

7.2 登録時（スクリーニング期間）の調査

ネフローゼ症候群発症時から登録時までの以下の項目について調査し、治療経過報告書（別添資料）に記録する。

(1) 背景情報

患者イニシャル又は各施設での患者識別番号、性別、生年月日

(2) 同意取得日

(3) ネフローゼ症候群 病歴・治療歴

頻回再発診断日（登録前 3 ヶ月以内）、登録直前の再発：診断日、ステロイド依存性の有無、免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シクロフォスファミド、ミゾリピンなど）の治療歴

(4) 患者選択基準に関わる血液検査

登録時（登録直前の再発診断日以降で登録前 4 週間以内）の血清クレアチニン、GOT、GPT、血糖（空腹時または随時）、HbA_{1c}

(5) 患者選択基準に関わるその他の項目

登録時（登録直前の再発診断日以降で登録前 4 週間以内）の身長、体重、血圧
腎生検実施日（登録前 12 ヶ月以内）

<以上は症例登録票（別添資料）に記入>

(6) 既往歴、腎疾患の家族歴、合併症

(7) ステロイド感受性診断時の尿検査

早朝尿蛋白定性

(8) 登録時（登録直前の再発発生日以降で登録前 4 週間以内）の血液検査

総蛋白、BUN、T.Chol、TG、アミラーゼ

<以上は治療経過報告書（別添資料）に記入>

7.3 試験治療期間中の調査

試験治療期間中は、定められたスケジュール（7.1）に従い、調査を行う。以下の項目を調査し、調査日と調査結果を治療経過報告書（別添資料）に記録する。

また試験治療期間中の再発診断時に（1）身長、体重、血圧、（6）尿検査を調査し、調査日と調査結果を治療経過報告書（別添資料）に記録する。ただし、再発の判定に血清アルブミン値を使用した場合は、治療経過報告書（別添資料）に記録する。

- (1) 身長, 体重, 血圧
- (2) 併用療法
- (3) 試験治療状況：用法・用量, 投与期間, 投与量変更理由, 服薬コンプライアンス
- (4) 有害事象：診断名, 重症度 (9.3.1), 重篤度 (9.3.2), 発現日及び消失日, 転帰, 試験薬剤との因果関係 (9.3.3) にて評価。
- (5) 再発：再発確認日, ステロイド依存性・ステロイド抵抗性への移行の有無
- (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) 血液検査：血算 (白血球分画), 総蛋白, 血清アルブミン, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸, GOT, GPT, T.Chol, TG, アミラーゼ, CK, 血糖, マグネシウム, HbA_{1c}
(マグネシウムと HbA_{1c} は試験治療開始後 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月時に測定)
- (8) 薬物血中濃度 (7.5.1)：血中トラフ値 (C₀)
- (9) 薬物動態検査 (7.5.2)：AUC_{0-8*} (*：ベイズ推定により算出する)
試験治療開始後 3 ヶ月時 (±4 週間)：試験薬内服前, 登録時に指定された 1 時点の 2 時点
- (10) 腎生検 (試験治療開始後 22~27 ヶ月時)：実施日, 所見
- (11) 骨密度：DXA 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, 登録 4 週前から開始後 2 ヶ月時, 22~24 ヶ月時 (±4 週間以内) に実施する。

7.4 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 以下をしめすもので, プレドニゾロンによる再発時治療を要したものとす (4.5)。

7.5 薬物血中濃度検査及び薬物動態検査

7.5.1 薬物血中濃度検査

薬物血中濃度 (血中トラフ値, C₀) 検査は, スケジュールに従って行う (7.1)。担当医師が血中トラフ値を目標値に調節するために必要と判断した場合は, 薬物血中濃度検査を追加して行ってよい。

トラフ値 (C₀) 採血は, 前日夕の試験薬内服後 12 時間 (±2 時間) かつ試験薬の内服前に行う。前日夕の試験薬内服時間, 採血時間を調査し, 治療経過報告書 (別添資料) に報告する。

(1) タクロリムス治療群

タクロリムス薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）はすべて中央測定する（ELISA法）。採取した検体は指定の容器に注入し，よく混和させ血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付する。

(2) シクロスポリン治療群

試験治療開始後3ヶ月時，12ヶ月時のシクロスポリン薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）は，中央測定する（RIA2抗体法）。採取した検体は指定の容器に注入し，よく混和させ血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付する。

その他の観察日に行うシクロスポリン薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）は，各施設で測定する。検体の取り扱いは，各施設の検査室の取り決めに従う。

7.5.2 薬物動態検査

本試験では試験治療開始後3ヶ月時（±4週間）に薬物動態検査を行い，各種パラメータを算出する。試験薬の内服前，登録時に指定された1時点（試験薬内服後1，2，3，4，6，8時間のいずれか）の2時点で採血を行う。トラフ値（C0）採血は，前日夕の内服時間の12時間（±2時間）後に，その他の採血は，測定誤差±15分以内，可能な限り±5分以内に行う。前日夕の試験薬内服時間，採血日の朝食終了時間，採血時間を調査し，治療経過報告書（別添資料）に報告する。

採取した検体は，指定の容器に採血し，よく混和させ，血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付し，中央測定する（タクロリムス：ELISA法，シクロスポリン：RIA2抗体法）。

7.6 腎生検

本試験では，腎組織障害について，登録前12ヶ月以内に実施した腎生検病理組織標本を対照とし，試験治療開始後22～27ヶ月時に実施した腎生検病理組織標本の中央判定を行う。中央判定は，割付群や再発の有無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状（別添資料）を参照する。

7.7 試験治療中止時の調査

試験治療を中止した場合、担当医師は、以下の項目を調査し、治療経過報告書（別添資料）に記録する。

(1) 試験治療の中止日と中止理由

<以上は試験治療中止緊急報告書（別添資料）に記入>

(2) 併用療法

(3) 試験治療状況

(4) 有害事象：試験治療期間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。

(5) 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

(6) 薬物血中濃度：血中トラフ値（C0）

以下の項目は可能な範囲で調査する。

(7) 血液検査：血算（白血球分画），総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，尿酸，GOT，GPT，T.Chol，TG，アミラーゼ，CK，血糖，マグネシウム

7.8 追跡期間中の調査

追跡期間は、2年間の試験治療完了又は試験治療中止から試験治療開始後 48 ヶ月時までと定義する。試験治療開始後 36，48 ヶ月時（試験治療を中止した場合は試験治療開始後 24 ヶ月時も）に、担当医師は、可能な範囲で、以下の項目について調査を行い、追跡調査報告書に記録する。

(1) 身長，体重，血圧

(2) 慢性腎不全への移行の有無（ありの場合病期ステージ）

(3) 再発：再発確認日，ステロイド依存性・ステロイド抵抗性への移行の有無

(4) 後治療：プレドニゾロン，免疫抑制薬の投与状況など

(5) 尿検査：早朝尿蛋白定性

(6) 有害事象の持続状況（試験治療期間中に発現した有害事象*の持続状況はできる限り調査する。）

*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事故は除く。

追跡期間の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、最終追跡調査日、追跡調査中止理由を追跡調査報告書に記録する。患者が転居などで、自施設で追跡不能となった場合は、可能な限り本試験実施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。

8 評価項目

8.1 主要評価項目

無再発期間

登録割付日を起算日とし、試験治療開始後 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。

8.2 副次評価項目

(1) 頻回再発までの期間

登録割付日を起算日とし、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。ステロイド依存性またはステロイド抵抗性に移行した症例、併用禁止薬 (1) を使用した症例はイベントとして取り扱う。

(2) 無再発割合

2 年間の試験治療期間中に再発と診断され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。

(3) 再発回数 (回/患者)

2 年間の試験治療期間中の患者一人あたりの再発回数。観察日数による調整は行わない。

(4) ステロイド依存性までの期間

登録割付日を起算日とし、2 年間の試験治療期間中に、ステロイド依存性と診断された日までの期間。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もって打ち切りとする。ステロイド抵抗性に移行した症例、観察期間中に併用禁止薬 (1) を使用した症例は、イベントとして取り扱う。

(5) ステロイド抵抗性までの期間

登録割付日を起算日とし、2 年間の試験期間中に、ステロイド抵抗性と診断された日までの期間。ステロイド抵抗性に移行していない症例では、ステロイド抵抗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抵抗性に移行していないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬 (1) を使用した症例は、イベントとして取り扱う。

(6) ステロイド総投与量 (mg/m²/患者)

登録割付日を起算日とし、2 年間の試験期間中に再発時治療で投与された平均ステロイド総投与量。

8.3 その他の評価項目

薬物動態は、以下のパラメータを算出して評価する。

- (1) 試験薬の薬物血中濃度：トラフ値 (C₀)
- (2) 試験薬の薬物動態
 - 1) 血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-8*}, * : ベイズ推定により算出する)
 - 2) 最高血中濃度 (C_{max})
 - 3) 半減期 (t_{1/2})
 - 4) クリアランス

8.4 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試験治療が一度も行われなかった患者をのぞいた患者数 (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。

なお、毒性や患者/法的保護者の拒否などの理由による試験治療中止例 (6.11.1) の観察期間中に発現した有害事象の転帰は、追跡不能以外は試験治療開始日から 2 年間追跡する。

(2) 慢性腎障害発現割合 (腎生検所見)

適格・不適格を問わず全登録患者のうち試験治療が一度も行われなかった患者をのぞいた患者数 (全治療例) のうち、慢性腎障害を認めた患者数の割合。

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、試験治療期間中に発現したあらゆる好ましくない症状、徴候 (臨床検査値の異常を含む) と定義し、試験治療や処置との因果関係の有無を問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候 (臨床検査値の異常を含む) 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。なお、有害事象のうち試験薬投与と因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。また添付文書に記載されているものを予期する有害事象、それ以外を予期しない有害事象として取り扱う。

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・処置などを行い、患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、救急う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期間中に発現したすべての有害事象（但し、発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を 5 日間以上要したもののみ）を調査対象とする。

試験治療期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は、有害事象の重症度（Grade）と重篤度を判定し（9.3.1, 9.3.2）、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（9.3.3）を治療経過報告書（別添資料）に記入する（9.2.2 通常報告）。

担当医師は、試験治療期間を通じて有害事象の発現を評価し、以下の項目を治療経過報告書（別添資料）に報告する。

項目	判定
有害事象名	(CTCAE v3.0 に従う)
発現日, 消失日	(試験薬投与当日の有害事象の発現と消失時期は時刻も記載する)
程度 (グレード)	Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4, Grade 5 (CTCAE v3.0 に従う)
重篤度	0. 非重篤, 1. 重篤
処置	0. なし, 1. 減量, 2. 投与中止, 3. 薬物治療, 4. その他
転帰	1. 回復, 2. 軽快, 3. 不変, 4. 悪化, 5. 死亡, 6. 不明
試験薬との関連性	1. 関連なし, 2. 関連が否定できない, 3. 関連あり

9.3.1 有害事象の診断名と重症度 (グレード)

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。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。

この基準に含まれない有害事象が発現した場合は、担当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）。

Grade 1：軽度	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	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	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) 主な有害事象の重症度

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。

発熱については抗生物質/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し、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する。

Grade	1 軽度	2 中等度	3 高度	4 生命を脅かす
全身性				
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
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
代謝/検査				
白血球	<LLN* -3000/mm ³	<3000 -2000/mm ³	<2000 -1000/mm ³	<1000/mm ³
SGOT*	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
SGPT*	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
高血糖 一般に空腹時血糖を用いて判定する	>ULN**-160mg/dL	>160-250mg/dL	>250-500mg/dL	>500mg/dL
アミラーゼ	>ULN - 1.5 × ULN**	>1.5 - 2.0 × ULN**	>2.0 - 5.0 × ULN**	>5.0 × ULN**
眼				
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

LLN*：（施設）基準値下限，ULN**：（施設）基準値上限

(2) 多毛

Grade 1：体毛の長さまたは太さや密度の増加で、患者が周期的なシェービングや脱毛で隠すことができる、または何らかの脱毛処理を行うほどではない体毛の長さまたは太さや密度の増加で、患者が周期的なシェービングや脱毛で隠すことができる、または何らかの脱毛処理を行うほどではない

Grade 2：少なくとも通常露出する身体の部位（顔のあごひげ、口ひげ、腕に限らない）の体毛の長さ、太さ、密度の増加で、隠すために頻回のシェービングや永久脱毛が必要；社会心理学的な影響を伴う顔面に加えて上肢にも認める

Grade 3：該当なし

Grade 4：該当なし

Grade 5：該当なし

(3) 歯肉肥厚

適切な基準がなく、客観的評価が難しいため、本試験では歯肉肥厚の重症度は評価しない。歯肉肥厚は試験薬の副作用のひとつであるため、診察時には必ず歯肉肥厚の有無を確認する。

(4) 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（DXA 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（別添資料）に報告する（7.3）。

(5) 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（別添資料）に報告する。

9.3.2 重篤な有害事象

試験治療期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「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とされるものであるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天性異常を来すもの
- (6) その他医学的に重大な状態（CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade4 を参考にする）

9.3.3 有害事象と試験薬剤との因果関係

有害事象と試験薬（タクロリムス、シクロスポリン）との関連性を以下の 3 段階で評価する。

関係あり	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
関係が否定できない	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
関係なし	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

9.4 有害事象の報告

2 年間の試験治療期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は治療経過報告書（別添資料）に記録し、患者が有害事象発現前の状態に回復するか追跡不要と判断するまで、可能な限り追跡する。

2 年間の試験治療期間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をした上で、当該有害事象を治療経過報告書（別添資料）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、治療経過報告書（別添資料）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

- (1) 緊急報告の対象となる重篤な有害事象（9.3.2）が発生した場合、担当医師は速やかに当該施設の研究責任医師に伝える。当該施設の研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。
- (2) 試験実施施設の研究責任医師は、直ちに当該施設の長に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書（別紙 4）に所定事項を記入し、速やかにデータセンターに FAX 送信を行う。
- (3) データセンターは、重篤な有害事象の発生について研究代表者に FAX など緊急報告する。
- (4) 当該施設の担当医師は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、データセンターに 10 日以内に FAX 送信を行う。
- (5) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究代表者に報告する。
- (6) 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、研究グループ及び試験実施施設の研究責任医師に文書で報告する。さらに効果安全性評価委員会にも文書で報告し、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、実施計画書の改訂及び各実施施設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) 研究代表者は、予期しない重篤な有害事象又は重要と判断される有害事象が発生した場合、厚生労働大臣に文書で報告する。

10 データ収集

10.1 報告書類の提出

本試験では、症例登録票、治療経過報告書（別添資料）等の報告書類は、すべて FAX 送信によりデータセンターに提出する。担当医師は、本試験に登録された全ての症例を対象として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、提出の手段及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	試験実施施設へ予め email で配付	登録時 FAX 送信
2	治療経過報告書	試験実施施設へ予め email で配付	各調査時点から 1 ヶ月以内に FAX 送信
3	有害事象緊急報告書	試験実施施設へ予め email で配付 院内書式の使用も可	緊急報告対象の有害事象の発現を知ってから速やかに FAX 送信
4	試験治療中止緊急報告書	試験実施施設へ予め email で配付	試験治療中止後速やかに FAX 送信
5	追跡報告書	試験実施施設へ予め email で配付	12 ヶ月毎の調査時点から 1 ヶ月以内に FAX 送信

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 被験者の特殊性に関する記述

本試験の被験者の特徴を明らかにするため、リクルートから登録に至るまでの患者選択過程を記述する。

試験治療終了後、最終的な登録施設、登録期間、被験者の試験参加期間を明示する。適格基準を満たした症例数、除外基準に抵触するために除外された症例数、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。

11.2 非劣性試験デザインと非劣性マージンの設定

本試験では、新しい治療であるタクロリムス治療が、確立した治療であるシクロスポリン治療と比較して、ある一定の値以上は劣らないことを示すことにより、タクロリムス治療の有効性を検証する非劣性試験デザインを用いる。

これ以上劣っては許容できないと予め設定する大きさ（以下、非劣性マージン）をシクロスポリン（サンディミュン[®]）治療の先行研究⁸⁾から設定する。先行研究では、本試験のシクロスポリン治療群と同じ用法である血中トラフ値調節群と一定投与量群を比較しており、一定投与量群の血中トラフ値調節群に対するハザード比は 2.70（95%信頼区間 1.27-5.56）であった。本試験では、この 95%信頼区間下限値を用いて非劣性マージンをハザード比 1.25 と設定する。

11.3 目標症例数の設定根拠

帰無仮説：ハザード比=1.25 に対する検定に基づく症例数設計を行う。「無再発期間」が指数分布に従う確率変数であり、シクロスポリン治療（標準治療）に対するタクロリムス治療（試験治療）の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。

シクロスポリン（ネオーラル[®]）治療（血中トラフ値による投与量調節）の先行研究⁹⁾から、シクロスポリン治療 2 年間の無再発割合を 60%と仮定する。臨床的側面からタクロリムス治療（試験治療）の効果がシクロスポリン治療と同等～10%程度高ければ、小児頻回再発型ネフローゼ症候群においてシクロスポリン治療に劣らない標準治療となり得る考えられる。タクロリムス治療 2 年間の無再発割合を 60～70%と想定すると、総症例数と検出力の関係は表のようになる（有意水準片側 5%，非劣性マージン 1.25，各症例の観察期間 4 年）。

現在、JSKDC 研究グループが国内約 20 の施設で実施中の頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象とした臨床試験の症例集積状況から、年間約 25~30 例、4 年間で 100~120 例の症例登録が可能と考えられる。現実的な集積可能性・試験参加後の同意の撤回や追跡不能例と検出力を勘案し、本試験の目標症例数を 120 例とする。

シクロスポリン治療 2 年間無再発割合 (p_1)	タクロリムス治療 2 年間無再発割合 (想定) (p_2)	想定する ハザード比 $\text{Ln}(p_2)/\text{Ln}(p_1)$	総症例数	検出力 (%)
60 %	60 % (シクロスポリン 治療群と同等)	1.000	100	29
			110	30
			120	33
			130	34
60 %	65 % (シクロスポリン 治療群+5%)	0.843	100	49
			110	52
			120	55
			130	58
60 %	70 % (シクロスポリン 治療群+10%)	0.698	100	79
			110	82
			120	85
			130	87

11.4 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について以下のように定義する。

(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、有効性に関する評価に必要なデータ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、研究実施計画書に関する違反症例を除いたすべての症例からなる集団

(3) 安全性解析対象集団；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

11.5 主要評価項目の解析

本試験の主要評価項目である「無再発期間」における群間差に関して、事前に設定した非劣性マージン (1.25) を用い、有意水準片側 5% の非劣性検定を行う²⁴⁻²⁶⁾。シクロスポリン治療群に対するタクロリムス治療群のハザード比が有意に 1.25 より低い場合、タクロリムス治療はシクロスポリン治療に劣らない有用な治療であると結論する。ただし、試験全体の結論は安全性情報を加味して決定する。

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再発率曲線、メディアン無再発期間を作成・算出する。

11.6 副次評価項目の解析

頻回再発までの期間、ステロイド依存性移行までの期間、ステロイド抵抗性移行までの期間は、主要評価項目と同様の解析を行う。

無再発割合は Fisher の exact 検定を行う。再発回数、ステロイド総投与量は Wilcoxon 検定を行う。副次評価項目の比較は全て両側 5%で検定し、多重性の調整は行わない。

11.7 その他の評価項目の解析

トラフ値 (C0) を集計し、試験薬 (タクロリムス、シクロスポリン) 投与量との関連を Spearman の相関係数で推定する。トラフ値 (C0) と有効性 (無再発期間など) および安全性 [試験薬の主要な副作用など (多毛, 歯肉肥厚, 高血糖・糖尿病, 白質脳症, 慢性腎障害) の発現割合] との関連性の有無を検討する。血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC0-8*, *: ベイズ推定により算出する), 最高血中濃度 (Cmax), 半減期 (t1/2), クリアランスを算出し, 成人データと比較する。

11.8 安全性の解析

本試験では試験治療期間中に発現したすべての有害事象 (但し, 発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を 5 日間以上要したもののみ) を対象とした解析を行う。

有害事象・重症度別の発症症例数及び発現割合 (発現症例数/SAS), 発現件数を集計し, 一覧表を作成する。各事象の集計は全期間で行なう。有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。

重篤な有害事象, 副作用についても同様の解析を行う。

11.9 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, 安全性の観点から本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(2008 年厚生労働省告示第 415 号)」を遵守して実施する。

12.1 倫理審査委員会

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、各試験実施施設におい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、科学的及び医学性妥当性の観点から承認を得るものとする。各試験実施施設の研究責任医師は、研究実施計画書、治療経過報告書(別添資料)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。年次更新については各試験実施施設の定めに従って行う。

12.2 説明と同意

12.2.1 法的保護者への説明と同意

本試験の対象患者のほとんどは小児患者であり、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、各実施施設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、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取得する。

同意書には、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、患者の法的保護者が記名、捺印又は署名し、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 16 歳以上の患者への説明と同意

本試験では、16 歳以上の患者に対しては、患者が本試験に参加する前に、各実施施設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、患者本人に十分に説明し、患者本人からも、自由意思による本試験参加の同意を文書により取得する。患者本人から同意書への記名・捺印または署名および日付の記入を得る。

12.2.3 小児患者(15 歳以下)への説明とアセント

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て作成された説明文書を作成し、これを用いて試験の説明を行い、本試験への参加を理解できる場合は、可能な限り法的保護者の同意とは別にアセント文書への記名・捺印または署名および日付の記入を得る。患者本人からアセント文書への記名・捺印または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、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アセント文書の写し及び説明文書を法的保護者に渡す。アセント文書の原本は診療録とともに保管する。

概ね 7 歳以上 11 歳以下の患者に対しては、試験に関する説明を口頭でわかりやすく行い、可能な限り口頭で同意を確認する。患者本人から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。

12.3 個人情報の保護

本試験で得られた登録患者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお試験の結果を公表する際も登録患者を特定できる情報は使用しない。試験実施にかかわる生データ類および同意書などを取り扱う際は、登録患者のプライバシー保護に十分配慮する。

また実施施設外に提出する症例調査票の作成、取り扱い等においても、登録時に発行される登録番号により特定し、そのプライバシー保護に配慮する。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た登録患者のプライバシーに関する情報を第三者に漏えいしない。各実施施設の研究責任医師は、本試験およびデータ解析終了後も原資料を安全に保管する。

12.4 研究実施計画書の遵守

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において、本研究実施計画書を遵守する。

12.5 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実施施設の研究責任医師に文書にて報告する。また、担当医師は当該施設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。

12.6 進捗状況及び有害事象等の報告

研究責任医師は、毎年 1 回本試験の進捗状況、有害事象及び不具合等の発生状況を当該実施施設の長に報告する。

13 費用負担と健康被害への対応

13.1 試験参加者が負担する費用

本試験で行う診療は日常診療の範囲内であるため、試験参加中の治療費（タクロリムス治療群のタクロリムスは除く）はすべて患者の加入する健康保険および自己負担によって支払われる。ただしタクロリムスはアステラス製薬株式会社より無償で提供される。

また本試験ではタクロリムス治療群の患者を対象に薬物血中濃度の中央測定が行われるが、その検査費用は研究グループが負担する。

13.2 健康被害への対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担によって支払われる。

13.3 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各試験実施施設の担当医師は、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、試験開始前に医師賠償責任保険に加入する。また主任研究者は、臨床試験賠償責任保険に加入する。

14 研究実施計画書の変更と試験の中止・中断

14.1 研究実施計画書の変更

研究実施計画書の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。

14.1.1 研究実施計画書の変更区分

(1) 改正 (Amendment)

試験に参加する被験者の危険 (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)

試験に参加する被験者の危険 (Risk) 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

14.1.2 研究実施計画書の改正または改訂の承認と通知

研究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施設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文書・同意書は各実施施設の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各実施施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各実施施設の取り決めに従う。担当医師は被験者にすみやかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療および事後処理を保証する。

14.1.3 試験期間の延長

研究代表者は、予定試験期間内に目標症例数が確保できない場合、試験期間を延長して研究を継続することがある。試験期間を延長する場合には、プロトコル委員会と合意し、各試験実施施設での倫理審査委員会の審査承認を得る。

14.2 試験の中止・中断

研究代表者が試験を早期に中止または中断する場合は、効果安全性評価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、研究代表者は速やかに各試験実施施設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、各実施施設の倫理審査委員会に文書で通知するとともに、患者と患者の法的保護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。

15 品質管理および品質保証

研究代表者は、試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が研究実施計画書に従って実施されるように品質管理および品質保証を行う。本試験に関連するデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階（試験の依頼、モニタリング、症例調査票の内容の確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析、およびそれらに伴う記録・報告等）を、研究代表者の指名する担当者が実施する。

15.1 モニタリングと監査

15.1.1 モニタリング

試験が安全に、かつ研究実施計画書を遵守し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、本試験では中央モニタリングを実施する。中央モニタリングは、データセンターに収集された治療経過報告書（別添資料）の記入データを対象として実施する。データセンターが実施施設および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、作業手順書に別途定める。

15.1.2 監査

試験の科学的・倫理的信頼性，試験の管理体制を評価するために施設訪問監査を実施する。監査の内容および手順は，作業手順書に別途定める。監査結果は，当該施設の長，研究代表者及びプロトコル委員会にのみ報告される。

15.2 研究実施計画書からの逸脱

研究実施計画書からの逸脱は，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。研究責任医師および実施施設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。担当医師又は実施施設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，研究代表者は当該担当医師又は実施施設の参加を打ち切ることができる。

16 記録の保存

本試験に参加する試験実施施設は，研究代表者および当該試験実施施設の倫理審査委員会が保存すべきと規定した文書を試験終了，もしくは中止後 5 年間が経過した日まで保存しなければならない。

17 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会，雑誌など外部に発表する場合には，事前に研究代表者の承諾を得るものとする。また公表の際には被験者の個人情報の保護に留意する。

18 臨床試験登録

本試験は，最初の患者登録までに大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に登録し，情報を公開する。

19 利益相反と研究資金源

本試験の計画，実施，発表に関して可能性のある利益相反はない。利益相反とは，研究成果に影響するような利害関係を指し，金銭および個人の間接的関係を含むものと定める。試験薬剤のひとつであるタクロリムスがアステラス製薬株式会社から無償提供される予定である。本試験は厚生労働科学研究費補助金を用いて行う予定であり，同社は薬剤の適正使用のための情報提供以外は関与しない。本試験に関する意思決定は本試験のプロトコル委員会が行う。

20 試験実施体制

20.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)

本試験は，JSKDC が実施する。

JSKDC は日本小児腎臓病臨床研究グループ（グループ代表者吉川徳茂）である（取り組みについては 1.4 参照）。本試験は JSKDC 研究組織を用いて計画，実施される。

20.2 研究代表者

石倉 健司 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

TEL : 042-300-5111 FAX : 042-312-8163 E-mail : kenzo@ii.e-mansion.com

本研究の責任者。本研究の発案，運営・管理および資金等の作成文書の最終責任を担う。
また，本研究実施計画書の各章で規定する業務を行う。

20.3 プロトコル委員会

伊藤 秀一 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ膠原病科
中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科
戸川 寛子 和歌山県立医科大学小児科

小児頻回再発型ネフローゼ症候群における臨床的背景調査，治療方法，評価方法の提案

中村 秀文 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室
試験実施体制に対する助言

佐古 まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室
試験デザイン立案，研究実施計画書の作成