

- nephritic syndrome . The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6
5. Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Fujimaru R, Kamei K, Tanaka H, Ito S : Central venous catheter infection related glomerulonephritis. The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6
  6. Ito S, Sato M, Ogura M, Kamei K, Sako M: Nationwide Japanese Survey of Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in Children. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.1
  7. Sato M, Okada M, Miyazono A, Fujimaru T, Ogura M, Kamei K, Ito S : Impact of Rituximab on growth and weight in children with steroid dependent nephrotic syndrome. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.3
  8. Miyazono A, Yoneda Y, Fujimaru T, Sato M, Ogura M, Kamei K, Saito H, Ito S : Clinical course and genetic analysis of 39 Japanese children with autosomal recessive polycystic kidney disease. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.3
  9. Ogura M, Kamei K, Miyazono M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Matsuoka K, Saito A, Ito S : Paradoxical hypoalbuminemia in children with active nephrotic syndrome presenting with no or subtle proteinuria. Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar. Tokyo. 2012.5.12
  10. 伊藤秀一. NHK-E テレ「TV シンポジウム」(よい薬をより早く〜治験をめぐる新たな進展〜) 2月23日(土) 14時~14時59分放送, 2013.2.23, シンポジウム
  11. 伊藤秀一, 五十嵐隆. 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン典型的溶血性尿毒症症候群の診断・治療. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19, シンポジウム
  12. 伊藤秀一: 臨床に役立つ治療可能なライソゾーム病の診断ポイント Fabry 病. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分, 2013.5.31, 教育講演
  13. 伊藤秀一. パルボウイルス感染と関節炎. 第23回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, さいたま市, 2013.10.11, シンポジウム
  14. 伊藤秀一. 臨床試験医師主導治験を利用した薬剤開発-小児腎臓病学会の挑戦. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会, 横浜市, 2013.11.2, シンポジウム
  15. 伊藤秀一. Fabry disease: Importance of early intervention with optimal treatment. 第3回アジア先天代謝異常学会・第55回日本先天代謝異常学会総会, 浦安市, 2013.11.28, シンポジウム
  16. 伊藤秀一. HUS up to date. 第34回日本小児腎不全学会学術集会, 洲本, 2012.9.13, 教育講演
  17. 伊藤秀一. 分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.30, 教育講演

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

プロトコル作成に関する研究

研究分担者 佐古まゆみ 国立成育医療研究センター治験推進室 医師  
（平成25年11月より国立成育医療研究センター臨床試験推進室 室長代理）  
研究協力者 斉藤 真梨 横浜市立大学学術院医学群 臨床統計学・疫学 助教  
研究協力者 金子 徹治 東京都立小児総合医療センター データマネージャー

研究要旨

平成24年6月9日に行われた班会議での議論を踏まえ、試験統計家と協議のうえ、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした標準治療（再発時プレドニゾロン治療）と標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験（JSKDC05試験）と頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（JSKDC06試験）のプロトコルを改訂した。改訂により有効性の評価に影響がでないように工夫した。

平成25年度は、6月1日に行われた班会議での議論を踏まえ、JSKDC05試験とJSKDC06試験のプロトコルを改訂し、研究協力者により、両試験の統計計画書0.1版を作成した。

今後も研究責任医師らからの問い合わせ事項や定期的に行われる中央モニタリング結果から、プロトコル逸脱防止対策を行うとともに、プロトコル改訂の必要性を検討していくことが重要である。

プロトコル立案時に、実施可能性や多くの試験責任医師の科学的関心を得られるリサーチ・クエスチョンであるかを十分議論しておくことが重要である。

A. 研究目的

本研究で行われる、初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした標準治療（再発時プレドニゾロン治療）と標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験（JSKDC05試験）と頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

（JSKDC06試験）について、班会議（年1回）での検討、中央モニタリング報告結果をふまえて、プロトコル改訂の必要性を検討する。

B. 研究方法

平成24年6月9日に班会議を行い、出席した研究責任医師らに両試験のプロトコル概要及び注意点について説明し、試験実施の問題点及びプロトコル改訂を検討する。また、定期的に中央モニタリングを行い、プロトコル遵守状況を確認する。

平成25年度も年1回班会議を行い、プロトコル遵守状況を確認するとともに、試験実施の問題点及びプロトコル改訂を検討する。試験統計家である研究協力者により統計計

画書0.1版を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる、JSKDC05試験とJSKDC06試験のプロトコルは、「臨床研究に関する倫理指針」に従って作成した。臨床試験開始に先立って、実施施設の倫理委員会による審査を受け、上記指針に従って臨床試験を実施している。有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

C. 研究結果

< JSKDC05試験 >

平成24年6月9日に行われた班会議において、①再発に対するプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量と②登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与の連日投与期間について検討した。

従来、国際的に再発時のプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日投与は、1日最大投与量80 mgで行われており、本試験の研究実施計画書でも同量に設定していた。本試験では、早期に再発し、頻回再発に移行する可能性の高い患者を対象としているため、登録直前の再発に対するプレドニゾロンの連日投与期間を4週間と設定していた。

試験責任医師の半数近くが、実臨床では、

プレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量を60 mgとし、登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与の連日投与期間を試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認するまでとしていることが判明した。また、複数の試験責任医師からプレドニゾロンによる副作用を懸念すること、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版では、連日投与期間は、4週間の他、試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認するまでも推奨されていることがいることが指摘された。この2点の規定により、他施設で治療を受けた紹介患者を登録できない場合があったことも報告された。そこで、この2点について、プロトコル委員会及び試験統計家で検討することとした。

平成24年6月1日にKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドラインが改訂され、小児ネフローゼ症候群の再発時のプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量が60 mgとされたこと、班会議での議論を踏まえて、①再発に対するプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量を60 mgとすることも可、②登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与の連日投与期間は、試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認するまでも可とすることを決定した。試験統計家から、再発に対するプレドニゾロン治療は有効性の評価に影響すること、試験開始後に試験治療を変更することからセクションバイアスを防止する必要があるとの指摘をうけ、試験責任医師は、新規患者を登録する前にプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量と連日投与期間を選択して、データセンターに届け出ることとし、患者毎に変更することは不可とした。平成24年6月20日にJSKDC05試験のプロトコルを改訂し、研究責任者が所属する施設の倫理委員会で承認された後、参加施設でも承認申請を進めた。

第2回中央モニタリング（平成24年8月1日）では、不適格患者の登録とプロトコル逸脱はなく、JSKDC05試験はプロトコルを遵守して行われていることが確認された。またこれまで報告されている重篤な有害事象は1件のみですすでに回復し、試験も継続されていることが確認されている。JSKDC05試験はプロトコルを遵守して行われていることが確認された。またこれまで報告されている重篤な有害事象は1件のみですすでに回復し、試験も継続されていることが確認されている。

平成25年6月1日に行われた班会議において、症例集積が遅れている理由が検討され、

実施可能性の点から、薬物動態検査を中止し、受診回数と血液検査実施回数を減らすことを決定した。そこで、再発状況と有害事象発現状況を適切に収集するために、受診回数を減らす代わりに、再発時に受診することとし、担当医師は、有害事象発現時等など患者の病状評価のために必要と判断した場合は、必要な検査を行い、患者の安全性確保に努めることに改訂した（平成25年6月20日）。

第3回（平成25年5月1日）及び第4回中央モニタリング（平成26年1月6日）では、不適格患者の登録はなく、プロトコル逸脱は1件のみであった。新たな重篤な有害事象の報告はなかった。JSKDC05試験は適切に実施されていることが確認された。

#### < JSKDC06試験 >

平成24年6月9日に行われた班会議での議論を踏まえ、JSKDC06試験においても再発に対するプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量について、プロトコル委員会及び試験統計家で検討することとした。

検討した結果、JSKDC06試験においても、再発に対するプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量を60 mgとすることも可とすることとした。やはり再発に対するプレドニゾロン治療は有効性の評価に影響すること、試験開始後の治療の変更のため、セクションバイアスを防止する必要があるとの試験統計家の意見に従い、新規患者を登録する前にプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の1日最大投与量を選択して、新規患者登録前にJKSDCデータセンターに届け出ることとし、患者毎に変更することは不可とした。

第2回中央モニタリング（平成24年8月1日）では、不適格患者の登録とプロトコル逸脱はなく、JSKDC06試験はプロトコルを遵守して行われていることが確認された。またこれまで報告されている重篤な有害事象は3件で、すべて回復し、試験も継続されていることが確認されている。

平成25年6月1日に行われた班会議において、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象とした先行試験の参加者が腎生検で微小糸球体変化を示したこと、選択基準(6)登録前12ヶ月以内の腎生検で微小糸球体変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者を削除することが提案され了承された。同年8月に新たに策定された小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013を反映し、症例集積状況から試験実施予定期間を延長することを決定し、同年11月20日にプロト

コルを改訂した。

第3回（平成25年5月1日）及び第4回中央モニタリング（平成26年1月6日）では、不適格患者の登録及びプロトコル逸脱はなく、新たに報告された重篤な有害事象は1件（転帰回復、試験治療継続）だけだった。JSKDC06試験は適切に行われていることが確認された。

#### <JSKDC05、06試験共通>

平成25年度は、研究協力者である試験統計家により、各試験の統計計画書0.1版（別紙1、2）が作成された。

#### <海外における情報収集・意見交換>

また今年度は、45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrologyに参加し、腎臓病疾患を対象とした臨床試験の研究デザインや新規免疫抑制薬治療について情報収集した。

平成25年度は、15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association と45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrologyに参加し、腎臓病疾患を対象とした臨床試験の研究デザインや新規治療について情報収集した。

#### D. 考察

両試験では、免疫抑制薬が適応外使用されることから、プロトコルを遵守して試験治療が行われること、研究責任者がデータセンターを通じ、薬物血中濃度測定結果や重篤な有害事象など安全性情報を迅速に収集する必要がある。

班会議での議論を踏まえ、平成24年6月20日に両試験のプロトコル改訂を行った。プロトコル改訂以降に、初めて患者を登録する試験責任医師には、①再発に対するプレドニゾロン60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量と②登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与の連日投与期間を登録時に確認しており、プロトコル改訂による問題は発生していない。

試験開始後の定期的な中央モニタリングでは、不適格患者の登録やプロトコル逸脱は認められていない。試験責任医師らに重篤な有害事象を緊急報告することが周知され、研究責任者も参加施設の試験責任医師へすみやかに情報提供できている。

平成25年2月1日時点で、JSKDC05試験は、倫理審査委員会承認施設数39施設、登録患者数15名である。JSKDC06試験は、倫理審査委員会承認施設数39施設、登録患者数35名である。平成24年6月20日に両試験のプロト

コルが改訂されたため、7月以降、参加施設で承認申請手続きが発生し、患者登録が遅れが生じた。順次、倫理委員会での承認が得られており、10月以降にJSKDC05試験で3名、JSKDC06試験で7名が登録されている。

現状では、プロトコル改訂に伴う患者登録の遅れ以外には、特に試験実施上の問題点は認められていない。参加施設の多くでプロトコル改訂について倫理委員会承認が得られていること、プロトコル改訂により、再発に対するプレドニゾロン治療の規定に幅をもたせたことから、今後患者登録スピードが上がることを期待される。

今後も研究責任医師らからの問い合わせ事項や定期的に行われる中央モニタリング結果から、プロトコル逸脱防止対策を行うとともに、プロトコル改訂の必要性を検討していくことが重要と考える。

平成25年度に行われた定期的な中央モニタリングでは、両試験ともに不適格患者の登録や重大なプロトコル逸脱は認められておらず、プロトコルが概ね遵守され、安全性に大きな問題なく実施されていると考えられた。プロトコルの改訂内容及び重篤な有害事象発生時の対応は試験責任医師に周知されていると考えられた。

平成25年度は、研究協力者である試験統計家により、両試験の統計計画書0.1版を作成した。プロトコル改訂が定期的に行われたため、今後は早期に統計計画書を作成することが望ましいと考えた。

平成26年2月1日時点での患者集積状況は、JSKDC05試験が登録患者数22名（前年+7名）、JSKDC06試験が登録患者数58名（前年+23名）である。JSKDC05試験ではプロトコル改訂により患者集積向上には至っていないが、JSKDC06試験では患者集積に改善が認められた。

プロトコル立案・作成時に、対象患者数の適切性といった実施可能性や多くの試験責任医師の科学的関心を得られるリサーチ・クエスチョンであるかを研究代表者・研究責任者・プロトコル委員で十分議論しておくことが重要だと考える。

#### E. 結論

本年度行われた班会議での議論をうけ、プロトコル委員会で検討し、プロトコルを改訂した。試験統計家と協議し、改訂により有効性の評価に影響がでないように工夫した。

プロトコル改訂に伴う患者登録の遅れ以外には、特に試験実施上の問題点は認められていない。今後も研究責任医師らからの

問い合わせ事項や定期的に行われる中央モニタリング結果から、プロトコル逸脱防止対策を行うとともに、プロトコル改訂の必要性を検討していくことが重要と考える。

平成25年度は、班会議での議論をうけ、症例集積向上のため実施可能性を考慮して、プロトコルを改訂した。定期的中央モニタリング結果から、患者集積の遅れを除き、両試験は適切に実施されていると考える。

プロトコル立案・作成時に、対象患者数の適切性といった実施可能性や多くの試験責任医師の科学的関心を得られるリサーチ・クエスションであるかを研究代表者・研究責任者・プロトコル委員で十分議論しておくことが重要である。

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
- 2) Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:257-264.
- 3) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2013 ;28:71-76.
- 4) 亀井 宏一, 石川 智朗, 宮園 明典, 佐藤 舞, 藤丸 拓也, 小椋 雅夫, 宇田川 智宏, 田中 秀明, 宇野 光昭, 清谷 知賀子, 森 鉄也, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 伊藤 秀一 *日本小児腎不全学会雑誌* (1341-5875) 32巻 Page157-159(2012. 07)
- 5) 伊藤 秀一, 佐古 まゆみ, 斉藤 真梨, 佐藤 舞, 藤丸 拓也, 小椋 雅夫, 亀井 宏一 *わが国の小児急性血液浄化療法の実態調査 日本小児腎不全学会雑誌* (1341-5875) 32巻 Page231-232(2012. 07)

#### <平成25年度>

- 1) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jun;28(6):903-9
  - 2) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
  - 3) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 他, 日本小児腎臓病学会統計調査委員会: 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2013; 26:330-340
- ##### 2. 学会発表
- 1) Iijima K, Sako M, Tsuchida N, Ohashi Y. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rituximab for the Treatment of Childhood-Onset Refractory. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Oct. 30-Nov. 4, 2012 in San Diego, USA
  - 2) 佐古まゆみ, 飯島一誠, 斉藤 真梨, 大橋 靖雄, 吉川 徳茂: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するC2投与量調節法の多施設ランダム化比較試験 (JSKDC03) 第55回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012年6月
  - 3) 飯島一誠, 佐古まゆみ: ネフローゼ症候群 新たな治療ターゲットとトランスレーショナルリサーチ リツキシマブのネフローゼ症候群への応用<ワークショップ2> 第55回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012年6月
  - 4) 伊藤 秀一, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 斉藤 真梨, 佐古 まゆみ: わが国の小児急性腎傷害への急性血液浄化療法実

- 態調査 第55回日本腎臓学会学術総会, 神奈川, 2012年6月
- 5) 服部 元史, 松永 明, 佐古 まゆみ, 五十嵐 徹, 伊丹 儀友: 小児末期腎不全 第57回日本透析医学会学術集会・総会, 北海道, 2012年6月
  - 6) 佐古 まゆみ: 倫理性が確保された臨床研究を行うために<教育講演 リサーチガイド1>第47回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012年6月
  - 7) 伊藤 秀一, 荒木 義則, 稲垣 徹史, 池住 洋平, 藤永 周一郎, 和田 尚弘, 山田 拓司, 田中 亮二郎, 大田 敏之, 馬場 晴久, 亀井 宏一, 斉藤 真梨, 佐古 まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法 その実態と予後因子の解析 第47回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012年6月
  - 8) 伊藤 秀一, 荒木 義則, 稲垣 徹史, 池住 洋平, 藤永 周一郎, 和田 尚弘, 山田 拓司, 田中 亮二郎, 大田 敏之, 馬場 晴久, 亀井 宏一, 斉藤 真梨, 佐古 まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法 その実態と予後因子の解析 第47回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012年6月
  - 9) 佐古 まゆみ, 飯島 一誠, 中村 秀文, 吉川 徳茂: 小児・希少疾病における臨床試験・治験の実情、問題点、取り組み 小児腎領域における臨床試験・医師主導治験とその支援・実施体制 第33回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄, 2012年12月
- <平成25年度>
- 1) Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Aug. 30-Sep. 3, 2013 in Shanghai, China.
  - 2) Sako M, Hattori M, Kaneko T, Honda M: End stage kidney disease in children: a nationwide survey in 2006-2011 from Japan by the Japanese Society of Pediatric Nephrology. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Aug. 30-Sep. 3, 2013 in Shanghai, China.
  - 3) Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B
  - 4) 服部元史, 佐古まゆみ, 本田雅敬, 日本小児腎臓病学会統計調査委員会: 小児末期腎不全の全国疫学調査. 第58回日本透析医学会学術集会・総会, 福岡, 2013年6月
  - 5) 佐古まゆみ: 本邦小児末期腎不全新規発症患者の実態把握のための調査研究. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年6月
  - 6) 飯島 一誠, 佐古 まゆみ, 大橋 靖雄: 小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年6月
  - 7) 佐古まゆみ: 小児腎疾患関連ガイドライン: 総論. <シンポジウム1> 第48回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013年6月
  - 8) 伊藤秀一, 亀井宏一, 宮園明典, 岡田麻理, 藤丸拓也, 佐藤舞, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 飯島一誠: ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸による維持療法における再発の危険因子の解析. 第48回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013年6月
  - 9) 佐古まゆみ: 小児腎疾患領域のガイドラインの使用上の注意点. <シンポジウム2> 第35回日本小児腎不全学会学術集会, 福島, 2013年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ  
症候群患者を対象とした標準治療(再発時プレドニゾン治療)

と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の

多施設共同オープンランダム化比較試験

(JSKDC05)

統計解析計画書

0.1 版 2013/10/21

作成者:大庭真梨

1. 解析対象集団の定義.....	3
2. 背景の集計.....	3
3. 評価項目.....	3
3.1 有効性の評価項目.....	3
3.2 その他の評価項目.....	3
3.3 安全性の評価項目.....	3
4. 有効性の評価.....	4
4.1 主要評価項目：頻回再発までの期間.....	4
4.2 副次評価項目.....	4
5. 安全性評価項目.....	5
5.1 有害事象発現割合.....	5



## 1. 解析対象集団の定義

研究計画書に準じる。

## 2. 背景の集計

以下の被験者背景因子についてそれぞれの分布の不均衡を検討する。名義尺度・順序尺度の場合は頻度を示し、連続量の場合は数、測定例欠測例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値（以降、要約統計量）を算出する。

性別

登録時年齢

初発時寛解確認日から第1回目再発（登録直前の再発）確認日までの日数

血圧

BMI

血清アルブミン値

骨密度

早朝尿クレアチニン定量

推定糸球体濾過率

## 3. 評価項目

### 3.1 有効性の評価項目

(1) 主要評価項目：頻回再発までの期間

(2) 副次評価項目

✓ 無再発期間

✓ 無再発割合

✓ 再発回数（回/患者）

✓ ステロイド依存性までの期間

✓ ステロイド抵抗性までの期間

✓ ステロイド総投与量（mg/m<sup>2</sup>/患者）

### 3.2 その他の評価項目

✓ 試験薬ミゾリビンの薬物血中濃度（C0、C3）

### 3.3 安全性の評価項目

有害事象発現割合

#### 4. 有効性の評価

有意水準は両側 5%とする。

期間は「イベント日/打ち切り日-登録割付日+1」で算出する。

1年は365.25日、1ヵ月は365.25÷30×12で算出する。

「観察期間」「追跡期間」の定義は研究計画書を参照する。

##### 4.1 主要評価項目：頻回再発までの期間

FASの観察期間および追跡期間を解析対象とする。

Kaplan-Meier法により中央値時間および無イベント率を推定する。群間比較にはログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比と95%信頼区間を算出する。起算日、イベント日、打ち切り日は研究計画書に準じる。

##### 4.2 副次評価項目

###### (1) 無再発期間

4.1と同様の解析を行う。

以下に該当する場合の取り扱いは、データ固定以前の検討会で決定する。

- ・再発以前に併用禁止薬を使用した場合

###### (2) 無再発割合

観察期間中に再発しなかった患者の人数および割合を集計し、Fisherの直接確率検定で群間比較を行う。再発せず2年未満で試験治療を中止した患者は分母から除外する。再発のタイプは問わない。

###### (3) 再発回数

観察期間中の患者一人あたりの再発回数を群別に要約する。群間比較にはWilcoxon検定を用いる。

以下に該当する場合の取り扱いは、データ固定以前の検討会で決定する。

- ・抵抗性を示した場合
- ・依存性を示した場合
- ・併用禁止薬を使用した場合

###### (4) ステロイド依存性までの期間

4.1と同様の解析を行う。

###### (5) ステロイド抵抗性までの期間

4.1 と同様の解析を行う。

以下に該当する場合の取り扱いは、データ固定以前の検討会で決定する。

- ・併用禁止薬を使用した場合

#### (6) ステロイド総投与量 (mg/m<sup>2</sup>/患者)

観察期間中に再発時治療として投与された平均ステロイド総投与量を患者ごとに算出し、群別に要約する。群間比較には Wilcoxon 検定を用いる。

以下に該当する場合の取り扱いは、データ固定以前の検討会で決定する。

- ・2年未満で試験治療を中止した場合

#### 4.3 その他の評価項目の解析

研究計画書に準じて結果の考察に必要な解析を行う。

### 5. 安全性評価項目

#### 5.1 有害事象発現割合

各事象について最悪値を集計する。群間比較は必要に応じて行う。Fisher の直接確率検定を用いる。

以上

頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象とした  
タクロリムス治療とシクロスポリン治療の  
多施設共同非盲検ランダム化比較試験  
(JSKDC06)

統計解析計画書

0.1 版 2013/9/30

作成者: 金子徹治

1	解析対象集団の定義.....	3
2	背景の集計.....	3
3	評価項目.....	3
3.1	有効性の評価項目.....	3
3.3	安全性の評価項目.....	3
4	有効性の評価.....	4
5	安全性の評価.....	4

## 1 解析対象集団の定義

研究実施計画書の記載に従う。

## 2 背景の集計

以下の背景因子についてそれぞれの割付群間の分布の不均衡を検討する。分類データの場合は頻度と内訳の割合(%)を、連続データの場合は平均値、標準偏差、標準誤差、最大値、最小値、中央値、25%点、75%点(以降、要約統計量)を算出する。各測定項目の欠測例数を併記する。

- ◆性別 ◆登録時年齢 ◆身長 ◆体重 ◆BMI ◆血圧 ◆総蛋白
- ◆血清アルブミン ◆BUN ◆血清クレアチニン ◆尿蛋白クレアチニン比
- ◆骨密度 ◆FBS ◆HbA1c ◆eGFR ◆AST ◆ALT
- ◆併用療法 ◆ステロイド依存性の有無 ◆免疫抑制剤の治療歴の有無
- ◆頻回再発診断日から登録までの期間
- ◆登録直前の再発診断日から登録までの期間
- ◆登録直前の腎生検実施から登録までの期間
- ◆T.Chol ◆TG ◆アミラーゼ

## 3 評価項目

### 3.1 有効性の評価項目

#### (1) 主要評価項目

試験治療開始後 1 回目の再発までの期間

#### (2) 副次評価項目

- ① 頻回再発と診断された日までの期間
- ② 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
- ③ 2 年間の試験治療期間中の再発回数(回/患者)
- ④ ステロイド依存性と診断された日までの期間
- ⑤ ステロイド抵抗性と診断された日までの期間
- ⑥ 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( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{患者}$ )

### 3.2 安全性の評価項目

#### (1) 有害事象発現割合

#### (2) 慢性腎障害発現割合(腎生検所見)

#### 4 有効性の評価

##### (1) 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。

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。

##### (2) 副次評価項目の解析

###### ① 頻回再発と診断された日までの期間

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。

###### ② 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

観察期間中に再発しなかった患者の人数および割合を集計し、カイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接確率検定の p 値を算出する。

###### ③ 2年間の試験治療期間中の再発回数(回/患者)

観察期間中の患者一人あたりの再発回数を群別に要約する。群間比較には Wilcoxon 順位和検定を用いる。

###### ④ ステロイド依存性と診断された日までの期間

①の頻回再発までの期間と同様の解析を行う。

###### ⑤ ステロイド抵抗性と診断された日までの期間

①の頻回再発までの期間と同様の解析を行う。

###### ⑥ 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(mg/m<sup>2</sup>/患者)

観察期間中に再発時治療として投与された平均ステロイド総投与量を患者ごとに算出し、群別に要約する。群間比較には Wilcoxon 順位和検定を用いる。

#### 5 安全性の評価

##### (1) 有害事象発現割合

有害事象・重症度別の発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。各事象について最悪値を割付群別に集計し、必要に応じてカイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接確率検定の p 値を算出する。重篤な有害事象、副作用についても同様の解析を行う。

(2) 慢性腎障害発現割合(腎生検所見)

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。

以上



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と  
治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究  
分担研究報告書  
（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

薬剤の用量と安全性の検討，臨床試験体制整備のアドバイス

研究分担者 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 室長

**研究要旨**

JSKDC05試験は、平成23年3月1日より症例登録が開始され、平成25年2月1日時点で、倫理審査委員会承認施設数は39施設、登録症例数15名、平成26年1月6日時点での、倫理審査委員会承認施設数は48施設、登録症例数21名であった。年2回の中央モニタリング報告書（平成24年8月1日）が発行され、その進捗状況及びプロトコル遵守状況を確認した。平成26年1月6日時点で、重篤な有害事象報告は1件である。平成26年1月末時点でのミゾリビン薬物血中濃度測定結果は想定の範囲内であった。

JSKDC06試験は平成22年12月1日より症例登録が開始された。平成26年1月6日時点で、倫理審査委員会承認施設数は46施設、登録症例数57名であった。中央モニタリング報告書が発行され、その進捗状況及びプロトコル遵守状況を確認した。平成26年1月6日時点で、重篤な有害事象報告は4件である。また平成26年1月末時点での薬物血中濃度測定結果はタクロリムス群の1例で開始直後に1度だけ目標血中トラフ値を大きく上回ったが、施設の試験責任医師により速やかに減量が行われ、副作用も発現していないことが研究責任者およびJSKDC研究事務局により確認された。シクロスポリン群患者の血中トラフ値は2例で一時的に高かったものの、その後の用量調整で目標値まで下がっており、特に有害事象も認められていない。その他の症例では、概ね目標値の範囲である。

以上、両試験とも現時点で、安全性や血中濃度の観点からの問題点は特になく、引き続き注意深く、評価を続ける。

海外における情報収集、意見交換、本研究班の臨床試験体制と実施中の臨床試験についての紹介を継続的に行っている。得られたノウハウを、適宜、本体制に反映し、また今後の国際連携の足がかりにするためにも活用している。引き続き、本研究班のみならず、我が国の小児科領域の臨床試験の質の向上に努めたい。

**A. 研究目的**

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療

法の確立を目指した多施設共同臨床研究において、専門的見地から、薬剤の用量と安全性の検討，臨床試験体制整備のアドバイスを

行う。

## B. 研究方法

平成24年6月9日の全体班会議において、研究分担者の佐古とともに、JSKDC05試験とJSKDC06試験のプロトコルの注意点の説明を行った。

JSKDC05、06試験は、中央モニタリング報告書が発行され、そのプロトコル遵守状況及び安全性を確認した。また、平成25年1月末時点での両試験の薬物血中濃度測定結果を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究で行う2臨床試験のプロトコルは、「臨床研究に関する倫理指針」に従って作成した。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に従って臨床試験を実施している。有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

## C. 結果

### 1) JSKDC05試験

JSKDC05試験は、平成23年3月1日より症例登録が開始された。平成25年2月1日時点で、倫理審査委員会承認施設数は39施設、登録症例数15名、平成26年1月6日時点での、倫理審査委員会承認施設数は48施設、登録症例数21名であった(年間目標症例数は25名)。

平成25年2月1日時点及び平成26年1月6日時点での、重篤な有害事象報告は1件のみである。平成26年1月末時点でのミゾリビン薬物血中濃度測定結果は以下のようであった。

ミゾリビン併用群8名

登録後1ヶ月時のトラフ値 0 ng/ml

登録後1ヶ月時のC3 2.27~5.28 ng/ml  
3時間値は3.0 ng/mlを想定しており、概ね想定される範囲内であった。

### 2) JSKDC06試験

JSKDC06試験は、平成22年12月1日より症例登録が開始された。中央モニタリング報告書が発行され、その進捗状況及びプロトコル遵守状況を確認した。平成26年1月6日時点での不適格症例数0名、プロトコル逸脱件数0件、重篤な有害事象の発現件数4件であった。平成25年2月1日時点で、倫理審査委員会承認施設数は39施設、登録症例数36名、平成26年1月6日の時点での、倫理審査委員会承認施設数は46施設、登録症例数57名である。

平成26年1月末時点での薬物血中濃度測定結果は以下のようであった。タクロリムス群19人中1人を除き、概ね血中トラフ値の目標値内(目標値治療開始1~6ヶ月目5.0~7.0 ng/mL, 治療開始7~24ヶ月目3.0~5.0 ng/mL)であった。タクロリムス群1人は、平成24年12月に2ヶ月時血中トラフ値20.0 ng/mLと目標値の2倍以上の高値を認めた。研究責任者およびJSKDC研究事務局により施設の試験責任医師に連絡し、過剰投与が行われていないこと、速やかに減量が行われ、副作用も発現していないことが確認された。

またシクロスポリン群20人中18人は、概ね血中トラフ値の目標値内(目標値治療開始1~6ヶ月目80~100 ng/mL, 治療開始7~24ヶ月目60~80 ng/mL)で、残り2名の血中濃度は一時的に、157.7 ng/mL及び171.1 ng/mLであったが、その後の用量調節で目標値内に入っている。この血中濃度も移植患者などで得られる血中濃度に比べると低く、かつ重篤な有害事象は発生していない。

### 3) 海外における情報収集・意見交換

本研究体制の改善, 将来的な国際連携についての意見・情報交換を行うために, 以下の会に参加した。

平成 24 年 4 月 10 日 - 13 日に米国ワシントン DC 郊外で開催された、World Pediatric Drugs Congress 2012 に参加し、本試験体制を含む我が国の臨床試験体制や、臨床試験結果を承認まで結び付けるまでの方策、また我が国の小児医薬品承認に向けての取り組み等について発表し、また欧米の臨床試験専門家、企業の小児医薬品担当者、患者の会の代表、規制当局関係者、研究倫理専門家等と、より効率的な臨床試験インフラや、アカデミア、企業、規制当局による取り組みについて、意見交換、情報交換を行った。海外の研究費獲得の枠組みなど、本臨床試験体制を将来維持していくためのノウハウ等についても情報収集が出来た。

これらの経験を、本研究体制や評価方法に適宜反映させるのみならず、蓄積したノウハウとして今後の臨床試験インフラや国際連携にも活用する。

#### D. 考察

JSKDC05 試験は、開始がやや遅れたこともあり、症例登録が遅れている。現在、さらに、倫理委員会での承認が進んでおり、今後症例登録スピードが上がることを期待される。同意取得率の 50% やや低めではあるが、概ね妥当な範囲であると考えている。

ミゾリビンの高用量投与については、安全性上の注意が十分に必要であるが、血中濃度測定群では、想定された血中濃度の範囲内であり、特に懸念される有害事象も発生していない。今後とも、十分に注意して試験をモニターしていきたい。

JSKDC06 試験についても、現在、さらに、倫理委員会での承認が得られており、今後症例登録スピードが上がることを期待される。同意取得率はやや低めであるがおおむね妥当と考えられ、今後の状況を見守っていききたい。

タクロリムス群 19 人は、1 例を除いて概ね血中トラフ値の目標値内であり、特に懸念される有害事象も発生していない。また高値であった一例も、速やかな減量が行われ、副作用も特に発現していないことから試験の続行には問題ないと判断した。またシクロスポリン群 20 人中 18 人も概ね目標値内で、残りの 2 名も一時的な上昇で、かつ移植患者などで得られる血中濃度に比べると低く、重篤な有害事象も発生していないことから、現時点で薬用量の観点からの問題はないと判断している。引き続き、経過に注意していく。

海外における情報収集、意見交換、我が国の取り組みの紹介については、本研究班の臨床試験体制と実施中の臨床試験について、海外に宣伝する機会であると同時に、海外の最新の情報を収集し、本体制や今後開始される他の臨床試験に反映し、また今後の国際連携の足がかりにするためにも重要であると考えられる。今後とも、このような取り組みを進め、本研究班のみならず、我が国の小児科領域の臨床試験の質の向上に努めたい。

#### E. 結論

JSKDC05 試験、JSKDC06 試験とも、やや開始は遅れたものの、大きな問題なく進行している。測定された血中濃度もほぼ予想の範囲内であり、安全性上の大きな懸念も見られていない。今後とも十分に注意して実施していく。また研究内容や臨床試験体制についての

情報発信と意見交換を実施し、本研究に適宜反映し、また今後の臨床試験や国差連携のためのノウハウとして蓄積した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 知的所有権の出現登録状況

なし

## H. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014;9(2):1-8
2. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safty of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2013;8(2):71-81
3. 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲

検試験 (N01223) 14 週間での評価. *BRAIN and NERVE*, 医学書院, 2013 ; 65 : 9 : 1083-1092

4. 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 一般社団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013 ; 44 : 5 : 400-403
  5. 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. *調剤と情報*, じほう, 2014 ; 20 : 2 : 12-17
  6. Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa E, Usui N; Efficacy, safety, and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. *臨床医薬* 2012; 28:623-632.
  7. Nakamura H, Kawashima H, Azuma R, Sato I, Nagao K, Miyazawa K: Pharmacokinetics of the H2 blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients, in comparison with healthy adult volunteers. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2012;27:422-429.
  8. 中村秀文: シリーズ小児医療第2回 小児の臨床試験. *あいみつく*, 2012 ; 33-3: 44(2)-46(4).
  9. 渡邊裕司, 景山茂, 楠岡英雄, 藤原康弘, 小野俊介, 斉藤和幸, 中村秀文, 山本晴子, 笠井宏委, 川島弓枝, 米盛勸, 山本学, 栗原千絵子, 中島唯善, 青木寛, 可知茂男, 鈴木千恵子, 中山智紀, 近藤恵美子, 星順子; 医師主導治験の現状と課題. *臨床評価* 2012 ; 40 : 5-18.
- ### 2) 学会発表等
1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and