

0.7 目標症例数

100 例 (各群 : 50 例)

0.8 研究実施期間

症例登録期間 : 4 年

追跡期間 10 年

総研究期間 : 14 年

0.9 症例登録先

症例登録責任者 : 安藤 昌彦 京都大学保健管理センター

〒606-8501 京都市左京区吉田本町 TEL : 075-753-2411 FAX : 075-753-2424

Email address : mando@kuhp.kyoto-u.ac.jp

0.10 研究事務局連絡先

研究事務局責任者 : 中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1 TEL : 073-441-0633 FAX : 073-444-9055

Email address : knakanis@wakayama-med.ac.jp

1 研究の背景

IgA 腎症は、糸球体メサンギウムに IgA が最も強く沈着する蛍光抗体所見を特徴とする、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、慢性腎不全の主要な原因となっている。組織学的にはメサンギウム増殖を特徴とし、その増殖の程度は小児 IgA 腎症の予後不良因子とされ¹⁾、びまん性メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症では発症後 10 年目までに約 1/3 の患者が腎不全に進行する。巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症は、発症後 10 年目で腎不全に進行する症例は 1%にすぎない。しかし、発症後 10 年目で血尿、蛋白尿が持続する症例は 40%あり、持続する蛋白尿は慢性腎不全の予後不良因子である²⁾。蛋白尿が持続する症例はさらに長期の検討を行うと腎不全に進行すると考えられ、巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症での効果的な治療が必要である。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、成人の慢性腎不全を対象としたランダム化比較試験により、腎機能低下の進行阻止に対する有効性を確立し³⁻⁵⁾、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による蛋白尿減少効果が腎機能保持に対する有効性を証明すると考えられている⁶⁾。成人の IgA 腎症を対象としたランダム化比較試験により、アンジオテンシン変換酵素の蛋白尿減少に関する有効性が証明されたが^{7,8)}、アンジオテンシン変換酵素の腎機能保持作用に関してはさらに長期の検討を必要としている。また、小児高血圧を対象としたリシノプリルの有効性と安全性が証明された⁹⁾。これにより、リシノプリルは巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症の実地医療として、わが国の専門家内では広く用いられるに至っており、蛋白尿寛解割合 72% (50 例中 36 例) という成績が報告されている¹⁰⁾。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の慢性腎不全における腎機能保護作用の確立を受けて、近年研究が進んでいる。成人の IgA 腎症を対象として、エナラプリルとロサルタンカリウムの併用療法の、各単独療法に比較して蛋白尿減少に関する有効性が証明された¹¹⁾。IgA 腎症を含む小児慢性糸球体腎炎を対象としてロサルタンカリウムのある程度の有効性と安全性が報告されている¹²⁾。

本研究の目標は巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対する標準治療の確立であり、上記のような背景から、未だ確立していない。実地医療として広く用いられているリシノプリルに関する前向きデータの蓄積も未だ不十分であり、リシノプリル単独療法を対照としてリシノプリルとロサルタンカリウムの併用療法の非劣性試験を実施することには無理がある。これは、通常の間値設定では実施不可能な症例数が算出されてしまうことと、本来の目的がむしろ有効性と安全性のバランスからより優れた治療法を選択することであるという理由からである。そこで、本研究を、非劣性仮説の検証試験としてではなく、治療法選択試験として設計を行った。設計の基本的な考え方は統計的事項 (12.1) にて詳述するが、3-4 年で集積可能な症例数を現実の制約とし、かつ優れた治療法を選択する確率を一定値以上にすることを基本として、従来ランダム化 II 相試験¹³⁾ を修正した方法を採用した。

2 研究の目的

巣状メサンギウム増殖を示す中等症 IgA 腎症を有する小児患者において、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、多施設共同臨床研究グループ内での標準治療の決定を行う。

3 研究薬の概要

各薬情報の詳細は添付文書（別添文書 9、10）を参照する。

4 対象

以下の選択基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本研究の登録患者とする。

4.1 選択基準

- 1) 腎生検により組織学的に IgA 腎症と確定診断された患者
IgA 腎症の診断基準は、腎生検組織の蛍光抗体法により糸球体メサンギウムに IgA が最も強く染色することを特徴とする糸球体腎炎と定義する。SLE、血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うものは除外する。
- 2) 腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖を示す患者
巣状メサンギウム増殖の定義は WHO 診断基準¹⁴⁾ に従い、中等度以上のメサンギウム増殖（末梢 1 メサンギウム領域に 4 個以上のメサンギウム細胞）、半月体、癒着、硬化及び壊死を示す糸球体が全糸球体の 80%未満を満たすものとする。
- 3) 発症または発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、研究治療開始時 18 歳以下の患者
- 4) 説明同意文書（別添文書 1）による同意が両親または法的保護者から得られた患者

4.2 除外基準

- 1) 本研究使用薬に対し過敏症既往歴がある患者
- 2) 慢性腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60 mL/min/1.73m²未満）
- 3) 重篤な肝機能障害（GOT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上または GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上）を有する患者
- 4) 本研究開始以前に、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬の治療歴のある患者
- 5) 妊娠中、または研究治療期間中妊娠を希望する患者
- 6) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究対象として不相当と判断した患者
ただし、研究分担医師は、研究責任医師の指導の下に研究に係る業務を分担するものとする。

5 患者への説明及び文書による同意取得

5.1 倫理審査委員会による承認

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、各研究実施医療機関にて開催される倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学性妥当性の観点から承認を得るものとする。研究責任医師は、研究実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

5.2 両親または法的保護者への説明と同意

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本研究に参加することに対して両親または法的保護者が責任を負う。研究責任医師または研究分担医師は、患者が本研究に参加する前に、各研究実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書（別添文書 1）を用いて、両親または法的保護者に十分に説明し、本研究への参加について自由意志による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。同意文書には、説明を行った研究責任医師または研究分担医師、患者の代諾者が記名、捺印または署名し、各自日付を記入する。

5.3 小児患者への説明と同意

研究責任医師または研究分担医師は、概ね 7 歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。本研究への参加を理解できる知的レベルにある患者では、両親や法的保護者とは別にアセント文書（別添文書 2,3）への記名捺印または署名と日付の記入を得るものとする。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取れた場合は、代諾者が署名した同意文書に、本人からアセントが取れたことを記載するべきである。研究責任医師または研究分担医師は、患者が本研究に参加する前に、記名捺印または署名と日付が記入された同意文書、アセント文書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡すものとする。

6 研究計画

6.1 症例登録、割付方法

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、説明同意文書（別添資料 1）による対象患者からの同意の取得後、患者選択基準の選択基準（4.1）をすべて満たし、除外基準（4.2）のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票（別添資料 4）に必要事項を全て記入の上、症例登録センターの連絡先（付表 6）に FAX 送信する。研究治療開始後の登録は許容されない。
- 2) 研究責任医師または研究分担医師は、腎生検組織学的診断の確認のため、研究事務局の連絡先（付表 6）に PAS 染色標本を郵送する。
- 3) 研究事務局は、当該患者の腎生検組織学的診断結果を症例登録センターに FAX により通知する。
- 4) 症例登録センターは、症例登録票と研究事務局からの腎生検組織学的診断結果により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。
- 5) 症例登録センターは、登録にあたってリシノプリル群または 2 剤療法群にランダムに割り付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別及び施設を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 6) 登録されると、登録番号及び治療群の割付結果が症例登録センターから研究責任医師または研究分担医師に FAX 送信されるので、研究責任医師または研究分担医師はこれを保管する。
- 7) 研究責任医師または研究分担医師は症例登録センターからの割付結果を確認した後、割付日から 4 週間以内に研究治療を開始する。

6.2 研究計画

症例登録センターからの割付結果に従い、リシノプリル単独療法（リシノプリル群）またはリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法（2 剤療法群）を 2 年間行う。

6.3 研究薬の用法・用量、投与期間

薬投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

1) リシノプリル(リシノプリル群及び2剤療法群)

投与量①から開始し、有害事象がなければ投与量②に増量する。

①0.5mg/kg/日 1日1回 1週間

②0.4mg/kg/日 1日1回 23ヶ月3週間 (体重50kg以上では20mg/日を超えない)

2) ロサルタンカリウム (2剤療法群のみ)

投与量①から開始し、有害事象がなければ投与量②に増量する。

①0.5mg/kg/日 1日1回 1週間

②1.0mg/kg/日 1日1回 23ヶ月3週間 (体重50kg以上では50mg/日を超えない)

6.4 併用禁止薬

2年間の研究治療期間中、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤の併用は行わないものとする。

6.5 追跡期間中の治療

2年間の研究治療終了後の追跡期間中の治療は、研究治療終了後の治療(付表4)を参照の上、研究責任医師または研究分担医師の判断により行う。

7 評価項目

7.1 有効性評価項目

7.1.1 主要評価項目

1) 蛋白尿寛解割合：早朝尿で尿蛋白/クレアチニン比0.2未満¹⁵⁾を示す症例の割合

7.1.2 副次的評価項目

1) 腎生存期間：割付日を起算日とし、透析療法または腎移植の腎機能代替療法を開始した日、もしくはあらゆる原因による死亡を確認した日までの期間。腎生存症例では腎生存が確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前で腎生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

2) クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m²)：推定糸球体ろ過率(付表5)にて算出する。

3) 尿蛋白/クレアチニン比

4) 慢性腎機能障害割合：クレアチンクリアランス 60mL/min/1.73m²未満を示す症例の割合

7.2 安全性評価項目

1) 有害事象発生割合：それぞれの有害事象についての2年間の全研究治療期間中の発生割合

8 観察・検査項目

8.1 登録時観察・検査項目

症例登録時に以下の項目について調査を行う。

- 1) 患者イニシャル、生年月日、性別
- 2) 腎生検日、患者または代諾者の同意取得日
- 3) 発見経緯、家族歴、臨床経過
- 4) 本研究で使用するいずれかの薬による過敏症既往歴の有無、副腎皮質ステロイド薬または免疫抑制剤使用歴の有無、妊娠の希望の有無
- 5) 身長、体重、血圧
- 6) 思春期の評価（研究治療開始時のみ）：思春期前、思春期または思春期後を思春期の段階（付表 3）にて評価。男児では Prader の睾丸測定器（orchidometer）を用いて睾丸容量を測定。女児では Tanner stages（付表 2）を用いて乳房発育を評価。男女とも研究治療開始前 1 年間の身長増加を聴取。
- 7) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、1 日尿蛋白量、尿潜血定性
- 8) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数
- 9) 血液生化学・免疫学的検査：BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、尿酸、GOT、GPT、IgG、IgA、IgM、C3、C4
- 11) 腎生検：蛍光抗体所見（光学顕微鏡所見については PAS 染色標本を事務局に郵送する）

8.2 研究治療期間中の観察・検査項目

研究治療開始後 3、6、9、12、15、18、21、24 ヶ月時（各±2 週間以内）に以下の項目について調査を行う。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 研究治療薬処方量、服薬コンプライアンス評価（処方量の 0%、50%、75%、100%）
- 3) 有害事象：診断名、発現日及び消失日、処置、中等症度、転帰、研究治療薬との因果関係を有害事象の判定基準（付表 1）にて評価。
- 4) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、1 日尿蛋白量、尿潜血定性
（1 日尿蛋白量は研究治療開始時と終了時以外では測定可能な場合でよい）
- 5) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数
- 6) 血液生化学・免疫学的検査：BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、尿酸、IgG、IgA、IgM
- 7) 腎生検（研究治療開始後 24-26 ヶ月時）
- 8) 治療変更：投与量変更薬、変更時期、変更理由、変更前後の投与量 2 年間の研究治療終了後または研究治療中止後 12 ヶ月毎に、10 年間にわたり以下の項目について調査を行う。

8.3 追跡期間中の観察・検査項目

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿中クレアチニン定量、尿潜血定性（測定可能であれば 1 日尿蛋白量を定量する）
- 3) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、血小板数
- 4) 血液生化学・免疫学的検査：BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、尿酸、IgG、IgA、IgM
- 5) 治療の有無：治療薬、治療期間

8.4 研究治療中止症例の観察・検査項目

研究治療が何らかの理由で中止または追跡不能となった場合は、その時期及び理由を調査する。研究責任医師または研究分担医師は、患者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。研究治療が中止となった症例では、研究治療終了後の検査・評価項目（8.3）について中止日から10年間追跡調査を行う。

9 中止基準

以下のいずれかに該当する場合には研究治療を中止する。研究治療の中止日は、研究治療中止と判断した日とする。研究治療中止となった場合は、中止日から10年間の追跡調査を行う。

- 1) 有害事象により研究責任医師が研究治療の継続困難と判断した場合
- 2) 患者が研究治療の中止を申し出た場合
- 3) 研究代表者または各研究実施医療機関の倫理審査委員会から中止の連絡を受けた場合

10 有害事象発生時の取扱

10.1 有害事象

研究治療薬使用と時間的に関連して起こった、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状、または疾病を有害事象と定義する。必ずしも研究治療薬との因果関係があるもののみを指すわけではない。本研究治療薬の添付文書（別添文書 9-10）に記載され、2年間の研究治療期間中に予期される有害事象を以下に記載する。

- 1) めまい、ふらつき、2) 咳嗽、3) 腎機能障害、4) 高カリウム血症、5) 頭痛、6) 嘔吐・嘔気、7) アナフィラキシー様症状、8) 血管浮腫、9) 肝機能障害、10) 不整脈、11) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少

10.2 有害事象発生時の対応

有害事象が出現した場合、研究責任医師及び研究分担医師は速やかに適切な診察と処置を行う。以下の有害事象が出現した場合に推奨される対応について記載する。研究責任医師が有害事象により研究治療の継続困難と判断した場合は研究治療を中止する。

- 1) めまい、ふらつき、頭痛、嘔吐、嘔気
リシノプリルによる可能性がある場合、0.2mg/kg/日に減量する。
ロサルタンカリウムによる可能性がある場合、投与量を0.5mg/kg/日に減量する。
- 2) 腎機能障害
リシノプリル投与量を0.2mg/kg/日に減量する。ロサルタンカリウム投与量を0.5mg/kg/日に減量する。

10.3 重篤な有害事象

2年間の研究治療期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常/出生時欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重大な状態と判断される事象または反応

なお、6)についてはNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC version 2.0, April 30,1999)～日本語訳 JCOG 版・第2版～のGrade 4を参考にする。

10.4 重要な薬物有害反応

2年間の研究治療期間中に観察された有害事象のうち、本研究薬との因果関係が否定できないものを薬物有害反応とし、その程度が中等度で、かつ未知のものを重要な薬物有害反応と定義する。なお、中等度とは、軽微でなく重篤でもないことを示し、NCI-CTC version 2.0～日本語訳 JCOG 版・第2版～における Grade 3 を参考にする。また、未知とは当該有害事象が本研究薬の添付文書に記載されていないことを示す。

10.5 重篤な有害事象と重要な薬物有害反応の報告

1) 重篤な有害事象または重要な薬物有害反応が発生した場合には、研究責任医師は有害事象緊急報告書（別添文書8）に所定事項を記入し、72時間以内に症例登録センターにFAX送付を行う。

2) 続いて、症例登録センターは研究代表者にFAX等で緊急報告する。

3) 研究責任医師は重篤な有害事象または重要な薬物有害反応に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長及び症例登録センターに7日以内に提出する。

4) 続いて、症例登録センターは詳細報告書を緊急報告と同様に、代表研究者ならびに当該医薬品等の製薬会社に提出する。

5) 研究責任医師は研究継続等について当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。

6) 研究責任医師は発現した重篤な有害事象または重要な薬物有害反応について可能な限り追跡調査を行う。

7) 研究代表者は、当該有害事象または薬物有害反応に対する緊急性、重要性及び影響の程度等についての、研究代表者の見解を添えて、有害事象または薬物有害反応が発生してから15日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。

8) 効果安全性評価委員会は、研究代表者からの審査の依頼を受けた場合、研究の中止、研究実施計画書の改訂及び各研究実施機関への連絡の必要性について検討を行い、研究代表者に文書で勧告する。

なお、緊急報告を受けた当該医薬品の製薬会社が当該有害事象または薬物有害反応について別途調査を行った場合には、その調査内容を症例登録センターに報告するものとする。

11 研究実施計画書からの逸脱

研究実施計画書からの逸脱は、研究代表者及びプロトコル委員会による検討を経て以下のいずれかに分類される。研究責任医師または研究実施医療機関が研究実施計画書を遵守していない場合には、研究代表者は遵守を確保するべく迅速な措置を講じる。研究責任医師または研究実施医療機関による重大または継続した研究実施計画書の不遵守が発見された場合には、研究代表者は当該研究責任医師または研究実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

1) 違反

以下の複数項目に該当する研究治療計画書からの逸脱を違反とする。

①研究の評価項目の評価に影響を及ぼす

②研究責任医師、研究分担医師または研究実施医療機関に原因がある

③故意または系統的

④危険または逸脱の程度が著しい

⑤臨床的に不適切である

2) 逸脱

1) の違反にも3) の許容範囲にも該当しない逸脱

3) 許容範囲

12 研究実施期間

12.1 症例登録期間

平成 年 月 日から平成 年 月 日

12.2 研究実施期間

平成 年 月 日から平成 年 月 日

13 データの収集

13.1 データの収集

研究責任医師または研究分担医師は、症例報告書を作成し記名捺印または署名の上、以下の提出期限までに提出する。研究治療中止と判断された症例も含め、登録され全ての症例について症例報告書を作成する。

- | | |
|-----------------------|---|
| 1) 症例登録票 (別添資料 4) | 研究治療開始前に症例登録センターに FAX 送信 |
| 2) 治療経過調査書 (別添資料 5) | 研究治療中止または研究治療終了後 2 週間以内に症例登録センターに郵送 |
| 3) 有害事象調査書 (別添資料 6) | 治療中止または治療終了後 2 週間以内に症例登録センターに郵送 |
| 4) 追跡調査書 (別添資料 7) | 追跡調査依頼書に記載された期限内に症例登録センターに郵送 |
| 5) 有害事象緊急報告書 (別添資料 8) | 重篤な有害事象または重要な薬物有害反応発現後 72 時間以内に症例登録センターに FAX 送信 |

14 統計解析

14.1 解析対象集団

中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。症例の取り扱いの詳細は、第 1 回中間解析までに統計解析担当者により統計解析計画書にて規定されるものとする。

- 1) 最大の解析対象集団 Full analysis set (FAS)
登録の手順 (4.1) に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団
 - 2) 安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAS)
FAS のうち、研究治療が開始された集団
 - 3) 研究実施計画書に適合した対象集団 Per Protocol Set (PPS)
FAS のうち、中間解析やモニタリングで決定された研究実施計画書からの逸脱・違反例を除く集団
- 最終解析における有効性の評価項目の解析対象集団は FAS とし、PPS を対象とした解析結果も参考として行う。中間解析及び最終解析における安全性の評価項目の解析対象集団は SAS とする。

14.2 有効性の主要評価項目の解析と必要症例数設計

統計解析の詳細については、第1回中間解析までに統計解析担当者により統計解析計画書に記すものとする。修正ランダム化II相試験として必要症例数設計と治療法選択の意思決定を行う。

1) 意思決定規則

リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法とリシノプリル単独療法との間に安全性の大きな違いが無く、前者の蛋白尿寛解割合 (p_1) が後者の蛋白尿寛解割合 (p_0) を δ 以上上回っていれば前者を選択し、そうでなければ後者を選択する。 δ としては、想定される蛋白尿寛解割合 (72%)、蛋白尿寛解割合推定誤差及び判りやすさから 0 (0%) を選択し、必要症例数の計算を行う。毒性発現程度の差から、臨床家間の協議によりこれを大きく設定しなおすこともありうる。この場合の再設定は有効性データ盲検下で行い、これに応じて、設定された必要症例数のもとでの研究デザインの再評価を行うものとする。

2) 症例数決定の原理

ランダム化II相試験の考え方に基づき

1. 仮説 H_1 : 「 p_1 (p_1 の母数) = a_1 p_0 (p_0 の母数) = a_0 ($a_1 > a_0$)」 のとき正しくリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法を選択する確率を $1 - \beta$

とするとともに、加えて

2. 仮説 H_0 : 「 p_1 (p_1 の母数) = a_0 p_0 (p_0 の母数) = a_0 」 のときリシノプリル単独療法を選択する確率を $1 - \beta_0$

を満たすように設定を行う。

3) 必要症例数決定のためのパラメータと計算結果

a_0 として 0.7-0.75 を設定し、臨床的に意味のある (併用療法にする意義がある) a_1 として、これに 0.15-0.20 上乗せした数値を採用する。 β としては通常の設定値である 0.10 を選択し、 β_0 としては 0.2 から 0.3 以下を目標とする。2項分布の正規近似から、 $a_0=0.7$ 、 $a_1=0.85$ での必要症例数は各群 56、 $a_0=0.7$ 、 $a_1=0.90$ では各群 47、 $a_0=0.75$ 、 $a_1=0.90$ では各群 46、 $a_0=0.75$ 、 $a_1=0.95$ では各群 42 と算出される。この計算結果と 4 年間での登録可能症例数から各群 50 例を目標症例数と設定する。

4) 解析の追加

蛋白尿寛解割合のベイズ流事後分布を各群で計算し、 p_1 が p_0 を上回る事後確率、 δ だけ上回る確率等を計算する。事前分布としては Jeffreys の無情報分布を用いる。

14.2 有効性の副次的評価項目の解析

累積腎生存曲線の描出、年次腎生存割合等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較にはログランク検定を用いる。1日尿蛋白量、クレアチニンクリアランスについては、経時データの分散分析を用い、登録時の数値、治療群、調査時期、治療群と調査時期の交互効果を固定効果とする。慢性腎機能障害については、累積発生割合をコックス回帰で、治療群、登録時のクレアチニンクリアランスの群間比較を行う。

14.3 安全性評価項目の解析

有害事象発生割合については中間解析及び最終解析において解析する。群間比較には Fisher の直接確率検定を用いる。

15 患者の人権及び安全性・不利益に対する配慮

15.1 プライバシーの保護

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名は研究実施医療機関から症例登録センターへ知らされることはない。

15.2 研究実施計画書の遵守

本研究に参加する研究責任医師及び研究分担医師は、患者の人権と安全を損なわない限り、本研究実施計画書を遵守する。

16 患者の費用負担

本研究の検査費、薬費は日常診療の範囲内であることから、保険診療の自己負担分は患者負担とする。本研究で使用する薬は市販されており、また合併症などの治療に供される併用薬も市販された薬を選択するものとする。

17 健康被害の補償及び保険への加入

17.1 健康被害の補償

本研究の対象となった患者に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すみやかに適切な診断、治療を行う。本研究に用いられた薬により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、免疫抑制剤などの薬は適応内、適応外に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究にこれらの薬による健康被害に対する補償金は支払われない。本研究の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。

17.2 賠償保険への加入

本研究の実施に伴い、各研究実施医療機関における研究責任医師及び研究分担医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。本研究に用いる全ての研究治療薬等の安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて各研究実施医療機関の研究責任医師に文書にて報告する。

18 倫理

本研究は、ヘルシンキ宣言（2002年改訂）に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP（2003年改正）及び臨床研究に関する倫理指針（2003年厚生労働省告示第255号）を準用して実施する。

19 記録の保存

収集したデータについては、研究代表者が本研究終了、もしくは中止後最低5年が経過した日まで保管するものとする。原資料（診療記録、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、処方・点滴・輸血内容及びバイタルサインデータ）ならびに各研究実施医療機関で保管される書類（研究実施計画書、研究実施計画書の変更通知、説明同意文書、アセント文書、効果安全性評価委員会からの通知文書、研究代表者からの重篤な有害事象及び重要な薬物有害反応報告書）については、各研究実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

20 研究実施計画書の変更

20.1 中間解析

研究開始後 2 年の時点で安全性の評価項目に対する中間解析を行う。症例登録センターは中間解析報告書を効果安全性評価委員会に提出し、研究継続の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は審査結果に基づいて研究継続の可否を勧告する。効果安全性評価委員会の中間解析報告書審査により研究計画の変更または中止の勧告がなされた場合、研究代表者はプロトコル委員会と勧告内容を検討し、研究計画の変更または中止を行うか否か決定する。本研究の中間解析では有効性の評価項目に対する検討は行わない。

20.2 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書を改訂する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。改訂部分は研究代表者がすみやかに各研究実施医療機関の研究責任医師に文書で通知する。この場合、各研究実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。研究責任医師または研究分担医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

21 研究の中止

研究計画を中止する場合は、研究代表者がプロトコル委員会との協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究代表者はすみやかに各研究実施医療機関の研究責任医師にその旨を文書で通知する。研究責任医師は各研究実施医療機関の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

22 研究結果の公表

本研究で得られた情報は、研究代表者、効果安全性評価委員会及びプロトコル委員会に事前に協議することなくその一部または全部を公表することはできない。公表の方法については、研究代表者、効果安全性評価委員会及び臨床研究審査委員会の審査及び承認を得る。

23 研究組織

23.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children : 日本小児腎臓病研究グループ)

本研究は、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(H15-小児-002)「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備研究」(吉川徳茂班長)を中心とする多施設共同臨床研究グループであり、本研究は JSKDC 研究組織を用いて計画、実施される。各連絡先(付表 8)を参照する。

23.2 JSKDC 代表者

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科

23.3 JSKDC01 研究代表者

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科

23.4 JSKDC 研究実施医療機関及び研究責任医師 (付表 8)

23.5 JSKDC 効果安全性評価委員会 (JSKDC 臨床研究審査委員会)

五十嵐 隆 東京大学大学院医学系研究科小児科学
伊藤 拓 日本児童家庭文化協会
大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学
ただし、効果安全性評価委員会の構成員は患者の診療に直接関与しないこととする。

23.6 JSKDC プロトコル委員会

飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科
池田 昌弘 東京都立清瀬小児病院腎内科
川村 孝 京都大学保健管理センター
中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室
本田 雅敬 東京都立八王子小児病院
矢田 菜穂子 和歌山県立医科大学小児科

23.7 JSKDC01 症例登録センター

安藤 昌彦 京都大学保健管理センター

23.8 JSKDC 研究事務局

中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

24 文献

- 1) D'Amico G, Imbasciati E, Barbiano Di Belgioioso G, Bertoli S, Fogazzi G, Ferrario F, et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 1985; 64: 49-60.
- 2) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 716-21.
- 3) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
- 4) The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologic In Nephrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- 5) Ruggerenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-63.
- 6) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131-40.
- 7) Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Rugiu C, Sanna G, et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
- 8) Bannister KM, Weaver A, Clarkson AR, Woodroffe AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme and calcium channel inhibition on progression of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995; 111: 184-92.
- 9) Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795-800.

- 10) 吉川徳茂. IgA 腎症治療研究 これまでの研究の経緯と背景. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」第 1 回班会議; 2003 年 11 月 8 日, 和歌山.
- 11) Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:18-25.
- 12) Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.
- 13) Simon R, Wittes RE, Elleberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-81.
- 14) Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases, second edition. New York, 東京: 医学書院; 1995.
- 15) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the national kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE) . *Pediatrics* 2000; 105: 1242-49.
- 16) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- 17) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
- 18) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
- 19) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.

付表 1 有害事象の判定基準

1) 中等症度の判定区分

軽 度：日常活動に支障なし

中等度：日常活動に支障あり

高 度：日常活動が不能

2) 有害事象の転帰の判定区分

消 失：有害事象が消失（有害事象発現前の状態に復した場合）

軽 快：有害事象がほぼ消失（有害事象発現前に近い状態に復した場合）

不 変：有害事象消失せず（有害事象発現時と同様な状態にある場合）

悪 化：有害事象が悪化（有害事象発現時よりも患者の状態が悪化）

その他：上記分類に該当しない場合（不明など）

3) 有害事象と研究治療薬の因果関係の判定区分

関係あり：研究治療薬投与と時間的に明らかな相関関係がある反応、研究治療薬に既知の反応、有害事象または研究治療薬の薬理作用から予想される反応であり、かつ患者の既往、合併症、併用薬、併用療法、環境因子等の要因が否定される場合

関係が否定できない：研究治療薬投与と時間的に明らかな相関関係がある反応、研究治療薬に既知の反応、有害事象または研究治療薬の薬理作用から予想される反応であり、かつ患者の既往、合併症、併用薬、併用療法、環境因子等の要因が否定されない場合

関係なし：研究治療薬投与と時間的に相関関係がない反応、かつ患者の既往、合併症、併用薬、併用療法、環境因子等の要因により研究治療薬に関連性がないとする十分な情報がある場合

付表 2 Tanner stages 16,17)

1) 恥毛

- 1度 恥毛なし
- 2度 陰茎基部ないし陰唇周囲に長いやや着色した軟らかい毛をまばらに認める
- 3度 毛はかなり濃く密となり、ちぢれの度を増し、恥骨結合までまばらに広がる
- 4度 成人型に近いが大腿内側に広がることはない
- 5度 成人型

2) 男子外陰部

- 1度 思春期前
- 2度 睾丸と陰囊は大きさを増し、陰囊に色素沈着を認めるようになる
- 3度 睾丸と陰囊はさらに大きくなり、陰茎もその大きさを増す
- 4度 陰茎は太く大きくなり、陰囊、睾丸もさらに大となり、陰囊は色素を増し、濃くなる
- 5度 成人型

3) 乳房

- 1度 思春期前
- 2度 乳房と乳頭が小さな隆起をつくり、乳頭輪も大きさを増す
- 3度 乳房と乳頭輪はさらに大きくなるが、両者の同一平面上にある
- 4度 乳房の上に乳頭と乳頭輪がさらに高まって第2の隆起をつくる
- 5度 乳頭だけが隆起して、乳頭輪と乳房は同一平面上にある (成人型)

付表 3 思春期の段階

1) 男児

思春期前：Prader の睾丸測定器 (orchidometer) で睾丸両側 3ml 未満

思春期： Prader の睾丸測定器 (orchidometer) で睾丸片側 3ml 以上、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

2) 女児

思春期前：Tanner stages 1 度の乳房発育

思春期： Tanner stages 2 度以上の乳房発育で、かつ直前 1 年間の身長増加が 1cm/年上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1cm/年未満

付表 4 研究治療終了後の治療

2 年間の研究治療終了後、早朝尿蛋白が 100 mg/dL 以下の場合はアンジオテンシン変換酵素阻害薬等の投与を行う。早朝尿蛋白が 100 mg/dL 以上持続する場合は、腎生検を施行し、巣状メサンギウム増殖またはびまん性メサンギウム増殖により以下の治療方法を選択する。

1.びまん性メサンギウム増殖例：カクテル療法

以下の 4 剤を併用する。

1) プレドニゾン

以下の投与量①から開始し、投与量⑤まで順次投与量を漸減する。

①2mg/kg/日 分 3 連日経口投与 1 ヶ月間

(体重 40kg 以上の場合 1 日投与量 80mg を超えない)

②2mg/kg/日 1 日 1 回隔日経口投与 1 ヶ月間

(体重 40kg 以上の場合 1 日投与量 80mg を超えない)

③1.5mg/kg/日 1 日 1 回隔日経口投与 1 ヶ月間

④1mg/kg/日 1 日 1 回隔日経口投与 2 ヶ月間

2) アザチオプリンまたはミゾリビン

以下のうちいずれかを開始する。

①アザチオプリン 2mg/kg/日 1 日 1 回 連日経口投与 24 ヶ月間

②ミゾリビン 4mg/kg/日 分 2 連日経口投与 24 ヶ月間 (標準体重 35kg 以上の場合 1 日投与量 150mg を超えない)

3) ジピリダモール

以下の投与量①から開始し、2 週目に有害事象がなければ投与量②に増量する。

①3mg/kg/日 分 3 連日経口投与 1 週間

②6~7mg/kg/日 分 3 連日経口投与 2 週目以後 24 ヶ月間 (標準体重 40kg 以上の場合 1 日投与量 300mg を超えない)

4) ワルファリンカリウム

開始時体重により以下の投与量①または②から開始し、トロンボテストが 30-50%になるようにワルファリンカリウムの投与量を調整する。

①体重 30kg 未満の場合：1mg/日から開始 1 日 1 回 連日経口投与 24 ヶ月間

②体重 30kg 以上の場合：2mg/日から開始 1 日 1 回 連日経口投与 24 ヶ月間

2.巣状メサンギウム増殖例：柴苓湯 または リシノプリル

以下のうちいずれかを開始する。

1) 柴苓湯

開始時体重により以下の投与量を開始する。

①体重 40kg 以上の場合：3 包 分 3 連日経口投与 24 ヶ月間

②体重 20-40kg 未満の場合：2 包 分 2 連日経口投与 24 ヶ月間

③体重 20kg 未満の場合：2 包 分 2 連日経口投与 24 ヶ月間

2) リシノプリル

①0.4 mg/kg/日 1 日 1 回 24 ヶ月間 連日経口投与 (標準体重 50kg 以上の場合 1 日投与量 20mg を超えない)

付表 5 推定糸球体ろ過率（推定 GFR）^{18,19)}

身長、血清クレアチニン値から以下の計算式により GFR を推定する。

$$\text{推定 GFR} = k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$$

ただし、上記計算式における血清クレアチニン値は Jaffe 法を用いる。

$$\text{血清クレアチニン値 (Jaffe 法)} = \text{血清クレアチニン値 (EIA 法)} + 0.2$$

また、k 値は年齢により以下の値を用いる。

年齢	k 値
2～12 歳	0.45
13～21 歳女性	0.55
13～21 歳男性	0.70

付表 6 連絡先

1) JSKDC01 研究代表者

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
TEL : 073-441-0632 FAX : 073-444-9055 E-mail : nori@wakayama-med.ac.jp

2) JSKDC 効果安全性評価委員会

五十嵐 隆 東京大学医学系研究科小児科学 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5800-8821 FAX : 03-3800-8822 E-mail: iga7400@mxq.mesh.né.jp

伊藤 拓 日本児童家庭文化協会 〒151-0061 東京都渋谷区初台 1-32-25

TEL : 03-5365-1422 FAX : 03-5365-1435 E-mail : ito-z8@nifty.com

大橋 靖雄 東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5841-3518 FAX : 03-3814-2779 E-mail : ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

3) JSKDC01 症例登録センター

安藤 昌彦 京都大学保健管理センター 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

TEL : 075-753-2411 FAX : 075-753-2424 E-mail : mando@kuhp.kyoto-u.ac.jp

4) JSKDC 研究事務局

中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0633 FAX : 073-444-9055 E-mail : knakanis@wakayama-med.ac.jp

5) JSKDC 研究実施予定医療機関及び研究責任医師

研究実施医療機関の名称及び所在地	研究責任医師の氏名及び役職名
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2	中島 滋郎 講師
大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840	里村 憲一 科長
鹿児島市立病院小児科 〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17	郭 義胤 医長
近畿大学小児科 〒589-8511 大阪府狭山市大野東 377-2	竹村 司 教授
熊本大学医学部小児科 〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1	仲里 仁史 助手
熊本中央病院小児科 〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1	古瀬 昭夫 部長
慶應義塾大学小児科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	栗津 緑 講師
神戸大学大学院医学系研究科小児科学 〒657-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1	野津 寛大 助手
国立成育医療センター腎臓科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	飯島 一誠 医長
国立療養所千葉東病院小児科 〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673	倉山 英昭 医長
埼玉県立小児医療センター腎臓科 〒339-0077 埼玉県岩槻市馬込 2100	大友 義之 科長
静岡県立こども病院腎臓内科 〒420-0953 静岡県静岡市漆山 860	和田 尚弘 医長
駿河台日本大学病院小児科 〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13	高橋 昌里 科長
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科 〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1	服部 元史 助教授
東京大学大学院医学系研究科小児科学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	五十嵐 隆 教授
東京都立清瀬小児病院腎内科 〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1	池田 昌弘 医長
東京都立八王子小児病院小児内科 〒193-0931 東京都八王子市台町 4-33-13	本田 雅敬 副院長
徳島大学医学部小児科 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15	香美 祥二 講師
新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学 〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757	内山 聖 教授
姫路赤十字病院小児科 〒670-8540 兵庫県姫路市下手野 1 丁目 12-1	浜平 陽史 医員
兵庫医科大学小児科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	谷澤 隆邦 教授
兵庫県立こども病院腎臓内科 〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台 1-1-1	田中亮二郎 医長
福岡市立こども病院感染症センター第3内科 〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1	波多江 健 部長
北海道大学大学院医学系研究科小児科学 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目	佐々木 聡 助手
和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1	中西 浩一 助手

