

3.3 試験参加者に予想される利益と不利益

バルサルタンも球形吸着炭も現在すでに臨床現場で使用されており、被験薬による治療は試験に参加しない場合に受ける治療と大きく異なるものではない。本試験では、バルサルタンは無償で提供されるが、それ以外は被験者の試験参加に対する謝礼や金銭的な補助は予定されていない。本試験で行われる検査等は、日常診療で行われるものと基本的に同様である。なお、本試験では特定の施設でバルサルタン群に割り付けられた患者の一部では薬物血中濃度測定のために血液採取が必要となり、当該患者にとって身体的負担となることが予想される。この負担を軽減するために、血液採取は最小限度の採血量と回数を設定した。なお、薬物血中濃度の中央測定にかかる費用はノバルティスファーマ株式会社が負担する。

4 本試験で用いる基準

本試験では、CKD ステージ（3 または 4）の判定基準（血清クレアチニン値が正常値の 2～5 倍）を以下の通り定める。CKD ステージは、各患者の年齢および性別の血清クレアチニン値により判定する。

CKD ステージ 3

年齢	男	女
6-7 歳	0.8 - 1.4	
8 歳	0.8 - 1.5	
9 歳	0.9 - 1.5	
10 歳	0.9 - 1.6	
11 歳	0.9 - 1.6	1.0 - 1.8
12 歳	1.0 - 1.8	1.1 - 2.0
13 歳	1.2 - 2.2	1.1 - 2.0
14 歳	1.3 - 2.4	1.1 - 2.0
15～18 歳	1.4 - 2.5	1.1 - 2.0

CKD ステージ 4

年齢	男	女
6 歳	1.5	
7-9 歳	1.6 - 1.8	
10 歳	1.7 - 2.0	
11 歳	1.7 - 2.3	1.9 - 2.3
12 歳	1.9 - 2.5	2.1 - 2.5
13 歳	2.3 - 3.0	2.1 - 2.8
14 歳	2.5 - 3.5	2.1 - 3.0
15~18 歳	2.6 - 3.8	2.1 - 3.0

(mg/dL、酵素法)

参考文献 15) より一部改変して引用

5 対象（選択基準、除外基準）

5.1 選択基準

以下の(1)~(3)のすべてを満たす患者を本試験の対象とする。

- (1) CKD ステージ 3 または 4（血清クレアチニン値が正常値の 2~5 倍）である（4章参照）。
- (2) 登録時の年齢が 6~18 歳である。
- (3) 本試験に参加することの同意を患者の法的保護者から文書で得られている（12.2.1）。患者が 16 歳以上の場合は、本人からも文書同意が得られている（12.2.2）。

5.2 除外基準

選択基準を満たしていても、以下の(1)~(13)のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。(3)~(5)の検査値は、登録前 30 日以内のものとする。

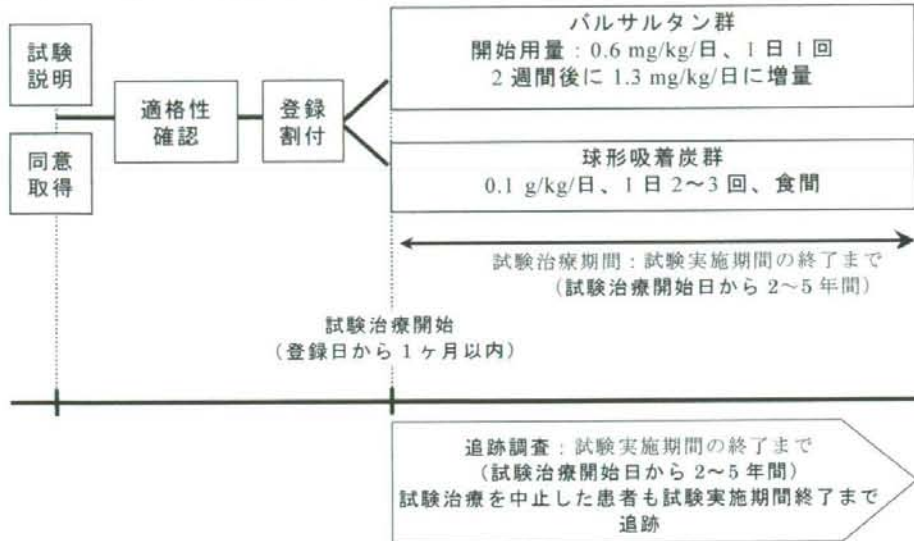
- (1) 腎移植の既往がある。
- (2) 登録時に透析療法を受けているまたはすぐに透析療法が必要である。
- (3) ALT あるいは AST あるいは総ビリルビン値が施設基準値の 2 倍をこえる。
- (4) 白血球数 $3000/\text{mm}^3$ 未満あるいは血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満である。
- (5) 血清カリウム値が施設基準値の上限をこえる。
- (6) 両側腎動脈狭窄があるまたは片腎で腎動脈狭窄がある。
- (7) 消化管に通過障害を有する。
- (8) バルサルタンや他の ARB あるいは球形吸着炭の成分に対し過敏性の既往歴がある。

2009年3月3日

- (9) 登録前 30 日以内に ACE 阻害薬や ARB の投与が行われている。
- (10) 登録前 30 日以内に試験薬または治験薬の投与が行われている。
- (11) 登録時に他の臨床試験に参加している。
- (12) 妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、または授乳中である。
- (13) その他、担当医師により対象患者として不適切と判断された。

6 試験計画

6.1 個々の患者に対する試験のアウトライン



登録予定期間：3年間（2009年4月～2012年3月）

試験実施予定期間：5年間（2009年4月～2014年3月）

6.2 登録

担当医師は、本試験参加に同意した患者について、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録票」（付録3）に必要事項をすべて記入の上、以下の連絡先にFAX送信する。

<患者登録の連絡先と受付時間>

J-CRSU データセンター（NPO 日本臨床研究支援ユニット内）

TEL：03-XXXX-XXXX FAX：03-XXXX-XXXX

平日 10～17時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

データセンター（20.4）は、受領した症例調査票に基づき被験者の適格性を確認し、登録する。

- (1) 症例調査票の記載が不十分な場合は、登録しない。
- (2) 一度登録された症例の登録は取り消さない（データベースから抹消しない）。
- (3) 重複登録の場合は、初回の登録情報（割付群）を採用する。

2009年3月3日

- (4) 各施設にて誤登録・重複登録が判明した場合は、データベース上にその旨の記録が必要なため、可能なかぎり速やかにデータセンター（20.4）へ報告する。

6.3 ランダム割付

被験者は、データセンター（20.4）にて以下を割付調整因子とする動的割付により、バルサルタン群または球形吸着炭群におよそ1:1の比で登録時にランダム割付けされる。割付のアルゴリズムは統計解析責任者が決定する。

6.3.1 割付調整因子

- (1) 施設
- (2) 年齢 12歳未満/12歳以上
- (3) 性別 男性/女性
- (4) 原因 先天性/後天性
- (5) CKD ステージ ステージ3/ステージ4
- (6) 蛋白尿 尿蛋白/クレアチニン比 0.5未満/0.5以上
- (7) 降圧薬 内服中/内服なし

<設定根拠>

(2)および(3)は男児では12歳ごろを境に筋肉量が急増し、血清クレアチニン値に影響するため、(4)は、先天性と後天性では疾患進行の速さが異なるため、(5)はステージ3とステージ4では重症度が異なるため、(6)は蛋白尿がない(0.5未満)かある(0.5以上)かで腎障害の進行する速さが異なるため、(7)は ため、それぞれ設定した。

6.3.2 登録、割付結果の連絡

データセンター（20.4）は、症例調査票（付録3）に記載された担当医師のFAX番号宛に登録確認書（付録3）を送信する。

6.4 試験治療

6.4.1 試験治療の定義

本試験で行う試験治療は、小児CKDの腎保護作用に対する試験薬の内服投与である。試験薬は、被験薬をバルサルタンとし、対照薬を球形吸着炭とする。試験治療期間は2～5年間と定め、その期間の試験薬投与を完遂した場合を試験治療完了と定義する。

6.4.2 試験薬

試験薬は、被験薬としてバルサルタン（ディオバン[®]錠 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg：ノバルティスファーマ株式会社）、対照薬として球形吸着炭（クレメジンカプセル[®]200、クレメジン[®]細粒：株式会社クレハ）を用いる。バルサルタン、球形吸着炭の詳細については添付文書（付録4）を参照する。薬剤情報は常に最新の情報を把握することとする。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。

6.4.3 試験薬の投与方法と増量基準

担当医師は、被験者の登録時の割付結果に従い、登録後1ヶ月以内に試験治療を開始する。試験薬の投与量は身長からみた標準体重（付録5）から計算し、投与方法は以下に従う。試験薬の投与状況は症例調査票（付録3）に記録する。

(1) バルサルタン群

バルサルタン 0.6 mg/kg/日（最大投与量 40 mg/日）を1日1回経口投与で開始する。錠剤のみを使用し、粉砕化は行わない。割錠は使用可とする。

経口投与開始2週間後に血清クレアチニン高値、血清カリウム高値、高血圧などの有害事象がなければ、バルサルタン 1.3 mg/kg/日（最大投与量 80 mg/日）1日1回に増量する。

(2) 球形吸着炭群

球形吸着炭 0.1 g/kg/日（最大投与量 6 g/日）を2～3回に分割し、食間に経口投与する。

6.5 併用療法

本試験中、併用禁止薬（6.5.1）以外の薬剤は使用することができる。ただし、以下の薬剤を使用した場合は、薬剤名と使用期間を症例調査票（付録3）に記録する。

- 降圧薬
- 利尿薬
- イオン交換樹脂
- 尿酸低下薬

6.5.1 併用禁止薬

以下の薬剤は試験中の併用を禁止する。以下の薬剤を使用した場合は、速やかに試験治療を中止する。試験期間中の併用療法（降圧薬、利尿薬、イオン交換樹脂、尿酸低下薬）および併用禁止薬の使用はすべて症例調査票（付録3）に記録する。

- バルサルタン（割付に従った試験治療以外の投与を禁止する）

- 球形吸着炭（割付に従った試験治療以外の投与を禁止する）
- バルサルタン以外の ARB
- ACE 阻害薬
- スピロノラクトン

<設定根拠>

バルサルタン以外の ARB、ACE 阻害薬、スピロノラクトンの作用機序は試験薬と類似しているため、有効性評価への影響を考慮して併用禁止薬とした。

6.6 試験治療の中止

以下の中止基準に該当した場合、担当医師は速やかに試験治療を中止し、速やかに被験者の安全を確保するとともに中止後の対応（6.7）を行う。

6.6.1 試験治療の中止基準

(1) 主要評価項目関連

- ① 血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍以上に上昇していることを 2 回確認
- ② 担当医が透析導入あるいは腎移植が必要と判断

(2) 副次評価項目関連

- ① 試験薬の内服が 25%以下（服薬量および服薬日数に基づいて判断）であることを連続する 2 回の観察時に確認
- ② 担当医師が試験薬の内服が困難と判断
- ③ 担当医師が試験治療の効果不十分により治療変更が必要と判断
- ④ 被験者または法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合
- ⑤ 担当医師が有害事象（9.1）により試験治療の継続困難と判断した場合

(3) 併用禁止薬（6.5.1）を使用した場合

(4) その他：転院などによる追跡不能、プロトコル違反など

6.7 試験治療中止後の手順

- (1) 担当医師は、臨床的判断により後治療を決定する。後治療では、併用禁止薬は使用しない。後治療の詳細（薬剤名、服薬期間）は症例調査票（付録 3）に記録する。
- (2) 試験治療中止となった患者については、当該患者で定められた試験治療期間が終了するまでは同期間で定められたスケジュール（7.1）に従い観察・評価を行う。

7 観察、評価

7.1 スケジュールの一覧

担当医師は、以下のスケジュールに従って観察・評価を行い、症例調査票（付録3）に記録する。

	試験開始時	追跡期間			
		2週間	1ヶ月 2ヶ月 3ヶ月	6ヶ月、9ヶ月 12ヶ月、15ヶ月 18ヶ月、21ヶ月 24ヶ月	追跡期間の終了まで6ヶ月ごと (試験治療を中止した場合)試験治療中止時 追跡期間終了時
許容範囲	登録前 1ヶ月	±1週間	±2週間	±1ヶ月	±1ヶ月
背景情報	○				
身長、体重、血圧	○		○		○
併用療法	○		○		○
試験治療状況			○		○
血液検査*	○†		○		○
血液ガス、レニン アルドステロン	○		○(2ヶ月時のみ)		
尿検査	○		○		○
有効性評価			○		○
有害事象			○		○
後治療			○‡		○‡

背景情報：生年月日、性別、同意取得日、原疾患に関する情報、既往歴、合併症

血液検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、Na、K、Cl、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、尿酸

尿検査：尿蛋白定性検査、尿蛋白/クレアチニン比、β2ミクログロブリン

*：バルサルタン群の一部の患者では薬物動態解析用の採血も実施

†：可能であれば、登録6ヶ月前から登録時までのCrも調査。

‡：試験治療中止となった患者のみ

7.2 試験治療開始前の調査

以下の項目を調査し、登録時（6.2）に症例登録票（付録3）に記録する。

2009年3月3日

生年月日、身長、体重、性別、同意取得日、原疾患、CKD ステージ、先天性/後天性、両腎/片腎、蛋白尿の程度（尿蛋白/クレアチニン比 0.5 未満/0.5 以上）、推定糸球体濾過率、降圧薬使用の有無、選択基準および除外基準の確認

また、以下の項目は、症例調査票（付録 3）に記録する。

既往歴、合併症、薬物療法、登録 6 ヶ月前から登録時までの Cr（可能であれば）座位血圧、血液検査（血算、総蛋白、血清アルブミン、Na、K、Cl、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、尿酸）、血液ガス、レニン、アルドステロン、尿検査（尿蛋白定性検査、尿蛋白/クレアチニン比、 β 2 ミクログロブリン）

7.3 追跡期間中の調査

追跡期間中は、定められたスケジュール（7.1）で追跡調査を行う。以下の項目を調査し、調査日と調査結果を症例調査票（付録 3）に記録する。被験者が転院した場合も、担当医師は可能な限り追跡調査を継続する。

- (1) 透析導入日または腎移植施行日
- (2) 試験治療：開始日、終了日、用量（変更した場合は変更日）、用法、服薬コンプライアンス
- (3) 併用療法
 - 併用薬（降圧薬、利尿薬、イオン交換樹脂、尿酸低下薬）
 - 併用禁止薬（バルサルタン、球形吸着炭、バルサルタン以外の ARB、ACE 阻害薬、スピロノラクトン）
- (4) 座位血圧、身長、体重、
- (5) 血液検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、Na、K、Cl、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、尿酸
- (6) 血液ガス、レニン、アルドステロン（2 ヶ月時のみ）
- (7) 尿検査：尿蛋白定性検査、尿蛋白/クレアチニン比、 β 2 ミクログロブリン
- (8) 有害事象：試験治療中に発現した重篤な有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないものを調査する。
- (9) 後治療：試験治療を中止した場合は、後治療（薬剤名、服薬期間）を調査する。

7.4 試験治療中止後の調査

試験治療中止後には、以下の項目を調査し、症例調査票（付録 3）に記録する。

- (1) 試験治療の中止日と中止理由、透析導入日または腎移植施行日
- (2) 併用療法
 - 併用薬（降圧薬、利尿薬、イオン交換樹脂、尿酸低下薬）

2009年3月3日

- 併用禁止薬（バルサルタン、球形吸着炭、バルサルタン以外の ARB、ACE 阻害薬、スピロノラクトン）
- (3) 座位血圧、身長、体重
- (4) 血液検査（血算、総蛋白、血清アルブミン、Na、K、Cl、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、尿酸）
- (5) 尿検査：尿蛋白定性検査、尿蛋白／クレアチニン比、 β 2 ミクログロブリン
- (6) 併用療法
 - 併用薬（降圧薬、利尿薬、イオン交換樹脂、尿酸低下薬）
 - 併用禁止薬（バルサルタン、球形吸着炭、バルサルタン以外の ARB、ACE 阻害薬、スピロノラクトン）
- (7) 有害事象：試験治療中に発現した有害事象の転帰は可能な限り追跡調査する。

7.5 追跡調査中止時の調査

試験期間終了まで追跡調査を継続できない場合を追跡調査中止とし、最終観調査日と調査中止理由（以下の分類）を症例調査票（付録 3）に記録する。試験治療中に発現した有害事象の転帰

- (1) 被験者または法的保護者の希望による調査中止
- (2) 転院により追跡不能になった場合 → 転院先の施設名を調査
- (3) その他の理由による調査中止 → 理由を調査

7.6 薬物血中濃度の測定と薬物動態の解析

本試験では、特定の施設でバルサルタン群に割り付けられた患者の一部を対象に、バルサルタンの薬物動態を検討する。採取した血液検体はノバルティスファーマ株式会社へ送付し、薬物血中濃度を中央測定する。中央測定では、高速液体クロマトグラフィ法により血中濃度を一括して測定する。中央測定と薬物動態の解析については、詳細を別紙に定める。

8 評価項目

8.1 主要評価項目

イベント発現までの期間 (time to event)

- 1) 定義：登録日を起算日とし、最初のイベントが発現した日までの期間
- 2) イベント：以下のうちいずれかをイベントと定義する。
 - ① 血清クレアチニン値のベースライン値から 1.5 倍以上の上昇：ベースライン値は、登録時と登録後 2 週時の血清クレアチニン値の平均とする。血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍以上に上昇したことを確認した場合、再検査を行う。再検査で血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍以上であることを確認した場合、1 回目の検査の採血日をイベント発現日とする。
 - ② 透析導入：透析導入日をイベント発現日とする。
 - ③ 腎移植施行：腎移植施行日をイベント発現日とする。
- 3) 打ち切り：上記イベントがないことを確認した最終日。試験期間中に併用禁止薬を使用した場合は併用禁止薬開始日をもって打ち切りとして扱う。

8.2 副次評価項目

(1) Time to treatment failure (TTF)

- 1) 定義：登録日を起算日とし、以下のいずれかの理由による治療中止までの期間
 - ① 最長 5 年間の試験治療期間中に試験薬の内服が 25% 以下であることを連続する 2 回の観察時に確認した。
 - ② 担当医師が試験薬の内服が困難と判断した。
 - ③ 担当医師が試験治療の効果不十分により治療変更が必要と判断した。
 - ④ 被験者または法的保護者が試験治療の中止を申し出た。
 - ⑤ 担当医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した。

なお、上記以外の理由による試験治療中止は、打ち切りとして扱う。

(2) 透析導入または腎移植施行となるまでの期間

透析導入または腎移植施行のイベントが起きるまでの期間 (time to event) を評価する。

(3) 推定糸球体濾過率

試験治療が中止となった場合は、以後のデータを取り扱わない。

(4) 血清クレアチニン値逆数傾斜

試験治療が中止となった場合は、以後のデータを取り扱わない。

(5) 尿蛋白/クレアチニン比

試験治療が中止となった場合は、以後のデータを取り扱わない。

(6) CKD ステージ移行割合 (CKD ステージ 3 から 4 に移行した症例の割合)

2009年3月3日

試験治療が中止となった場合は、以後のデータを取り扱わない。

(7) 試験治療中の有害事象

試験治療中に発現した評価対象有害事象(9.3.1)すべての発生頻度をバルサルタン群と球形吸着炭群の間で比較する。試験治療が中止となった場合は、以後のデータを取り扱わない。

(8) 薬物動態

特定の施設で試験に参加する一部の患者でバルサルタンの血中濃度を測定し、小児 CKD 患者でのバルサルタンの薬物動態を明らかにする。

9 有害事象の評価

9.1 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、試験治療中に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験薬との因果関係の有無を問わない。有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。

9.2 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査・処置等を行い、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え、救急処置ができる体制を整えておく。

9.3 有害事象の評価

本試験では、試験治療中に発生した有害事象を評価する。試験治療中に有害事象が発現した場合、担当医師は 9.3.2～9.3.6 の基準に基づいて評価し、規定（9.4）に従って報告する。

9.3.1 評価対象となる有害事象

本試験では、試験治療中に発現した有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないものを評価対象とする。ただし、重篤な有害事象は、試験治療との関連の有無にかかわらずすべて評価対象とする。なお、原疾患の悪化は除く。

9.3.2 重症度

有害事象の重症度を以下の3段階で評価する。

- 軽度 : 徴候または症状が認められるが処置を要しないもの
- 中等度 : 臨床症状に影響が認められるもので、処置を要するもの
- 重度 : 臨床状態に重大な影響が認められるもの

9.3.3 重篤性

有害事象の重篤性を以下の2段階で評価する。

- 重篤
- 非重篤

なお、以下に該当するもの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 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ その他の医学的に重大な状態

9.3.4 処置

有害事象に対する処置を以下の2段階で評価する。

- 処置なし
- 処置あり（内容を記載）

9.3.5 転帰

有害事象の転帰を以下の6段階で評価する。

- 回復
- 軽快
- 不変
- 悪化
- 死亡
- 不明

9.3.6 試験薬との関連性

試験薬との関連性を以下の3段階で評価する。

- 関連なし
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
- 関連が否定できない
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
- 関連あり
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

9.4 有害事象の報告

試験治療中に評価対象有害事象(9.3.1)が発現した場合、担当医師は症例調査票(付録3)に記録し、被験者が有害事象発現前の状態に復するか追跡不要と判断するまで、可能な限り追跡する。

試験治療中に重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は緊急報告した上で、当該有害事象を症例調査票(付録3)に記録する。重篤な有害事象の転帰は回復するまで調査し、症例調査票(付録3)に記録する。

9.4.1 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告

- 緊急報告の対象となる重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに試験実施施設責任医師に伝える。試験実施施設責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は試験実施施設責任医師の責務を代行しなければならない。
- 試験実施施設責任医師は、直ちに試験実施施設の長に通知する。また、データセンター(20.4)へ重篤有害事象方向書(付録3)をFAXにて速やかに送付するとともに、症例報告書(付録3)に記録する。
- データセンター(20.4)は、重篤な有害事象の発生について定期的に研究代表者(20.1)に報告する。
- 研究代表者(20.1)は、重篤な有害事象の発生について研究グループおよび試験実施施設と情報共有する。また、研究代表者(20.1)は当該有害事象の発生について効果安全性評価委員会(20.3)に文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。
- 効果安全性評価委員会(20.3)は、研究代表者(20.1)からの審査の依頼を受けた場合、試験の中止、研究実施計画書の改訂および各試験実施施設への連絡の必要性について検討し、研究代表者(20.1)に文書で勧告する。

10 データ収集

10.1 報告書類の提出

10.1.1 データの提出

本試験では、症例登録票、症例調査票等の報告書類はすべて FAX 送信によりデータセンター (20.4) に提出する。担当医師は、本試験に登録されたすべての症例を対象として試験完了まで、試験の進捗にあわせてデータを提出する。提出するデータの内容、提出の手段および提出時期を以下に示す。

	種類	送付手段・時期	提出手段・時期
1	症例登録票 (付録 3)	参加施設へ予め email で配布	登録時 FAX 送信
2	症例調査票 (付録 3)	参加施設へ予め email で配布	各調査時点から 1ヶ月以内に FAX 送信
3	緊急有害事象連絡書 (付録 3)	院内書式の使用も可 参加施設へ予め email で配布	FAX 送信 緊急報告対象有害事象の発現を知ってから速やかに

11 統計解析

解析の実施に先立ち、下記事項を含む解析計画書を作成する。試験終了後、事前に作成した解析計画書に従って解析を行い、解析結果を記載した解析報告書を作成する。

11.1 登録症例の特殊性に関する記述

本試験の登録症例の特徴を明らかにするため、リクルートから症例登録に至るまでの患者選択過程を記述する。

試験終了後、最終的な症例登録医療機関、症例登録期間、追跡期間を明示する。リクルートした症例数、適格基準を満たした症例数、除外基準に該当するため除外された症例数、同意拒否症例数、その理由等に関する集計を可能な限り行う。また、累積登録症例数の経時推移図を作成する。

11.2 解析対象集団の定義

本試験の統計解析で用いる解析対象集団を定義する。

(1) 有効性に関する最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)

登録症例のうち、試験治療が開始され、有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団

(2) 実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)

FASのうち、実施計画書に関する違反症例を除いた全ての症例からなる集団

(3) 安全性に関する解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)

登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例からなる集団

原則として、有効性の評価項目に関しては FAS を、安全性の評価項目に関しては SAS を解析対象集団として用いる。必要に応じて PPS を解析対象集団とした解析を行う。

11.3 主要評価項目の解析

本試験の主要評価項目である「登録日からイベント発生までの期間における群間差」に関して、有意水準両側 5% の logrank 検定を行う。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定を行う。必要に応じて予後因子を含めた Cox 比例ハザードモデルによる解析を行う。

割付群ごとに Kaplan-Meier 推定量を用いた累積無イベント率曲線、イベント発生までのメディアン期間を作成・算出する。

11.4 副次評価項目の解析

(I) Time to treatment failure (TTF)

2009年3月3日

Treatment failure をイベントとした場合の「登録日からイベント発生までの期間」について生存時間解析を行う。群間差に関する logrank 検定の p 値、割付群ごとの Kaplan-Meier 推定量を用いた累積無イベント率曲線、イベント発生までのメディアン期間を算出・作成する。Cox 比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定、必要に応じて予後因子を含めた Cox 比例ハザードモデルによる解析を行う。

この他については、別途解析計画書に定める。

(2) 透析導入または腎移植施行となるまでの期間

透析導入または腎移植施行をイベントとした場合の「登録日からイベント発生までの期間」について生存時間解析を行う。群間差に関する logrank 検定の p 値、割付群ごとの Kaplan-Meier 推定量を用いた累積無イベント率曲線、イベント発生までのメディアン期間を算出・作成する。Cox 比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定、必要に応じて予後因子を含めた Cox 比例ハザードモデルによる解析を行う。

11.5 安全性の解析

原則として、試験治療中に発現した有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないもの、重篤な有害事象を対象とした解析を行う。試験治療中止症例に対しても有害事象に関する追跡を行う。必要に応じて、関心のある部分集団に対する解析、試験治療中止症例・追跡不能症例を考慮した解析を行う。

有害事象・重症度別の発症症例数の集計を行い、一覧表を作成する。同一個人において同一有害事象が複数回発生した場合、より重度な重症度を用いて集計する。必要に応じて群間差に関する検討を行う。

11.6 予定登録症例数

検定に基づく症例数設計を行う。「登録日からイベント発生日までの期間」が指数分布に従う確率変数であり、その変数に与える球形吸着炭（標準治療）に対するバルサルタン（試験治療）の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。症例の登録期間を3年間、登録速度を40症例/年で一定とし、登録終了後の追跡期間を2年間、球形吸着炭（標準治療）群における2年間の「イベントに至らない確率」(以下、無イベント率)を0.40-0.60、対するバルサルタン（試験治療）群のハザード比を0.45-0.55と期待する場合において、ハザード比1の帰無仮説を有意水準0.05で棄却する両側検定の検出力を80%確保する為に必要な症例数を算出した。症例数の算出には SAS System Version 9.1.3 POWER Procedure を用いた¹⁶⁻¹⁹⁾。(以下の表参照)

2009年3月3日

標準治療群の2年無イベント率	ハザード比	(試験治療群の2年無イベント率)	必要症例数/群
0.40	0.45	0.662	39
	0.50	0.633	49
	0.55	0.604	64
0.50	0.45	0.732	45
	0.50	0.707	58
	0.55	0.683	75
0.60	0.45	0.795	55
	0.50	0.775	70
	0.55	0.755	91

計算結果と実施可能性を研究者間で検討し、本試験の予定登録症例数を120症例とした。

11.7 症例登録期間・追跡期間・試験実施期間

症例登録期間を3年とし、本試験の協力医療機関14施設で120症例の登録を予定している。各症例について最低2年間の追跡期間を設定するため、試験実施期間を5年とする。

11.8 中間解析と試験の早期登録中止

本試験においては中間解析を行わない。ただし、中央モニタリングにおいて、倫理的観点から本臨床試験の早期登録中止に関する検討を行う。

12 倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」(<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)を遵守して実施する。

12.1 倫理審査委員会

本試験実施前および試験実施期間中を通じて、各試験実施施設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、科学のおよび医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究代表者(20.1)は、研究実施計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意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。

12.2 説明と同意

12.2.1 法的保護者への説明と同意取得

本試験の対象患者は6歳以上18歳以下の小児患者であり、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、各試験実施施設の倫理審査委員会で承認の得られた説明文書(付録1)を用いて法的保護者に十分に説明し、自由意思による本試験参加の同意を文書により得る。

同意書(付録1)には、法的保護者と患者との関係を明記し、説明を行った担当医師および患者の法的保護者が記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。担当医師は、説明文書と、記名・捺印または署名および日付が記入された同意書の写しを法的保護者に渡す。同意書の原本は診療録とともに保管する。法的保護者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

12.2.2 小児患者への説明とアセント

本試験では、概ね16歳以上の患者から同意書(付録1)への記名・捺印または署名および日付の記入を得る。

概ね12歳以上15歳以下の患者に対しては、この年齢層を想定した説明文書(付録2)を作成し、これを用いて試験の説明を行う。本試験への参加を理解できる場合は、法的保護者の同意とは別にアセント文書(付録2)への記名・捺印または署名および日付の記入を得るものとする。本人から文書での署名が得られない場合でも口頭で了解が取れた場合は、法的保護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。担当医師は、説明文書と、記名・捺印または署名および日付が記入されたアセン