

6.6 拒絶反応の診断と治療

6.6.1 拒絶反応の診断

本試験中における拒絶反応の診断は、臨床症状および診察所見、腎機能他の生化学検査所見を基に臨床診断し、腎生検を実施した上で確定診断する。病理診断は、Banff分類⁽²⁰⁾ (付録 3) による境界領域変化 (borderline change) か、それ以上の拒絶反応所見を認める場合を拒絶反応とする。臨床診断を行った日を拒絶反応の診断日とする。

なお、慢性透析が42日以上継続した場合を「廃絶」と定義する。

6.6.2 拒絶反応の治療

拒絶反応と診断した場合は、移植腎の保護を優先し各施設レジメンに従って免疫抑制剤による治療を実施する。拒絶反応に対する治療を行った場合は報告する (6.4)。以下に治療法の参考を示す。

1) メチルプレドニゾンパルス療法

メチルプレドニゾン (メドロール[®]) 20-30 mg/kg (最高量 1,000 mg/日) を緩徐に点滴静注し、1週間に3日間行う。以上を1-3週間行う。

2) ムロモナブ CD3 (オルソクロン OKT[®]3)

通常、成人には1日1回5 mgを最高10日間、静脈内に投与する。小児には、1日1回、体表面積 (m²) あたり5 mgを成人と同様に投与する。ただし、1日最高用量は5 mgとする。

3) 塩酸グスペリムス (スパニジン[®])

通常、成人には塩酸グスペリムスとして1日1回、体重1 kg当たり3-5 mgを3時間かけて点滴静注する。なお、投与期間は最高10日間とする。

4) リツキシマブ (リツキサン[®])

通常、成人にはリツキシマブとして1回投与量375 mg/m²を生理食塩液または50%ブドウ糖注射液にて希釈し、点滴静注する。

5) 血漿交換による抗体除去

7 観察・検査項目

7.1 観察・検査項目の一覧表

観察時期	登録時	試験治療期間(1年間)								中止例
	登録時	開始時	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	1年	1年 試験開始後
許容するウィンドウ	前1ヶ月以内		前後1週間以内	前後2週間以内						
身長, 体重, 血圧	○			○	○	○	○	○	○	
腎移植日, 既往歴, 家族歴他	○									
ドナー・レシピエントの血液型	○									
MMF 投与状況		○	○	○	○	○	○	○	○	
併用薬剤, 併用療法(6.4)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
拒絶反応の診断(6.6.1)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
腎生検(7.5.1)						○ 3-6ヶ月			○	
			(拒絶反応診断時にも実施)							
有害事象(8.1)		○	○	○	○	○	○	○	○	△
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査		○	○	○	○	○	○	○	○	
推定糸球体濾過率	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
MMF 薬物動態検査(7.5.2)			①			②		③		

①試験治療開始 7-14 日後に 3 点

②試験治療開始 3ヶ月後(±2週間以内)に 8 点

③試験治療開始 9ヶ月後(±2週間以内)に 2 点採血

◎: 生存有無, 拒絶反応発現有無, 移植腎の廃絶有無

△: 試験薬投与期間中に発現した有害事象の持続状況

7.2 登録時調査項目

登録時は登録前1ヶ月以内の以下の項目を調査し、症例報告書（別添資料）に記入する。

<症例登録票に記入>

- 1) 患者イニシャルまたは各医療機関の患者識別番号，性別，生年月日，同意取得日
- 2) ドナー・レシピエントの血液型（ABO 式，Rh 式）
- 3) 患者選択規準に関わる血液検査項目（白血球，血清尿酸，GOT，GPT）

<治療経過報告書に記入>

- 4) 身長，体重，血圧
- 5) 既往歴，腎疾患の家族歴，腎不全の原因・合併症
- 6) 腎移植施行日，移植腎の種類，腎移植における併用免疫抑制剤の種類
- 7) 血液検査：血算，好中球数，BUN，血清クレアチニン
- 8) 推定糸球体濾過率（付録 4）

7.3 試験治療期間中の調査項目

試験治療開始時，試験治療開始後2週（±1週間以内），1ヶ月，2ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，9ヶ月，12ヶ月時（各±2週間以内）に以下の項目を調査し，治療経過報告書（別添資料）に記入する。

- 1) 身長，体重，血圧：試験治療開始時と2週時は不要
- 2) MMF 投与状況（投与量変更，中断，中止，6.5.1）：時期，投与量変更の場合は量
- 3) 併用薬剤，併用療法（6.4）：薬剤名，投与期間，（一部の薬剤のみ）用法・用量（7.5.2）
- 4) 拒絶反応（6.6.1）：拒絶反応診断日，廃絶確認日
- 5) 腎生検：実施日，所見
腎生検は腎移植後3～6ヶ月（±2週間）と腎移植後12ヶ月時（±4週間）（以上は全員必須），および試験治療期間中の拒絶反応診断時（診断時から28日以内）に各施設で行う（6.6.1）。試験終了後に中央判定する（7.5.1）。
- 6) 有害事象：診断名（8.1.1），重症度（8.1.1），発現日，消失日，重篤度（8.1.2），転帰，試験薬剤との因果関係（8.1.3）
- 7) 血液検査：血算，好中球数，BUN，血清クレアチニン，血清尿酸，GOT，GPT
- 8) 尿検査：早朝尿定性および沈渣
- 9) 推定糸球体濾過率（付録 4）

10) MMF 薬物動態検査 (7.5.2)

Full AUC (AUC 0-12hr)

試験治療開始後 3 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間の 8 時点

Abbreviated AUC

試験治療開始後 7-14 日 : MMF 投与前, 投与後 2 時間, 投与後 6 時間の 3 時点

試験治療開始後 9 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 2 時間の 2 時点

7.4 試験治療中止後の調査項目

試験治療を中止 (6.1.2) した場合は, その時期および理由を調査する。担当医師は, 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。試験治療を中止した患者に対しては, その後の調査 (7.3の項目) を要さないが, 有害事象の転帰は可能な限り追跡する。

また, 試験治療を中止した患者に対しては, 試験治療開始日から1年後に以下の項目を追跡調査し, 中止後追跡調査書 (別添資料) に記入する。

- 1) 拒絶反応発現有無
- 2) 生存有無
- 3) 移植腎の廃絶有無 (廃絶の定義は「6.6.1 拒絶反応の診断」を参照)
- 4) 試験期間中に発現した有害事象の持続状況

7.5 腎生検および薬物動態検査

7.5.1 腎生検の中央判定

腎生検は各施設での診断に加え、試験治療期間終了後に中央判定を行う。中央判定は、拒絶反応の有無や治療内容等の診療情報を含む患者情報の盲検下で行う。検体送付の詳細は腎生検病理組織標本送付手順書（別添資料）を参照する。

7.5.2 薬物動態検査

本試験では一部の実施可能な患者に対して薬物動態検査を行い、AUCを測定する。薬物動態検査の対象となる患者は、検査前日の夜10時以降は絶食する。また、検査当日はMMFを食前に服用し、MMF投与後2時間の採血終了後に食事をとる。これらの規定は説明同意取得時に説明するほか、薬物動態検査実施日に先だって患者とその保護者に説明し注意を促す。

定量は中央測定で行い、血漿中MPAを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分離しUV（254 nm）で検出する。薬物動態検査の検体送付の詳細は、薬物動態検査検体送付手順書および採血記録表（注：別紙にて配布）を参照する。

シクロスポリン、タクロリムス、および相互作用のある薬剤（抗ウイルス剤など）は、MMFの薬物動態に影響する可能性があるため薬物動態検査前の併用状況を調査する（6.4）。これらの薬剤を薬物動態検査の採血日の前1週間以内に併用した場合は、その期間の用法、用量を治療経過報告書（別添資料）に記入する。

8 有害事象の評価と報告

有害事象とは、試験治療期間中のあらゆる好ましくない症状、徴候、検査値の異常と定義し、試験治療との因果関係は問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候、検査値異常は有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化（Gradeが増加）した場合のみを有害事象とする。

有害事象が発現した場合、担当医師は以下に従い評価と報告を行う。また、有害事象に対し適切な処置を行い（6.5）、患者の転帰を可能な限り追跡する。

8.1 有害事象の評価

有害事象の評価スケジュールは「7 観察・評価項目」に従う。本試験では中等度以上の有害事象を調査対象とする。従って、担当医師は有害事象の重症度（Grade）を判定し（8.1.1）、Grade 2以上の場合、診断名（8.1.1）、重症度、発現日、消失日、重篤度（8.1.2）、転帰、試験薬剤との因果関係（8.1.3）を治療経過報告書（別添資料）に記入する（8.2.2 通常報告）。なお、本研究において重要な意味があると考えられる有害事象の場合、担当医師は通常報告に加えて研究代表者に迅速に報告しなければならない（8.2.1 緊急報告）。

8.1.1 有害事象の診断名および重症度

1) 主な有害事象

主な有害事象の診断名と重症度は、以下の基準に従い評価する。

(National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID] Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Events を本研究用に抜粋, 和訳)

NIAID Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Events				
Grade	軽度	中等度	高度	生命を脅かす
全身性				
発熱	< 38.5 °C	38.5 - 40 °C	> 40 °C	低血圧を伴う発熱
悪寒	軽度 - 中等度	重度の振せん	悪寒戦慄 < 2 時間	悪寒戦慄 > 2 時間
皮膚反応	紅斑	乾性落屑 小水疱形成 掻痒(症)	湿性落屑 潰瘍	剥脱性皮膚炎 手術を要する壊死
アレルギー	浮腫	気管支痙攣	気管支痙攣	アナフィラキシー
血液				
ヘモグロビン g/dl	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
好中球 /cmm	1300 - 1999	750 - 1299	500 - 749	< 500
血小板 /cmm	75,000 - 99,999	50,000 - 74,999	25,000 - 49,999	< 25,000
出血	点状出血	軽度血液喪失	大量血液喪失	衰弱性血液喪失
消化器/肝臓				
嘔気/嘔吐	嘔気	一過性の嘔吐	輸液療法を要する嘔吐	難治性の嘔吐
下痢	一過性 < 2 日	耐えられるが > 2 日	耐えられない 治療を要する	出血/脱水を伴う
ビリルビン mg/dl	1.25 - 2.5 × N	2.6 - 5.0 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
SGOT	1.25 - 2.5 × N	2.6 - 5.0 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
アミラーゼ	1.25 - 2.5 × N	2.6 - 5.0 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
アルカリフォスファターゼ	1.25 - 2.5 × N	2.6 - 5.0 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
腎臓				
血清クレアチニン	1.26 - 2.0 × N	2.1 - 3.0 × N	> 3.1 × N	透析を要する
蛋白尿 mg/日	250 - 500	500 - 1000	> 1000	ネフローゼ症候群
血尿	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的 + 凝血塊	閉塞性
神経				
中枢神経	集中力または記憶の障害	軽度の錯乱または嗜眠 (覚醒時の 50% 以内)	見当識障害または昏迷 (覚醒時の 50% 以上)	昏睡または痙攣
末梢神経	軽度の知覚異常 深部腱反射減弱	高度の知覚異常 深部腱反射消失 軽度の脱力	耐えられない知覚異常 著明な脱力	麻痺
頭痛	投薬を要さない	鎮痛剤を要する	麻薬が必要	難治性
便秘	軽度	中等度 (治療を要する)	腹部膨満を伴う	腹部膨満および嘔吐を伴う
肺				
肺	軽度症状あり	労作性呼吸困難	安静時呼吸困難	完全ベッド上安静を要する
循環器				
リズム	洞性頻脈 安静時 > 110	単源性心室性期外収縮 心房性不整脈	多源性心室性期外収縮	心室頻拍
機能	無症状だが心所見に異常あり	一過性心不全症状あり 治療を要さない	心不全症状あり 治療に反応あり	心不全症状あり 治療に反応なし

2) 感染症：サイトメガロウイルス (CMV), Epstein-Barr ウイルス (EBV)

サイトメガロウイルス感染と Epstein-Barr ウイルス感染は、本研究用に定める以下の基準に従い、診断名と重症度を評価する

<サイトメガロウイルス (CMV) 感染症>

Grade 1：－

Grade 2：－

Grade 3：CMV血症⁽¹⁾あり：特異的な所見あり⁽²⁾

Grade 4：生命を脅かす

Grade 5：死亡

⁽¹⁾CMV 血症：CMV アンチゲネミア法 (C7HRP もしくは C10/11) が陽性細胞が 1 個以上

⁽²⁾CMV 感染の特異的な所見：発熱、白血球減少、血小板減少、肺炎、肝炎、膵炎、消化器潰瘍、結腸炎、網膜炎など

<Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染>

Grade 1：－

Grade 2：－

Grade 3：EBV検査が陽性⁽³⁾：EBV感染の特異的な所見⁽⁴⁾あり

Grade 4：生命を脅かす

(EBV血症あり：PTLD [移植後リンパ増殖症]⁽⁵⁾の発症など)

Grade 5：死亡

⁽³⁾EBV 検査陽性：EBV DNA 定性 (PCR), DNA 定量 (リアルタイム PCR), EBV 抗体検査を施行し、施設基準値で判断する

⁽⁴⁾EBV 感染の特異的な所見：発熱、扁桃腫大、リンパ節腫脹、体重減少、下痢など

⁽⁵⁾PTLD (移植後リンパ増殖症)：発熱、腹痛、慢性下痢、消化管出血、貧血、食欲不振、体重減少、低アルブミン血症などを認め、EBV 感染の証明と病理組織診断が必要

3) 感染症：その他の日和見感染

サイトメガロウイルスと Epstein-Barr ウイルス以外の日和見感染の場合は、診断名を以下に従い分類する。重症度は「4) その他の有害事象」に従い評価する。

病原体	分類基準	
水痘-帯状疱疹ウイルス	内臓疾患	血小板減少症, 関節炎, 肝炎, 小脳失調, 脳炎, 髄膜炎, 糸球体腎炎など
カンジダ属	全身性カンジダ症	食道炎, 喉頭炎, 網膜病変, 他内臓(脳, 腎, 肝, 脾)病変など
	真菌血症	
ニューモシステイス	肺疾患	
アスペルギルス/ムコール属	肺, または肺動脈洞 侵襲性疾患	肺アスペルギローーム(肺菌球症), 肺出血など
	散在性, または転移 性疾患	好中球減少症, 副鼻腔炎, 中耳炎, 脳炎, 心筋炎, 骨髄炎, 眼球炎, 眼窩炎, 食道炎など
クリプトコッカス	クリプトコッカス症	

4) その他の有害事象

発現した有害事象が1)～3)に該当しない場合は、担当医師の判断による診断名を報告する。重症度は以下を参考に、担当医師が臨床的判断により評価する。

Grade 1：軽度の有害事象

日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

Grade 2：中等度の有害事象

日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験薬剤の減量，中断を検討する

Grade 3：高度の有害事象

日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で、臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験薬剤の中止を検討する

Grade 4：生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象

死亡のリスクがある有害事象

Grade 5：致死的な有害事象（有害事象による死亡）

8.1.2 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常をきたすもの

8.1.3 有害事象と試験薬剤との因果関係

有害事象と試験治療（MMF 投与）との因果関係の判定は以下に従う。試験治療との因果関係が否定できないもの（1と2）をMMFの薬物有害反応とする。

1) 関係あり

MMF 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

MMF 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

MMF 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

8.2 有害事象の報告

試験期間中に有害事象が生じた場合、以下に従い報告する。なお、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合には、以下の報告以外に、医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第77条の4の2第2項）、および製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第77条の4の2第1項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡を、それぞれの医療機関の規定に従い担当医師の責任において行う。

8.2.1 緊急報告

緊急報告義務のある有害事象

- 1) 重篤な有害事象（8.1.2）
- 2) 重症度が Grade 4 または Grade 5 の有害事象（8.1.1）
- 3) その他、担当医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

緊急報告の手順

- 1) 緊急報告義務のある有害事象が発生した場合、担当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 送信する。
- 2) データセンターは研究代表者に FAX などで緊急報告する。
- 3) 担当医師は当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長およびデータセンターに 7 日以内に提出する。
- 4) 担当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。
- 5) 担当医師は発現した当該有害事象について可能な限り追跡調査を行う。
- 6) 研究代表者は、当該有害事象に対する緊急性、重要性および影響の程度等についての研究代表者の見解を添えて、当該有害事象が発生してから 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
- 7) 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、実施計画書の改訂およ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。
- 8) 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。

8.2.2 通常報告

試験治療期間中に中等度 (Grade 2) 以上の有害事象 (緊急報告した有害事象を含む) を認めた場合は、治療経過報告書 (別添資料) に所定事項を記入し、定められた時期に提出する (9. データ収集)。

9 データ収集

担当医師は、試験治療中止した症例も含め、登録した全ての症例について症例報告書を作成する。作成した症例報告書（別添資料）は、記名捺印または署名の上、データセンターにFAX送信により提出する。提出は以下の提出期限に従い、症例報告書作成後すみやかに行う。

1) 症例登録票

症例登録時（試験治療開始前）にすみやかにデータセンターにFAX送信する（「5. 登録」）。

2) 治療経過報告書（登録時調査内容～登録後の除外時，試験治療中止時または終了時調査内容）

試験治療開始後6ヶ月の調査終了後，すみやかにデータセンターにFAX送信する。登録後の除外時，試験治療中止時，または1年間の試験治療終了時の調査終了後，すみやかにデータセンターにFAX送信する。

3) 中止後追跡調査書

試験治療中止した場合，治療開始日から1年後の追跡調査終了後，すみやかにデータセンターにFAX送信する。

症例報告書の提出先（FAX送信先）

NPO 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU） データセンター

FAX：03-5298-8535

10 エンドポイント

10.1 主要評価項目

1) 腎移植後 6 ヶ月の拒絶反応発現割合

腎移植当日を起算日とし、腎移植後 6 ヶ月までに拒絶反応を有した患者の割合。追跡不能例では追跡不能となる以前で拒絶反応がないと確認された最終日をもって拒絶反応発現とする。拒絶反応を有する場合とは、臨床診断を行い、また移植腎の生検にて Banff 分類（付録 3）による境界領域変化（borderline change）か、それ以上の拒絶反応を認める場合とする。

10.2 副次評価項目

1) 腎移植後 1 年の生着割合

腎移植当日を起算日とし、腎移植後 12 ヶ月での移植腎の生着割合。移植腎が廃絶した患者では廃絶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生着が確認された最終日をもって廃絶とする。なお廃絶は、42 日以上継続する慢性透析を有したときと定義する。

2) 腎移植後 1 年の生存割合

移植当日を起算日とし、腎移植後 12 ヶ月までに生存している患者の割合。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって死亡とする。

3) 腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合

試験治療期間中に行われた腎生検の病理組織標本が中央判定にて拒絶反応ありと病理診断された患者の割合。臨床症状および腎機能他の生化学検査による、拒絶反応を疑う所見の有無によらない。病理診断は、Banff 分類（付録 3）による境界領域変化（borderline change）か、それ以上の拒絶反応を認める場合を拒絶反応とする。追跡不能例では追跡不能となる以前で拒絶反応がないと確認された最終日をもって拒絶反応発現とする。

4) 有害事象発現割合

適格、不適格を問わず試験薬剤（MMF）が一度でも投与された患者数（全治療例）を分母とし、有害事象を認めた患者数を分子とする。重症度（Grade）については、それぞれ試験治療期間中の最悪 Grade を用いる。

10.3 その他の評価項目

1) MMF 薬物動態

Full AUC (AUC 0-12hr)

試験治療開始後 3 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 30 分, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間の 8 時点

Abbreviated AUC

試験治療開始後 7-14 日 : MMF 投与前, 投与後 2 時間, 投与後 6 時間の 3 時点

試験治療開始後 9 ヶ月 (±2 週間以内) : MMF 投与前, 投与後 2 時間の 2 時点

2) 腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

試験治療期間終了後, 患者情報の盲検下で腎生検病理組織標本の中央判定を行い, 重症度を評価する。

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。