

## 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 <sup>3</sup>	<3000 -2000/mm <sup>3</sup>	<2000 -1000/mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>
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

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責任者に 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、研究責任者に報告する。

- (6) 研究責任者は、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、研究責任者の見解を添えて、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、研究責任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、研究責任者に文書で勧告する。
- (8) 研究責任者は、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<sup>®</sup>）治療の先行研究<sup>9)</sup>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<sup>®</sup>）治療（血中トラフ値による投与量調節）の先行研究<sup>10)</sup>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と考えられる。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<sup>25-27)</sup>。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・重症度別の発生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、研究責任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、研究責任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

研究責任者は、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

研究責任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、研究責任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

研究責任者は、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、研究責任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，研究責任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，研究責任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，研究責任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，研究責任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，研究責任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

主たる研究結果は，最終解析終了後に学術雑誌に投稿する。

原則として，研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任者が決定する。共著者は，International Committee of Medical Journal Editors の Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals に従い，研究責任者が決定する。

全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し，発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い，それでも合意が得られない場合，研究責任者はその研究者を共著者に含めないことができる。

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 JSKDC06 研究責任者

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 JSKDC06 プロトコル委員会

石倉 健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

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

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研究所社会・臨床研究センター開発企画部臨床  
試験推進室

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研究所社会・臨床研究センター開発企画部臨床  
試験推進室

試験デザイン立案，研究実施計画書の作成

JSKDC06 研究実施計画書  
版番号：第 2.5 版  
作成日：2013 年 11 月 20 日

#### 20.4 JSKDC06 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 国立成育医療研究センター  
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附属病院

#### 20.5 JSKDC06 モニタリング委員会

プロトコル委員会の委員が兼任する (21.4)。

研究実施計画書の順守状況及び本試験が安全に実施されているかを確認

#### 20.6 JSKDC データセンター

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 1-10-5 湯島 D&A ビル 2F

TEL：03-5297-6258 FAX：03-5297-6259 E-mail：jskdc\_admin@crsu.org

治療経過報告書の作成補助，治療経過報告書の収集，データベース設計，データ入力チェック・固定・ベリフィケーション，統計解析計画書に基づく統計解析の実施。

#### 20.7 試験統計家

統計解析責任者：金子徹治 横浜市立大学 医学研究科 臨床統計学・疫学

試験デザイン立案，解析計画書の作成，統計解析報告書の作成，統計解析計画書に基づく統計解析の実施，結果公表時解析結果の校正。

#### 20.8 JSKDC 研究事務局

和歌山県立医科大学小児科

事務局責任者：中西 浩一 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：073-441-0633 FAX：073-444-9055 E-mail：jskdc@wakayama-med.ac.jp

研究責任者の補助 (試験実施施設間の連絡調整，試験実施施設への説明・準備会議時期の設定，研究計画書解釈上の疑義調整など)

#### 20.9 試験薬の提供

アステラス株式会社

## 21 参考文献

- 1) Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome: Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child* 1968; 116: 623-32.
- 2) Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
- 3) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJ. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769-76.
- 4) Anonymous. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-4.
- 5) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2009; CD002290.
- 6) Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporine in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47.
- 7) 吉川徳茂, 本田雅敬. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 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. *日本腎臓学会誌* 2005;47(7): 790-803.
- 8) 日本小児腎臓病学会編. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京：診断と治療社；2013. 6-32.
- 9) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephritic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73: 1167-1173.
- 10) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 3956-62.
- 11) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Cyclosporine dependency in children with frequently relapsing nephritic syndrome. 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2009.
- 12) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointestinal lesions in children with minimal change nephritic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1801-5.
- 13) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- 14) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-24.



- 15) Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; CD003961.
- 16) Trompeter R, Filler G, Web NJ, Milford DV, Tyden G, Grenda R, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:141-9.
- 17) Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 760-9.
- 18) Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark GB. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1848-54.
- 19) Dotsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1761-3.
- 20) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-75.
- 21) 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.
- 22) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
- 23) 佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 岡田 知雄, 小川 俊一, 鈴木 康之, 他. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012. 東京: 2012.167-187.
- 24) 田中敏章編著. 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 東京: 株式会社じほう; 2009. 40-43.
- 25) Com-Nougue, C. Rodary, C. Patte, C. How to establish equivalence when data are censored: A randomized trial of treatments for B non-Hodgkin lymphoma. *Statistics in Medicine* 1993; 12: 1353-1364.
- 26) Welleck S. A log-rank test for equivalence of two survival functions. *Biometrics* 1993; 49: 877-881.
- 27) Survival Equivalence. Southwest Oncology Group [cited 2010 May 16]. Available from: <http://www.swogstat.org/stat/public/equivsurv.htm>

## 付録 1 高血圧診断基準<sup>23)</sup>

### 高血圧の定義

正常血圧	収縮期，拡張期血圧ともに 90 パーセントイル未満
前高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 90 パーセントイル以上から 95 パーセントイル未満，または 90 パーセントイル未満であっても 120/80 mmHg を超えるもの
高血圧	収縮期，拡張期血圧の一方または両方が 95 パーセントイル以上を日または週を変えて 3 回以上認められた場合 stage1：95 パーセントイル以上～99 パーセントイル+5 mmHg 未満 stage2：99 パーセントイル+5 mmHg 以上

登録時に，降圧薬を投与しても高血圧 stage1 の診断基準に該当する場合，登録できない。

表 米國小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセントイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値

	男児			女児		
	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	99 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	99 <sup>th</sup>
1 歳	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2 歳	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3 歳	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4 歳	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5 歳	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6 歳	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7 歳	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8 歳	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9 歳	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10 歳	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11 歳	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12 歳	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13 歳	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14 歳	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15 歳	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16 歳	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17 歳	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)

付録 2A 小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表<sup>24)</sup>

<男児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	19.9	62.0
1ヶ月	21.0	64.0
2ヶ月	22.0	65.0
3ヶ月	22.3	66.0
4ヶ月	23.0	67.0
5ヶ月	24.0	68.0
6ヶ月	24.5	68.0
7ヶ月	25.0	67.5
8ヶ月	24.5	66.5
9ヶ月	24.0	65.5
10ヶ月	23.5	63.9
11ヶ月	23.0	61.5
1歳	23.0	56.5
2歳	24.0	49.0
3歳	24.0	43.0
4歳	24.0	40.8
5歳	24.0	38.7
6歳	24.0	37.5
7歳	24.0	36.0
8歳	22.5	34.8
9歳	19.0	33.0
10歳	17.0	32.0
11歳	16.0	31.5
12歳	15.0	31.0
13歳	14.5	31.0
14歳	14.0	30.0
15歳	14.0	30.0
16歳	14.0	30.0
17歳	14.0	30.0
18歳	14.0	30.0
19歳	14.0	31.0
20歳	14.0	30.0

<女児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	19.9	62.0
1ヶ月	21.0	64.0
2ヶ月	22.0	65.0
3ヶ月	22.3	66.0
4ヶ月	23.0	67.0
5ヶ月	24.0	68.0
6ヶ月	24.5	68.0
7ヶ月	25.0	67.5
8ヶ月	24.5	66.5
9ヶ月	24.0	65.5
10ヶ月	23.5	63.9
11ヶ月	23.0	61.5
1歳	24.0	57.0
2歳	24.0	50.0
3歳	24.0	44.0
4歳	24.0	41.5
5歳	24.0	39.0
6歳	24.0	37.5
7歳	24.0	35.5
8歳	22.5	33.5
9歳	18.5	32.0
10歳	17.0	31.0
11歳	16.0	30.0
12歳	15.0	29.5
13歳	14.0	29.0
14歳	13.5	28.0
15歳	13.0	28.0
16歳	12.5	28.0
17歳	12.0	28.0
18歳	12.0	28.0
19歳	12.0	27.5
20歳	12.0	27.0

付録 2B 小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表<sup>24)</sup>

<男児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	11.0	45.0
1ヶ月	11.7	50.0
2ヶ月	12.5	54.5
3ヶ月	13.0	56.0
4ヶ月	13.0	56.0
5ヶ月	12.9	55.5
6ヶ月	12.5	54.5
7ヶ月	12.3	53.0
8ヶ月	12.0	50.5
9ヶ月	11.5	48.0
10ヶ月	10.5	45.0
11ヶ月	9.5	42.0
1歳	9.4	38.4
2歳	9.0	34.0
3歳	9.0	30.0
4歳	9.0	28.0
5歳	9.0	28.0
6歳	9.0	28.0
7歳	9.0	28.0
8歳	9.0	28.5
9歳	9.0	29.0
10歳	9.0	30.0
11歳	9.0	31.0
12歳	9.0	32.0
13歳	9.0	33.0
14歳	9.0	34.0
15歳	9.0	35.0
16歳	9.0	36.0
17歳	9.0	37.0
18歳	9.0	38.0
19歳	9.0	39.0
20歳	9.0	41.0

<女児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	11.0	62.0
1ヶ月	11.7	64.0
2ヶ月	12.5	65.0
3ヶ月	13.0	66.0
4ヶ月	13.0	67.0
5ヶ月	12.9	68.0
6ヶ月	12.5	68.0
7ヶ月	12.3	67.5
8ヶ月	12.0	66.5
9ヶ月	11.5	65.5
10ヶ月	10.5	63.9
11ヶ月	9.5	61.5
1歳	9.4	57.0
2歳	9.0	50.0
3歳	9.0	44.0
4歳	9.0	41.5
5歳	9.0	27.0
6歳	9.0	27.0
7歳	9.0	27.0
8歳	9.0	27.0
9歳	9.0	27.0
10歳	9.0	27.0
11歳	9.0	27.5
12歳	9.0	28.0
13歳	9.0	28.0
14歳	9.0	28.5
15歳	9.0	29.0
16歳	9.0	29.5
17歳	9.0	30.0
18歳	9.0	30.5
19歳	9.0	31.0
20歳	9.0	32.0