

ちカテゴリー④については、製薬企業が新規剤形の開発をしない限りは治験の実施は不可能であり、医師主導治験の対象としてのハードルは高いが、フェノバルビタールのように医師主導治験で開発準備が進んでいる例もある。

カテゴリー②の薬剤のうち、国内未承認で30年以上にわたって個人輸入で使用されてきたジアゾキサイドについては2005年4月27日に行われた第4回未承認薬使用問題検討会議において「新たな臨床的懸念がない限り、非臨床試験を追加すべき状況ではない」こと、また製薬企業には早期に治験を実施し承認申請を行うよう依頼すること、が確認され、適応取得に向けて大きく前進した。このジアゾキサイドの例では、製薬企業に治験実施を依頼する方向で話が進んでいるようであるが、カテゴリー①、②に入る医薬品のうち、臨床的重要性が高い国内未承認薬については未承認薬使用問題検討会議で検討され、場合によっては医師主導治験による早期開発をめざすことになろう。

カテゴリー⑤～⑦に入る医薬品については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（いわゆる適応外使用通知；平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号）や、今年度から開始された厚生労働省による「小児薬物療法根拠情報収集事業」の対象品目として解決していくものとの切り分けをどう行っていくか、十分に見極めたいうえで、候補薬とする必要がある。

### 現在進行中、あるいは準備中の医師主導治験

小児科領域では現在、1治験が実施中、また3治験が開始準備中である。現在進行しているものは、筆者が治験調整医師を務めるクエン酸フェンタニルの「小児に対する全身麻酔の補助」についての効能追加を目的とした治験であり、2005年5

月現在、国立成育医療センターを含む6施設における治験が順調に進行中である。

それ以外に、難治性小児悪性固形腫瘍を対象とした塩酸イリノテカンの治験（牧本敦・国立がんセンター中央病院院長を中心に7施設で実施予定）、新生児けいれんに対するフェノバルビタール静注製剤の治験（伊藤進・香川大学小児科教授を中心に8施設で実施予定）がすでに日本医師会治験促進センターにより採択され、治験開始に向けての最終準備が進行中である。さらに、小児期発症のミトコンドリア脳症の脳卒中様症状に対するL-アルギニン（予防および治療）についても、久留米大学小児科の古賀靖敏教授を主任研究者として日本医師会治験促進センターに「治験の計画に関する研究」として申請中である。

これら4課題の治験対象薬は、フェノバルビタールがカテゴリー④、L-アルギニンはカテゴリー⑤および⑥、クエン酸フェンタニルと塩酸イリノテカンについてはカテゴリー⑤～⑦のすべてに該当する。

### 医師にとっての医師主導治験

医師や医療スタッフは、十分に医師主導治験というものを理解したうえで、治験実施を計画せねばならない。薬事法上の承認申請のためにどのようなデータパッケージや手続きが必要であるか、などはほとんどの医師は知らないであろうが、医師主導治験はそのような点にまで配慮せねば実施することは不可能である。したがって、医師主導治験を立案・実施する医師は、治験に関する法制度、支援組織などについて十分な知識と理解があるものと共同で、治験の計画と体制整備を行わねばならない。

また臨床試験の実施計画書作成経験はあったと

表2 実施医療機関の長へ提出すべき文書（改正GCP第15条の7）

1. 治験実施計画書
2. 治験薬概要書
3. 症例報告書の見本
4. 説明文書
5. モニタリングに関する手順書
6. 監査に関する計画書および業務に関する手順書
7. 治験分担医師となるべき者を記載した文書
8. 治験薬の管理に関する事項を記載した文書
9. 改正GCPの規定により自ら治験を実施する者および実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書
10. 治験の費用に関する事項を記載した文書
11. 被験者の健康被害の補償について説明した文書
12. 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書
13. 実施医療機関がこの省令または治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第46条に規定する場合を除く）には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書
14. その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

しても、治験としての実施計画書、症例報告書等は、通常臨床家が行っている臨床試験よりはるかに精緻にできている。治験の実施準備に精通したもの、あるいは専門家（メディカルライター）と共同で作業を行う必要がある。

治験調整医師は調整業務を熟知しておかねばならない。といっても、自ら調整業務のすべてを行うことは不可能であり、治験調整業務を熟知したスタッフの支援が不可欠である。現在、クエン酸フェンタニルの治験では、筆者の他に治験調整医師が1名、事務局員が2名で、さまざまな調整業務や各種文書の版管理を行っている。

また、治験実施施設においても通常製薬企業が実施しているさまざまな作業を施設側で実施することになる。たとえば治験実施医療機関の長へ提出すべき資料のみをとってみても、膨大な資料の準備が必要となる（表2）。このため、施設の治験事務局あるいは支援スタッフによる多方面での支援が不可欠となる。現状では、まだ十分な人的支援が行われないまま既存のスタッフで医師主導

治験の支援を行っている施設が大多数であるが、今後、中央および各施設の事務局にもより手厚い人的支援が必要となろう。

このようにさまざまな困難を伴う医師主導治験ではあるが、医師にとって医師主導治験は、治験を実施するためのさまざまな手続きや、治験をいかにデザインし、いかに行うべきか等を学び実体験する最高の機会であると考えられる。このような経験を積んだ医師が増えることは、結果的には製薬企業主導の治験やトランスレーショナルリサーチの質の向上にもつながるであろう。

治験レベルの臨床試験が適切に立案・実施できるということは、治療法や診断法などの有効性・安全性を適切に科学的に評価できるということであり、すなわちエビデンスを適切に評価できるということである。医師主導の治験・臨床試験を成功させることは、日本の医療にEBMを浸透させ、医療の質を上げることにともつながると私は信じている。

### 薬剤師にとっての医師主導治験の意義

拙著「治験責任医師から薬剤師への期待」(月刊薬事, 44:1055-1058, 2002)にも書いたとおり、私は治験に関連する臨床的活動を通して、薬剤師は臨床薬剤師としての技能を高めることができると考えている。医師主導治験ではさらに治験実施計画書作成にも、薬剤の専門家として、多くの薬剤師に関わってほしい。薬物動態解析や、併用薬その他の注意点、また薬剤の有効性と安全性の評価方法の検討などは、そのまま臨床薬剤師の技能に直結する内容であり、これらについて医師や生物統計家などと議論を繰り返し、治験実施計画書の内容を練っていく作業は、まさに臨床薬剤師のオンザジョブ・トレーニングであるといえる。

また、施設の支援体制がしっかりしていなければ医師主導治験を実施することはとても不可能である。通常の製薬企業治験と同様のCRC業務や治験薬管理業務をしていては、医師主導治験がう

まく進むとは思えない。医師主導治験の実施に際しては、積極的に施設内の支援体制を固めていただくと同時に、その重要性を院内外にアピールしていただきたい。それが結果として、薬剤師の職域の拡大につながるようになるだろう。

### おわりに

冒頭に述べたとおり、医師主導治験は小児における適応外使用解決のための重要な手段である。小児治験・臨床試験が行われない限り、小児における薬物治療の安全性と有効性を十分に担保することはできない。しかしながら、一方で臨床現場にかなりの負担がかかるのも事実である。現在、医師主導治験のあり方の見直しが進んでおり、今後環境整備が進むことが期待される。まだ医師主導治験を経験した薬剤師はごく少数であろうが、ぜひ積極的に関わっていただきたいと願っている。

**フルルビプロフェン貼付剤**



詳細は製品添付文書等をご参照ください。また、禁忌を含む使用上の注意等の改訂に十分ご注意ください。

経皮吸収型鎮痛・消炎剤 薬価基準収載

**ZEPOLAS**

**ゼポラス®**

指定医薬品 フルルビプロフェン貼付剤

製造発売元

**三笠製薬株式会社**

〒176-8585  
東京都練馬区豊玉北2-3-1  
<http://www.mikasaseiyaku.co.jp/>




## V. 資料

研究実施計画書番号：JSKDC01  
第1.0版作成  
2004年11月30日  
第1.4版改訂  
2005年12月11日

**JSKDC** Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(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」

巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症を対象とした  
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の  
有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

研究実施計画書

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書、説明同意文書、症例報告書、その他の資料(以下、本試験関連情報)は機密情報であり、本試験の関係者(研究責任医師、分担医師、実施医療機関の関係者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会)に対して提供される。本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていない限り、第三者への開示又は本試験の目的以外の使用はできない。

目次

0	概要	3
1	背景	5
2	目的	5
3	薬剤情報	6
4	患者選択基準	7
5	登録・割付	7
6	治療計画	8
7	観察・検査項目	10
8	有害事象の報告	12
9	データ収集	14
10	エンドポイント	14
11	統計解析	15
12	倫理	18
13	患者の費用負担	19
14	健康被害の補償及び保険への加入	19
15	記録の保存	19
16	モニタリング	19
17	実施計画書の変更と試験の早期中止	20
18	研究結果の公表	20
19	研究組織	20
20	文献	21

## 0 概要

### 0.1 課題名

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象とした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の有効性と安全性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

リシノプリル群：リシノプリル単独療法

リシノプリル+ロサルタン群：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

### 0.3 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。

### 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) 登録前 4 ヶ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 ヶ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一次性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。

#### 0.4.2 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の既往歴のある患者
- 3) 腎機能障害(推定糸球体ろ過率\*60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)を有する患者
- 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) 登録前に、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、塩酸ジラゼブ、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

\*推定糸球体ろ過率(付録 1)を参照する。

## 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：腎生存率、推定糸球体ろ過率、早朝尿蛋白/クレアチニン比、慢性腎不全発生率、腎生検病理組織検査所見

### 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現実的ではない。本試験で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。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を基本として、従来ランダム化第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、溶血性貧血

##### 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 ヶ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 ヶ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>14)</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の既往歴のある患者
- 3) 腎機能障害(推定糸球体ろ過率\*60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)を有する患者
- 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) 登録前に、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、塩酸ジラゼブ、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

\*推定糸球体ろ過率<sup>15,16)</sup> (付録 1)を参照する。

## 5 登録・割付

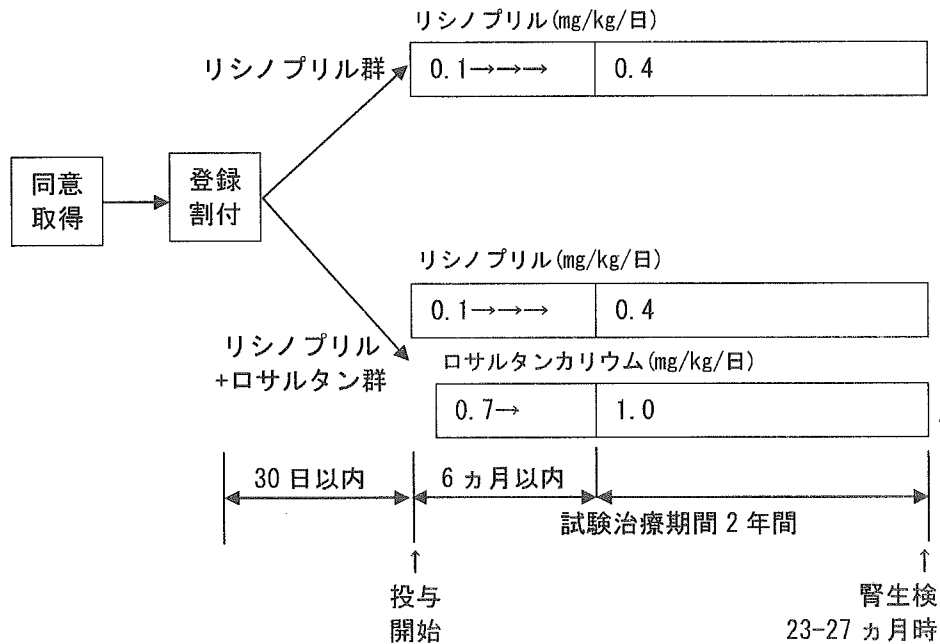
- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書(別添資料)による対象患者からの同意の取得後、患者選択基準の適格基準(4.1)を全て満たし、除外基準(4.2)のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票(別添資料)に必要事項を全て記入の上、データセンターに FAX 送信する。試験治療開始後の登録は許容されない。
- 2) データセンターは、症例登録票により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。登録にあたって、リシノプリル群又はリシノプリル+ロサルタン群にランダムに割付ける。ランダム割付に際しては年齢、性別及び実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 3) 登録されると、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。

- 1) リシノプリル群：リシノプリル単独療法
- 2) リシノプリル+ロサルタン群：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法



#### 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 カ月以内に投与量 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。

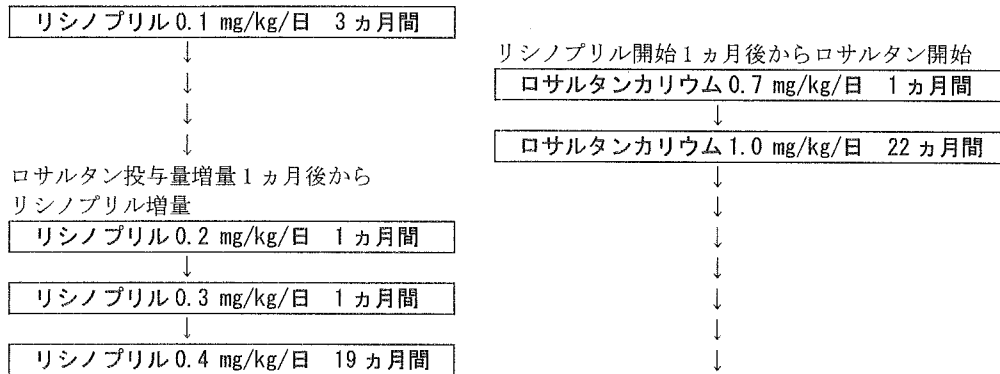
#### 6.1.2 リシノプリル+ロサルタン群治療計画：リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法

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 カ月以内に投与量 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、成人高血圧症では通常 25-50mg を 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) 塩酸ジラゼプ
- 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 ヶ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) 推定糸球体ろ過率(付録 1) 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) 試験治療中に推定糸球体ろ過率(付録 1) 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満が 2 ヶ月間持続した場合
- 4) 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合
- 5) 有害事象等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 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 (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, 抗核抗体	○										
抗 DNA 抗体	○										
推定糸球体ろ過率	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腎生検	○*									○**	

\*登録前 4 ヶ月以内に実施

\*\*治療開始後 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 ヶ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 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>17,18)</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、血清 C<sub>3</sub>、抗核抗体、抗 DNA 抗体
- 8) 推定糸球体ろ過率(付録 1)
- 9) 腎生検：実施日、所見（登録前 4 ヶ月以内に実施）

## 7.3 試験治療期間中の観察・検査項目

試験治療開始後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月時(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) 蛋白尿消失日、慢性腎不全発生日、腎代替療法開始日
- 6) 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。
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 推定糸球体ろ過率(付録 1)
- 10) 腎生検：実施日、所見（治療開始後 23-27 ヶ月時に実施）

## 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 ヶ月、48 ヶ月時（各±2 ヶ月以内）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) 推定糸球体ろ過率(付録 1)
- 5) 再発確認日、慢性腎不全発生日
- 6) 治療：治療法、治療期間
- 7) 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 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。CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版は別添文書又は「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 : 機能障害がない

Grade 2 : 機能障害はあるが日常生活に支障がない

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) GPT 上昇

- Grade 1 : 施設基準値上限を超えて施設基準値上限の 2.5 倍まで
- Grade 2 : 施設基準値上限の 2.5 倍を超えて 5.0 倍まで
- Grade 3 : 施設基準値上限の 5.0 倍を超えて 20.0 倍まで
- Grade 4 : 施設基準値上限の 20.0 倍を超える

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 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 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) 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>19)</sup>を 3 ヶ月以内に 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。蛋白消失日は登録日を起算日とし、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) 腎生存率：割付日を起算日とし、透析療法又は腎移植の腎代替療法を開始した日までの期間。腎生存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) 推定糸球体ろ過率 (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)：推定糸球体ろ過率(付録 1)にて算出する。
- 3) 早朝尿蛋白/クレアチニン比
- 4) 慢性腎不全発生率：割付日を起算日とし、推定糸球体ろ過率(付録 1) 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未滿が 6 ヶ月以上持続した初回確認日までの期間。腎機能正常症例では推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>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推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 5) 腎生検病理組織検査所見  
試験期間終了後盲検下で腎生検病理組織標本の中央判定を行う。  
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、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。本試験で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。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。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

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、閾値(D)として 0.08 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。 $P_0 > 0.80$  かつ  $P_1 > 0.80$  かつ  $P_c > 0.90$  を目標とした。