

下肢人工関節置換術後における深部静脈血栓症に対する

F-pump の有効性及び安全性の検討

—臨床試験—

治験実施計画書 (案)

治験依頼者：F 器械株式会社

治験実施計画書番号：F-pump study 222

作成年月日：2001年1月27日

Ver.：1.1

治験計画の概略

【治験の課題】

下肢人工関節置換術後における深部静脈血栓症に対する F-pump の有効性及び安全性の検討 — 臨床試験 —

【目的】

膝関節全置換術を施行した患者を対象とし、深部静脈血栓症、肺塞栓症の防止について F-pump を術後離床するまでの間使用した際の推奨使用法、使用時間反応関係及び安全性を弾性ストッキング装着を対照とした群間比較により検討する。

【対象】

1. 選択基準

- ① 膝関節の全置換術を受ける患者、ただし当該関節の置換術を始めて受ける患者
- ② 20 歳以上の男女
- ③ 文書による同意が本人から得られている患者

2. 除外基準

- ① 同一の麻酔下において他の下肢の関節置換術を予定している患者
- ② 本試験の開始前 3 ヶ月以内に下肢の手術を受けた患者
- ③ 慢性（静脈炎後症候群）又は急性の深部静脈血栓症の既往がある患者、もしくは本治験の開始前 1 年以内に静脈血栓塞栓性疾患を認めた患者
- ④ 出血傾向又は凝固機能亢進の既往のある患者
- ⑤ 抗凝固療法・抗血栓療法を受けている患者
- ⑥ 下腿・足部の皮膚が脆弱で繰り返し圧迫により皮膚損傷が生じると推察される患者
- ⑦ 手術 1 週間前から術後 2 週間の間に抗凝固・抗血栓療法を行なう患者
- ⑧ 妊婦、妊娠を希望する婦人、又は授乳中の患者
- ⑨ 本試験の手術前 3 ヶ月以内に血栓予防に関する治験薬の投与を受けている患者
- ⑩ 本試験に以前参加した患者
- ⑪ その他、静脈造影検査の実施が困難であるなど、治験責任医師が治験対象として不適切であると判断した患者
- ⑫ 術後から使用開始までに再手術を要することが判明した患者
- ⑬ 同意取得後、使用開始までに同意を撤回した患者
- ⑭ 同意取得後、使用開始までに治験責任医師が治験対象として不適切であると判断した患者

【方法、使用時間、使用期間】

手術後 6 時間以内に弾力性ストッキング又は F-pump の使用を開始し、離床するまで使用する。弾力性ストッキングは 1 日 24 時間装着し(ストッキング群)、F-pump は 1 日 16 時間装着する群 (16 時間群) と 1 日 8 時間装着する群 (8 時間群) とする。これら 3 群の振り分けは封筒法による。

【試験スケジュール】

対象患者選択

同意取得

事務局へ連絡・登録

封筒法による群別

手術前検査

手術

使用開始 (術後 6 時間以内)

使用終了 (離床)

臨床症状観察

静脈造影検査 (術後 14 日 ± 72 時間)

臨床症状観察 (術後 3 ヶ月 ± 2 週間)

【観察・検査・評価】

器材の使用 : 手術日～離床日

患者背景 : 手術前 10 日以内

胸部レ線 : 手術前 1 ヶ月以内

Vital signs : 手術前 10 日以内

静脈造影試験 : 手術後 14 日 ± 72 時間

臨床症状 : 手術後～手術後 2 週間

有害事象 : 手術後～手術後 2 週間

臨床検査 : 手術前 10 日以内・手術後 3 日後・1 週間後

【目標症例数】

計 150 例 (各群 50 例)

【治験実施期間】

2002 年 4 月 1 日～2003 年 12 月 31 日

【治験実施医療機関】

別紙参照

1. 治験実施体制

1.1. 治験依頼者

F 器械株式会社

代表取締役社長 押引 繰返郎

〒383-8383 東京都大阪区福島 1-1-1

1.2. 治験依頼者を代表して治験実施計画書に署名する権限のある者

F 器械株式会社

研究開発本部 取締役本部長 創作 押太郎

1.3. 当該治験に関する治験依頼者側の医学専門家

F 器械株式会社

研究開発本部 取締役本部長 創作 押太郎

〒383-8383 東京都大阪区福島 1-1-1

TEL: 0120-33-3333

FAX: 03-3333-3333

1.4. モニター及び監査担当者

モニター: F 器械株式会社

研究開発本部 臨床研究第二部

部長 本当 刷造

常常 見子

TEL: 0120-33-3333

FAX: 03-3333-3333

監査担当者: F 器械株式会社

研究開発本部 臨床監査室

室長 監 美晴

1.5. 治験調整委員会

職務

- ① 多施設間において、治験実施計画書の内容の細目を調整する。
- ② 治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義を調整する。
- ③ ①及び②を遂行する上で必要な助言を行なう。
- ④ 治験総括報告書、論文等を確認する。
- ⑤ その他、治験を円滑に実施するために必要とされる事項に関

して助言を行なう。

氏名及び職名

(委員長)	血栓大学	整形外科	治験刷造
	塞栓大学	整形外科	飛栓防止

1.6. コントローラー

職務

- ① 治療用具の割り付け及び割り付け不作為性の確認を行なう。
- ② 静脈造影検査、肺換気・血流シンチグラム及び肺動脈造影検査の写真をブラインドする。

氏名及び職名

公平大学 臨床薬理学 教授 平 差無造

1.7. 安全性評価委員会

職務

重篤な有害事象の発現時に因果関係の有無、適切な措置等を協議し、必要な場合は治験依頼者に対し勧告する。

氏名及び職名

安全大学 名誉教授 五都藻 餡膳
評価大学 名誉教授 常庭 按前
F 器械(株) 研究開発本部 薬事部 課長 杏前 美葉瑠

1.8. 読影委員会

職務

- ① 静脈造影検査、超音波検査、肺換気・血流シンチグラム、及び肺動脈造影検査のガイドラインを作成する。
- ② 静脈造影検査、肺換気・血流シンチグラム及び肺動脈造影検査の結果を読影し、血栓の有無を判定する。
- ③ 超音波検査の結果を読影し、治験責任医師又は治験分担医師の判定を確認する。

氏名及び職名

熱心総合病院	整形外科	綿子	読二郎
影読大学	放射線科	影造	読子
信段総合病院	画像診断科	信地	余牟造

1.9. 治験責任医師

別紙参照

1.10. 治験に関する臨床検査施設及びその他の医学的及び技術的部門

① 臨床検査施設

各治験実施医療機関

② 解析実施責任者

F 医療器株式会社

研究開発本部 統計解析部 部長 籾系 麻価背

③ F-pump 事務局

F 医療器株式会社 研究開発部 臨床研究第二部

責任者：常常 見子

TEL: 0120-33-3333

FAX: 03-3333-3333

2. 背景情報

2.1. 被験医療用具

F-pump は、米国のフジ・メディカル社により開発された下腿・足部を間歇的に圧迫する医療器械である。下腿・足部を間歇的に圧迫することによって足底静脈叢や下腿筋肉内の静脈に貯留した血液を、深部静脈に瞬間的に流すことが可能である。これによって深部静脈内にパルス的な血流が生じ、血栓形成が阻害されることが期待される。本医療用具は1995年に米国で上市され、これまでに米国及びカナダで販売承認を得ている。本医療用具の適応症は深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防（整形外科手術・一般手術時）である。

2.2. 開発の経緯

欧米では、下肢の整形外科手術後の深部静脈血栓症の発生率が高く（30～50%）、致死性及び非致死性の肺塞栓症の発生率は、それぞれ0.0～5.0%及び0.5～10%と報告されている。

深部静脈から血栓が遊離して肺塞栓しょうが発生した場合には、極めて短時間のうちに重篤な症状にまで進行することが有り、そのような場合には臨床的に肺塞栓症が確認されてからでは治療が間に合わないことがある。従って、このような合併症に対しては治療よりも予防が重要と考えられている。事実、米国衛生研究所（National Institutes of Health）

は1986年に Consensus Conference Statement を発表し、その中でヘパリン、ワーファリン、弾カストッキング等の関節置換手術後の各種予防法を推奨した。以後、他の機関でも同様の予防法を推奨している。深部静脈血栓症の予防に対するF-pumpの有効性が海外の臨床試験で明らかにされ、北米では手術後臥床期間中に1日16時間以上本医療器具を使用する方法が臨床的に行なわれている。

一方、本邦における股関節及び膝関節全置換術後における深部静脈血栓症の発生率に関する報告は非常に少ない。しかし、近年、藤田らは股関節及び膝関節全置換術後の深部静脈血栓症の発生率は、それぞれ28.4%及び43.5%であった。以上より、本邦においても整形外科手術後の患者に対して、深部静脈血栓症の予防に対する医療上の必要性があると判断し、膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験を計画した。

2.3. 臨床試験結果総括

2.3.1. 国内における臨床試験

本邦における下肢人工関節置換術後の間歇的下肢圧迫装置を用いた深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防に関する報告は、少数見られるが、対照群を正確に設定した予見的臨床試験はない。

2.3.2. 海外における臨床試験

海外では既に、F-pumpを用いた下肢人工関節置換術後の深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防が行なわれており、低分子量ヘパリンによる抗凝固療法を対象とした群間比較試験で低分子量ヘパリンと同等の効果が得られている。また、F-pumpの使用に際しての副作用は、受容が悪い患者が存在する以外には重篤な副作用は報告されていない。

3. 医療用具の臨床試験実施に関する基準（医療用具GCP）

- 本治験は治験実施計画書、薬事法第*条第#項及び第○条の×に規定する基準、並びに「医療用具の臨床試験の実施に関する基準（医療用具GCP）」を遵守して実施する。
- 本治験は、治験参加施設等の治験審査委員会（IRB）の承認後、契約書を取り交わした後に開始する。
- 本治験は、GCP調査対象となる。

治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に

基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行なってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合にはこの限りではない。

4. 治験の目的

膝関節全置換術を施行した患者を対象とし、深部静脈血栓症、肺塞栓症の防止について F·pump を手術後 6 時間以内から離床まで使用した際の推奨使用法・使用時間、使用時間反応関係及び安全性を弾力性ストッキングの装着を対照とした群間比較により検討する。

4.1. 有効性のエンドポイント

4.1.1. 主要エンドポイント

下記の客観的評価方法に基づいて診断された深部静脈血栓症、肺塞栓症の発生率

評価方法：深部静脈血栓症	静脈造影検査 又は超音波検査
肺塞栓症	肺換気・血流シンチグラム 又は肺動脈造影検査

(ただし、超音波検査は下肢全体の腫脹などの臨床所見から下肢静脈の血栓による閉塞が疑われ、かつ静脈造影検査の実施が不可能な場合に限る。)

4.1.2. 有効性のエンドポイントの設定理由と定義

【設定理由】

- ① 海外での報告から低分子量ヘパリン製剤の予防投与又は F·pump の使用が整形外科手術後の深部静脈血栓症の発生率を低下させることが確認されているため、その発生率をエンドポイントとして設定した。
- ② 静脈造影検査は最も信頼性の高い深部静脈血栓症の客観的診断方法であることより、主要エンドポイントの評価方法として設定した。
- ③ 超音波検査は静脈造影検査が実施不可能な場合に血栓の有無を判定することが可能であることにより、エンドポイントの評価方法として設定した。

- ④ 客観的方法により診断された肺塞栓症については、深部静脈血栓症が存在していた可能性が高いため、その発生数を加味してエンドポイントを設定した。

【定義】

静脈造影検査の結果は、転帰を問わず、医療機関、患者氏名及び使用医療用具や使用時間による群を伏せた状態で、読影委員会にて血栓の有無を判定する。また、超音波検査の結果は、治験責任医師又は治験分担医師の判定を読影委員会にて確認する。読影委員会にて血栓ありと判定又は確認された症例を深部静脈血栓症の発生有りと定義する。

肺換気・血流シンチグラム又は肺動脈造影検査の結果も同様に血栓の有無を判定し、読影委員会にて血栓有りと判定された症例を肺塞栓症の発生有りと定義する。

4.2. 安全性のエンドポイント

4.2.1. 主要エンドポイント

医療用具を設置した下腿・足部の皮膚の潰瘍・創傷の発現率

4.2.2. 副次的エンドポイント

医療用具を設置した下腿・足部の皮膚の潰瘍・創傷、大出血、小出血及び有害事象（臨床的に問題となる臨床検査地の異常変動を含む）の発現率

4.2.3. 安全性のエンドポイントの設定理由とその定義

【設定理由】

本医療用具は手術側も含めて下腿・足部に間歇的に圧迫を加える。これによって皮膚に圧迫が加わり、間歇的に行なうことで医療用具と皮膚の摩擦も生じる。従って、本医療用具の直接的な副作用として皮膚の潰瘍（褥創）・創傷が考えられるため主たるエンドポイントと設定した。現在手術後の深部静脈血栓症の予防として欧米で行なわれている低分子量ヘパリン製剤などを用いた抗凝固療法では出血が主な副作用として知られている。このため大出血、小出血については副次的エンドポイントとした。また、有害事象（臨床的に問題となる臨床検査地の異常変動を含む）については副次的エンドポイントとした。

【定義】

皮膚の潰瘍・創傷の定義は治療を要する潰瘍・創傷とし、判定は主治医による。大出血及び小出血の定義は出血評価（9.2.2.参照）に従う。皮

膚の潰瘍・創傷、大出血、小出血、及び有害事象（臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は、1回でも使用が実施された症例数に対する発現例数の割合とする。

5. 治験実施期間

2002年4月1日～2003年12月31日（予定）

6. 治験のデザイン

6.1. 治験の種類及びデザイン

本治験は封筒法割付による、F-pump使用1日16時間、1日8時間及び弾性ストッキング1日24時間の3群群間比較試験法により実施する。

6.2. 無作為化の方法

- ① コントローラーは3つの治療法を無作為に封筒に割り付ける。
- ② コントローラーは3症例を1組としたブロック単位で医療用具の種類と使用時間を割り付ける。
- ③ 3つの治療法は各施設はブロック単位で交付され、若い組一番号順に割付される。

6.3. 治験医療用具

6.3.1. 治験医療用具

F-pump：間歇的下肢圧迫装置

6.3.2. 対照医療用具

コンプストッキング：弾力性ストッキング

6.4. 治験の順序及び期間

6.4.1. 同意取得

治験責任医師又は治験分担医師は、本治験の手術前検査の実施に先立ち、文書にて本治験への参加についての同意を患者から取得する。また、同意取得時点において、被験者スクリーニング名簿に記載する。

6.4.2. 手術前検査

治験責任医師又は治験分担医師は、手術前 10 日以内（手術日は含まない）に所定の観察、検査を実施する。

6.4.3. 治験開始の連絡

治験責任医師又は治験分担医師は患者から文書による同意を取得し、必要な観察・検査（手術前検査）を実施して患者の適格性を確認後、連絡票に必要事項を記載の上、手術までに F-pump 事務局に Fax する。また、やむを得ない事由により Fax が利用できない場合には、電話にて連絡する。

なお、手術前検査の結果、不適格であることが判明した患者についても、被験者スクリーニング名簿及び連絡票に記載し、保管する。

F-pump 事務局：前出

6.4.4. 使用期間及び使用終了後観察

手術後 6 時間以内に使用を開始し、連続して離床まで使用する。離床日は症例報告書に記載する。

患者が受容できずに医療用具の使用が予定通りできなかった場合は、実際の使用時間・期間を症例報告書に記載する。

6.5. 治験医療用具の管理

6.5.1. 交付

治験医療用具のうちディスプレイ部分（チューブ及びカフ）及び対照群に使用する弾力性ストッキングは治験依頼者から各施行医療機関の治験責任医師に対して交付する。治験医療用具のうち器械（間歇的空気圧発生装置）については、治験依頼者から必要台数を治験実施医療機関に無償で貸し出す。

6.5.2. 回収

治験医療用具のうちディスプレイ部分は治験依頼者が回収して処分する。治験医療用具のうち器械は治験終了後治験依頼者が回収する。弾力性ストッキングについては廃棄又は患者の所有物とする。

7. 被験者の選択・除外・中止基準

7.1. 選択基準

7.1.1. 選択基準

下記の選択基準を満足する患者を対象とする。

- ① 膝関節の全置換術を受ける患者、ただし当該関節の置換術を初めて受ける患者
- ② 20歳以上の男女
- ③ 文書による同意が本人から得られている患者

7.1.2. 設定の根拠

- ① 再置換術は、初回の置換術と比較して技術的困難を伴い、術後続発症を併発する可能性がより高いため、本治験の対象としない。
- ② 膝関節全置換術を受ける患者は比較的高齢者であることから、本治験では年齢の上限を設定していない。

7.2. 除外基準

7.2.1. 除外基準

- 治験対象として不適
 - ① 同一の麻酔下において他の下肢の関節置換術を予定している患者
 - ② 本治験の開始前3ヶ月以内に下肢の手術を受けた患者
 - ③ 慢性（静脈炎後症候群）又は深部静脈血栓症の既往のある患者、もしくは本治験の開始前1年以内に静脈血栓塞栓性疾患が認められた患者
 - ④ 出血傾向又は凝固亢進の既往のある患者
 - ⑤ 脳梗塞・心臓疾患の既往のため抗凝固療法を続けている患者
 - ⑥ 手術前1週間以内にアスピリン、アスピリン含有薬剤、抗血小板剤又は抗凝固薬の投与を受けている患者
- 治験医療用具又は診断薬に対する安全性の配慮
 - ⑦ 治験医療用具又は弾力性ストッキングの素材に対し過敏症のある患者
 - ⑧ 下腿・足部に皮膚疾患のある患者
 - ⑨ ヨウ素又はX線造影剤にアレルギーを有する、又は既往歴のある患者
- その他の安全性に対する一般的配慮
 - ⑩ コントロール管理が不可能な高血圧の患者
 - ⑪ 薬物（煙草を除く）又はアルコールの乱用が確認された患者

- ⑫ 妊婦、妊娠を希望する婦人又は授乳中の婦人
- ⑬ 本治験の手術前3ヶ月以内に他の治験薬の投与や治験医療用具の使用を受けている患者
- ⑭ 本治験に以前参加した患者
- ⑮ その他、静脈造影検査の実施が困難であるなど、治験責任医師が治験対象として不適切であると判断した患者
- 同意取得から使用開始までの安全性に対する配慮
 - ⑯ 術後から使用開始までに再手術を要すると判明した患者
 - ⑰ 同意取得後、使用開始までに同意を撤回した患者
 - ⑱ 同意取得後、使用開始までに治験責任医師が治験対象として不適切であると判断した患者

7.2.2. 設定の根拠

- 治験対象として不適
 - ① 他の下肢の関節置換術による影響をなくし、患者背景を均質にするため除外する。
 - ② 前回の手術により発現した血栓が存在している可能性があるため除外する。
 - ③ 深部静脈血栓症の発生率が高くなると予想されるため除外する。
 - ④ ~⑥ 深部静脈血栓症の発生率に影響があると予想されるため除外する
- 治験医療用具又は対照医療用具に対する安全性の配慮
 - ⑦ 治験医療用具又は対照医療用具の使用においても過敏症が発現する可能性があるため除外する。
 - ⑧ 皮膚疾患を医療用具の使用によって悪化させる可能性があるため除外する。
 - ⑨ 静脈造影検査にヨウ素及び X 線造影剤を使用するため除外する。
- その他の安全性に対する一般的配慮
 - ⑩~⑮ 一般的な安全性の配慮のため除外する。
- 同意取得から使用開始までの安全性に対する配慮
 - ⑯ 全性の配慮のため除外する。
 - ⑰⑱ 治験対象として不適格であるため除外する。

7.3. 治験の中止

7.3.1. 中止基準とその設定根拠

下記に該当する被験者は治験を中止する。

- 安全性に対する配慮

- ① 治験医療用具使用期間中に深部静脈血栓症又は肺塞栓症と診断され、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合

- 被験者の申し出

- ② 治験医療用具使用開始後に被験者が同意を撤回した場合

- 治験対象として不適

- ③ 治験医療用具使用開始後に有効性評価又は安全性確保の上で対象として不適切であることが判明した場合

【設定根拠】

- ① 他の治療が必要となるため設定した。

- ② 同意取得時の説明事項である。

- ③ 治験実施計画書の遵守が困難であるため設定した。

7.3.2. 中止の手順

治験責任医師又は治験分担医師は被験者の同意のもとに、治験医療用具使用中止後 24 時間以内に所定の観察、検査及び評価を行ない、中止理由並びに中止時の所見を症例報告書に記載する。なお、有害事象の発現等の安全性上の問題が生じ治験を中止した場合、治験責任医師又は治験分担医師は適切な処置を実施するとともに、症状もしくは検査値が治験開始前又は正常値に回復するまで、可能な限り観察する。

8. 被験者に対する治療

8.1. 治験医療用具の使用法・使用時間、使用期間等の内容

8.1.1. 使用法・使用時間、使用期間

手術後 6 時間以内に使用を開始し、離床まで毎日使用する。F-pump は、1 日 16 時間使用する群と 1 日 8 時間使用する群に分け、対照群では弾力性ストッキングを 1 日 24 時間使用する。

8.1.2. 使用法・使用時間設定の根拠

海外使用状況：F-pump は、米国、カナダにおいて既に股関節又は膝関節置換術後の深部静脈血栓症の予防法として、臨床で使

用されている。海外における臨床使用法は、1日16時間以上である。

使用法・使用時間：本治験での使用時間設定については、既に実施された米国臨床試験の結果を参照した。本邦における使用時間設定には米国での使用時間を元に1日16時間を設定した。治療用具の効果の裏付けとともに、使用時間反応関係を推定するため1日8時間を設定した。更に本邦の患者においてF-pumpの有効性と安全性を確認するために、弾力性ストッキング装着を対照として比較する必要があるため、対照群を設定した。

8.2. 併用禁止薬及び併用禁止療法

治験医療用具の評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤の投与や処置を禁止する。ただし、被験者の安全確保のために行なわれる投薬・処置についてはこの限りではない。

① 手術後から静脈造影検査終了までの、アスピリン、アスピリン含有薬剤、抗血症板剤、抗凝固薬*、デキストラン又は血栓溶解剤の投与

*：静脈ライン維持のためのヘパリンの使用に関しては1日200IUまでであれば該当しない。この場合フラッシュは、ヘパリンよりも生理食塩液の方が良い。

② 手術後から静脈造影検査終了までの、治験医療用具以外の間歇式加圧式装置等の血栓形成を阻止する器具等の使用

8.3. 設定の根拠

①、②抗凝固療法、抗血小板療法、間歇式加圧式装置は、治験対象患者において深部静脈血栓症の予防効果を有する可能性があるため、禁止する。

8.4. 使用及び取り決め事項遵守状況の確認手順

規定された使用時間・期間と実際の使用時間・期間に差異があった場合、その理由を症例報告書に記録する。

ただし、治験を中止した場合で、治験中止時まで規定どおり使用された症例については、記録の必要はない。

9. 観察・検査・評価項目及び時期

下記に従い、観察、検査及び評価を実施し、症例報告書に必要事項を記載する。

器材の使用	: 手術日～離床日
患者背景	: 手術前 10 日以内
胸部レ線	: 手術前 1 ヶ月以内
Vital signs	: 手術前 10 日以内
静脈造影試験	: 手術後 14 日 + 72 時間
臨床症状	: 手術後～手術後 2 週間
有害事象	: 手術後～手術後 2 週間
臨床検査	: 手術前 10 日以内・手術後 3 日後・1 週間後

9.1. 有効性の評価

9.1.1. 有効性評価指標の特定

静脈造影検査又は超音波検査（ただし、超音波検査は下肢全体の腫脹などの臨床所見から下肢静脈の血栓による閉塞が疑われ、かつ静脈造影検査の実施が不可能な場合に限る）に基づいて診断された深部静脈血栓症の発生の有無、肺換気・血流シンチグラム又は肺動脈造影検査に基づいて診断された肺塞栓症の発生の有無を有効性評価指標とする。

9.1.2. 有効性評価の方法及び実施時期

① 静脈造影検査

手術後 14 日またはその 72 時間以内に両側下肢に実施する。検査は手術肢から実施し、次に非手術肢を実施する。実施方法は別紙に定める静脈造影検査ガイドラインに従う。

② 臨床症状

手術後 1 日から手術後 14 日まで、深部静脈血栓症が疑われる臨床症状（疼痛、Homans 徴候、腫脹、色調変化、表在静脈の怒張など）、及び肺塞栓症が疑われる症状（胸痛、呼吸困難、喀血、失神、不安感、喘鳴、発熱等）の有無を確認し、症状がみられた場合には客観的方法により診断する。

深部静脈血栓症が疑われる場合、静脈造影検査を実施し客観的評価を行なう。ただし、下肢全体の腫脹などの臨床所見から下肢静脈の血栓による閉塞が疑われ、かつ静脈造影検査の実施が不可能な場合は、超音波検査を実施する。実施方法は別紙に定める超音波検査ガイドラインに従う。

肺塞栓症が疑われる場合、肺換気・血流シンチグラム又は肺動脈造影検査を実施し客観的評価を行なう。実施方法は別紙に定める肺換気・血流シンチグラムガイドライン又は別紙に定める肺動脈造影検査ガイドラインに従う。

なお、やむを得ず客観的評価を実施できなかった場合には、その理由、処置及び経過を記録する。また、患者が死亡した場合は、可能な限り剖検を行ない死因を解明する。

注) 深部静脈血栓症、肺塞栓症が認められた場合は抗凝固療法などの適切な治療を開始する。

- ③ 静脈造影検査、肺換気・血流シンチグラム及び肺動脈造影検査の結果は、転帰を問わず、医療機関、患者氏名及び投与群をふせた状態で読影委員会にて血栓の有無を判定する。また、超音波検査の結果は、治験責任医師又は治験分担医師の判定を読影委員会にて確認する。

評価の記録は、症例報告書に記載する。読影委員会は適宜開催する。

9.2. 安全性の評価

9.2.1. 安全性評価指標の特定

下肢・足部の皮膚の潰瘍・創傷、出血評価、有害事象及び臨床検査を安全性評価指標とする。

9.2.2. 安全性評価の方法及び実施時期

① 下肢・足部の皮膚の潰瘍・創傷

治験用具使用終了時の皮膚の状態を観察し、症例報告書に記載する。

② 出血評価

手術後1日から手術後14日までに観察された出血はすべて症例報告書に記載し、出血が消失又は軽快するまで可能な限り観察する。また、出血部位、程度、処置、転帰及び治験薬との関連性を以下の分類で観察・評価し、症例報告書に記載する。

- | | |
|-----|---|
| ・程度 | 軽度：日常生活には特に支障を来さない。
中等度：日常生活に支障を来す。
重度：日常生活がほとんど送れない。 |
| ・処置 | 無・有 |

・転帰 継続・消失・不明・死亡

また下記の定義により「大出血」又は「小出血」のいずれかに分類する。

「大出血」：手術後1日から手術後14日までに観察された出血で、下記の1項目以上が該当した場合

- ・死亡に至った場合
- ・2単位(400ml)以上の赤血球又は全血の輸血(ただし、自己血輸血は除く)
- ・治験薬投与前値と比較し2g/dl以上のヘモグロビン低下
- ・後腹膜出血(超音波検査、コンピューター断層撮影〔CT〕又は磁気共鳴画像診断〔MRI〕により確認)、頭蓋内出血(CT又はMRIにより確認)又は眼球内出血
- ・出血により重篤ないし生命を脅かす臨床的事象を来した場合(心筋梗塞、脳血管障害等)又は事象のコントロールに外科的、内科的処置を講じた場合

「小出血」：手術後1日から手術後14日までに観察された出血で、大出血の基準に一致しない、かつ、以下の1項目以上に該当する場合

- ・5分以上継続又は処置を要した鼻出血
- ・最大径が5cmを超える斑状出血又は血腫
- ・尿路カテーテルに起因しない血尿
- ・挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のない消化管出血
- ・大出血と認められない出血による創傷血腫又は出血性創傷合併症
- ・投与中止を要する結膜下出血

③ 有害事象

手術後1日から手術後14日までに生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動を含む)及び症状又は病気を有害事象として扱い、治験薬との関連は問わない。

観察された有害事象はすべて症例報告書に記載し、可能な限り当該症状が消失又は軽快するまで観察する。また、その程度、処置、転帰及び治験薬との関連性を以下の分類で観察評

価し、症例報告書に記載する。

- ・程度 軽 度：非進行性で、無処置にて我慢できる。
日常生活には特に支障を来さない。
- 中等度：日常生活に支障を来す。
- 重 度：日常生活がほとんど送れない。
- ・処置 無・有
- ・転帰 継続・消失・不明・死亡
- ・ 治験医療用具との関連性 4段階（1. 関連なし、2. ほぼ関連なし、3. 多分関連あり、4. 関連あり）で判断する。
なお、「1. 関連なし」の場合は、その根拠を症例報告書に記載する。

【重篤な有害事象の収集、記録及び報告手順】

治験責任医師は治験中の症例について、死亡又は重篤な有害事象を認めた場合は、適切な処置を施すとともに、治験医療用具との関連性の有無にかかわらず発現を知り得てから 24 時間以内に医療機関の長及び治験依頼者に対し口頭報告し、かつ文書による報告を 3 日以内に行なう。治験依頼者は安全性評価委員と対策を協議し、必要な措置を講ずる。

治験期間中に国内及び海外から重要かつ新たな安全性情報が入手された場合、治験依頼者は安全性評価委員の判断により治験調整医師、医療機関の長及び治験責任医師に文書にて報告する。

【有害事象のフォローアップの種類、時期】

可能な限り当該症状が消失又は軽快するまで観察する。

④ 臨床検査

手術前 10 日以内（手術日は含まない）、手術後 3 日、手術後 7 日に実施する。項目は省略。

基準値からの逸脱を確認し、臨床的に問題となる異常変動がみられた場合は、有害事象として取り扱う。

9.3. その他の調査項目

① 患者背景

手術前 10 日以内（手術日は含まない）に実施する。

同意取得状況、生年月日、原疾患、既往症、合併症、身体所見（身長、体重）、性別

② Vital Signs

手術前 10 日以内（手術日は含まない）に実施する。

脈拍、血圧（臥位）、体温

③ 胸部 X 線検査

手術前 10 日以内（手術日は含まない）に実施する。

④ 前治療薬の調査

投与前 3 ヶ月以内に投与された薬剤について、薬剤名、1 日投与量、投与期間及び投与目的を症例報告書に記載する。

⑤ 手術

手術日、開始時間、終了時間、手術肢、セメント使用の有無、麻酔方法、手術後麻酔の有無を症例報告書に記載する。

⑥ 歩行開始日

歩行開始日を症例報告書に記載する。

⑦ 併用薬

手術翌日から静脈造影検査終了まで、併用された薬剤について薬剤名、1 日投与量、投与期間及び投与目的を症例報告書に記載する。

⑧ フォローアップ調査

手術 90 日後に、深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関する調査を実施する（電話による確認も可とする）。

10. 統計解析

10.1. 解析対象

本治験の解析対象は次の 2 つの集団とする。すなわち、治験医療用具を使用した全症例（ITT 集団）及び治験実施計画書に従って実施された必要なデータを有する症例（評価可能集団）である。

10.2. 解析方法

有効性に関する主要評価項目は、

- ① 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発生率
- ② 深部静脈血栓症の発生率
- ③ 近位深部静脈血栓症（ただし肺塞栓症を含む）の発生率とする。

安全性に関する主要評価項目は、大出血、小出血及び有害事象（臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動を含む）の発現率とする。