

11 統計解析

11.1 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、MMFの継続投与が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、その有効性と安全性がヒストリカルデータ⁽¹⁷⁾と同等であることを検証することである。しかし、ヒストリカルデータにもばらつきがあること、本試験における十分な症例数の確保が困難であることを考慮し、類似性の検討では閾値を設定した片側検定を行う。MMF薬物動態に関してはヒストリカルデータと比較し、さらに試験治療開始後3ヶ月のAUC₀₋₁₂とMMF投与量の直線的用量反応関係を調べる。

11.2 目標患者数の設定根拠

主要評価項目である腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合を、米国の先行研究を参考に期待値20%、閾値35%とし、閾値以上でないことを片側5% (α)、検出力80%で証明するには56例が必要である。また、腎移植後1年の生着割合を、期待値95%、閾値85%とし、閾値以下でないことを片側5% (α)、検出力80%で証明するには60例が必要である。しかし、先行研究は5年以上前の研究であり現在の日本の治療成績は当時より優れていると考えられるため、実際はそれ以上の検出力が期待できることから目標患者数を50例と設定した。50例での上記設定における検出力は主要評価項目で75.5%、副次評価項目の腎移植後1年の生着割合で70.9%である。

MMF薬物動態については対数変換してAUCを解析する。米国の先行研究を含む経験からその標準偏差を0.4と仮定し、600 mg-1200 mgで直線的用量反応関係を両側5% (α)、検出力80%で証明するには16例が必要である。さらに、米国のヒストリカルデータと比較しAUCが1.5倍異なる場合に検出可能とするには日米で各15例を要する。

11.3 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。中間解析およ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FASとする。

1) 最大の解析対象集団 Full analysis set (FAS)

登録された患者のうち、正しく試験治療が開始され試験薬剤 (MMF) が一度でも投与された集団

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時に効果安全性評価委員会によって決定された実施計画書からの逸脱および違反例を除く集団

11.4 有効性の評価項目の解析

1) 主要評価項目

主要評価項目は発現割合を正規近似し、点推定値と95%信頼区間を算出する。さらにヒストリカルデータとの差を計算し、この差を片側5%のt検定を行う。

2) 副次評価項目、その他の評価項目

副次評価項目のうち腎移植後1年の生着割合と腎移植後12ヶ月の生存割合は、主要評価項目と同様に、点推定値とその95%信頼区間を算出しヒストリカルデータとの差を片側5%のt検定を行う。その他の評価項目の検討は別に定める統計解析計画書にしたがって行う。

AUCに関しては、腎移植後3ヶ月のAUC0-12の二重対数を取り、MMF投与量に回帰して直線的用量反応関係を調べる。さらに、投与量600mgにおけるAUC0-12 (Adjusted AUC0-12) を算出し、ヒストリカルデータと比較する。ヒストリカルデータとの比較では、比とその信頼区間を算出し、双方のばらつきが大きいことを考慮して、比が1.5倍を超えなければ同等であると判断する。

11.5 安全性の評価項目の解析

有害事象発生割合は中間解析および最終解析において算出する。それぞれの有害事象について発現割合の点推定値とその95%信頼区間を計算し、ヒストリカルデータと対比した表を作成することにより検討する。

11.6 中間解析

試験開始後1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、その結果に基づき効果安全性評価委員会は、試験継続の可否を研究代表者に勧告する。研究代表者はプロトコル委員会と勧告内容を検討し、試験計画の変更また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。

11.7 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2007年1月～2009年1月 2年間

試験実施予定期間：2007年1月～2010年1月 3年間

12 倫理

12.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言（付録 5）に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP（2003年改正）および「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 説明と同意

12.2.1 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、小児患者が本試験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。担当医師は、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、両親また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、説明を行った担当医師、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。担当医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印または署名と日付が記入された同意書の写しおよび説明文書を患者および代諾者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。

12.2.2 小児患者への説明とアセント

担当医師は、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）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入する。概ね16歳以上の患者には説明同意文書（別添文書）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。担当医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印または署名と日付が記入された意思確認書の写しおよび説明文書を患者および代諾者に渡し、意思確認書をカルテに保管するものとする。

12.3 プライバシーの保護

登録患者の氏名は、参加施設からデータセンターへ知らされない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日等を用いて行い、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しない。

12.4 実施計画書の遵守

本試験に参加する担当医師は、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。

12.5 倫理審査委員会による承認

本試験実施前および試験実施期間中を通じて、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、科学的小およ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。

12.6 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤の有効性、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担当医師に文書にて報告する。担当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および事後処理を保証する。

13 患者の費用負担

本試験で使用する薬剤は市販されており、本試験の治療にかかる費用は患者の加入する健康保険が適用され、その自己負担分は患者負担とする。また、合併症などの治療に供される併用薬剤も市販された薬剤を選択するものとする。ただし、MMF薬物動態検査にかかる費用は研究で負担する。

14 健康被害の補償および保険への加入

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、担当医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。この場合の治療には患者の加入する健康保険が適用され、自己負担分は患者負担とする。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担当医師は、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、研究代表者からの有害事象報告書）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 モニタリングの実施

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および監査は行わない。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、研究代表者およ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。研究責任医師また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。研究責任医師または実施医療機関による重大また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また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 実施計画書の変更

17.1.1 実施計画書の変更の区分

実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連する実施計画書の部分的変更

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない実施計画書の変更

17.1.2 実施計画書改正/改訂時の承認と通知

実施計画書を改正または改訂する場合は、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。改正または改訂部分は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およ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どうかは各医療機関の取り決めに従う。担当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および事後処理を保証する。

17.2 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およ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およ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およびプロトコル委員会の審査および承認を得る。

19 研究組織

19.1 研究代表者

飯島 誠

国立成育医療センター 第1専門診療部腎臓科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-5494-7168 FAX : 03-3416-2222 E-mail : iijima-k@ncchd.go.jp

19.2 効果安全性評価委員会

ただし、効果安全性評価委員は患者の診療に直接関与しない。

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

本田 雅敬 東京都立八王子小児病院

19.3 プロトコル委員会

服部 元史 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター

相川 厚 東邦大学医療センター大森病院

宍戸 清一郎 東京都立清瀬小児病院

木村 利美 東京女子医科大学病院

中村 秀文 国立成育医療センター

土田 尚 国立成育医療センター

大塚 泰史 佐賀大学医学部

佐古 まゆみ 国立成育医療センター

中山 真紀子 国立成育医療センター

寺町 昌史 国立成育医療センター

19.4 データセンター

19.4.1 データマネジメント

NPO日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

代表 (データセンター長) : 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル2F

TEL : 03-5298-8531 FAX : 03-5298-8535 E-mail : info@crsu.org

19.4.2 統計解析

統計解析責任者 : 斉藤 真梨 東京大学大学院医学系研究科

19.5 研究事務局

国立成育医療センター 第一専門診療部腎臓科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-5494-7168 FAX : 03-3416-2222

20 参加施設（参加予定施設を含む）

施設名	診療科	研究責任医師
国立成育医療センター	第一専門診療部腎臓科	飯島 誠
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター	腎臓小児科	服部 元史
北海道大学医学部附属病院	泌尿器科	森田 研
名古屋第二赤十字病院	小児科	後藤 芳充
静岡県立こども病院	腎臓内科	和田 尚弘
東京都立清瀬小児病院	泌尿器科	宍戸 清一郎
東邦大学医療センター大森病院	腎センター	相川 厚
神戸大学医学部附属病院	小児科	野津 寛大

21 文献

1. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H; Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol*. 2002 Jun;17(6):456-61.
2. 太田 和夫, 河辺 絵里, 中 牧子. 腎移植臨床登録集計報告(2005)-1 2004 年実施症例の集計報告-(1). 移植. 2005; 40(1):47-52
3. Abbott KC, Reynolds JC, Trespalacios FC, Cruess D, Agodoa LY; United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV. Survival by time of day of hemodialysis: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):796-806.
4. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346:580-90.
5. 日本移植学会広報委員会(委員長・門田守人). 臓器移植ファクトブック 2004: 日本移植学会広報委員会; 2004.
6. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997 Aug 15;64(3):436-43.
7. Deierhoi MH, Kauffman RS, Hudson SL, Barber WH, Curtis JJ, Julian BA, et al. Experience with mycophenolate mofetil (RS61443) in renal transplantation at a single center. *Ann Surg*. 1993 May;217(5):476-82; discussion 482-4.
8. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*. 1997 Jan 15;63(1):39-47. Erratum in: *Transplantation* 1997 Feb 27;63(4):618.
9. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*. 1997 Oct 25;350(9086):1193-8. Erratum in: *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484.
10. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Jan 15;75(1):37-43.

11. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.* 2003 Mar;3(3):306-11.
12. Gaetano C, Joshua M, Thomas A G. Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct;80;2S:S191-200
13. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation.* 1999 Aug 15;68(3):391-6.
14. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation.* 1996 Apr 15;61(7):1029-37.
15. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation.* 1998 Jun 15;65(11):1450-4.
16. 高橋 公太, 田邊 一成, 太田 和夫, 打田 和治, 吉村 了勇, 安村 忠樹, 他. RS-61443 (Mycophenolate mofetil) の腎移植における急性拒絶反応の抑制に関する第 III 相臨床試験成績. *移植.* 2001;36(1):39-61
17. Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tonshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 2001 Dec;16(12):978-84.
18. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). 2005 Annual Report.
19. Filler G, Foster J, Berard R, Mai I, Lepage N. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004 Jun;36(5):1327-31.
20. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):713-23.

付録 1A 小児 GOT 基準値

男性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	20	62
1 ヶ月～2 ヶ月未満	21	64
2 ヶ月～3 ヶ月未満	22	65
3 ヶ月～4 ヶ月未満	22	66
4 ヶ月～5 ヶ月未満	23	67
5 ヶ月～6 ヶ月未満	24	68
6 ヶ月～7 ヶ月未満	25	68
7 ヶ月～8 ヶ月未満	25	68
8 ヶ月～9 ヶ月未満	25	67
9 ヶ月～10 ヶ月未満	24	66
10 ヶ月～11 ヶ月未満	24	64
11 ヶ月～2 歳未満	23	57
2 歳～3 歳未満	24	49
3 歳～4 歳未満	24	43
4 歳～5 歳未満	24	41
5 歳～7 歳未満	24	38
7 歳～9 歳未満	23	35
9 歳～10 歳未満	19	33
10 歳～12 歳未満	16	32
12 歳～14 歳未満	15	31
14 歳～19 歳未満	14	30
19 歳～20 歳未満	14	31
20 歳～21 歳未満	14	32
21 歳以上	10	40

女性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	20	62
1 ヶ月～2 ヶ月未満	21	64
2 ヶ月～3 ヶ月未満	22	65
3 ヶ月～4 ヶ月未満	22	66
4 ヶ月～5 ヶ月未満	23	67
5 ヶ月～6 ヶ月未満	24	68
6 ヶ月～7 ヶ月未満	25	68
7 ヶ月～8 ヶ月未満	25	68
8 ヶ月～9 ヶ月未満	25	67
9 ヶ月～10 ヶ月未満	24	66
10 ヶ月～11 ヶ月未満	24	64
11 ヶ月～2 歳未満	24	57
2 歳～3 歳未満	24	50
3 歳～4 歳未満	24	44
4 歳～5 歳未満	24	42
5 歳～7 歳未満	24	38
7 歳～8 歳未満	24	36
8 歳～9 歳未満	23	34
9 歳～10 歳未満	19	32
10 歳～11 歳未満	17	31
11 歳～13 歳未満	15	30
13 歳～17 歳未満	13	28
17 歳～21 歳未満	12	27
21 歳以上	10	40

(国立成育医療センター小児臨床検査基準値より引用)

付録 1B 小児 GPT 基準値

男性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	11	45
1 ヶ月～2 ヶ月未満	12	50
2 ヶ月～3 ヶ月未満	13	55
3 ヶ月～6 ヶ月未満	13	56
6 ヶ月～7 ヶ月未満	13	55
7 ヶ月～8 ヶ月未満	12	53
8 ヶ月～9 ヶ月未満	12	51
9 ヶ月～10 ヶ月未満	12	48
10 ヶ月～11 ヶ月未満	11	45
11 ヶ月～1 歳未満	10	42
1 歳～2 歳未満	9	38
2 歳～3 歳未満	9	34
3 歳～4 歳未満	9	30
4 歳～8 歳未満	9	28
8 歳～10 歳未満	9	29
10 歳～11 歳未満	9	30
11 歳～12 歳未満	9	31
12 歳～13 歳未満	9	32
13 歳～15 歳未満	9	34
15 歳～17 歳未満	9	36
17 歳～19 歳未満	9	38
19 歳～20 歳未満	9	39
20 歳～21 歳未満	9	41
21 歳以上	5	40

女性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～2 ヶ月未満	11	45
2 ヶ月～3 ヶ月未満	12	50
3 ヶ月～4 ヶ月未満	13	55
3 ヶ月～6 ヶ月未満	13	56
6 ヶ月～7 ヶ月未満	13	55
7 ヶ月～8 ヶ月未満	12	53
8 ヶ月～9 ヶ月未満	12	51
9 ヶ月～10 ヶ月未満	12	48
10 ヶ月～11 ヶ月未満	11	45
11 ヶ月～1 歳未満	10	42
1 歳～2 歳未満	9	38
2 歳～3 歳未満	9	34
3 歳～4 歳未満	9	30
4 歳～5 歳未満	9	28
5 歳～11 歳未満	9	27
11 歳～14 歳未満	9	29
14 歳～16 歳未満	9	30
16 歳～18 歳未満	9	31
18 歳～20 歳未満	9	31
20 歳～21 歳未満	9	32
21 歳以上	5	40

(国立成育医療センター小児臨床検査基準値より引用)

付録2 体表面積 (Body-surface area, BSA) 算出法

身長、体重から以下の計算式により BSA を算出する。

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \frac{\text{身長 (cm)}^{0.5} \times \text{体重 (kg)}^{0.5}}{60}$$

Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. 1987 Oct; 317(17):1098.

付録3 Banff 分類 (1997) の基準概要

I. 拒絶反応の Banff 分類

- 1) 正常 normal
- 2) 超急性拒絶反応 hyperacute rejection
- 3) 境界領域変化 borderline changes (very mild acute rejection)

動脈内膜炎は存在せず、限局した軽度の尿細管炎(t1)のみを認めるもので、急性拒絶反応が疑わしい状態である。

4) 急性拒絶反応 acute rejection

Ia: 切片の 25%以上を占める間質への細胞浸潤と、中等度の尿細管炎を伴う(t2)。

Ib: 切片の 25%以上を占める間質への細胞浸潤と、高度の尿細管炎を伴う(t3)。

IIa: 間質の細胞浸潤と軽度から中等度の動脈内膜炎(v1)を伴う。

IIb: 血管腔の 25%以上に及ぶ中等度から高度の動脈内膜炎(v2)を伴う。

III: 全層性の動脈炎か、中膜平滑筋細胞の壊死やフィブリノイド変性を伴う(v3)。

5) chronic allograft nephropathy*

I (mild): 軽度な虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。軽度の間質線維化と尿細管萎縮。

II (moderate): 中等度の虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。中等度の間質線維化と尿細管萎縮。

III (sever): 高度な虚血性変化か、移植後糸球体症を伴う。高度な間質線維化と尿細管萎縮・消失。

*糸球体における chronic transplant glomerulopathy の存在と、動脈において新たに出現した内膜の線維性肥厚と、慢性拒絶反応の存在を示唆するものである。

II. 拒絶反応以外のその他の病変

1. 急性尿細管壊死
 2. 急性・慢性シクロスポリン/タクロリムス腎症
 3. 再発性疾患(糸球体腎炎、FGS、糖尿病、HUS など)
 4. 急性間質性腎炎(拒絶反応との鑑別はできないことも多い)
 5. ドナーからの持ち込み病変(動脈硬化や糸球体腎炎)
 6. 移植手術後の腎被膜下病変(虚血変化)
 7. 移植前の急性血管内皮障害(灌流障害)
 8. 腎盂乳頭壊死
 9. **de novo** 糸球体腎炎
 10. 移植後リンパ増殖性疾患
 11. 非特異的病変
-

腎臓移植 “ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断診断基準”

日本移植学会 日本病理学会編, 金原出版, 1998

付録4 推定糸球体濾過率（推定 GFR）

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

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.

Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.

付録5 ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

2002年10月、WMAワシントン総会で第29項目明確化のための注釈が追加

2004年10月、WMA東京総会で第30項目明確化のための注釈が追加

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータに関する研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。

8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施するには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の健康を維持し、または生育を助けるためにも配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適當な影響を及ぼすすべてのものから独立していることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターのための情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する陳述を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。

15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも不利益なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係か

らまったく独立した医師によって取得されなければならない。

24. 法的行為能力のない者、身体的もしくは精神的に同意ができない者、または法的行為能力のない未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的な能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的行為能力がないとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとするれば、その場合に限って行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険性、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボの使用または治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。