

## 0.5 治療計画

登録された患者は、リシノプリル群又はリシノプリル+ロサルタン群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

### 0.5.1 リシノプリル群治療計画：リシノプリル単独療法

リシノプリルを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量 2) まで漸増する。

- 1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)
  - 2) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)
- 試験治療開始 2 年後投与終了。

### 0.5.2 リシノプリル+ロサルタン群治療計画：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

リシノプリル及びロサルタンカリウムを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量 3) まで 1 剤ずつ順次漸増する。

- 1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)
  - 2) ロサルタンカリウム 0.7 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 70 kg 以上の場合 50 mg/日)
  - 3) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)  
ロサルタンカリウム 1.0 mg/kg/日 1 日 1 回(体重 100 kg 以上の場合 100 mg/日)
- 試験治療開始 2 年後投与終了。

## 0.6 エンドポイント

### 1) 有効性評価項目

主要評価項目：蛋白尿消失率

副次的評価項目：腎生存期間、クレアチニンクリアランス、早朝尿蛋白/クレアチニン比、慢性腎不全発生までの期間、腎生検所見

### 2) 安全性の評価項目：有害事象発生割合

## 0.7 目標症例数

110 例(各群：55 例)

## 0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2005 年 1 月～2006 年 12 月 2 年間

試験実施予定期間：2005 年 1 月～2010 年 12 月 6 年間

## 1 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されている。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<sup>1)</sup>、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。一方、巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症では、発症後10年目までに腎不全に進行する症例は1%にすぎないが、発症後10年目に血尿、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<sup>2)</sup>。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腎症では持続する蛋白尿に対し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が確立されている<sup>3-5)</sup>。これはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の蛋白尿減少効果は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<sup>6)</sup>。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阻害薬の蛋白尿減少に対する有効性は証明されているが<sup>7,8)</sup>、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の腎機能保持に対する有効性の証明には至っておらず、さらに長期の検討を必要としている。小児IgA腎症患者に対するリシノプリルの検証データは存在しないものの、リシノプリルは小児高血圧患者に対する有効性と安全性が証明されている<sup>9)</sup>。これにより、わが国では巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症の実地医療としてリシノプリルが広く用いられており、治療開始後2年時の蛋白尿消失率は72%(50例中36例)という成績が報告されている<sup>10)</sup>。

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腎症を対象としたランダム化比較試験により、エナラプリルとロサルタンカリウム併用療法が、各単独療法に比較して蛋白尿減少に対する有効性が証明された<sup>11)</sup>。IgA腎症を含む小児慢性糸球体腎炎を対象とした観察研究では、ロサルタンカリウムの蛋白尿減少に対する有効性と安全性が報告されている<sup>12)</sup>。

本試験では優越性試験を実施するとすれば、通常の閾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、本来の目的がむしろ有効性、安全性、医療経済効果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無理がある。本試験では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う。2-3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をすることを基本として、従来のランダム化第Ⅱ相試験<sup>13)</sup>を修正した方法を採用する。

以上より、本試験では、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試験と臨床試験体制整備として、巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症を対象に、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比較試験を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

## 2 目的

巣状メサンギウム増殖を示すIgA腎症を有する小児患者を対象に、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比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

### 3 薬剤情報

本試験薬の薬剤情報の主なものを以下に記載する。薬剤情報の詳細は添付文書(別添文書)を参照する。また、添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)にて確認できる。

#### 3.1 リシノプリル

商品名：ロンゲス錠 5・10・20mg(製造販売：塩野義製薬株式会社)  
ゼストリル錠 5・10・20(製造販売：アストラゼネカ株式会社)  
剤形：錠剤 用量：5mg、10mg、20mg

##### 特徴・作用機序

アンジオテンシン変換酵素を阻害してアンジオテンシンⅡの生成を抑制。

##### 主な薬物動態

主に尿中排泄。

##### 主な薬物有害反応

めまい、ふらつき、血圧低下、咳、発疹

##### 重篤な薬物有害反応

血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、肺炎、Stevens-Johnson 症候群、  
中毒性表皮壊死症、天疱瘡様症状、溶血性贫血

##### 禁忌

血管浮腫の既往歴のある患者

##### 主な相互作用

併用注意：カリウム保持性利尿薬

#### 3.2 ロサルタンカリウム

商品名：ニューロタン錠 25・50mg(製造販売：萬有製薬株式会社)  
剤形：錠剤 用量：25mg、50mg

##### 特徴・作用機序

アンジオテンシンⅡ受容体に拮抗してアンジオテンシンⅡの生理作用を阻害。

##### 主な薬物動態

主に糞中排泄。一部尿中排泄。

##### 主な薬物有害反応

めまい、低血圧、頭痛、嘔吐、ほてり、GOT 上昇、GPT 上昇、CPK 上昇、LDH 上昇

##### 重篤な薬物有害反応

アナフィラキシー様症状、血管浮腫、急性肝炎、腎不全、失神・意識喪失、横紋筋融  
解症、高カリウム血症、不整脈、肺炎、汎血球減少

##### 禁忌

重篤な肝障害のある患者

##### 主な相互作用

併用注意：カリウム保持性利尿薬

## 4 患者選択基準

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

### 4.1 適格基準

- 1) 登録前4ヵ月以内の腎生検により組織学的にIgA腎症\*と確定診断された患者
- 2) 登録前4ヵ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖\*\*とJSKDC事務局で確認された患者\*\*\*
- 3) 登録時早朝尿蛋白/クレアチニン比0.2以上を示す患者
- 4) 発症又は発見年齢が2歳以上15歳以下、登録時18歳以下の患者
- 5) 説明同意文書による同意が両親又は法的保護者から得られた患者

\*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。

\*\*巣状メサンギウム増殖の定義はWHO診断基準<sup>1)</sup>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(10個以上)のうち80%未満を満たすものとする。

\*\*\*登録前にPAS染色標本をJSKDC事務局(和歌山県立医科大学小児科)に郵送し巣状メサンギウム増殖を確認する。

### 4.2 除外基準

- 1) 全身性エリテマトーデス、血管性紫斑病等の全身性疾患を伴う患者
- 2) リシノプリル、ロサルタンカリウムの成分に対し過敏症既往歴のある患者
- 3) 慢性腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)
- 4) 重篤な肝機能障害(GOT又はGPTが測定施設基準値上限の2.5倍以上)を有する患者
- 5) 本試験開始以前に、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又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の治療歴のある患者
- 6) ジピリダモール、柴令湯を使用中の患者
- 7) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 8) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不適当と判断した患者

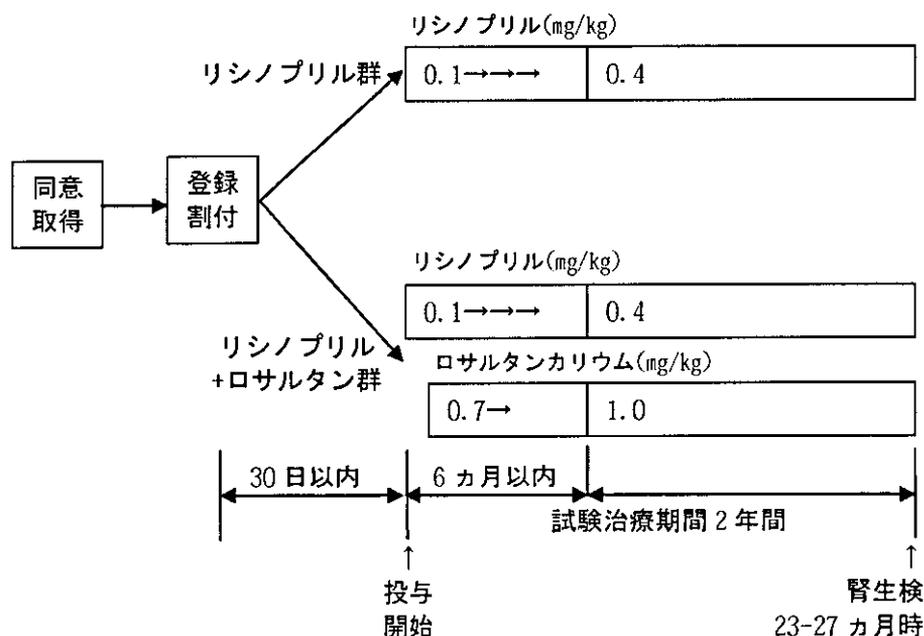
## 5 登録・割付

- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書(別添資料)による対象患者からの同意の取得後、患者選択基準の適格基準(4.1)を全て満たし、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)に必要な事項を全て記入の上、NPO法人日本臨床研究支援ユニットデータセンターにFAX送信する。試験治療開始後の登録は許容されない。
- 2) データセンターは、症例登録票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。登録にあたって、リシノプリル群又はリシノプリル+ロサルタン群にランダムに割付ける。ランダム割付に際しては年齢、性別及び実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 3) 登録されると、登録番号及び治療群の割付結果がデータセンターから研究責任医師又は分担医師にFAX送信されるので、研究責任医師又は分担医師はこれを保管する。
- 4) 研究責任医師又は分担医師はデータセンターからの割付結果を確認し、登録後30日以内に試験薬投与を開始する。

## 6 治療計画

### 6.1 試験治療

データセンターからの割付結果に従い、リシノプリル群又はリシノプリル+ロサルタン群の試験治療を2年間行う。2年間の試験治療終了後2年間の追跡を行う。



#### 6.1.1 リシノプリル群治療計画：リシノプリル単独療法

リシノプリルを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後6ヵ月以内に投与量 2) まで漸増する。

1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1日1回(体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)

2) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1日1回(体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)

試験治療開始2年後投与終了。

#### 6.1.2 リシノプリル+ロサルタン群治療計画：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

リシノプリルを投与量 1) から開始し、有害事象の発現がなければロサルタンカリウムを投与量 2) で併用し、試験治療開始後6ヵ月以内に投与量 3) まで1剤ずつ順次増量する。

1) リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1日1回(体重 50 kg 以上の場合 5 mg/日)

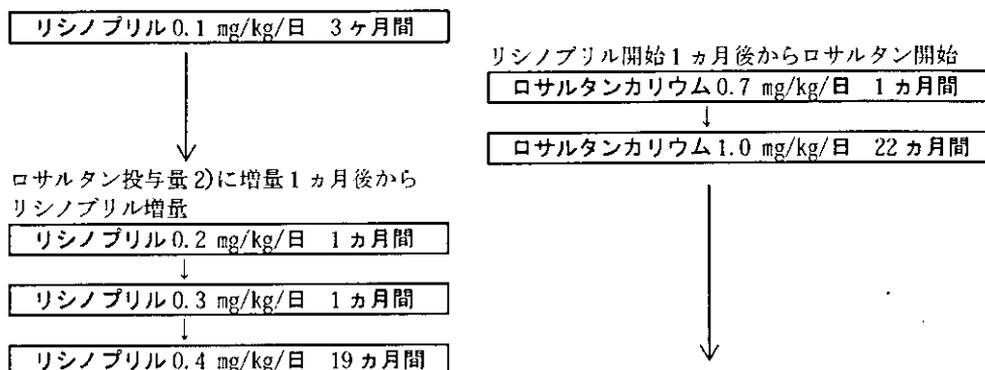
2) ロサルタンカリウム 0.7 mg/kg/日 1日1回(体重 70 kg 以上の場合 50 mg/日)

3) リシノプリル 0.4 mg/kg/日 1日1回(体重 50 kg 以上の場合 20 mg/日)

ロサルタンカリウム 1.0 mg/kg/日 1日1回(体重 100 kg 以上の場合 100 mg/日)

試験治療開始2年後投与終了。

(リシノプリル+ロサルタン群投与量増量例)



(薬剤用量設定根拠)

アメリカのリシノプリル添付文書(Prinivil)によると、6歳以上の小児高血圧症では開始用量は 0.07 mg/kg 1日1回(5 mg/日まで)、錠剤又は懸濁液による投与が推奨されている。0.61 mg/kg を超える又は 40mg を超える用量は小児では検討されていない。日本のリシノプリル添付文書によると、成人高血圧症では通常 10-20 mg を 1日1回と記載されている。

アメリカのロサルタンカリウム添付文書(Cozaar)によると、6歳以上の小児高血圧症では開始用量は 0.7mg/kg 1日1回(50mg/日まで)、錠剤又は懸濁液による投与が推奨されている。1.4 mg/kg/日を超える又は 100mg/日を超える用量は小児では検討されていない。日本のロサルタンカリウム添付文書によると、成人高血圧症では 25-50mg を通常 1日1回と記載されている。

## 6.2 併用禁止薬

- 1)副腎皮質ステロイド薬
- 2)免疫抑制薬
- 3)リシノプリル、ロサルタンカリウム以外のアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬
- 4)ジピリダモール
- 5)塩酸ジラゼブ
- 6)柴苓湯

## 6.3 治療変更基準

以下のいずれかの有害事象が認められる場合、投与量を前段階の投与量に減量又は休薬する。有害事象が消失した場合、投与量減量又は休薬後 3ヵ月以内に投与量増量又は投与再開とする。有害事象が消失しない場合、投与量増量又は投与再開後再度出現する場合は試験治療の中止(6.4)に従い、試験治療を中止する。

- 1)ふらつき
- 2)めまい
- 3)脱水
- 4)日常生活に支障のある咳
- 5)クレアチンクリアランス 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満
- 6)GOT 又は GPT が測定施設基準値上限の 5 倍以上

#### 6.4 試験治療の中止

以下のいずれかに該当する場合には試験治療を中止する。試験治療の中止日は、試験治療中止を判断した日とする。6)7)に該当する場合を除いて、試験治療中止となった場合は中止日から 2 年間の追跡調査を行う。試験治療中止後、研究責任医師及び分担医師は適切な治療を行う。

- 1) 試験治療中に早朝尿蛋白/クレアチニン比 1.0 以上が 6 ヶ月間持続した場合
- 2) 試験治療中にネフローゼ状態を示した場合  
ネフローゼ状態とは、血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を示すものとする。
- 3) 試験治療中にクレアチンクリアランス 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満が 2 ヶ月以上持続した場合
- 4) 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合
- 5) 有害事象により研究責任医師又は分担医師が試験治療の継続困難と判断した場合
- 6) 研究代表者又は各実施医療機関の倫理審査委員会から試験中止の連絡を受けた場合
- 7) 追跡不能

#### 6.5 試験治療終了後の治療

2 年間の試験治療終了後試験薬の投与を中止し、少なくとも 3 ヶ月間無治療とする。試験薬投与中止後、蛋白尿持続症例又は再発症例では試験治療終了後の治療(付録 1)を推奨する。

### 7 観察・検査項目

#### 7.1 観察・検査項目

| 治療開始後(月)         | 登録時 |   | 試験治療期間<br>(2年間) |   |    |    |    |    |     |    | 追跡期間<br>(2年間) |  |
|------------------|-----|---|-----------------|---|----|----|----|----|-----|----|---------------|--|
|                  | 0   | 3 | 6               | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24  | 36 | 48            |  |
| 身長、体重、血圧         | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 思春期の評価           | ○   |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| 薬剤処方量            |     | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |               |  |
| 服薬コンプライアンス       |     | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |               |  |
| 有害事象の評価          |     | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 尿検査              |     |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| 早朝尿蛋白定量          | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 早朝尿 Cr 定量        | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 尿潜血定性            | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 血液検査             |     |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| 血算               | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   |    |               |  |
| TP, Alb, BUN, Cr | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| Na, K, GOT, GPT  | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| IgA              | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| C3, C4, CH50     | ○   |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| 抗核抗体             | ○   |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| 抗 DNA 抗体         | ○   |   |                 |   |    |    |    |    |     |    |               |  |
| クレアチンクリアランス      | ○   | ○ | ○               | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○  | ○             |  |
| 腎生検              | ○*  |   |                 |   |    |    |    |    | ○** |    |               |  |

\*登録前 4 ヶ月以内に実施

\*\*登録後 23-27 ヶ月時に実施

## 7.2 登録時観察・検査項目

登録時に登録前1ヵ月以内の以下の項目について調査を行う。

- 1) 患者イニシャル又は各医療機関での患者識別番号、性別、生年月日
- 2) 既往歴、腎疾患の家族歴、合併症、発見経緯
- 3) 同意取得日
- 4) 思春期の評価：思春期前、思春期又は思春期後を思春期の段階(付録2)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<sup>14,15)</sup>(付録3)を用いて乳房発育を評価。  
男女とも試験治療開始前1年間の身長増加を聴取。
- 5) 身長、体重、血圧
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、早朝尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性
- 7) 血液生化学・免疫学的検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、GOT、GPT、血清IgA、C3、C4、CH50、抗核抗体、抗DNA抗体
- 8) クレアチニンクリアランス
- 9) 腎生検：実施日、所見（登録前4ヵ月以内に実施）

## 7.3 試験治療期間中の観察・検査項目

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

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 試験薬投与量、増量又は減量時期
- 3) 服薬コンプライアンス評価(投与量の0%、50%、75%、100%)
- 4) 併用治療
- 5) 有害事象：診断名、発現日及び消失日、重症度(8.2、8.3)、転帰、試験薬との因果関係(8.4)を評価。
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、早朝尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性
- 7) 血液生化学・免疫学的検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、GOT、GPT、血清IgA
- 8) クレアチニンクリアランス
- 9) 腎生検：実施日、所見（登録後23-27ヵ月時に実施）

## 7.4 追跡期間中の観察・検査項目

2年間の試験治療開始後36ヵ月、48ヵ月時(各±2ヵ月以内)に以下の項目について調査を行う。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 尿検査：早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、早朝尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性
- 3) 血液生化学検査：総蛋白、血清アルブミン、BUN、血清クレアチニン、血清IgA
- 4) クレアチニンクリアランス
- 5) 再発：再発確認日
- 6) ネフローゼ状態：ネフローゼ状態確認日
- 7) 慢性腎不全：慢性腎不全確認日
- 8) 治療：治療薬剤、治療期間
- 9) 有害事象の持続状況

### 7.5 試験治療中止症例の調査項目

試験治療が何らかの理由で中止又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。研究責任医師又は分担医師は、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。試験治療が中止となった症例では、試験治療終了後の調査項目(7.4)について中止日から2年間追跡調査を行う。

## 8 有害事象の報告

### 8.1 有害事象

2年間の試験治療期間中に治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、検査値の異常を有害事象と定義する。治療や処置との因果関係があるもののみを指すわけではない。有害事象が出現した場合、研究責任医師及び分担医師は適切な処置を行う。研究責任医師又は分担医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合は試験治療を中止する。

### 8.2 有害事象の重症度の評価

有害事象の重症度の評価は有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)(別添文書)に準じて判定する。この基準に含まれていない有害事象が発現した場合には以下に従って研究責任医師又は分担医師が臨床的判断により分類する。CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版は「日本臨床腫瘍研究グループホームページ」(<http://www.jcog.jp/>)にて確認できる。

- Grade 1: 軽度の有害事象
- Grade 2: 中等度の有害事象
- Grade 3: 高度の有害事象
- Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象
- Grade 5: 有害事象による死亡

### 8.3 予期される有害事象の重症度の評価

2年間の試験治療期間中に予想される有害事象について、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添文書)に準じた重症度の分類を以下に記載する。

#### 1)めまい、ふらつき

- Grade 1: 機能障害なし
- Grade 2: 機能障害はあるが日常生活には支障がない
- Grade 3: 日常生活に支障あり
- Grade 4: 活動不能/動作不能

#### 2)咳

- Grade 1: 症状があり、非麻薬性薬剤のみを要する
- Grade 2: 症状があり、麻薬性薬剤を要する
- Grade 3: 症状があり、睡眠や日常生活に顕著な支障がある

3)肝機能障害

- Grade 1: 施設基準値上限から施設基準値上限の2.5倍まで
- Grade 2: 施設基準値上限の2.5倍から5.0倍まで
- Grade 3: 施設基準値上限の5.0倍から20.0倍まで
- Grade 4: 施設基準値上限の20.0倍を超える
- Grade 5: 死亡

8.4 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象とリシノプリル又はロサルタンカリウムとの因果関係の判定基準は以下を参照する。

1)関係あり

試験薬投与との時間的関連性がみられ、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが否定され、かつ投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる場合

2)関係が否定できない

試験薬投与との時間的関連性がみられるが、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが考えられる場合

3)関係なし

試験薬投与との時間的関連性がみられず、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により容易に発現することが考えられる場合

8.5 重篤な有害事象

2年間の試験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)治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 4)永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5)先天異常を来たすもの
- 6)その他の医学的に重要な状態

なお、6)についてはCTCAE v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添文書)における Grade 4 を参考にする。

8.6 重要な薬物有害反応

2年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、本試験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、CTCAE v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版(別添文書)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試験薬の添付文書に記載されていないことを示す。

8.7 重篤な有害事象と重要な薬物有害反応の報告

- 1)重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応が発生した場合には、研究責任医師又は分担医師は有害事象緊急報告書(別添資料)に所定事項を記入し、72時間以内にデータセンターにFAX送付を行う。
- 2)データセンターは研究代表者にFAX等で緊急報告する。
- 3)研究責任医師又は分担医師は重篤な有害事象又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データセンターに7日以内に提出する。

- 4) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究代表者ならびに当該医薬品等の製薬会社に提出する。
- 5) 研究責任医師又は分担医師は試験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) 研究責任医師又は分担医師は発現した重篤な有害事象又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、当該有害事象又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、有害事象又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、試験の中止、実施計画書の改訂及び各実施医療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又は薬物有害反応について別途調査を行った場合には、その調査内容をデータセンターに報告するものとする。

## 9 データ収集

研究責任医師又は分担医師は、症例報告書を作成し記名捺印又は署名の上、以下の提出期限までに提出する。試験治療中止と判断された症例も含め、登録された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)  
試験治療開始前にデータセンターに FAX 送信
- 2) 治療経過調査書(別添資料)  
試験治療開始後6ヵ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信  
試験治療中止又は試験治療終了後すみやかにデータセンターに FAX 送信
- 3) 追跡調査書(別添資料)  
試験治療中止又は試験治療終了後12ヵ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信

## 10 エンドポイント

### 10.1 有効性評価項目

#### 10.1.1 主要評価項目

- 1) 蛋白尿消失率: 蛋白尿消失は早朝尿で尿蛋白/クレアチニン比0.2未満<sup>16)</sup>を3ヵ月以内に2回続けて確認したものとする。2回目は次回受診日である必要はない。蛋白消失日は尿蛋白/クレアチニン比0.2未満を2回確認したうちの1回目とする。蛋白尿持続例では、尿蛋白/クレアチニン比0.2以上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尿蛋白/クレアチニン比0.2以上が確認された最終日をもって打ち切りとする。

## 10.1.2 副次的評価項目

- 1) 腎生存期間：割付日を起算日とし、透析療法又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( $\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ )：推定糸球体ろ過率<sup>17,18)</sup> (付録 4)にて算出する。
- 3) 早朝尿蛋白/クレアチニン比
- 4) 慢性腎不全発生までの期間：割付日を起算日とし、クレアチンクリアランス  $60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  未満が 6 ヶ月以上持続した初回確認日まで、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。腎機能正常症例ではクレアチンクリアランス  $60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  以上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クレアチンクリアランス  $60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  以上が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 5) 腎生検所見  
試験期間終了後盲検下で腎生検組織学的所見の中央判定を行う。  
腎生検組織学的評価担当：長田道夫 筑波大学基礎医学系病理学

## 10.2 安全性評価項目

- 1) 有害事象発現割合

## 11 統計解析

## 11.1 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責任者により統計解析計画書にて規定されるものとする。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。

- 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、正しく試験治療が開始された集団
- 2) 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実施計画書からの逸脱・違反例を除く集団
- 3) 安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAS)  
登録の手順(4.1)に従って登録された患者のうち、試験治療が開始された集団

## 11.2 有効性の主要評価項目の解析と必要症例数設計

本試験は、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併用療法の優越性試験を実施するとすれば、通常の閾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、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無理がある。本試験では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う。2-3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、従来のランダム化第Ⅱ相試験<sup>19)</sup>を修正した方法を採用する。本方法に関する文献は存在しないと思われるが、単純な修正であり、その統計的性質の検討は容易である。結果の解釈を補うため、ベイズ流事後分布に基づく推測を補うこととしたが、ベイズ流の検討から設計を行うことも可能であろう。両者の統計的挙動およびその関連については、今後の検討課題である。症例数の制約と、選択問題として試験を設計したことから、選ばれた治療法に関する有効性データの蓄積は本試験後でも不十分である。今後のデータの蓄積と評価により、選択された治療法が標準治療としての位置付けをはじめて獲得するものとする。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責任者により統計解析計画書に記すものとする。修正ランダム化第Ⅱ相試験として以下に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に安全性の大きな違いが無く、前者の蛋白尿消失率を後者の蛋白尿消失率が一定閾値(D)を超えて上回っていれば後者を選択し、そうでなければ前者を選択する。閾値(D)は、想定される蛋白尿消失率、その推定誤差、及び臨床的に意義のある(併用療法にする意味があると考えられる)最小のリスク差( $\delta$ )から設定する。ただし、毒性発現程度の差から、臨床家間の協議により閾値(D)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の試験デザインの再評価を行うものとする。なお、消失率の推定に際してはKaplan-Meier法に伴うGreenwoodの公式で標準誤差を推定するが、以下の計算は二項分布の標準誤差を用いている(打ち切りがない場合両者は一致する)。

### 2) 症例数決定の原理

1. 「単独療法の真の蛋白尿消失率( $a_0$ )に比べ、併用療法の真の蛋白尿消失率( $a_1$ )が等しいかもしくは下回る( $a_0 \geq a_1$ )」のとき、意思決定規則に基づき単独療法を選択する確率( $P_0$ )を一定値以上とする。
2. 「単独療法の真の蛋白尿消失率( $a_0$ )に比べ、併用療法の真の蛋白尿消失率( $a_1$ )が、臨床的に意義のある最小のリスク差( $\delta$ )を超えて上回る( $a_0 + \delta < a_1$ )」のとき、意思決定規則に基づき併用療法を選択する確率( $P_1$ )を一定値以上とする。加えて「試験終了後の各々の蛋白尿消失率が逆転しない」確率( $P_c$ )を十分大きい値に保つ。

### 3) 必要症例数決定のためのパラメータと計算結果

小児IgA腎症治療研究会の過去のデータ、研究参加医師の臨床経験をもとに単独療法の真の蛋白尿消失率( $a_0$ )として、0.65-0.75、臨床的に意義のある最小のリスク差( $\delta$ )として0.15-0.20、閾値(D)として0.08-0.13を想定する。二項分布を用いた正確な計算から、上記意意思決定規則の統計的特性は以下の表のようになる。 $P_0 > 0.70$  かつ  $P_1 > 0.70$  か  $P_c > 0.90$  を目標とした。

| 単独療法での<br>消失率( $a_0$ ) | 併用療法での<br>消失率( $a_1$ ) | 真のリスク<br>差( $\delta$ ) | 閾値<br>(D) | $P_0$ | $P_1$ | $P_c$ | 1 群の<br>症例数 |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------------|
| 0.65                   | 0.80                   | 0.15                   | 0.08      | 0.709 | 0.705 | 0.932 | 46          |
| 0.65                   | 0.80                   | 0.15                   | 0.10      | 0.838 | 0.701 | 0.970 | 69          |
| 0.65                   | 0.85                   | 0.20                   | 0.10      | 0.750 | 0.779 | 0.954 | 31          |
| 0.65                   | 0.85                   | 0.20                   | 0.13      | 0.803 | 0.700 | 0.971 | 38          |
| 0.70                   | 0.85                   | 0.15                   | 0.10      | 0.719 | 0.707 | 0.943 | 45          |
| 0.70                   | 0.85                   | 0.15                   | 0.10      | 0.817 | 0.701 | 0.969 | 60          |
| 0.70                   | 0.90                   | 0.20                   | 0.10      | 0.759 | 0.798 | 0.967 | 31          |
| 0.70                   | 0.90                   | 0.20                   | 0.13      | 0.812 | 0.715 | 0.981 | 38          |
| 0.75                   | 0.90                   | 0.15                   | 0.08      | 0.736 | 0.700 | 0.956 | 43          |
| 0.75                   | 0.90                   | 0.15                   | 0.10      | 0.851 | 0.704 | 0.970 | 51          |
| 0.75                   | 0.95                   | 0.20                   | 0.10      | 0.708 | 0.754 | 0.951 | 21          |
| 0.75                   | 0.95                   | 0.20                   | 0.13      | 0.772 | 0.711 | 0.983 | 31          |

以上の計算結果と現実的に 2-3 年で集積可能な症例数とを考慮し、本試験の意思決定のための閾値(D)を 0.10、目標症例数を 1 群 55 例とする。

#### 4) 解析の追加

蛋白尿消失率のベイズ流事後分布を各群で計算し、 $\rho_1$  が  $\rho_0$  を上回る事後確率、 $\delta$  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。

#### 11.3 有効性の評価項目の解析

蛋白尿消失率は Kaplan-Meier 法を用いて累積消失率を推定し、logrank 検定を行う。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 logrank 検定を用いる。早朝尿蛋白/クレアチニン比、クレアチ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、登録時の数値を共変量とし、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。推定値の標準誤差の推定にはロバスト分散を用いる。慢性腎機能障害発生までの期間については、累積発生割合を Kaplan-Meier 法で推定し、logrank 検定で群間比較を行う。合わせて Cox 回帰で、治療群、登録時のクレアチンクリアランスなどを共変量とした群間比較を行う。

#### 11.4 ヒストリカルデータとの比較

本試験で得られたデータと小児 IgA 腎症治療研究会の過去のデータと比較する併合解析も合わせて行う。

#### 11.5 安全性の評価項目の解析

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 Fisher の直接確率検定を用いる。

#### 11.6 症例登録予定期間

2005 年 1 月～2006 年 12 月 2 年間

#### 11.7 試験実施予定期間

2005 年 1 月～2010 年 12 月 6 年間

## 12 倫理

### 12.1 患者の保護

本試験は、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)及び臨床試験に関する倫理指針(2003年厚生労働省告示第255号)を準用して実施する。

### 12.2 両親又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、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各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)を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思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。同意書には、説明を行った研究責任医師又は分担医師、患者の代諾者が記名、捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。

### 12.3 小児患者への説明と了解

研究責任医師又は分担医師は、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。本試験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説明了解文書(別添文書)への記名捺印又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了解が取れた場合は、代諾者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。概ね16歳以上の患者には説明同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された意思確認書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡し、意思確認書をカルテに保管するものとする。

### 12.4 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。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。

### 12.5 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究責任医師及び分担医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

### 12.6 倫理審査委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、各実施医療機関にて開催される倫理審査委員会において、本試験の実施、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、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。

### 12.7 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤等の有効性、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実施医療機関の研究責任医師又は分担医師に文書にて報告する。研究責任医師又は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。

### 13 患者の費用負担

本試験の治療にかかる費用は健康保険でまかなわれ、その自己負担分は患者負担とする。本試験で使用する薬剤は市販されており、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剤を選択するものとする。

### 14 健康被害の補償及び保険への加入

#### 14.1 健康被害の補償

本試験の対象となった患者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師又は分担医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。本試験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。

#### 14.2 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各実施医療機関における研究責任医師及び分担医師は、本試験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。

### 15 記録の保存

収集したデータについては、研究代表者が本試験終了、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、診療記録に添付されたバイタルサインデータ、臨床検査データ、処方・輸液・輸血内容)ならびに各実施医療機関で保管される書類(実施計画書、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、各実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

### 16 モニタリング

#### 16.1 モニタリングと監査

試験が安全に、かつ実施計画書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、モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される症例報告書の記入データに基づいて中央モニタリングを行い、施設訪問モニタリング及び監査は行わない。データセンターは別に定める作業手順書に従い、症例登録状況、症例報告書回収状況、有害事象発現状況、実施計画書逸脱例等についてモニタリング報告書を作成する。

#### 16.2 実施計画書からの逸脱

実施計画書からの逸脱は、データセンターが作成するモニタリング報告書に列記され、研究代表者及びプロトコル委員会による検討を経て、違反、逸脱、許容範囲のいずれかに分類される。研究責任医師又は実施医療機関が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。研究責任医師又は実施医療機関による重大又は継続した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又は実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

## 17 実施計画書の変更と試験の早期中止

### 17.1 中間解析

試験開始後 2 年の時点で安全性の評価項目に対する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行う。解析担当者は中間解析報告書を効果安全性評価委員会に提出し、試験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試験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試験計画の変更又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、試験計画の変更又は中止を行うか否か決定する。本試験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。

### 17.2 実施計画書の改正又は改訂

実施計画書を改正又は改訂する場合は、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。改正又は改訂部分は研究代表者がすみやかに各実施医療機関の研究責任医師に文書で通知する。改正がなされた場合、改正された実施計画書及び説明同意文書は各実施医療機関の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各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。研究責任医師又は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。

### 17.3 試験の早期中止

試験を早期に中止する場合は、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。

## 18 研究結果の公表

本試験で得られた情報は、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又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プロトコル委員会の審査及び承認を得る。

## 19 研究組織

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

JSKDC 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」(吉川徳茂主任研究者)を中心とする多施設共同小児腎臓病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。JSKDC01 研究実施体制(別紙 1)、JSKDC01 実施医療機関と研究責任医師(別紙 2)を参照する。

## 20 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) 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- 5) Ruggenti 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, Ruggi 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 これまでの試験の経緯と背景. 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試験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) 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.
- 14) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- 15) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
- 19) Simon R, Wittes RE, Elleberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-81.

## 付録1 試験治療終了後の治療

2年間の試験治療終了後、試験薬の投与を中止し少なくとも3ヵ月間無治療とする。試験薬投与中止後、蛋白尿持続症例又は蛋白尿再発症例では、試験治療終了時の腎生検で巣状メサンギウム増殖又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。

### 1.1 びまん性メサンギウム増殖：カクテル療法

以下の4剤を併用する。

#### 1. プレドニゾロン

以下の投与量1)から開始し、投与量2)まで順次投与量を漸減する。

- 1) 2.0 mg/kg/日 分3 連日投与 1ヵ月(体重40kg以上では80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/日 隔日朝1回投与 1ヵ月(体重40kg以上の場合80 mg/日)
- 3) 1.5 mg/kg/日 隔日朝1回投与 1ヵ月
- 4) 1.0 mg/kg/日 隔日朝1回投与 21ヵ月

#### 2. アザチオプリン又はミゾリピン

以下のいずれかを開始する。

- 1) アザチオプリン 2.0 mg/kg/日 1日1回 連日投与 24ヵ月間
- 2) ミゾリピン 4.0 mg/kg/日 分2 連日投与 24ヵ月間(体重35kg以上では150 mg/日)

#### 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。

- 1) 3.0 mg/kg/日 分3 連日投与 1週間
- 2) 6.0-7.0 mg/kg/日 分3 連日投与 2週目以後 24ヵ月間  
(体重40kg以上の場合300 mg/日)

#### 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)又は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：1 mg/日から開始 1日1回 連日投与 24ヵ月
- 2) 体重30kg以上の場合：2 mg/日から開始 1日1回 連日投与 24ヵ月

### 1.2 巣状メサンギウム増殖：柴苓湯 又は 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 連日投与 24ヵ月
- 2) 体重20-40kg未満の場合：2包 分2 連日投与 24ヵ月
- 3) 体重20kg未満の場合：2包 分2 連日投与 24ヵ月

#### 2. リシノプリル

- 1) 0.4 mg/kg/日 1日1回 24ヵ月 連日投与(体重50kg以上では20 mg/日)