘモグロビン値が急激に上昇したり高い値を示したりした場合、ヘモグロビン値の上昇により何らかの症状が認められた場合には、瀉血を行うことがあります。

---

<sup>9</sup> 瀉血：治療の目的で静脈から血液を一定量取り除くこと。献血のときと同じような方法が用いられます。

## ⑥ 臨床研究終了後の治療について

臨床研究終了後の治療は特に決めていません。担当医師とご相談ください。

## ⑦ 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて

この臨床研究により得られたデータ、研究報告書、公表された論文等に係る権利は、この研究に参加している研究者および田辺三菱製薬株式会社に帰属することになり、あなたには帰属しません。

## 4. 期待される利益および起こりうる不利益

### 4.1. あなたに生じる負担

この臨床研究に参加することで、日常診療における血液検査のための採血量に加えて、採血量が1回あたり最大約16ml追加されます。

### 4.2. 期待される利益

この臨床研究へ参加することにより、日常診療において期待される腎性貧血の治療効果以外にあなたに直接の利益は生じませんが、この臨床研究の成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性があります。

### 4.3. 予測される不利益

この臨床研究では、研究薬として市販薬を承認範囲内の用法・用量で使用するため、日常診療における危険性を超えるリスクは殆どないと考えられますが、特に注意が必要なバダデュスタットの重大な副作用として、血栓塞栓症（脳梗塞、シャント閉塞、心筋梗塞、肺塞栓など）があります。ほとんどの場合、何の前触れもなく、突然発症しますが、血栓ができる場所によっては、手足の麻痺、しびれ、脱力、呂律がまわらない、シャント音の消失、血栓部位の腫れや痛みや熱感、胸の痛み、息切れ、呼吸困難などの症状があらわれることがあります。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系、血中コレステロールを低下させるお薬）の中には、バダデュスタットとの併用でそのお薬の血中濃度が上がってしまい、筋肉が痛い、尿の色が赤褐色になる、などの副作

用があらわれる場合があります。なお、研究薬であるバダデュスタットの開発中および市販後に確認されている副作用は以下のとおりです。

### バダデュスタット (バフセオ<sup>®</sup>錠 150 mg・300 mg) の副作用

血液透析を実施中の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (MT-6548-J03) では、162例中18例 (11.1%) に副作用が認められました。主な副作用は、下痢、悪心、高血圧、腹部不快感、嘔吐等でした。

重大な副作用として、血栓塞栓症 (4.2%<sup>10</sup>)、肝機能障害 (頻度不明) が報告されています。

その他副作用として下表の副作用が報告されています (国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績に基づき記載)。

表2. その他の副作用

	1%以上、5%未満	1%未満
精神・神経系		睡眠障害、傾眠
眼		網膜出血
耳		回転性めまい
循環器	高血圧	動悸
血液		赤血球増加症
消化器	下痢、悪心	腹部不快感、嘔吐、軟便、胃炎、胃腸炎、口内炎
皮膚		発疹、そう痒症、湿疹、紅斑、脱毛症、冷汗
泌尿器		頻尿
臨床検査		血清フェリチン減少、トランスフェリン飽和度低下、血中クレアチニン増加
その他		倦怠感、胸部不快感、乳頭痛、末梢性浮腫

今回の臨床研究においても、上述のような副作用やそれ以外の予期されない副作用が起こる

<sup>10</sup> 有害事象に基づく発現頻度。国内臨床試験において副作用は認められていない。

可能性があります。この臨床研究では、万一、副作用が現れた時の適切な対処法についても十分<sup>はいりよ</sup>配慮致します。

もし、何か異常を感じた場合には、遠慮せずに研究担当医師にお申し出ください。速やかに適切な処置を行います。

### 採血に関するリスク

この臨床研究では、日常診療における血液検査のための採血量に加えて、採血量が1回あたり最大約16ml追加されます。

静脈からの採血の場合は、局所的な痛み、あざ、出血、めまい、失神を引き起こす可能性があるほか、非常にまれにはありますが、採血部位の感染症を引き起こすこともあります。採血の後に少しでも身体に異常を感じた場合は、研究担当医師または研究スタッフに伝えてください。

## 5. 臨床研究への参加と辞退について

この臨床研究への参加はあなたの自由意思によるものです。この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。参加を辞退されたとしても、あなたが不利益を受けることはありません。これまで通り、最善の治療を行います。

また、臨床研究実施中に、あなたの臨床研究継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせし、臨床研究に継続して参加していただけるかどうか確認させていただきます。

あなたに臨床研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、臨床研究へ参加いただけなかったり、臨床研究を中止したりすることがありますので、ご了承ください。

研究薬を使用した後に臨床研究への参加を止める場合や臨床研究が中止になった場合には、あなたの安全性の確認のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただく場合があります。

- (1) あなたから臨床研究参加辞退の申し出や同意の撤回<sup>てっかい</sup>があった場合
- (2) 登録後にあなたが臨床研究への参加条件に合わないか、参加いただけない条件に該当することがわかった場合
- (3) 腎性貧血または合併症の悪化のため、臨床研究の継続が好ましくないと研究担当医師が判断した場合
- (4) 有害事象等の発現のため、研究担当医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- (5) 研究薬の投与が禁忌の状態になった場合
- (6) 併用禁止療法を実施した場合
- (7) この臨床研究全体が中止された場合
- (8) その他、研究担当医師が中止すべきであると判断した場合

なお、あなたの意思で臨床研究への参加を途中で止められる場合でも、中止までに得られた情報や、中止後の安全性確認の情報を使用させていただきます。情報の使用について中止を希望される場合は、その旨を研究担当医師までご連絡ください。

## 6. 臨床研究への参加を途中でやめたい場合

あなたがこの臨床研究に参加することに同意された後であっても、あなたの申し出により、いつでも参加を取り止めることができます。参加を途中でやめたい場合、担当医師まで連絡をお願いします。

参加を途中でやめた場合も、あなたが治療において不利益を受けることはありません。これまで通り、最善の治療を行います。

## 7. 臨床研究への参加を拒否または途中でやめても不利益はありません

臨床研究の参加を取りやめた場合でも、あなたの健康状態を確認するための検査を受けていただくことをお勧めします。また、研究の途中で参加を辞退された場合、参加辞退の連絡があるまでの検査などの結果を使用させていただきます。それらについて使用して欲しくない場合は、参加辞退の連絡の際に、合わせてお申し出ください。

## 8. 臨床研究に関する情報の公開について

この研究の概要（研究の名称、目的、方法、実施体制等）は、厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム「jRCT; Japan Registry of Clinical Trials (<https://jrct.niph.go.jp/>)」に登録しています（登録番号：△△△△）。患者さん個人が特定される情報は登録されません。

## 9. 臨床研究に関する資料に関して

あなたが希望された場合、他の研究対象者等の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画や研究方法に関する資料を閲覧することができますので、希望がありましたら担当医または認定臨床研究審査委員会までお申し出ください。その際にあなたの本人確認として免許証等のご提示、また事務手続き手数料がかかる場合がありますのでご了承ください。

研究責任医師：

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 鶴屋 和彦

(電話) XXXXXXXXXX

認定臨床研究審査委員会：

奈良県立医科大学臨床研究審査会

(電話) 0744-29-8835

(FAX) 0744-47-2019

(E-mail) ethics\_nara@naramed-u.ac.jp

## 10. プライバシーの保護について

あなたのカルテやその他の診療に関する記録から得られた情報（症状、検査結果等）は、あなたの氏名や住所などを取り除き、あなたと関係のない符号または番号をつけたデータとして厳重に取り扱われます（この作業を「匿名化」と言います）。そのため、この臨床研究で得られたデータから、あなた個人が容易に特定されることはありません。あなたの情報の取り扱いには十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理を行います。

この臨床研究であなたから得られたデータは、他の患者さんから集められたデータとともにまとめられ、解析のために他院に提供されたり、その結果が学術雑誌や学会等で発表されたりすることがあります。また、将来、この臨床研究の解析が追加されたり、この研究に関連して実施する可能性のある新たな研究に利用されたりすることがあります。しかし、いずれの場合も、あなたの氏名や住所など、容易に個人を特定できるような情報は含まないように十分配慮されますので、あなたのプライバシーは守られます。

また、この臨床研究の成績は、田辺三菱製薬株式会社やその関係会社、販売提携（ていけい）会社により、製品の適正使用に関する情報の提供のための資料等に引用される可能性があります。その場合もあなたの氏名や住所などを含む情報はそれらの会社へ提供されませんし、それらの会社があなた個人を特定することはありません。

臨床研究では、患者さんの人権が守られ、研究のスケジュールに沿った検査や診察が正しく行われているかどうかを調べるため、病院の関係者、モニタリング<sup>11</sup>の担当者、

---

<sup>11</sup> モニタリングとは臨床研究の品質を管理するために行われるもので、奈良県立医科大学が委託した

監査<sup>12</sup>担当者、認定臨床研究審査委員会の委員、厚生労働省の担当者などが、あなたのカルテや検査結果を直接見ることがあります。しかし、これらの者には秘密を守る義務があり、あなたの個人情報が外部に知られることはありません。

あなたが同意書に署名されますと、あなたのカルテや検査結果を臨床研究の関係者が見ることに、了承していただいたことになります。

なお、あなたが他院を受診された場合、当院よりあなたが臨床研究に参加されていることを他院の医師にお知らせすることがあります。また、あなたの診療情報を他院からご提供いただくことがありますので、ご了承ください。その際には改めてご連絡します。

## 11. 試料・情報等の保存および使用方法ならびに保存期間

この臨床研究のためにあなたから採取した試料（血液）は、中央測定機関（採取した試料をまとめて測定する検査会社）で測定され、測定後の残った試料は中央測定機関の規定にしたがって適切に廃棄されます。

研究に用いられた情報（あなたから得られた血液検査のデータや有害事象の発生状況等の書類）は、本研究の終了後少なくとも5年まで当院の施設ができるキャビネットに適切に保管されます。これらを電子的に保管する場合には、奈良県立医科大学の情報セキュリティポリシーに則り、情報セキュリティの対策についても万全を期しながら、適切に管理されます。また、これら情報の一部はデータ解析のために大阪市立大学に提供されますが、提供先においても同様に、適切な保管と管理が行われます。情報を廃棄する際は、あなたの氏名、住所や病状などの個人に深くかかわる情報が外部に漏れないような配慮や記録された情報が読み取れないように適切な工夫を施します。

---

業者の担当者が実施します。

<sup>12</sup> 監査とは臨床研究の品質を保証するために行われるもので、監査業務を委託した会社の担当者が実施します。

この臨床研究で得られた情報は、この研究に関連して実施する可能性のある、同意をいただいた時点では特定されていない新たな研究に将来利用させていただく可能性があります。これらの情報は奈良県立医科大学の規定に従って、本研究の終了後最長5年間保管されたのちに廃棄されますが、あなたの個人情報には常に適切かつ厳重に取り扱われます。なお、この研究に関連した別の研究のために、本研究で保管された情報を使用させていただく場合や他の研究機関等に提供させていただく場合には、国が定めた臨床研究に関する規定に従います。したがって、研究機関等の勝手な判断により、あなたから得られた情報が別目的に利用されることはありません。

## 研究組織

公立大学法人 奈良県立医科大学附属病院	研究責任医師 鶴屋 和彦
宇陀市立病院	研究責任医師 丸山 直樹
医療法人康仁会 西の京病院	研究責任医師 吉岡 伸夫
医療法人翠悠会 翠悠会診療所	研究責任医師 田中 賢治
医療法人翠悠会 高田診療所	研究責任医師 金子 佳照
医療法人桜翔会 中辻医院	研究責任医師 中辻 史好

## 研究資金源および利益相反

この臨床研究は田辺三菱製薬株式会社から研究費を得て実施されます。また、田辺三菱製薬株式会社が研究代表医師の監督下で研究計画書案作成ならびに論文案作成を支援します。しかしながら、田辺三菱製薬株式会社やその関係会社、販売提携会社<sup>ていけい</sup>にとって都合の良い成績が得られるような意図的な操作をおこなうことはなく、研究結果は中立的に考察されます。

そのために、この臨床研究の実施にあたっては、この研究に関係するすべての医療機関において、研究担当医師等の個人と田辺三菱製薬株式会社との経済的な関係性を医療機関の規定に従って適切に管理します。田辺三菱製薬株式会社から個人的利益を得てい

る研究者もいますが、研究の公平さに影響を与えることはありません。一方、この臨床研究に関係する医療機関および研究担当医師等に支払われる資金を含め、各研究者に対する田辺三菱製薬株式会社からの資金提供情報については、日本製薬工業協会が定める「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」（以下「透明性ガイドライン」）に従い、作成されたサイト (<https://toumeisei.jp/view/agree/>) にて公開されており、どなたでも閲覧することができます。また、この臨床研究は認定臨床研究審査委員会の審査を受け、承認を得ているほか、事前に登録した公的なデータベースに成績を公表することとしています。学術雑誌や学会等で発表する場合も、資金源等に関して公表し、研究の透明性及び信頼性の確保をはかります。

## 12. この研究に関するお問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられたときは、いつでもご遠慮なく担当医師、若しくは相談窓口にご相談ください。

また、病気やけがなどで他の治療を受けるとき、担当医師、若しくは相談窓口までご連絡ください。

### 【研究責任医師】

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 鶴屋 和彦

電話： 

### 【相談窓口】

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 鮫島 謙一

電話： 

### 【夜間・休日連絡先】

奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科

電話： XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

### 13. 臨床研究の費用について

この臨床研究は、通常の診療と同じように健康保険の適用の範囲で行われますので、保険診療上の自己負担分をお支払いいただくことになります。ただし、本研究のために実施する血液検査にかかる費用は、研究費でまかなわれます。

この研究では、1回あたり最大約16 mLの血液を各来院時に採血します。なおこの採血量は日常診療での採血に上乗せして採取します。臨床研究に参加された方の負担を軽減する目的で、同意取得日、研究開始日、2、4、6、8、10、12、16、20週、中止時（中止の場合）にそれぞれ3,000円分のクオカードをお渡しいたします。

### 14. あなたの病気に対する他の治療法

現在、国内で腎性貧血の治療薬として認められている主なものを以下に記載します。なお、これらのお薬は、この臨床研究期間中には使用できません\*。

\*救済治療のために使用するESA製剤を除く

可能な治療選択肢については、あなたのかかりつけ医や研究担当医師にいつでも相談できます。もしあなたがこの臨床研究への参加を希望しない時や中止を希望する時には研究担当医師にご相談ください。

一般名	商品名	主な副作用
エポエチンアルファ（遺伝子組換え）	エスポー <sup>®</sup> など	血圧上昇、頭痛、そう痒感、発疹など
エポエチンカップ（遺伝子組換え）	エポエチンアルファ BS 注 <sup>®</sup>	血圧上昇、頭痛、好酸球増多、発疹など
エポエチンベータ（遺伝子組換え）	エポジン <sup>®</sup>	血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）、血清カリウムの上昇（高カリウム血症を含む）、LDH またはクレアチニン上昇

一般名	商品名	主な副作用
ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え)	ネスプ®	血圧上昇、シャント血栓・閉塞、頭痛、倦怠感
エポエチンベータペゴル (遺伝子組換え)	ミルセラ®	血圧上昇(高血圧等)、シャント閉塞・狭窄、好酸球数増加(好酸球増加症)
テストステロンエナント 酸エステル	エナルモンデポー® など	副作用の発現頻度に関するデータが得られていません。
メピチオスタン	チオデロン®	嚙声(声のかすれ)、多毛、ざ瘡(毛穴の部分に発生する皮膚の炎症)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血清クレアチニン値の上昇
ロキサデュスタット	エベレンゾ®	血栓塞栓症、痙攣発作など
ダプロデュスタット	ダーブロック®	血栓塞栓症など
モリデュスタット	マスーレッド®	血栓塞栓症、間質性肺疾患など
エナロデュスタット	エナロイ®	血栓塞栓症など

## 15. 臨床研究によって健康被害が生じた場合

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。この臨床研究が原因で、あなたに障害あるいは病気等の健康被害が生じた場合、研究担当医師、または相談窓口に直ちにご連絡ください。通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用され、あなたには自己負担額をお支払いただくことになります。

ただし、この臨床研究で使用されるお薬はすべて承認の範囲内での使用となるため、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救済制度<sup>13</sup>の適用対象となり、同制度により補償金給付の申請ができます。

また、本研究では、臨床研究保険に加入しています。この臨床研究に参加したことにより生じた健康被害と判定された場合には、保険契約の支払条件に従った補償を受けることができます。ただし、その健康被害がこの臨床研究と関係のない他の原因で起こっ

<sup>13</sup> 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が運営する国の補償制度  
(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0001.html>)

た場合や、健康被害が虚偽の申告であった場合、あなたに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。

なお、本研究への参加の同意は賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

## 16. 認定臨床研究審査委員会について

この臨床研究は厚生労働省による認定臨床研究審査委員会により、研究に参加される方の人権や安全性の保護および科学性について問題がないか審査を受け、承認を得ております。あなたや代諾者の方の希望により、研究の計画や研究方法に関する資料を閲覧することができますので、希望がありましたら担当医師または委員会までお申し出ください。

名称：奈良県立医科大学臨床研究審査会

所在地：奈良県橿原市四条町 840

(URL) <http://www.naramed-u.ac.jp/crb/>

連絡先：(電話) 0744-29-8835

(FAX) 0744-47-2019

(E-mail) [ethics\\_nara@naramed-u.ac.jp](mailto:ethics_nara@naramed-u.ac.jp)

## 17. あなたに守っていただきたいこと

- (1) 研究担当医師の指示通り来院してください。
- (2) 研究薬を研究担当医師の指示通りに服用していただきます。なお、研究薬の服薬状況は来院時の問診でお尋ねします。
- (3) 現在服用している、または最近服用したお薬についてはすべて研究担当医師に伝えてください。併用が禁止されているお薬を使用される場合には担当医師にご相談ください。

い。また、併用制限薬も研究薬と同じく、医師の指示を守って服用してください。

- (4) 手術を受ける予定のある方は研究担当医師に伝えてください。
- (5) 健康状態に変化があれば、研究との関連性の有無にかかわらず、そのことを研究担当医師に伝えてください。
- (6) この臨床研究に参加している間は、他の研究や治験に参加いただけない場合がありますので、必ず研究担当医師に伝えてください。
- (7) 新たに他の病院を受診する場合、研究担当医師にお知らせください。また、この臨床研究に参加していることを他院の医師に伝えてください。
- (8) 新たに薬局等でお薬を購入する際は、薬剤師にこの臨床研究に参加していることを伝えてください。なお、可能な限り事前に研究担当医師に相談してください。

## 同意書

（実施施設の責任医師） 殿

臨床研究課題名：

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

### 【説明事項】

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 協力をお願いする臨床研究について                   | <input type="checkbox"/> 臨床研究に関する資料に関して                           |
| <input type="checkbox"/> この研究に関する研究組織                       | <input type="checkbox"/> プライバシーの保護について                            |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の対象者として選定された理由                 | <input type="checkbox"/> 試料・情報の保存および使用方法ならびに保存期間                  |
| ➢ あなたの病気について  | <input type="checkbox"/> 研究資金源および利益相反                             |
| ➢ この臨床研究の目的   | <input type="checkbox"/> この研究に関するお問い合わせ先                          |
| ➢ 臨床研究への参加基準  | <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用について                              |
| ➢ 臨床研究の方法   | <input type="checkbox"/> あなたの病気に対する他の治療法                          |
| ➢ 臨床研究終了後の治療について  | <input type="checkbox"/> 臨床研究によって健康被害が生じた場合                       |
| ➢ 臨床研究終了後の結果の取り扱いについて                                       | <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会について                          |
| <input type="checkbox"/> 期待される利益および起こりうる不利益                 | <input type="checkbox"/> あなたに守っていただきたいこと                          |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加と辞退について                    | <input type="checkbox"/> 共同研究先に、情報が匿名化して提供されること                   |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加を途中で辞めたい場合                 | <input type="checkbox"/> 研究終了後も、情報が保存され、匿名化して研究に<br>利用される可能性があること |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加を拒否または途中で辞めても不<br>利益はありません | <input type="checkbox"/> 情報が公共的なデータバンクに匿名化して提供さ<br>れる可能性があること     |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究に関する情報の公開について                  |   |

### 【研究対象者の署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日 患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署) 性別： \_\_\_\_\_

住所： \_\_\_\_\_ 生年月日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

### 【医師・研究協力者の署名欄】

私（たち）は臨床研究について、上記説明事項に関して説明文書を用いて、十分に説明いたしました。

説明日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日 所属： \_\_\_\_\_ 氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

説明日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日 所属： \_\_\_\_\_ 氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

研究対象者用

（ 実施医療機関の責任医師 ） 殿

## 同意の撤回書

私は、貴院の臨床研究「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」に参加することに同意しましたが、同意を撤回いたします。

同意撤回年月日 西暦 年 月 日

患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

確認年月日 西暦 年 月 日

確認医師： \_\_\_\_\_ (自署)