

有効性についての主たる目的は、上記主要評価項目に関して ITT 集団及び評価可能集団を対象に、*****検定にて使用時間反応関係を証明することである。ただし、検定は片側仮説を対立仮説とし、有意水準を 5% で実施する。また治験医療用具使用群は弾力性ストッキング群、F・pump8 時間群および 16 時間群を対象とする。*****検定で有意差が認められた場合に、弾力性ストッキング群を対象とする〇〇〇型の多重比較を片側仮説を対立仮説に置き、実施する。次いで、F・pump1 日 16 時間群と 1 日 8 時間群の深部静脈血栓症、肺塞栓症の発生率の差を、信頼係数 95% の両側信頼区間により比較する。安全性についての主たる目的は、上記主要評価項目に関して ITT 集団を対象に、弾力性ストッキング群と F・pump 使用 2 群間で差があるか否かを検定する。検定は、両側仮説を対立仮説とするカイ二乗検定で、有意水準を 5% とする。更に、F・pump16 時間群と 8 時間群の上記発生率の差を、信頼係数 95% の両側信頼区間により比較する。これらに加え、有効性及び安全性に関し、探索的に本治験成績と海外臨床試験成績との比較を検討する。詳細は、データ固定までに別途作成する解析計画書による。

10.3. 目標症例数及び症例数設定の根拠

膝関節全置換術後の症例 各群 50 例 計 150 例

「略」

なお、本治験の標的疾患については利用可能なデータや情報が極めて少ないため、新しい知見*が得られた場合は、症例数の見直しを行なう。

*新しい知見とは、脱落率が予想を超えて大きく変動した、又は深部静脈血栓症の発生率が目標症例設定数の根拠となる仮定と大きく異なる、などを示す。

11. 治験実施計画書の変更、治験の中止・終了

11.1. 治験実施計画書の変更

本治験中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、治験依頼者は治験調整委員会と協議して変更内容を決定し、速やかに変更内容とその理由を治験責任医師、治験分担医師及び医療機関の長に書面により報告する。

11.2. 治験の中止

本治験実施中に治験全体を中止せざるを得なくなった場合、治験依頼者は治験調整委員会と協議のうえ、速やかにその中止理由を書面にて治験責任医師、治験分担医師及び医療機関の長へ連絡し、治験全体を中止する。

11.3. 治験の終了

治験を終了した場合は、治験責任医師は当該医療機関の長に治験終了報告書を提出し、当該医療機関の長は治験依頼者に報告する。

11.4. 治験実施計画書の作成・記録

2002年1月27日 作成 (Ver. 1)

2002年1月28日 改訂 (Ver. 1.1)

12. 治験の品質管理及び品質保証

12.1. 治験依頼者

治験の依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、薬事法第*条第#項及び第○条の×並びに医療用具GCPを遵守して行なわれることを保証するために、標準業務手順書(SOP)に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。

治験依頼者は、医療機関の長、治験責任医師及びその他治験に関与するすべての者との合意を、医療機関との治験契約書及び治験実施計画書の一部又は別個の合意文書として文書化し保持する。

12.2. 原資料の直接閲覧

治験依頼者と医療機関の長及び治験責任医師は、治験に関するすべての原資料を、治験依頼者によるモニタリング及び監査、並びに国内外の規制当局による調査のため、直接閲覧が可能であるよう事前に合意しておく。

原資料：患者カルテ、同意書、検査報告書、その他症例報告書記載の内容が確認できる医学的データ、治験依頼書、契約書等

12.3. 症例報告書に直接記入され、かつ原データと解すべき資料の特定

併用薬剤の投与目的、治験薬投与状況、静脈造影検査の結果、深部静

脈血栓症及び肺塞栓症の臨床症状、出血の分類、程度及び治験薬との関連性、並びに有害事象の程度及び治験薬との関連性に関しては、症例報告書記載のデータを原データとする。

12.4. 検査及び評価等の標準化

評価の標準化のため、読影委員会により作成された静脈造影検査、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各ガイドラインに従って検査を実施し、統一をはかる。

13. 倫理

治験実験に先立ち、各医療機関の治験審査委員会は、治験実施計画書、症例報告書、患者への同意説明文書／同意書の記載内容、及びその他の資料に基づいて治験実施の適否に関して審査を行ない、治験責任医師は承認された上で治験を実施する。

13.1. 被験者の同意

治験責任医師又は治験分担医師は本治験の開始前（手術前検査の実施前）に、対象となる患者本人に対し、下記の内容について別に定める文書（別紙：同意取得の説明分書を含む同意書）に基づいて十分に説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について患者本人の自由意志による同意を文書にて得る。

なお、同意取得日及び同意取得の方法を症例報告書に記載する。治験責任医師又は治験分担医師は同意者に対し、同意を得た文書の写しと説明文書を渡す。

- ・ 治験が研究を伴うこと。
- ・ 治験の目的
- ・ 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準及び各処置に割付けられる確率）
- ・ 被験者の治験への参加予定期間
- ・ 治験に参加する予定の被験者数
- ・ 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- ・ 被験者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- ・ 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることができる補償及び治療

- ・ 治験への参加は被験者の自由意志によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- ・ 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたばあいには速やかに被験者に伝えられること。
- ・ 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- ・ モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。なお、同意文書に被験者が記名・捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- ・ 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の身元の秘密は保全されること。
- ・ 費用の負担
- ・ 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- ・ 被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合に照会し又は治験に関連する健康被害が生じた場合に連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- ・ 被験者が守るべき事項

13.2. 被験者の機密保護

症例報告書の作成、取扱い等においては、被験者の機密保持について充分配慮する。被験者は被験者識別コードで特定する。

14. データの取り扱い及び記録の保存

本治験に係わる診療記録、検査データ、治験審査委員会の記録、治験契約書、患者の同意に関する記録及び治験薬等の使用記録等医療機関において作成されるものについては、治験責任医師、治験審査委員会他、本治験の実施医療機関において、医療機関の長が定めた保管責任者が適切に保管する。保存期間は本治験に係わる医薬品の製造輸入承認時までとする。また、治験を中止した場合にあっては、中止後3年間保存することとする。治験依頼者は承認取得時にはこの旨を医療機関に連絡する。ただし、治験依頼者との合意により必要とされる場合には、これよりも長期間保存するものとする。治験実施計画書、症例報告書、総括報告書、治験契約書、治験薬等の管理、製造及

び品質試験記録書などについては、F 医療器械株式会社が保存する。保存期間は再審査が終了するまでの期間とする。

15. 金銭の支払い及び保険

金銭の支払いについては、治験依頼者と各医療機関との契約書又はその他の合意文書の記載内容に準じる。治験実施機関において、保険請求に絡む諸問題が発生した場合は治験依頼者及び医療機関双方の協議決定に従う。

16. 公表に関する取り決め

本治験の成績に関しては、いかなる発表についても事前に治験依頼者の同意を得るものとする。

17. 症例報告書記載上の注意

17.1. 記載上の注意

- ・黒又は青のボールペンで記載する。
- ・日付（年）は西暦で記載し、時間は 24 時間表示で記載する。
- ・記載内容に訂正がある場合は、前記載内容が判読できるように記載事項を二重線で消し、署名又は捺印をして訂正年月日をその近くの余白に記載する。
- ・記載終了後、治験責任医師又は治験分担医師は各頁下部の「治験責任医師／治験分担医師名」に署名し、日付を記載する。
- ・複数の治験分担医師又は治験協力者が記載する場合は、「業務分担リスト」に治験分担医師及び治験協力者の氏名と業務内容を記載する。「業務分担リスト」は症例報告書記載開始前に、治験責任医師が作成し、実施医療機関の長の承認（指名）を受けるものとする。
- ・臨床検査値を記載する頁については、治験依頼者が治験実施施設より伝票の写しを入手し（Fax も可とする）、電子媒体に入力後出力したものを貼付する。治験責任医師又は治験分担医師は内容を確認し出力票に割印後、その頁に署名することとする。なお、伝票は被験者の機密保護のため、氏名、カルテ番号等を伏せた状態で写しを作成し、被験者の識別には薬剤番号を用いることとする。

- ・読影委員会の判定結果を記録するための症例報告書の記載については、読影委員会の管轄のもとに治験依頼者が指名した者が記載することができる。また、読影委員は記載内容について確認後、署名するものとする。

17.2. 症例報告書の回収

- ・治験依頼者は、治験実施状況及び副作用の発現状況を常時把握しておく必要があるため、個々の被験者の治験終了後速やかに記載された症例報告を回収することとする。なお、治験中の症例についても途中で記載を要求する場合もある。
- ・治験責任医師による点検・確認が終了し、かつモニターによる直接閲覧による内容の点検が終了したものにつき、症例報告書を回収する。治験責任医師による症例報告書の確認は「症例報告書の確認書」に記録する。

17.3. 症例報告書回収後の変更又は修正

- ・症例報告書回収後の変更又は修正は「症例報告書変更・修正依頼書」を用いて行ない、回収後の症例報告書を直接変更又は修正しないこととする。書式は治験依頼者より提供され、修正箇所、日時、理由、治験責任者医師の署名等が含まれる。

治験依頼者は、症例報告書の詳細な記載方法並びに変更又は修正に関する手順を知らせるために、治験の実施に先立ち、治験責任医師及び治験分担医師に「症例報告書の記載、変更・修正に関する手引き書」を提出する。

18. 引用文献

1.F·pump 治験医療用具概要書

別紙-1

II型血液透析器臨床試験実施計画書

(治験用具識別番号：ABC-10)

〇〇株式会社

第1版 2002（平成14年）年3月31日

1. 治験計画の要約

(1) 治験の目的

血液透析器 ABC-10 の透析性能が II 型透析器（日本透析医学会学術委員会による血液浄化器機能分類）に適合すること、血液透析器として安全であることを評価する。

(2) 対象、選択・除外基準

対象

治験への参加に関する同意が文書により得られ、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない血液透析施行中の安定期腎不全患者。

選択基準

- 1) 週 3 回の血液透析を、膜面積 1.5m² の透析器を使用して受けている患者
- 2) 年齢 18 歳以上
- 3) 臨床的に安定しており、透析方法変更の予定がない患者
- 4) 過去 4 週間の透析前定期血液検査における平均 Ht が 27-33%、平均総タンパク 6.0-7.0 g/dL の患者

除外基準

- 1) 心血管系に重度の合併症を有する患者
- 2) 透析中の臨床症状が不安定な患者
- 3) ブラッドアクセスの血流不良の患者
- 4) シングルニードルで透析を行っている患者
- 5) 妊娠中、授乳中、あるいは妊娠している可能性のある患者
- 6) 他の治験に参加している、あるいは本治験前 16 週以内に他の治験に参加した患者
- 7) 治験責任医師あるいは治験分担医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

(3) 治験用具

血液透析器

治験用具名（識別番号）：ABC-10（膜面積 1.5m²）

(4) 治験方法

試験デザイン

非盲検試験

試験方法、試験期間

ABC-10 を使用し、試験は最大透析間隔後の透析より開始する。ABC-10 を使用した週 3 回の透析を 12 週間、計 36 回施行する。

(5) 評価項目

有効性評価

- 1) 限外濾過率

- 2) 尿素クリアランス
- 3) クレアチニンクリアランス
- 4) β 2-ミクログロブリンクリアランス

安全性評価

全有害事象の性質、発現頻度、重症度、治験用具との因果関係と転帰
透析液中アルブミン喪失量

(6) 目標症例数 14例

(7) 治験実施期間

平成〇〇年××月△△日 — 平成〇×年〇月△×日

2. 緒言

(1) 開発の経緯

省略

(2) 非臨床試験

省略

(3) 先行する臨床試験（海外での臨床試験を含む）

省略

3. 治験の倫理的遵守事項

(1) ヘルシンキ宣言および医療用具GCPの遵守

本治験はヘルシンキ宣言（1996年修正版）および「医療用具の臨床試験の実施に関する基準（医療用具GCP）」（平成〇〇年〇月〇日）、その他の関連法規、省令に規定する基準を遵守し、実施する。

4. 治験の目的

血液透析器 ABC-10 の透析性能が II 型透析器（日本透析医学会学術委員会による血液浄化器機能分類）に適合すること、血液透析器として安全であることを評価する。

5. 対象

治験への参加に関する同意が文書により得られ、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない血液透析施行中の安定期腎不全患者。

(1) 選択基準

- 1) 週3回の血液透析を膜面積 1.5m² の透析器を使用して受けている患者
- 2) 年齢 18 歳以上
- 3) 臨床的に安定しており、透析方法変更の予定がない患者
- 4) 過去 4 週間の透析前定期血液検査における平均 Ht が 27-33%、平均総タンパク 6.0-7.0 g/dL の患者

設定根拠

溶質除去性能を中心とする透析性能を安定して測定できること、安全性の評価が適切に行えること、貧血、血清タンパクが溶質除去性能測定値に大きな影響を

与えないこと（透析医学会学術委員会の基準）を考慮し、設定した。また、治験透析器膜面積が 1.5m² であることから、治験の安全性を考慮し従来と同膜面積の透析器で透析を受けている患者を選択基準に加えた。

（2）除外基準

- 1) 心血管系に重度の合併症を有する患者
- 2) 透析中の臨床症状が不安定な患者
- 3) ブラッドアクセスの血流不良の患者
- 4) シングルニードルで透析を行っている患者
- 5) 妊娠中、授乳中、あるいは妊娠している可能性のある患者
- 6) 他の治験に参加している、あるいは本治験前 1 6 週以内に他の治験に参加した患者
- 7) 治験責任医師あるいは治験分担医師が本治験への参加を不適切と判断した患者

設定根拠

被験者への安全性への配慮と、透析性能測定の影響となる要因（2 - 4）を排除するため設定した。

6. 中止基準と手順

（1）中止基準

治験責任医師あるいは治験分担医師は、治験期間中に下記に該当する被験者が発生した場合には、当該被験者に対する治験を中止する。

- 1) 被験者または代理人から同意撤回の申し出があった場合
- 2) 治験開始後対象として不適格であることが判明した場合
- 3) 治験開始後、十分な透析性能（溶質除去性能）が得られない場合
- 4) 有害事象が発現し、治験責任医師あるいは治験分担医師が中止すべきと判断した場合
- 5) 合併症の併発、または悪化により治験責任医師あるいは治験分担医師が中止すべきと判断した場合
- 6) その他、治験責任医師あるいは治験分担医師が中止すべきと判断した場合

設定根拠

1) は同意取得の前提条件、2) については不適格例は直ちに中止すべきあることから、3) - 5) は安全性に対する配慮、6) は中止を要する症例は速やかに治験を中止すべきであることから設定した。

（2）中止手順

- 1) 治験責任医師あるいは治験分担医師は治験の中止基準に該当する被験者が判明した場合には、被験者にその旨を説明して治験を中止する。治験中止後は代替透析器による治療等の適切な処置を行う。

- 2) 有害事象の発現、合併症の悪化等の安全性上の問題で中止した場合、治験責任医師あるいは治験分担医師は適切な処置を行うとともに、症状、臨床検査値が治験開始前の状態に回復するか、あるいは問題のない状態に達するまで経過観察を行う。
- 3) 治験開始後被験者の都合で来院できないことが判明した場合は、治験責任医師あるいは治験分担医師は電話等により被験者の症状、異常所見の有無を確認し、来院できない理由を調査する。安全性に問題がある場合は前項の追跡調査を実施する。
- 4) 治験依頼者から治験中止の連絡を受けた場合、治験責任医師あるいは治験分担医師は被験者全員に速やかに治験を中止する旨を連絡し、代替透析器による治療等の適切な処置を行う。
- 5) 治験用具の安全性に疑義が生じた等の理由により治験を中止、ないし中断した場合は、治験責任医師あるいは治験分担医師は治験実施医療機関の長にその旨を速やかに文書で通知するとともに、中止または中断の経緯、理由について文書で報告する。実施医療機関の長は、その旨および理由を速やかに治験審査委員会および治験依頼者に文書にて報告する。
- 6) 治験責任医師あるいは治験分担医師は治験を中止した症例について、中止までの調査内容、中止年月日、中止理由、処置、その後の経過等について症例報告書に記載する。

7. 被験者に対する説明と同意

(1) 被験者の選定

治験責任医師あるいは治験分担医師は人権保護の観点から、健康状態、年齢、同意能力、治験責任医師あるいは治験分担医師との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮して治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。同意の能力を欠くものについては、治験の目的上被験者とすることがやむを得ない場合を除き、原則として被験者としない。

(2) インフォームド・コンセント

- 1) 治験責任医師あるいは治験分担医師は患者が治験に参加する前に同意説明文書を用いて治験の内容について十分説明し、治験への参加について自由意志による同意を患者から文書により得る。
- 2) 患者が未成年の場合は代諾者、および被験者本人から文書による同意を得る。
- 3) 患者の事情により自筆での署名ができない場合には、患者の口頭同意の記録をカルテに残し、代諾者より文書で同意を得る。
- 4) 代諾者とは、配偶者、保護者、後見人、またはそれらに相当する人など、患者の最善の利益を計り得る人をいう。
- 5) 治験責任医師は患者から治験参加への同意を得るために用いる同意説明文書

を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成、または改訂された当該文書は治験実施責任者に提出され、あらかじめ当該施設の治験審査委員会の了承を得なければならない。

- 6) 治験責任医師あるいは治験分担医師は、同意を得る前に患者が質問する機会と、治験に参加するか否かを決断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、治験責任医師あるいは治験分担医師はすべての質問に対して患者が満足するよう答えなければならない。
- 7) 同意文書には、説明を行った治験責任医師あるいは治験分担医師および患者が記名捺印、または署名し、各自日付を記入する。
- 8) 治験責任医師あるいは治験分担医師は記名捺印、または署名と日付が記入された同意文書および同意説明文書を2部作成して1部を患者に渡す。なお、被験者が治験に参加している間に同意文書が改訂された場合は、治験責任医師あるいは治験分担医師はその都度新たに記名捺印または署名と日付を記入した同意文書の写し、及び改訂された同意説明文書を被験者に渡す。
- 9) 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合は、治験責任医師あるいは治験分担医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。また、治験責任医師あるいは治験分担医師は既に治験に参加している被験者に対しても当該情報を速やかに伝達し、継続して治験に参加するか否かについての意思を確認するとともに、改訂された同意説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意志による同意を文書により得る。
- 10) 治験に継続して参加するか否かについて被験者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験責任医師あるいは治験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝達し、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意志を確認し、当該情報が被験者に伝えられたことを文書に記載する。

(3) 同意説明文に含まれる事項

- 1) 治験が研究を伴うこと
- 2) 治験の目的
- 3) 治験の方法
- 4) 被験者の治験への参加予定期間
- 5) 治験に参加する予定被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便
- 7) 他の治療法の有無、およびその治療法に関して予測される重要な利益および危険性
- 8) 治験に関連する健康被害が生じた場合に被験者の受けることのできる補償お

よび治療

- 9) 治験への参加は被験者の自由意志によるものであり、被験者またはその代諾者は被験者の治験への参加を随時拒否または撤回できること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 治験への参加の継続について、被験者またはその代諾者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者またはその代諾者に伝えられること。
- 11) 治験への参加を中止させる場合の条件または理由
- 12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。同意文書に被験者またはその代諾者が記名捺印または署名することによって、閲覧を認めたことになること。
- 13) 治験結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用を負担する必要がある場合はその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容。
- 16) 治験責任医師あるいは治験分担医師の氏名、職名、及びその連絡先
- 17) 被験者が治験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または治験に関する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡を取るべき医療機関の連絡窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

8. 治験用具

- (1) 治験用具名：ABC-10 (膜面積 1.5m²)
- (2) 治験用具の概要：バリデートされた条件により製造され、最終製品3ロットについて透析型人工腎臓装置承認基準（昭和58年6月20日厚生省薬務局長通達）の5) 透析器（ダイアライザー）の全項目に適合することを確認したもの。治験用具の形状、性能、仕様は別紙（省略）に示す。
- (3) 保管方法：室温保存
- (4) 治験用具出納管理記録：別紙（省略）
- (5) 治験用具使用方法：別紙（省略）

9. 治験方法

(1) 試験デザイン

本治験はABC-10がII型透析器としての透析性能をもっているか、透析器として安全に使用し得るかを評価する非盲検試験である。

試験は最大透析間隔後の透析より開始する。治験前から使用していた透析器

(膜面積 1.5m²) と膜面積の等しい ABC-10 を使用し、週 3 回の透析を 1・2 週間、計 3 6 回施行する。

(2) 透析条件

本治験期間中透析器を除く透析条件(透析頻度、透析時間、透析液種、透析液流量、血液流量、抗凝固薬)は治験直前の条件と同一とする。ただし、透析性能測定時の血液流量は指定された条件で、抗凝固薬の投与量・投与条件は透析器を含む体外循環路内残血状況により適宜変更できるものとする。また、ドライウエイトについても患者の状態に応じて変更できることとする。透析液の水質は、エンドトキシン濃度 100EU/L 未満とする。

設定根拠

本治験の目的を達成するには安定した透析療法の継続が必要で、そのため従来の透析条件を踏襲することとした。但し、抗凝固薬は透析器の変更で必要量が変化する可能性があり、透析性能の発揮には適切な抗凝固作用が不可欠であることから、抗凝固薬の投与量、投与条件は変更できるものとした。また、ドライウエイトは 1・2 週の治験期間を考慮すると変化が予測され、適切なドライウエイトの設定が安全な透析療法に必要であることから、ドライウエイトも変更できることとした。透析液の水質は、有害事象の発生に影響を与えるおそれがあることから、日本透析医学会学術委員会が定めた透析液エンドトキシン濃度の基準値を設定した。

(3) 併用療法

治験透析器を用いた血液透析以外の他の血液浄化療法の併用は禁止する。併用薬剤の新規投与、変更は可能とするが、新たに投与した場合、変更した場合は症例報告書に記載する。

設定根拠

透析器の透析性能と安全性を評価する本治験の目的から、透析と同様の効果を持つ血液浄化療法の併用は禁止する。ほとんどの併用薬剤は透析性能に大きな影響を及ぼさないので患者の治療上の便宜を考慮し、併用、新規投与、変更を許容することとした。

(4) 調査・観察・検査項目と時期

1) 被験者の背景

イニシャル、性、生年月日、透析開始年、慢性腎不全の原疾患、主要な合併症、既往歴

調査時期：同意取得後

2) 透析条件

透析頻度(週 3 回)、透析時間、血液流量、透析液種、透析液流量、抗凝固薬種、抗凝固薬使用量、ドライウエイト

調査・観察時期：同意取得後、及び変更時

3) 併用薬剤

調査時期：同意取得後、及び変更時

4) 有効性評価項目

限外濾過率、尿素クリアランス、クレアチニンクリアランス、 β 2-ミクログロブリンクリアランス

検査時期：治験開始時、以降2週に1回、最大透析間隔後の透析時、透析開始1時間後の臨床症状の安定している時期に別紙-2の測定条件で測定する。

5) 安全性評価項目

① 自他覚症状：各透析開始時、透析中、終了時、終了後

② バイタルサイン：血圧、脈拍；各透析開始時、透析中、終了時
体温；各透析開始時、終了時

③ 臨床検査値：血液学的検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, WBC分画, Plt)
血液生化学検査 (TP, Alb, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, P,
Mg, T.chol, AST, ALT, LDH, ALP)

透析液中アルブミン喪失量 (別紙-2測定条件で測定)

検査時期：治験開始時、以降4週に1回、最大透析間隔後の透析開始前(血液検査)。アルブミン喪失量については、治験開始時、以降4週毎の計4透析時

④ 体重：各透析前後

⑤ その他：透析器リーク、凝血などの不具合；各透析時

10. 評価

(1) 有効性評価

有効性評価項目の各平均値が以下の全項目について基準値以上であること
基準値

1) 限外濾過率：3ml/mmHg/hr

2) 尿素クリアランス：150ml/min

3) クレアチニンクリアランス：130ml/min

4) β 2-ミクログロブリンクリアランス：10ml/min

設定根拠：日本透析医学会学術委員会の基準(日本透析医学会誌 32:1465-1469, 1999)に準拠したが、臨床試験であることを考慮し、平均値を採用することとした。

(2) 安全性評価

① 全有害事象の性質、発現頻度、重症度、治験用具との因果関係と転帰

② 透析液中アルブミン喪失量

透析液中アルブミン喪失量は平均値が4 g/治療以下であれば安全性評価から除外する。平均値4 g/治療を超える場合は、①に従い判定する。

設定根拠：日本透析医学会学術委員会の基準に準拠したが、臨床試験であることを考慮し、平均値を採用することとした。

③透析器の不具合

①に従い判定する。但し、推定出血量が100mL以上のリークの場合は有害事象として扱う。

(3) 有害事象

1) 定義

本治験開始後に被験者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（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、病気で、当該治験用具との因果関係の有無を問わない。

2) 自他覚症状

治験責任医師、あるいは分担医師は本治験中に出現したあらゆる好ましくない自他覚所見を症例報告書の有害事象欄に記載する。

3) 臨床検査値

治験責任医師、あるいは分担医師は各臨床検査値について基準値をもとに「正常/異常」を判定する。異常と判定した場合には、その変動が治験用具使用前の値と比較して異常変動かどうかを判定し、異常変動とした場合は有害事象とし、症例報告書の「有害事象欄」に記載する。

4) 調査内容

治験責任医師、あるいは分担医師は上記で判明した有害事象の全てについて、下記の内容を調査し、記録する。

有害事象のうち、治験用具との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。調査する内容は以下のとおりとし、その追跡調査は、可能な限り治験開始前の状態に復するまで行う。

(ア) 有害事象の名称

(イ) 発症（発現）日時

(ウ) 転帰：消失・回復、軽快、不変、悪化、および転帰調査日

(エ) 治験用具使用：継続、中止

(オ) 処置：治療の有無および内容、入院の有無、入院期間延長の有無

(カ) 重症度：以下の定義で分類、記載する。

軽度：軽微な有害事象で、特別の処置を必要とせず治験用具の継続使用が可能

中等度：処置を要したが、治験用具の継続使用が可能

高度：処置を要するとともに、治験用具の使用を中止

(キ) 重篤度：以下の定義に従い、分類・記載する。

重篤である；

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれがある
- ③ 治療のため、入院または入院期間の延長を要す
- ④ 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全）を示す
- ⑤ 障害につながるおそれがある
- ⑥ 上記5項目に準じた重篤である
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

重篤でない

(ク) 因果関係

治験用具との因果関係を以下の4段階で判定する。ただし因果関係が「関連なし」と判定した場合はその理由を記入する。

- ① 関連なし
- ② 関連あるかも知れない
- ③ おそらく関連あり
- ④ 関連あり

(4) 重篤な有害事象

1) 重篤な有害事象が発現した場合の措置

- ① 治験実施中に重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師あるいは分担医師は被験者の安全性の確保をはかるため、明らかに因果関係が否定される場合を除き治験用具の使用を中止し、有害事象に対する治療が必要になった場合にはその旨を被験者に伝え、適切な治療を提供するとともに、専門医師による診断を行い、原因究明に努める。
- ② 重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師あるいは分担医師は治験用具との因果関係の有無にかかわらず、その事象を知り得てから24時間以内に所属する医療機関の長、および治験依頼者に口頭、FAX、電話などで概要を報告する。
- ③ 治験責任医師は重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」（別紙）を作成し、医療機関の長及び治験依頼者に提出する。これらの報告においては、被験者識別コードによって被験者を識別する。
- ④ 重篤で、かつ治験用具概要書の記載内容から予測できない有害事象（治験用具との因果関係を問わない）が発生した場合も、上記③と同様の措置をとる。
- ⑤ 重篤な副作用（治験用具との因果関係が否定できない有害事象）に該当す

る場合は、治験責任医師は治験の継続などについて、治験審査委員会の意見に基づき、医療機関の長の指示を受ける。

2) 治験実施機関への安全情報の伝達

治験実施責任者は、重篤で予測できない副作用（治験用具との因果関係が否定できない有害事象）など医療機関への緊急報告が必要と判断された安全情報については、速やかに治験責任医師及び実施医療機関の長に文書にて報告する。治験責任医師は必要に応じて同意説明文書・同意文書を改訂する。改訂された当該文書は治験実施責任者に提出され、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。

1 1. 目標症例数

- (1) 目標症例数 2施設以上、1施設7例以上
- (2) 目標症例数設定根拠

昭和58年6月20日薬審401号の基準を満足し、かつII型透析器の性能及び透析器としての安全性を十分評価可能な症例数として設定した。

1 2. 症例の取り扱い

(1) 被験者の取り扱い

治験依頼者は治験症例について、治験実施計画書の不適格例、逸脱例、中止例、脱落例、データ不備例などの問題例を治験終了後必要に応じて医学専門家と協議し下記に分類し、解析に際しての取り扱いを決定する。

- 1) 不適格例：選択基準に合致しない者、除外基準に抵触する者
- 2) 中止例：治験責任医師あるいは分担医師の医学的判断で、治験用具の使用を中止したもの（副作用、症状悪化、合併症悪化などによる中止）
- 3) 脱落例：治験と直接の関係のない理由で観察、検査をうち切ったもの（転居、転医、本人・代諾人からの同意撤回の申し入れがあった場合など）
- 4) 逸脱例：処置違反（用法違反、併用療法違反）、処置不遵守（規定の透析日、透析時間の不遵守）、観察不備（観察、検査、評価の不備）

(2) 解析集団の定義

有効性に関しては、適格例のうち治験用具を使用し、かつ少なくとも一度評価可能な観察・検査を受けた症例よりなる最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)を対象とする。また、治験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set: PPS)を参考解析の対象とする。

安全性に関してはFASを解析対象とする。

(3) 解析方法

データ解析は医学専門家と協議の上、症例固定前までに作成する解析計画書（省略）に従い、治験依頼者が行う。解析方針は以下のとおりとする。

1) 患者背景

背景因子の集計は、名義尺度及び順序尺度の項目については頻度集計を行い、連続尺度の項目については要約統計量を算出する。

2) 有効性評価項目

限外濾過率、尿素クリアランス、クレアチニンクリアランス、 $\beta 2$ -ミクログロブリンクリアランスについて、平均値を算出し、いずれも基準値以上であるか否かを確認する。

3) 安全性評価項目

少なくとも一度有害事象が発現した症例の割合とその95%信頼区間を算出する。有害事象の発現例数、発現件数を事象別に集計する。事象別に重症度別、因果関係別の発現例数の集計を行う。臨床検査値については、検査時点毎に治験用具使用開始時からの変化量の要約統計量を算出する。これらの変化量について対応のあるt検定を行う。多重性の調整は行わない。

4) 有意水準

検定の有意水準は両側5%、区間推定の信頼係数は両側95%とする。

1.3. データの品質管理・品質保証

(1) 自主確認（モニタリング）及び監査

自主確認担当者は、治験依頼者の定める「医療用具の治験における自主確認手順書（省略）」に従い自主確認を行う。

(2) データの品質管理・品質保証は別途作成するデータマネジメント計画書（省略）に記載する。

1.4. 治験実施計画書の遵守、及び逸脱・変更ならびに改訂

本治験は治験責任医師と治験実施責任者の合意のもとに本治験実施計画書を遵守して実施する。

(1) 治験実施計画書の逸脱又は変更

- 1) 治験責任医師あるいは分担医師が治験実施計画書から逸脱した行為を行った場合、治験責任医師は全ての逸脱行為を記録し、その理由などを説明した記録を作成して治験実施責任者に提出するとともにその写しを保管する。
- 2) 治験責任医師あるいは分担医師は、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事情のために、治験実施責任者の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱、又は変更を行うことができる。その際には治験責任医師は逸脱又は変更の内容及び理由などを説明した記録を作成して、医療機関の長及び治験実施責任者に提出するとともに、その写しを保管する。
- 3) 治験責任医師は、前項における治験実施計画書からの逸脱又は変更の内容及び理由が適切で治験実施計画書を改訂する必要があると判断した場合には、治験実施計画書の改訂について、治験実施責任者と協議して合意する。さら

にその改訂版を医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、医療機関の長の承認を得る。

1.5. 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験実施責任者は、治験の実施中に治験実施計画書の改訂の必要性が生じた場合には、必要に応じて医学専門家等と協議して改訂内容を決定する。
- (2) 治験実施責任者は速やかに改訂内容、改訂理由を治験責任医師に文書で報告する。治験責任医師と治験実施責任者は協議の上、治験実施計画書の改訂内容に合意し、改訂された治験実施計画書を遵守することに合意した旨を証するため、合意文書に両者が記名・捺印又は署名する。
- (3) 治験実施責任者は、治験責任医師と合意された治験実施計画書の改訂版を医療機関の長に提出し、必要に応じて治験審査委員会の承認を得る。

1.6. 治験の終了又は中止・中断

(1) 治験の終了

- 1) 治験責任医師は、治験終了後、治験機関の長に治験が終了した旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。
- 2) 医療機関の長は、治験の終了を治験審査委員会及び治験実施責任者に対して速やかに文書で通知するとともに、治験責任医師から提出された報告書に基づき治験結果の概略を報告する。

(2) 治験依頼者による治験の中止又は中断

- 1) 治験の一部又は全部を中止又は中断せざるを得ない次のような事象が生じた場合、その重篤度及び発現頻度を考慮して、治験実施責任者は、医学専門家と協議し、治験の中止又は中断及びその後の方策を決定する。
 - ・ 治験用具との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現
- 2) 治験依頼者は、治験を中止又は中断する場合には医療機関の長にその旨とその理由を速やかに文書で報告する。
- 3) 医療機関の長は、治験依頼者が治験の中止又は中断を決定しその旨の報告を受けた場合は、治験責任医師及び治験審査委員会に対し、それぞれその旨とその理由を文書で報告する。
- 4) 治験が中止又は中断された場合には、治験責任医師あるいは治験分担医師は被験者にその旨を連絡し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を行うものとする。

(3) 医療機関における治験の中止又は中断

- 1) 治験責任医師あるいは治験分担医師が治験を中止又は中断した場合、治験責任医師は医療機関の長にその旨とその理由を速やかに文書で報告する。医療機関の長は、治験審査委員会及び治験依頼者に対してそれぞれ速やかにその旨を文書で通知する。