

## 0 概要

### 0.1 課題名

頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

### 0.2 試験治療各群

高値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値( $C_2$ )600-700 ng/mLに調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から $C_2$  450-550 ng/mLに調節して 18 ヶ月間投与を行う。

低値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値( $C_2$ )450-550 ng/mLに調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から $C_2$  300-400 ng/mLに調節して 18 ヶ月間投与を行う。

### 0.3 目的

頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節を高用量と低用量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。

### 0.4 対象

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。

#### 0.4.1 適格基準

- 1) 以下のいずれも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
  - i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
  - ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- 2) ISKDC\*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- 3) 以下のいずれかを満たす頻回再発型を示す患者
  - i) 初回寛解後から登録時までの 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発\*\*
  - ii) 任意の時期から登録時までの 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発\*\*
- 4) 登録前 8 週以内の腎生検で微少変化型、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者
- 5) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者
- 6) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

\*ISKDC: International study of kidney disease in children

\*\*初発は再発回数に含めない。

#### 0.4.2 除外基準

- 1) 臨床症状、血液検査、腎生検により診断された腎炎性又は二次性ネフローゼ症候群患者
- 2) ステロイド抵抗性\*\*の既往歴のある患者
- 3) シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者\*
- 5) 慢性腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)
- 6) 活動性のある感染症を有する患者
- 7) 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
- 8) 登録前にシクロスポリンによる治療歴がある患者
- 9) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 10) 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相当と判断した患者

\*高血圧の診断基準(付録 1)に該当する場合、薬物有害反応に対する対処及び併用療法(6.3)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから登録する。

\*\*ステロイド抵抗性:4週の前ドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL以下を示す、あるいは、4週の前ドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、8週の前ドニゾロン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL以下を示すもの

#### 0.5 治療計画

登録された患者は、以下の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 試験開始直前の再発に対するプレドニゾン投与計画:高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾンを下記の投与量 1)から開始し、順次 4)まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで  
(体重 40 kg 以上では 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間 (体重 40 kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間

##### 0.5.2 高値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリン投与開始から6ヵ月間はシクロスポリン投与2時間後血中濃度値 1)を目標に調節し、7ヵ月時から投与2時間後血中濃度値 2)を目標に投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前15分以上あけて内服する。

- 1) シクロスポリン投与2時間後血中濃度値 600-700 ng/mL 6ヵ月間
  - 2) シクロスポリン投与2時間後血中濃度値 450-550 ng/mL 18ヵ月間
- 2年間の試験治療終了後3ヵ月以内に漸減中止。

### 0.5.3 低値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリン投与開始から6ヵ月間はシクロスポリン投与2時間後血中濃度値1)を目標に調節し、7ヵ月時から投与2時間後血中濃度値2)を目標に投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前15分以上あけて内服する。

- 1)シクロスポリン投与2時間後血中濃度値 450-550 ng/mL 6ヵ月間
  - 2)シクロスポリン投与2時間後血中濃度値 300-400 ng/mL 18ヵ月間
- 2年間の試験治療終了後3ヵ月以内に漸減中止。

### 0.5.3 シクロスポリン投与中の再発に対するプレドニゾン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾンを投与量1)から開始し、順次4)まで漸減して中止する。再発は試験紙法で早朝尿蛋白2+を3日間示したものとする。

- 1)2.0 mg/kg/日分3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまで  
(体重40 kg以上では80 mg/日)  
4週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量2)3)4)へ漸減する。
- 2)2.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与2週間(体重40 kg以上では80 mg/回)
- 3)1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与2週間
- 4)0.5 mg/kg/回 隔日朝1回投与2週間

### 0.6 エンドポイント

- 1)有効性評価項目  
主要評価項目：無再発期間  
副次的評価項目：頻回再発及びステロイド依存性・再発・無再発症例割合、再発回数(回/患者/日)
- 2)安全性評価項目：シクロスポリン慢性腎毒性発生割合、その他有害事象発現割合

### 0.7 目標症例数

110 症例 (各群 55 例)

### 0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2005年4月～2009年3月 4年間  
試験実施予定期間：2005年4月～2012年3月 7年間

## 1 背景

### 1.1 頻回再発型小児ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で、その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1 年間に小児 10 万人に 2 人がネフローゼ症候群を発症する<sup>1)</sup>。わが国では、1 年間に約 1300 人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると 1 年間に小児 10 万人に 5 人が発症する。その多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微少変化群を示し、この原因は不明である。

原発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第 1 選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 90%が寛解に至る(ステロイド感受性ネフローゼ症候群)<sup>2)</sup>。しかし、80%は再発を起こし<sup>3)</sup>、そのうち半数が頻回に再発し、初回寛解後 6 ヶ月間に 2 回以上再発又は任意の 12 ヶ月間に 4 回以上の再発を起こす(頻回再発型ステロイド感受性ネフローゼ症候群)<sup>4)</sup>。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。

### 1.2 頻回再発型小児ネフローゼ症候群と免疫抑制剤

頻回再発型小児ネフローゼ症候群において、免疫抑制剤は長期間の寛解と、副腎皮質ステロイド薬からの離脱の目的で用いられ、シクロフォスファミドが第 1 選択薬とされてきた<sup>5)</sup>。しかし、シクロフォスファミドの薬物有害反応として発癌性、性腺障害、骨髄抑制が発現する可能性があり、特に思春期男児では無精子症をきたし、不妊症の原因となるので安易に使用しづらい<sup>6)</sup>。ミゾリピンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行った、プラセボ対照試験により 10 歳以下で再発回数を減少し、また高い安全性を認めたが、全年齢では再発抑制効果は認めなかった<sup>7)</sup>。

### 1.3 頻回再発型小児ネフローゼ症候群とシクロスポリン

シクロスポリンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったクロラムブシル(わが国では販売されていないが欧米でシクロフォスファミドとほぼ同等の効果があるとされている)との多施設共同ランダム化比較試験で、6 ヶ月間投与終了時の寛解維持においてほぼ同等の有効性を示した<sup>8)</sup>。また、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったシクロフォスファミドとの多施設共同ランダム化比較試験では、投与開始後 9 ヶ月時点でシクロスポリンはシクロフォスファミドとほぼ同等の有効性を示した<sup>9)</sup>。しかし、いずれも 6 ヶ月と 12 ヶ月のシクロスポリン投与中止後すぐに再発した。シクロスポリンのより長期の使用が必要であるが、シクロスポリンは間質線維化や細動脈病変等の器質的な腎障害が出現する可能性があり<sup>10)</sup>、細動脈病変はシクロスポリンを一時的に中止することにより改善する可能性があるが、間質線維化は不可逆的であるとされている<sup>11)</sup>。

#### 1.4 シクロスポリン血中トラフ値による投与量調節

小児難治性腎疾患治療研究会では、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象とした多施設共同ランダム化比較試験において、シクロスポリン(サンディミュン®)を血中トラフ値( $C_0$ )80-100 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から $C_0$  60-80 ng/mLに調節して18ヵ月間投与した治療群と、7ヵ月時からシクロスポリン2.5 mg/kg/日にて18ヵ月間投与した治療群にて有効性と安全性の評価を行ったところ<sup>12)</sup>、7ヵ月時から $C_0$  60-80 ng/mLで投与量を調節した治療群では、投与量を2.5 mg/kg/日とした治療群に比較して有意に再発抑制効果を認め、両群とも治療終了後の腎生検でシクロスポリン腎毒性のひとつである間質線維化は認めなかった。

2000年に生物学的利用能がより向上したシクロスポリン製剤(ネオーラル®)が販売開始され、小児難治性腎疾患治療研究会では現在、頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対して、シクロスポリン(ネオーラル®)を $C_0$  80-100 ng/mLで6ヵ月間投与後、7ヵ月時から $C_0$  60-80 ng/mLで18ヵ月間投与する治療法が行われている。この調節法ではシクロスポリン投与中頻回再発症例は7%(28例中2例)、1-3回/年の再発症例は29%(28例中10例)、治療終了後の腎生検でシクロスポリン腎毒性が2例に認められている。また、2年間のシクロスポリン治療中止後再度頻回再発となり、シクロスポリン再投与が必要となる症例もみられる。よって、シクロスポリンのより効果的で安全な治療方法の確立が必要である。

#### 1.5 シクロスポリン投与2時間後血中濃度値、 $AUC_{0-4hr}$ による投与量調節

成人臓器移植患者では、移植後のシクロスポリン投与量を $AUC_{0-4hr}$ あるいは投与2時間後血中濃度値( $C_2$ )にてモニタリングすることで、急性拒絶反応の頻度を抑えることがすでに確立しているが、臨床現場では $AUC_{0-4hr}$ によるモニタリングは負担があり、多くの移植患者には $C_2$ の単回測定によるモニタリングが行われている<sup>13)</sup>。小児ネフローゼ症候群においてもシクロスポリン投与量を $C_2$ にて調節することが有用である可能性が考えられるが、現在までのところ報告はない。

小児難治性腎疾患治療研究会では、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象として、シクロスポリンを $C_0$  80-100 ng/mLで6ヵ月間投与後、7ヵ月時から $C_0$  60-80 ng/mLで18ヵ月間投与した治療群で $AUC_{0-4hr}$ 測定を行った<sup>12)</sup>。 $AUC_{0-4hr}$ と $C_0$ では相関係数0.27と相関は認めなかったが、 $AUC_{0-4hr}$ と $C_2$ では相関係数0.91と強い正の相関関係を示し、成人臓器移植患者の結果と同様であった。また、最大血中濃度時間は通常投与後1-2時間であるのに対して、最大血中濃度時間が投与後3時間以後に遅延した症例が30-40%にみられた<sup>12)</sup>。最大血中濃度時間が遅延した症例で、シクロスポリンの投与方法を食後投与から食前投与に変更すると最大血中濃度時間が投与後1-2時間に移行した。

#### 1.6 シクロスポリン食前投与2時間後血中濃度値目標値設定

成人臓器移植患者では、移植後12ヵ月以後の維持期には $AUC_{0-4hr}$ 2000 ng・hr/mL、 $C_2$ 800 ng/mLが推奨されている<sup>13)</sup>。小児難治性腎疾患治療研究会でシクロスポリン食後投与を行った頻回再発型ネフローゼ症候群で治療開始1ヵ月時の $AUC_{0-4hr}$ と2年間の治療期間中の再発の関係をロジスティックモデルにて推定すると、 $AUC_{0-4hr}$ 1500 ng・hr/mL以上で再発率が1/3以下の低下を認めた。シクロスポリン食前投与における $AUC_{0-4hr}$ と $C_2$ の回帰分析から $AUC_{0-4hr}$ 1500-2000 ng・hr/mLは $C_2$ 400-550 ng/mL程度に相当した。

## 1.7 試験計画

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、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に、 $C_2$  600-700 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後 $C_2$  450-550 ng/mLにて18ヵ月間投与する群と、 $C_2$  450-550 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後 $C_2$  300-400 ng/mLにて18ヵ月間投与する群との間で、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の決定を行う。

## 2 目的

頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象にシクロスポリン投与2時間後血中濃度値により投与量を調節する方法の有効性と安全性を、血中トラフ値により投与量を調節した既存データとの比較検討を行い、研究グループ内での標準治療の決定を行う。

## 3 薬剤情報

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9)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 シクロスポリン

商品名：ネオオラル(輸入・製造：日本チバガイギー株式会社、販売：ノバルティスファーマ株式会社)

剤形・用量：内用液 5.0 g/50ml、カプセル 10 mg、カプセル 25 mg、カプセル 50 mg

#### 特徴・作用機序

カルシニューリンの活性化を阻害して、T細胞の活性化を抑制する。

#### 適応

ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)

#### 主な薬物動態

主要代謝部位は肝。胆汁排泄。一部尿中排泄。

#### 主な薬物有害反応

多毛、高血圧、歯肉肥厚、嘔吐、腹痛、下痢、高カリウム血症、しびれ

#### 重篤な薬物有害反応

腎障害、間質の線維化等の器質的な腎障害、肝障害、中枢神経障害、感染症、急性膵炎、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、横紋筋融解症

#### 禁忌

ピタバスタチン投与中の患者

#### 主な相互作用

併用禁忌：生ワクチン

併用注意：非ステロイド性消炎鎮痛剤、カルシウム拮抗剤、マクロライド系抗生物質、グレープフルーツジュース、抗てんかん薬、副腎皮質ホルモン薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、テオフィリン、利尿薬、グレープフルーツジュース

### 3.2 プレドニゾロン

商品名：プレドニゾロン(製造販売：武田薬品工業株式会社、旭化成株式会社)、他  
 剤形・用量：錠 5 mg、錠 1 mg、散 1%

#### 特徴・作用機序

合成副腎皮質ホルモン剤

#### 適応

ネフローゼ症候群

#### 主な薬物動態

主に尿中排泄。

#### 主な薬物有害反応

満月様顔貌、血圧上昇、白血球増多、ざ瘡、皮膚線状、創傷治癒障害、皮膚菲薄化、  
 尿路結石

#### 重篤な薬物有害反応

誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、肺炎、  
 精神変調、骨粗鬆症、骨頭無菌壊死、ミオパチー、緑内障、後嚢白内障、血栓症

#### 主な相互作用

併用注意：フェノバルビタール、フェニトイン、サリチル酸誘導体、フロセミド、シ  
 クロスポリン、エリスロマイシン

## 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、  
 本試験の登録患者とする。

### 4.1 適格基準

#### 4.1.1 適格基準

- 1) 以下のいずれも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
  - i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
  - ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- 2) ISKDC\*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- 3) 以下のいずれかを満たす頻回再発型を示す患者
  - i) 初回寛解後から登録時までの 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発\*\*
  - ii) 任意の時期から登録時までの 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発\*\*
- 4) 登録前 8 週以内の腎生検で微小変化型、メザンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化の  
 いずれかを示す患者
- 5) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者
- 6) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

\*ISKDC: International study of kidney disease in children

\*\*初発は再発回数に含めない。

#### 4.2.1 除外基準

- 1) 臨床症状、血液検査、腎生検により診断された腎炎性又は二次性ネフローゼ症候群患者
- 2) ステロイド抵抗性\*\*の既往歴のある患者
- 3) シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者\*
- 5) 慢性腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)
- 6) 活動性のある感染症を有する患者
- 7) 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
- 8) 登録前にシクロスポリンによる治療歴がある患者
- 9) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 10) 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

\*高血圧の診断基準(付録 1)に該当する場合、薬物有害反応に対する対処及び併用療法(6.3)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから登録する。

\*\*ステロイド抵抗性：4週の前ドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL以下を示す、あるいは、4週の前ドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、8週の前ドニゾロン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL以下を示すもの

## 5 登録

- 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)に必要事項を全て記入の上、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。シクロスポリン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。登録にあたって高値調節群又は低値調節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、実施医療機関、腎生検所見、罹病期間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た後、割付日から 7 日以内にシクロスポリン投与を開始する。

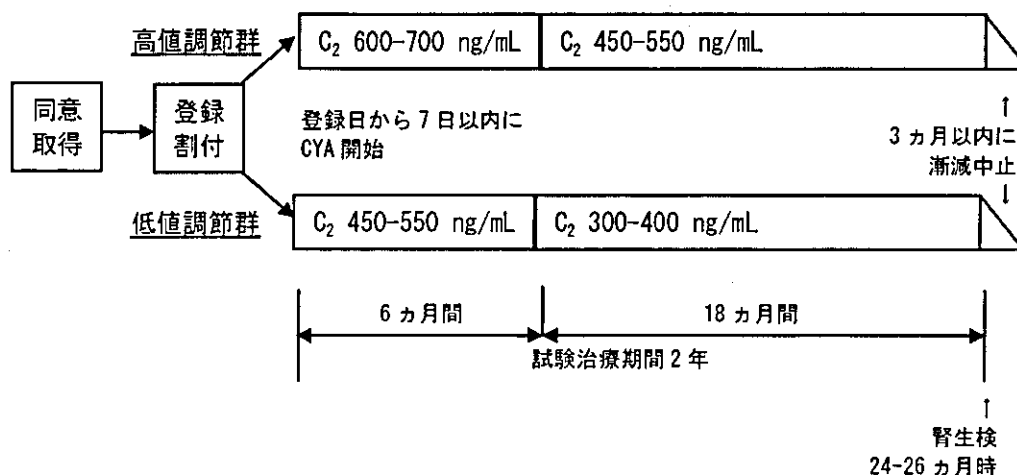
## 6 治療計画

### 6.1 試験治療

データセンターの割付結果に従い、高値調節群又は低値調節群の試験治療を 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。

- 1) 高値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値(C<sub>2</sub>) 600-700 ng/mLに調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時からC<sub>2</sub> 450-550 ng/mLに調節して 18 ヶ月間投与
- 2) 低値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値(C<sub>2</sub>) 450-550 ng/mLに調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時からC<sub>2</sub> 300-400 ng/mLに調節して 18 ヶ月間投与





#### 6.1.1 試験治療開始直前の再発に対するプレドニゾロン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾロンは投与量 1) から開始し、順次 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで  
(体重 40 kg 以上では 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40 kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間

#### 6.1.2 高値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリン投与開始から 6 ヶ月間はシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 1) を目標に投与量を調節し、開始後 7 ヶ月時から 2) を目標に投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて内服する。

- 1) シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 600-700 ng/mL 6 ヶ月間
  - 2) シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 450-550 ng/mL 18 ヶ月間
- 2 年間の試験治療終了後 3 ヶ月以内に漸減中止。

#### 6.1.3 低値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリン投与開始から 6 ヶ月間はシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 1) を目標に投与量を調節し、開始後 7 ヶ月時から 2) を目標に投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて内服する。

- 1) シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 450-550 ng/mL 6 ヶ月間
  - 2) シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 300-400 ng/mL 18 ヶ月間
- 2 年間の試験治療終了後 3 ヶ月以内に漸減中止。

#### 6.1.4 シクロスポリン投与中の再発に対するプレドニゾン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾン投与量 1) から開始し、順次 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。再発は、試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとす。蛋白尿陰性化は、試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間確認したものとす。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで  
(体重 40 kg 以上では 80 mg/日)  
4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2)3) へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40 kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間

#### 6.2 併用禁止療法

- 1) プレドニゾン、シクロスポリン以外の免疫抑制剤
- 2) マクロライド系抗生物質  
シクロスポリン血中濃度が上昇することがある。  
その他、グレープフルーツジュースがシクロスポリン血中濃度を上昇させることがあるので、2 年間の試験治療期間中の飲食は避けるものとする。

#### 6.3 薬物有害反応あるいは合併症に対する処置及び支持療法

以下の場合に推奨される処置及び支持療法を記載する。

- 1) 高血圧  
高血圧の診断基準<sup>15)</sup>(付録 1)を参照の上、高血圧に該当する場合、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用する。重症高血圧より収縮期血圧で 30 mmHg 又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上高い場合には、ニフェジピン内服又は塩酸ニカルジピン静注等のカルシウム拮抗薬による緊急降圧治療を行う。カルシウム拮抗薬併用によりシクロスポリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度を参考にシクロスポリン投与量を調節する。
- 2) 感染症増悪予防  
水痘、麻疹、敗血症等の重篤な感染症の場合、プレドニゾン及びシクロスポリンの免疫機能抑制作用により感染症が増悪するおそれがあるので、プレドニゾン 15 mg/m<sup>2</sup>/日 分 2 又は分 3 等の一時的な治療変更、及びシクロスポリンの一時的な投与中止を行う。
- 3) 続発性副腎皮質機能不全予防  
プレドニゾン内服中のやむを得ない事故又は手術等の場合には、ストレス時の対応としてプレドニゾン 15 mg/m<sup>2</sup>/日 分 2 又は分 3 等の一時的な治療変更を行う。

#### 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、試験治療中止と判断した日とする。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。

- 1) 試験治療中に頻回再発\*の定義を満たした場合
- 2) 試験治療中にステロイド依存性\*\*の定義を満たした場合
- 3) 試験治療中にステロイド抵抗性\*\*\*の定義を満たした場合
- 4) 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合
- 5) 白質脳症等の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

\*頻回再発は、試験治療期間のうち任意の12ヵ月以内に4回以上の再発を起こすものとする。

\*\*ステロイド依存性は、以下のいずれかの時期に再発を続けて2回起こすものとする。

- 1) プレドニゾン減量中
- 2) プレドニゾン中止後14日以内

\*\*\*ステロイド抵抗性は、4週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL以下を示すものとする。

#### 6.5 試験治療終了後の治療

2年間の試験治療終了後、試験薬投与を減量中止し、再発を認めるまで無治療で観察する。再発、頻回再発、ステロイド依存性の場合には、試験治療終了後の治療(付録2)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 (2年間)												追跡期間 (1年間)	
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	9	1	15	18	21	24	36	
身長、体重、血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
思春期の評価	○															
薬剤処方量		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査																
早朝尿蛋白定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿蛋白定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中 Cr 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中 β2MG 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査																
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TP, Alb, BUN, Cr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Na, K, GOT, GPT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mg, AMY		○														
C3, C4, CH50, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体	○															
CYA C2 値		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AUC0-4hr			○						○*							
クレアチンクリアランス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腎生検	○**															○*
骨密度	○***															○***

\*試験治療開始後 7 ヶ月時に実施

\*\*登録前 8 週以内と治療開始後 23-27 ヶ月時に実施

\*\*\*試験治療開始時と開始後 24 ヶ月時に実施可能施設のみ

### 7.2 登録時調査項目

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 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<sup>16,17)</sup>(付録 4)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：早朝尿蛋白定性と定量、尿中クレアチニン定量、尿中 β2 ミクログロブリン定量
- 7) 血液生化学的検査：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 C3、血清 C4、CH50、抗核抗体、抗 DNA 抗体
- 8) クレアチンクリアランス
- 9) 腎生検：実施日、所見（登録前 8 週以内に実施）

### 7.3 試験治療期間中の調査項目

試験治療開始後2週、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5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)に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) 併用療法
- 4) 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。
- 5) 再発：回数、再発確認日、ステロイド感受性又は抵抗性、頻回再発又はステロイド依存性の有無
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定性と定量、尿中クレアチニン定量、尿中 $\beta$ 2ミクログロブリン定量
- 7) 血液生化学的検査：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、血清マグネシウム、血清アミラーゼ(血清マグネシウムとアミラーゼは治療開始後2週時のみ実施)
- 8) シクロスポリン投与後2時間値
- 9)  $AUC_{0-4hr}$  (1ヵ月、7ヵ月、24ヵ月時)
- 10) クレアチニンクリアランス
- 11) 腎生検：実施日、所見(試験治療開始後23-27ヵ月時に実施)
- 12) 骨密度：DEXA(二重エネルギーX線法)でSD値にて評価(試験治療開始時と開始後24ヵ月時に実施可能施設のみ)

### 7.4 追跡期間中の調査項目

2年間の試験治療開始後36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) 再発：回数、ステロイド感受性又は抵抗性、頻回再発又はステロイド依存性の有無
- 3) 治療：治療薬剤、治療期間
- 4) 血液生化学的検査：総蛋白、血清アルブミン、血清クレアチニン
- 5) クレアチニンクリアランス
- 6) 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。試験治療中止となった場合は、試験治療期間中の観察・臨床検査項目(7.2)について中止となるまでの調査を行う。追跡期間中の観察・臨床検査項目(7.3)について中止日から1年間の追跡調査を行う。

## 8 有害事象の報告

### 8.1 有害事象

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 日本語訳 JCOG/JSCO 版) 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。

- 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と、その重症度の分類を以下に記載する。

### 1) 多毛

- Grade 1 : 軽度の多毛
- Grade 2 : 著明な多毛であるが日常生活に支障なし
- Grade 3 : 著明な多毛のため日常生活に支障あり

### 2) 歯肉腫脹

- Grade 1 : 軽度の歯肉腫脹
- Grade 2 : 著明な歯肉腫脹であるが日常生活に支障なし
- Grade 3 : 著明な歯肉腫脹のため日常生活に支障あり

### 3) 高血圧

- Grade 1 : 症状はなく一過性の高血圧(付録 1)、治療を要さない
- Grade 2 : 再発性又は持続性(24 時間以上)の高血圧(付録 1)、単剤の薬物治療を要することもある
- Grade 3 : 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
- Grade 4 : 生命を脅かす(例: 高血圧クライゼ)、重症高血圧(付録 1)より収縮期血圧で 30 mmHg 又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上高い
- Grade 5 : 死亡

### 4) 感染

- Grade 2 : 限局性、局所的処置を要する
- Grade 3 : 抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; 外科的処置を要する
- Grade 4 : 生命を脅かす(例: 敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死)
- Grade 5 : 死亡

### 5) 白質脳症

- Grade 1 : 軽度のくも膜下腔拡大; 軽度の脳室拡大; 脳室周囲の白質または $1/3$ の大腦白質に小さな(単発多発を問わず)巣状の T2 強調像
- Grade 2 : 中等度のくも膜下腔拡大; 中等度の脳室拡大; 半卵円に至る、または大腦白質の $1/3$ - $2/3$ にまで拡大した巣状の T2 強調像
- Grade 3 : 高度のくも膜下腔拡大; 高度の脳室拡大; 白質のほぼ全体に及ぶ T2 強調像またはびまん性低吸収域(CT)

#### 8.4 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象とシクロスポリン、プレドニゾン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試験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 ヶ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信

試験治療中止時に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 ヶ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) 無再発期間：登録日を起算日とし、試験治療開始後 1 回目の再発までの寛解期間。無再発症例では無再発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無再発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) 頻回再発及びステロイド依存性・再発・無再発症例割合

2) 再発回数(回/患者/日)：試験治療期間中の再発回数

### 10.2 安全性評価項目

1) シクロスポリン慢性腎毒性発生割合

2) その他の有害事象発現割合



## 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、低値調節群を対照として高値調節群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、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現実的ではない。そこで、本試験は優越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。4-5 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基本として、従来ランダム化Ⅱ相試験<sup>21)</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Ⅱ相試験として以下に必要な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

低値調節療法と高値調節療法との間に安全性の大きな違いが無く、前者の寛解率を後者の寛解率が一定閾値(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、想定される寛解率、その推定誤差、及び臨床的に意義のある(高値調節群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の盲検下で行い、これに応じて、設定された必要症例数のもとでの試験デザインの再評価を行うものとする。なお、寛解率の推定に際しては、試験治療開始後 1 回目の再発までの寛解期間を 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. 「低値調節療法の真の寛解率( $a_0$ )に比べ、高値調節療法の真の寛解率( $a_1$ )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低値調節療法を選択する確率( $P_0$ )を一定値以上とする。
2. 「低値調節療法の真の寛解率( $a_0$ )に比べ、高値調節療法の真の寛解率( $a_1$ )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高値調節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寛解率が逆転しない」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

小児難治性腎疾患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低値調節療法の真の寛解率( $a_0$ )として、0.60-0.70、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  $P_1 > 0.70$  かつ  $P_c > 0.90$  を目標とした。

低値調節療法の寛解率( $a_0$ )	高値調節療法の寛解率( $a_1$ )	真のリスク差( $\delta$ )	閾値(D)	$P_0$	$P_1$	$P_c$	1群の症例数
0.60	0.75	0.15	0.08	0.703	0.707	0.925	46
0.60	0.75	0.15	0.10	0.830	0.701	0.965	69
0.60	0.80	0.20	0.10	0.745	0.766	0.943	30
0.60	0.80	0.20	0.13	0.794	0.706	0.965	38
0.65	0.80	0.15	0.08	0.710	0.706	0.933	45
0.65	0.80	0.15	0.10	0.839	0.701	0.970	68
0.65	0.85	0.20	0.10	0.751	0.779	0.954	30
0.65	0.85	0.20	0.13	0.803	0.701	0.972	37
0.70	0.85	0.15	0.08	0.720	0.708	0.944	44
0.70	0.85	0.15	0.10	0.817	0.701	0.970	59
0.70	0.90	0.20	0.10	0.760	0.798	0.968	30
0.70	0.90	0.20	0.13	0.813	0.716	0.982	37

以上の計算結果と現実的に 4-5 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、 $a_1$ が $a_0$ 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

主要評価項目の解析方法としては、試験治療開始後 1 回目の再発までの寛解期間は Kaplan-Meier 法を用いて累積寛解率を推定し、logrank 検定を行う。予後因子として、罹病期間、腎生検所見等を層別因子とした Cox の比例ハザードモデルによる検討を行う。

副次的評価項目の解析方法としては、頻回再発の改善の指標を 2 年間の試験治療期間中の無再発又は再発の場合に改善とし、Mantel-Haenszel 検定を行う。層別因子として、罹病期間、腎生検所見等を考慮した Mantel-Haenszel 検定も行う。再発回数は、観察期間を累計した人年法(回/患者/日)を用い、人年法による再発回数の比較には並べ替え検定を実施する。有害事象発生割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用いる。有意水準は両側 5%とする。

$AUC_{0-4hr}$ と再発の関係、投与 2 時間後血中濃度値と再発の関係をロジスティック回帰で検討を行い、 $AUC_{0-4hr}$ と投与 2 時間後血中濃度値の閾値の設定を行う。

患者背景については、各項目の尺度の性質に応じて、Fisher の直接確率計算法、 $\chi^2$ 検定、Mann-Whitney の U 検定、t 検定を群間差の検定のために行う。

### 11.3 症例登録予定期間

2005 年 4 月から 2009 年 3 月 4 年間

### 11.4 試験実施予定期間

2005 年 4 月から 2012 年 3 月 7 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。本試験に用いられた薬剤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剤は適応内、適応外に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。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。