

19 研究組織

19.1 研究代表者

飯島 一誠

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 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, Tolkoff-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, Hoofman 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, Soullillou 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

1. 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際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。

患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

*脚注:

WMA ヘルシンキ宣言第 29 項目明確化のための注釈

WMA はここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。

- ・ やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。
- ・ 予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

WMA ヘルシンキ宣言第 30 項目明確化のための注釈

WMA はここに次の見解を再確認する。すなわち、研究参加者が研究によって有益と確認された予防、診断および治療方法、または他の適切なケアを試験終了後に利用できることは、研究の計画過程において明確にされていることが必要である。試験後の利用に関する取決めまたはその他のケアについては、倫理審査委員会が審査過程でその取決めを検討できるよう、実験計画書に記載されなければならない。

(日本医師会訳)

「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの 有効性・安全性の確認, 用法・用量の検討・確立に関する研究」 研究の説明と参加のお願い(説明文書)

1. はじめに

この説明文書は、腎移植をうける小児患者さんが、移植後の拒絶反応抑制の治療として「ミコフェノール酸モフェチル(商品名 セルセプト®)」という薬を服用するときの効果と安全性を調べる研究(臨床試験)について説明したものです。

説明文書は、この研究について十分に理解していただくためのものです。この文書や担当医師の説明の中でわからないところや疑問があれば、なんでも遠慮せずにおたずねください。なお、この説明文書は高校生くらいの患者さんと保護者の方に向けたものとなっています。保護者の方が読む場合は、「あなた」の部分で「あなたの子どもさん」に置きかえてお読みください。

現在のあなたの病状がこの研究に参加できる条件を満たしていますので、研究への参加を考えていただくことをお願いします。担当医師の説明を受け、この説明文書を読み、研究に参加してもよいと思われる場合は、最終ページの同意書にご署名をお願いします。この説明文書と同意書の控えは大切に保管してください。

2. 臨床試験について

「臨床試験」とは、小児患者さんを含む一般の方々に、病気の予防や治療を試験としてうけていただき、その効果や安全性を科学的に調べる研究のことです。現代の医療でうけられる内容の多くは、これまでに臨床試験によって調べられてきました。小児の医療も世界中の臨床試験により長い年月をかけて少しずつ進歩し、現在の診療が行われています。しかし、多くの患者さんに最善の医療をうけていただくためには、調べなければならない課題がなくなることはありません。

3. あなたの病状と腎移植について

腎臓は、握りこぶしくらいの大きさのソラマメのような形をした臓器です。体の中に2つあり、腰のあたりの背骨をはさんだ両側に1つずつ、向かい合うように並んでいます。腎臓は、血液をろ過し体の余分な水分や老廃物を尿として外に出すことや、体の機能を調節することなど重要なはたらきを担っているため、腎臓がはたらかなくなると「腎不全」になり、体に様々な障害があらわれます。腎臓のはたらきを回復するためには、「人工透析」や「腎移植」が必要となります。

あなたの場合も、腎不全となったので「腎移植」をうけることになりました。腎移植とは、他の人の体ではたらくている腎臓を提供してもらう手術です。移植された腎臓があなたの体ではたらくようになると、食事や生活の制限が少なくなり、健康なときと同じように過ごせるようになります。

4. 腎移植後の治療について

腎移植は、腎臓のはたらきを回復するのにとても有効なのですが、移植のあとで「拒絶反応」がおこることがあります。拒絶反応は、体に異物が侵入するのを防ぐ「免疫」という機能によっておこります。病原体など、有害な異物が体に侵入したときは、免疫により体を守ることができますが、移植された腎臓を「侵入者」とみなして免疫がはたらき、攻撃してしまうのが拒絶反応です。拒絶反応がおこると、腎臓のはたらきが弱くなることや、重い場合には腎臓が全くはたらかなくなることもあります。

そのため、移植をうけた患者さんは必ず「拒絶反応を抑える薬」による治療が必要となります。あなたの場合も、薬の治療をはじめることが予定されています。拒絶反応を抑える薬にはいくつかの種類があり、それぞれの特徴は異なりますが、以下のようなものがあります。通常は、これらの中から2~3種類を組み合わせます。いずれの薬も、免疫を抑えることで、拒絶反応がおこらないようにする効果を発揮します。

- ・ ミコフェノール酸モフェチル
- ・ シクロスポリン
- ・ タクロリムス
- ・ バシリキシマブ
- ・ ステロイド剤

これらの薬は、効果があることや安全に使用できることが確認され、国の承認をうけて実際の医療で用いられています。しかし、日本ではこれらの薬の多くについて、成人(大人)の患者さんへの評価しか行われてきませんでした。あなたのような小児患者さんにも安心して薬を使ってもらうためには、小児患者さんにも臨床試験に参加していただき、これらの薬を科学的に評価することが必要です。

このようなことから、今回、拒絶反応を抑える薬である「ミコフェノール酸モフェチル」について、日本の小児患者さんへの評価をするための臨床試験を行うことになりました。「薬の評価」というと、この薬の効果や安全性について不安になるかもしれません。しかし、先に説明した通り、この薬は日本ではすでに成人の患者さんで効果と安全性が確認され、移植後の拒絶反応を抑えるために実際の医療で用いられています。また、海外では以前に同じような臨床試験が小児に対して行われました。その結果、アメリカでは成人だけでなく小児の患者さんに対してもこの薬が国から承認され、実際の医療で用いられています。

5. 研究の目的

この研究では、日本で腎移植をうける小児患者さんに対する、移植後の拒絶反応を抑える治療として「ミコフェノール酸モフェチル」を投与したときの効果と安全性を評価することを目的としています。

6. 研究の方法

この研究は、東京にある国立成育医療センターをはじめとする、国内の 8 病院で行われる予定で、小児科の腎臓専門医の研究グループによってすすめられています。数年間の間に、同じ病状の小児患者さん 50 人に参加していただく予定です。参加をお願いするのは、年齢が 20 歳未満の腎移植をうける小児患者さんにかぎられており、年齢以外にも過去の病気や現在の健康状態など、こまかく参加の規準が定められています。

① 研究に参加してうける治療

この研究に参加する場合は、腎移植後の拒絶反応を抑える治療として、「ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）」を次ページの方法で服用します。

拒絶反応を抑える治療では、通常、2～3 種類の薬を組み合わせますが、「ミコフェノール酸モフェチル」以外の薬の組み合わせは、患者さんの状態により担当医師が判断します。組み合わせる薬については、担当医師とよくご相談ください。

<ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）の服用>

薬ののみ方

毎日、1日2回、朝食と夕食のあとに、12時間ごとにのみます。

薬の形

カプセル剤（のみぐすり）です。

カプセル剤がのめない場合や、カプセル剤に含まれる成分が多すぎる場合は、カプセル剤以外の形（粉末や懸濁液など）に調整してお渡します。

薬の量

患者さんの体の表面積や体調をもとにして決められます。

薬と治療に関する注意

- ◎ 体調にあわせて、薬をのむ量や回数を変えたりしないでください。
この薬は、先生の決める量を1日2回、毎日正しくのみ続けることで体調を維持することができます。
- ◎ 薬をのみ忘れたときは、すぐに忘れた分をのんでください。ただし、次の服用時間が近い場合や、2回分をあわせての服用は量が多すぎてしまうため危険です。忘れたときの詳しいのみかたは、先生にご相談ください。
- ◎ 日頃から手洗いやうがいなどをして、清潔にするよう心がけてください。拒絶反応を抑える薬は、体の免疫機能を抑えることで効果を発揮します。治療をうけている間は免疫力が低下し、風邪などの感染症にかかりやすくなるおそれがあります。
- ◎ 病院や薬局など、他の医療機関にかかったときは、この薬（セルセプト）をのんでいることを必ず伝えてください。

③ 研究に参加する間にうける検査

研究に参加する間には、診察のときに主に次のような検査をします。

	研究に参加する期間（1年間）							
	治療開始時	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	1年
身長、体重、血圧の測定			○	○	○	○	○	○
尿の検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液の検査	○	○	○	○	○	○	○	○
組織の検査（腎生検）	（拒絶反応の診断時）3ヶ月～6ヶ月の間に1回							○
薬の血中濃度の検査		◇			☆		◆	

◇：投与前、投与後2時間、6時間に採血、◆：投与前、投与後2時間に採血

☆：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時間に採血

- ・ 身長, 体重, 血圧の測定
- ・ 尿の検査
- ・ 血液の検査

尿の検査では採尿(尿をとること)が, 血液の検査では採血(血液をとること)が必要です。尿や血液をとって詳しく調べることで, 治療をしている体の状態や, 副作用をチェックします。検査の時期は, 治療をはじめる時と2週間後, その後は1ヶ月~3ヶ月ごとです。

- ・ 組織の検査(腎生検)

組織の検査の腎生検は, 腎臓の組織の一部をとって検査することです。この検査は拒絶反応を診断するときに必要な大事な検査です。この検査を3ヶ月~6ヶ月後と1年後の2回行います。また, 拒絶反応が疑われた場合にも行います。

- ・ 薬の血中濃度の検査

この研究では, 薬をのみ始めてから2週間後, 3~6ヶ月後, 9ヶ月後にミコフェノール酸モフェチルの血中濃度を検査します。薬の血中濃度ををはかるのは, のんだ薬が効果を発揮するように, 適切な量が体に取り込まれていることを調べるためです。なお, この検査では, 薬をのんでから複数回の採血が必要です。そのため, 点滴を行い, その経路を利用することで針を刺す回数を少なくします。

この検査をうける場合, 検査の前日は夜10時までには食事をすませます。夜10時以降は食べ物をとらないで, 検査の当日も何も食べずに病院へお越しください。検査の日は, 病院に来てから担当医師の指示の通りに薬をのみます。薬をのんで2時間後の採血が終わってから, 朝食をとっていただきます。

この検査は全員がうける検査ではありません。この検査ををうけることを希望されない場合は, 担当医師にお知らせください。