

### 7.3 試験治療期間中の併用禁止薬

以下の薬剤は、試験治療期間中の併用を禁止する。併用禁止薬剤を使用した場合は本試験を中止し、使用を治療経過報告書(別添資料)に報告する。

- 1) プレドニゾン以外の免疫抑制剤  
シクロスポリン, シクロフォスファミド, アザチオプリン, ミゾリビンなど
- 2) 柴苓湯

### 7.4 試験治療期間中の併用薬

以下の薬剤を試験期間中に併用した場合は、治療経過報告書(別添資料)に報告する。

- 1) ビタミンD 製剤

### 7.5 有害事象に対する処置及び対症療法

有害事象に対する処置及び支持療法について以下に参考を示す。

#### 1) 高血圧

高血圧の診断基準(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 以上又は拡張期血圧で 30 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。

#### 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。

#### 4) 緑内障及び白内障予防

初期治療開始後 4 週までに眼科に紹介し、眼底所見、眼圧の評価を行う。異常所見を認めた場合は、眼科で定期的な経過観察及び治療を行う。異常所見を認めない場合は、初期治療が終了した時点で、眼科で眼底所見、眼圧の評価を行う。再発治療時の眼科受診については、研究責任医師及び分担医師の判断とする。

## 7.6 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。試験治療を中止した場合は、その日付および理由を調査し、緊急試験中止報告書(別添資料)に報告する。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。

7) 8) の場合は本試験の調査を終了するが、7) 8) 以外で試験治療を中止した場合は、追跡期間中の調査項目(8.5)の規定に従って追跡調査を行う。

中止後の治療については規定せず、研究責任医師及び分担医師の判断とする。

### 1) 試験治療期間中に頻回再発の定義を満たした場合(3.7)

頻回再発は、初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたもの(ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとす)とする。

### 2) 試験治療期間中にステロイド抵抗性の定義を満たした場合(3.9)

ステロイド抵抗性は、プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日連日投与 4 週以内に完全寛解しないものとする。

### 3) 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合

- i) 有害事象と関連する理由により、中止を申し出た
- ii) 有害事象と関連しない理由により、中止を申し出た

### 4) 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

### 5) 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

### 6) 試験治療期間中に併用禁止薬を使用した場合

### 7) 追跡不能

### 8) 死亡

### 9) その他

## 7.7 追跡期間中の治療

追跡期間は、2 年間の試験治療終了後又は試験治療中止後から試験期間終了までと定義する。

追跡期間中、再発を認めるまで無治療で経過観察する。追跡期間中の治療は規定せず、研究責任医師及び分担医師の判断とする。再発した場合(3.5)、頻回再発(3.7)及びステロイド依存性(3.8)の場合の治療法は、小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版を参考として示す(付録 5)。

## 8 観察・検査項目

### 8.1 観察・検査項目

	登録時	試験治療期間 (2年間)										追跡期間 (8.5)
	0	1	2	4	6	9	12	15	18	21	24	(24) 依頼時
治療開始後(月)												
身長, 体重, 血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
試験薬剤投与状況	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
再発の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査		(再発診断時にも実施)										
早朝尿蛋白定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
早朝尿蛋白定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
早朝尿 Cr 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液検査		(再発診断時にも実施)										
TP,Alb,Cr,BUN	○	○	○		○		○				○	
GOT,GPT,Amy,BS	○	○	○		○		○				○	
骨密度		○*									○*	

\*試験治療開始時から開始後 2 ヶ月時, 試験治療開始後 24 ヶ月時に実施可能施設のみ

### 8.2 登録時調査項目

登録時はネフローゼ症候群診断時～初期治療開始時までの以下の項目について調査し, 症例報告書(別添資料)に記入する。

- 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) 同意取得日
- 3) ネフローゼ症候群診断日, プレドニゾン投与開始日及び投与量, ステロイド感受性診断日
- 4) 患者選択基準に関わる尿検査(早朝尿蛋白定量, 早朝尿クレアチニン定量)
- 5) 患者選択基準に関わる血液検査(血清アルブミン, 血清クレアチニン, GOT, GPT)
- 6) 患者選択基準に関わるその他の項目(身長, 血圧)

<以上は症例登録票に記入>

- 7) 既往歴, 腎疾患の家族歴, 合併症, 発見経緯
- 8) 体重
- 9) 尿検査: 早朝尿蛋白定性
- 10) 血液検査: 総蛋白, BUN, アミラーゼ, 血糖

<以上は治療経過報告書に記入>

### 8.3 試験期間中の観察・調査項目

試験治療開始時，試験治療開始後 1 ヶ月，2 ヶ月，4 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)に以下の項目を調査し，治療経過報告書に記入する(血液生化学検査は，1 ヶ月，2 ヶ月，6 ヶ月，12 ヶ月，24 ヶ月のみ)。試験治療開始日は登録前の初発時プレドニゾン治療開始日とする。

また試験期間中の再発診断時に1)身長，体重，血圧，6)尿検査，7)血液生化学検査の項目を調査し，治療経過報告書(別添資料)に記入する。なお再発診断時の血液生化学検査実施日が次回検査予定日の±2週間以内のときは，血液生化学検査を実施しなくてもよい。

- 1) 身長，体重，血圧
- 2) 試験薬剤投与状況，コンプライアンス
- 3) 併用療法
- 4) 有害事象：診断名，重症度(9.1.1)，重篤度(9.1.2)，発現日及び消失日，転帰，試験薬剤との因果関係(9.1.3)にて評価。
- 5) 再発：回数，再発確認日，再発時治療の有無(再発時治療開始日)，合併症の有無，ステロイド感受性又は抵抗性
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定性および定量，早朝尿クレアチニン定量
- 7) 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，GOT，GPT，アミラーゼ，血糖
- 8) 骨密度：DEXA 法(二重エネルギーX 吸収測定法)での L2-L4 測定値，測定機種実施可能施設のみ，試験治療開始時から開始後 2 ヶ月時，24 ヶ月時(±4 週間以内)に実施する。

### 8.4 再発及び頻回再発の判定

本試験では，再発を試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して確認したもの又は試験紙法で尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下をしめすものとする(3.5)。再発の定義を満たしたが，自然寛解した(プレドニゾンによる再発時治療を要しない)場合も，再発として治療経過報告書に報告する。ただし，自然寛解した(プレドニゾンによる再発時治療を要しない)再発は，頻回再発には含めない(3.7)。

## 8.5 追跡期間中の調査項目

追跡期間は、2 年間の試験治療終了後又は試験治療中止後から試験期間終了までと定義する。

追跡期間中、研究責任医師又は分担医師は、可能な範囲で、以下の項目について調査を継続する。追跡期間中は少なくとも 3) 再発、4) 治療、6) 重篤な有害事象\*の持続状況はできる限り調査する。

患者が転居などで、自施設で追跡不能となった場合は、可能な限り本試験参加施設に紹介して追跡の継続を依頼し、その旨データセンターに報告する。

追跡調査報告時までに追跡を終えた場合は、最終追跡調査日、理由、調査結果を報告する。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 寛解状態：完全寛解、再発中、慢性腎不全
- 3) 再発：頻回再発化の有無、再発回数、再発確認日、ステロイド感受性又は抵抗性
- 4) 治療：プレドニゾン投与状況など
- 5) 尿検査：早朝尿蛋白定性
- 6) 重篤な有害事象\*の持続状況

\*重篤な有害事象は、原疾患又は試験治療薬とは明らかに因果関係のない感染症と事故は除く。

### 8.5.1 追跡調査報告時期：試験治療を終了した場合

データセンターが中間解析及びモニタリング実施前に、研究責任医師又は分担医師に追跡調査を依頼する。研究責任医師又は分担医師は、データセンターが指定した期間中の定められた項目(8.5)を調査し、追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

### 8.5.2 追跡調査時期：試験治療を中止した場合

試験治療を中止した場合(7.6)、中止後の調査(8.3)を要さないが、試験治療開始日から 2 年後に、定められた項目(8.5)を調査し、追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

試験治療開始日から 2 年後から試験期間終了までは、データセンターが中間解析及びモニタリング実施前に、研究責任医師又は分担医師に追跡調査を依頼する。研究責任医師又は分担医師は、データセンターが指定した期間中の定められた項目(8.5)を調査し、追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

## 9 有害事象の評価と報告

有害事象とは、2年間の試験治療期間中の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。試験治療や処置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。

有害事象が出現した場合、研究責任医師及び分担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(7.5)、患者の転帰を可能な限り追跡する。

### 9.1 有害事象の評価

有害事象の評価スケジュールは「8 観察・評価項目」に従う。本試験では試験期間中に発現したすべての有害事象を調査対象とする。従って、研究責任医師及び分担医師は有害事象の重症度(Grade)と重篤度を判定し(9.1.1, 9.1.2)、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬剤との因果関係(9.1.3)を治療経過報告書に記入する(9.2.2 通常報告)。

#### 9.1.1 有害事象の診断名及び重症度

有害事象の診断名と重症度は、有害事象共通用語規準 CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)に準じて評価する。この基準に含まれない有害事象が発現した場合は、研究責任医師又は分担医師が以下を参考に臨床的判断により、重症度を評価する(本試験では、骨粗鬆症の重症度は評価しない)。

CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版は「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

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：生命を脅かす又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)

1) 予期される有害事象

試験治療期間中に予期される主な有害事象について、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた重症度の分類を記載する。

発熱の重症度は、National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID] Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Eventsの基準に従って評価し、抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を5日間以上要したものを報告する。

Grade	1 軽度	2 中等度	3 高度	4 生命を脅かす
<b>全身性</b>				
発熱	<38.5 °C	38.5-40.0 °C	>40.0 °C	低血圧を伴う発熱
高血圧	無症状で一過性(24 時間未満)の >ULN** への血圧上昇; 治療は不要	再発性又は持続性(24 時間以上)の >ULN** への血圧上昇; 単剤の薬物治療が必要こともある	2 種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療が必要	高血圧クリーゼなど
好中球数が正常又は Grade1-2 の好中球減少を伴う感染	該当なし	限局性、局所的処置が必要(抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の経口投与による治療が必要)	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が必要; 外科処置が必要	敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死
副腎機能不全	無症状で治療は不要	症状あり治療が必要	入院が必要	活動不能/動作不能
<b>代謝/検査</b>				
SGOT*	>1.0 - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
SGPT*	>1.0 - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
アミラーゼ	>1.0 - 1.5 × ULN**	>1.5 - 2.0 × ULN**	>2.0 - 5.0 × ULN**	>5.0 × ULN**
<b>眼</b>				
緑内障	単剤の局所薬が必要な眼圧上昇; 視野欠損なし	初期の視野欠損を伴う眼圧上昇(鼻側階段状や弓状暗点); 複数の局所治療薬又は経口薬が必要	眼圧上昇による顕著な視野欠損(上方視野と下方視野両方の欠損); 外科的処置が必要	眼圧上昇による失明(0.1 以下); 眼球摘出術が必要
白内障	無症状で診察によってのみ発見	症状あり、中等度の視力低下を伴う(0.5 以上); 眼鏡で矯正可能な視力低下	症状あり、顕著な視力低下を伴う((0.5 未満); 外科的処置が必要(例: 白内障手術)	該当なし

\*小児の年齢別肝臓逸脱酵素基準値表(付録 3)を参照する。 \*\*ULNは基準値上限をさす。

2) 骨粗鬆症

小児の基準がないため、本試験では骨折を認めた場合を骨粗鬆症ありとし、重症度は評価しない。骨密度測定が実施可能な施設では、骨密度測定値(DEXA 法: 二重エネルギー X 吸収測定法)、測定機種を治療経過報告書に報告する(8.3)。

3) 成長障害

試験登録時から試験終了までの身長を治療経過報告書に報告する。

### 9.1.2 重篤な有害事象

2 年間の試験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有害事象を「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 (CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade4 を参考にする)

### 9.1.3 有害事象と試験薬剤との因果関係

有害事象と試験薬剤(プレドニゾン)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)をプレドニゾンの薬物有害反応とする。

- 1) 関係あり  
プレドニゾン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  
プレドニゾン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  
プレドニゾン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

## 9.2 有害事象の報告

2 年間の試験治療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)、及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研究責任医師又は分担医師の責任において行う。



## 9.2.1 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 (9.1.2)
- 2) 重症度が Grade 4 又は Grade 5 の有害事象 (9.1.1)
- 3) その他、研究責任医師又は分担医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

### 緊急報告義務の手順

- 1) 緊急報告義務のある有害事象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 送信を行う。
- 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) 研究責任医師又は分担医師は、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) 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当該有害事象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、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。
- 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、その調査内容を研究代表者に報告するものとする。

## 9.2.2 通常報告

試験期間中に有害事象(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(10. データ収集)。

## 10 データ収集

研究責任医師又は分担医師は、試験を中止した症例も含め、登録された全ての症例について症例報告書を作成する。作成した症例報告書(別添資料)は、記名捺印又は署名の上、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(別添資料)

プレドニゾン投与開始後 4 週間以内にデータセンターに FAX 送信する(「5.登録」)。

2) 登録後の除外緊急報告書

登録後の除外時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

3) 治療経過報告書(別添資料)

試験開始後 6 ヶ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

4) 試験治療中止緊急報告書(別添資料)

試験治療中止時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

5) 試験中止後追跡調査書(別添資料)

試験治療開始後 2 年時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

6) 追跡調査書(別添資料)

データセンターの依頼時に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

電話 : 03-5298-8531

## 11 エンドポイント

### 11.1 主要評価項目

#### 1) 頻回再発までの期間

初期治療開始日を起算日とし、頻回再発と診断された日までの期間。頻回再発に移行しなかった症例では、頻回再発でないことが確認された最終日、頻回再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で頻回再発でないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。

### 11.2 副次的評価項目

#### 1) 無再発期間

初期治療開始日を起算日とし、初期治療開始後 1 回目の再発と診断された日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日を持って打ち切りとする。参考までに再発率も算出する。

#### 2) 初期治療終了翌日からの無再発期間

初期治療終了日の翌日を起算日とし、初期治療開始後 1 回目の再発と診断された日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日を持って打ち切りとする。

#### 3) 無再発割合

2 年間の試験治療期間中に再発しなかった患者の割合。追跡不能例および死亡例は分母から除外する。

#### 4) 再発回数(回/患者/観察期間)

次の各期間中の患者一人あたりの再発回数。

- ①初期治療開始日から 1 年間
- ②初期治療開始 1 年後から 1 年間
- ③2 年間の試験治療期間

## 5) ステロイド依存性への移行率

初期治療開始日を起算日とし、2年間の試験期間中に、ステロイド依存性に移行した患者数を総観察人年で割ったもの。ステロイド依存性に移行していない症例では、ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日、追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前でステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日を観察終了日とする。

6) ステロイド総投与量(mg/m<sup>2</sup>/患者)

初期治療開始日を起算日とし、2年間の試験期間中に、初期治療と再発時治療で投与された平均ステロイド総投与量。

## 7) 無治療期間

初期治療終了日の翌日を起算日とし、2年間の試験期間中にプレドニゾロンを投与されずにいた平均総日数。

## 11.3 安全性評価項目

## 1) 有害事象発現割合

適格・不適格を問わず全登録患者のうち登録後に除外された患者(5.3)をのぞいた患者数(全治療例)のうち、有害事象を認めた患者数の割合。観察された有害事象の重症度(Grade)については、それぞれ試験期間中の最悪 Grade を用いる。治療群ごとに有害事象の発現頻度(例数、件数、発現割合)を算出する。

なお、毒性や患者/代諾者の拒否などの理由による治療中止例(7.5)でも、6)追跡不能以外は試験治療開始日から2年間追跡する。また、中止後に他の治療が加えられた場合もイベントと打ち切りは同様に扱う。

## 12 統計解析

### 12.1 主たる解析と検証すべき仮説

本試験の主たる解析の目的は、試験治療群である国際法(2ヶ月投与)群が、対照治療群である長期投与法(6ヶ月投与)群に対し、頻回再発までの期間においてハザード比の閾値を1.3として非劣性であることを検証することである。

### 12.2 目標症例数の設定根拠

生存時間が指数分布に従い、治療効果が比例ハザード的であると仮定する。国際法(2ヶ月投与)群の長期投与法(6ヶ月投与)群に対するハザード比のマージンを事前アンケートより1.3、長期投与法(6ヶ月投与)群の1年頻回再発率を19%とし有意水準片側5%、検出力70%・80%、集積期間3年、追跡期間2年で国際法(2ヶ月投与)群の非劣性を証明するために必要な総対象者数は以下である。

HR	HR/1.3	総サンプルサイズ	
		検出力70%	検出力80%
0.78	0.60	180	236
0.79	0.61	190	250
0.81	0.62	202	266
0.82	0.63	216	282
0.83	0.64	228	300
0.85	0.65	244	320
0.86	0.66	260	342
0.87	0.67	280	366
0.88	0.68	300	392
0.90	0.69	322	422
0.91	0.70	346	454

先行研究<sup>11)</sup>では、国際法(2ヶ月投与)とプレドニゾロン4.5ヶ月投与法における1年頻回再発率はそれぞれ14.9%と19.3%、国際法(2ヶ月投与)の4.5ヶ月投与法に対するハザード比は0.84(95%信頼区間0.44-1.58)である(論文には未掲載である)。

国際法群の1年頻回再発率16%、長期投与群の1年頻回再発率19%のときHRは0.85となるので、同様の結果が再現されるとすると考えると必要サンプルサイズは250～320例である。

本試験に参加の意思のある施設の医師へアンケート調査を行った結果、年間登録可能数は80例程度と考えられた。先行研究の結果と、現実的な集積可能性の観点から、総サンプルサイズは250例とする。

### 12.3 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，登録後に除外された患者(5.3)を除く患者の集団

#### 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

### 12.4 主要評価項目の解析

頻回再発までの期間については以下の解析を行う。

累積生存曲線の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。

治療効果の推定値として Cox 比例ハザードモデルにより群間の治療効果のハザード比とその 90%信頼区間と 95%信頼区間を求める。90% 信頼区間とマージン 1.3 を用いて非劣性の検証を行う。必要に応じて割付調整因子，偏りの見られた背景因子で調整した Cox 回帰も行う。

参考までに，以下で定める頻回再発率も算出するが，検定は行わない。

頻回再発率：試験開始日を起算日とし，試験期間中に頻回再発をおこした患者数を総観察人年で割った値。打ち切りは頻回再発までの期間に倣う。

### 12.5 副次評価項目の解析

無再発期間は，主要評価項目と同様の解析を行う。

無再発割合は 2 年間の試験期間中に再発を起こさなかった患者数を全患者数から追跡不能例および死亡例を除いた患者数で割って算出する。

再発回数は 2 年間の試験期間中に起きた再発回数を総観察人年で割って算出する。

ステロイド依存性への移行率は 2 年間の試験期間中にステロイド依存性に移行した患者数を総観察人年で割って算出する。

ステロイド総投与量 ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{患者}$ ) は患者ごとに算出し両群で平均を比較する。

副次評価項目の比較はすべて両側 5% で検定する。

## 12.6 安全性評価項目の解析

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。

群ごとに有害事象の頻度はGradeを考慮して集計する。頻度の高いものについては群間で比較する。

## 12.7 中間解析

先行研究<sup>11)</sup>のデータは 10 年以上前のものであり、現在の治療成績は先行研究より改善している可能性がある。さらに先行研究の対照治療が 4.5 ヶ月投与であったのに対し本試験では 6 ヶ月投与である。予想より頻回再発率が低い場合、実際のイベント数が予測を大きく下回る可能性がある。よって効果安全性評価委員会は、主要評価項目(11.1)である頻回再発までの期間および安全性の評価項目(11.2, 11.3)に関する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行い、試験実施計画の変更及び試験の延長、継続、試験の中止に関して以下の 3 つから選択し、研究代表者に勧告する<sup>17)</sup>。中間解析の実施時期は、症例登録者数が 250 例に近づいた時点とするが、これに際して症例登録の一時中断は行わない。

- 1) 2群のイベント時期及びイベント数が同等あるいはそれに近い場合  
結果を公表して延長する。あるいは公表の予定を立てサンプルサイズを再設定し、さらに延長する。
- 2) 中間解析時点で登録されている症例数で非劣性あるいは優越性が証明される見込みがある場合  
中間解析の結果は公表せずに症例登録を終了し、最終登録者の2年間の観察が終了するまで全対象者を追跡する。
- 3) 試験治療の明らかな劣性あるいは逆に優越性が示された場合  
症例登録及び試験を中止し、中間解析の結果を公表する。

それぞれの判断基準については上記の統計解析計画書に定めるものとする。

## 12.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2007 年 9 月～3 年間

試験実施予定期間：2007 年 9 月～5 年間

## 13 倫理

### 13.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言(付録6)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。

### 13.2 説明と同意

#### 13.2.1 代諾者への説明と同意

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代諾者が責任を負う。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、代諾者に十分に説明し、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。

#### 13.2.2 小児患者への説明とアセント

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アセント文書(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。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。

### 13.3 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ない。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。



### 13.4 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。

### 13.5 倫理審査委員会による承認

研究責任医師は、本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、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、倫理審査委員会による承認を得るものとする。研究責任医師は、所属する施設の報告書、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。

### 13.6 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。

## 14 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。また有害事象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。

## 15 健康被害の補償及び保険への加入

### 15.1 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。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。

### 15.2 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研究責任医師及び分担医師は、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。

## 16 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、研究代表者からの重篤な有害事象報告書)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。

## 17 モニタリング

### 17.1 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及び監査は行わない。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。

### 17.2 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、研究代表者及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。研究責任医師又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。研究責任医師又は実施医療機関による重大又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又は実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

## 18 実施計画書の変更

### 18.1 実施計画書の変更

#### 18.1.1 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

#### 18.1.2 実施計画書改正/改訂時の承認と通知

実施計画書を改正又は改訂する場合は、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。改正又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及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否かは各医療機関の取り決めに従う。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。

### 18.2 試験の中止

研究代表者が試験を早期に中止する場合は、モニタリング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。また中間解析結果により、効果安全性評価委員会から試験中止の勧告をうけた場合、研究代表者は試験を中止する。試験を中止する場合、研究代表者は速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文書で通知するとともに、患者と患者の代諾者に速やかにその旨を伝え、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

### 18.3 試験期間の延長

研究代表者は、予定登録期間内に目標症例数が達成できない場合、試験期間を延長して研究を継続することをプロトコル委員会と協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得る。また中間解析結果により、効果安全性評価委員会から試験延長の勧告をうけた場合、研究代表者は試験期間を延長する。試験期間を延長した場合、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否かは各医療機関の取り決めに従う。

## 19 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及びモニタリング委員会に事前に協議することなくその一部又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及びモニタリング委員会の審査及び承認を得る。

## 20 研究組織

### 20.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children : 日本小児腎臓病研究グループ)

JSKDCは、平成15年度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」(吉川徳茂主任研究者)を中心とする多施設共同小児腎臓病臨床研究グループであり、本研究はJSKDC研究組織を用いて計画、実施される。

### 20.2 研究代表者

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0632 FAX : 073-444-9055 E-mail : [nori@wakayama-med.ac.jp](mailto:nori@wakayama-med.ac.jp)

### 20.3 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。

五十嵐 隆 東京大学医学系研究科小児科学

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

川村 哲也 東京慈恵会医科大学付属第三病院

長田 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系分子病理

### 20.4 プロトコル委員会

飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科

中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室

本田 雅敬 都立清瀬小児病院

佐古 まゆみ 国立成育医療センター腎臓科