

を評価するために、多施設共同ランダム化比較試験を実施することとした。本研究実施計画書は、厚生労働科学研究費補助金による研究『小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療の確立のための臨床研究計画の作成』の成果に基づいている。

## 2 目的

本試験の目的は、保存期の小児慢性腎臓病患者（CKD ステージ 3 及び 4）を対象としたランダム化比較試験により、バルサルタンの腎保護効果に関する有効性、安全性を評価することである。また、本試験は、保存期の小児慢性腎臓病患者に対する球形吸着炭の有効性及び安全性に関する情報を収集することも目的とする。

## 3 試験デザインの設定根拠

本試験では、保存期腎不全の小児 CKD 患者（CKD ステージ 3 及び 4）を対象とし、バルサルタン群と球形吸着炭群にランダムに割付けて比較することによって、バルサルタンの球形吸着炭に対する腎保護効果の優越性を検証する。主要評価項目は、あらゆる原因による死亡、又は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、②透析導入、③腎移植施行をイベントとし、最も早い発生日までの期間（time to event）とする。

本試験はオープンラベル試験である。本試験の対象は小児患者であり、エビデンスが不足しているとはいえ他に治療の機会がある状況下のプラセボ使用は倫理的に許されない。従って、被験治療をバルサルタン（錠剤、必要に応じて粉砕化・割錠）、対照治療を球形吸着炭（細粒又はカプセル剤）とした。本試験は、球形吸着炭の服用の困難さによるコンプライアンスを副次的に評価するため、ダブルダミー等による盲検化はできない。また、主要評価項目のイベントに対して、①は検査日の許容範囲を規定し、②③は日程の決定理由を情報収集することで、担当医師によるイベント発生日の操作性を制限する。

主要評価項目のイベントとして、成人に対する先行研究では血清クレアチニン値のベースライン値から 2 倍以上の上昇を評価することが多い。しかし、小児では腎不全の原因疾患として最も多い低形成、異形成腎の腎不全の進行は緩徐である。さらにより低い基準を採用している試験もあることから<sup>14)</sup>、本試験では「1.5 倍以上」を判定基準に採用した。イベントの大多数が血清クレアチニン値の上昇（①）になると予想するが、それ以前に透析導入（②）又は腎移植（③）に至る可能性もあるため、これらも主要評価項目のイベントに含めた。

被験薬にバルサルタンを選択した理由を以下に述べる。ACEIが主に腎排泄型であるのに対し、バルサルタンを含めたARBは肝排泄型であるため、本試験の対象となる小児CKD患者では投与量の調節がより容易である。米国で小児高血圧症に対する適応があり、小児の用量・用法が設定されているARBはバルサルタン、ロサルタン、カンデサルタン等である。これらはその作用機序等に基づき同様の効果が期待されるが、本試験では一剤に絞りバルサルタン

を選択した。バルサルタンの用量・用法は米国で小児高血圧症に承認されている用量・用法を参考に決定した。なお、ARBやACEIは米国では小児の高血圧症に対する適応が承認されている<sup>15)</sup>。一方、日本では未承認であったため小児に対する用量・用法が不確定であった。しかし、日本の小児降圧薬使用実態調査を経て2012年2月にバルサルタンとともに2種類のACEIが公知申請されることになり、小児の用量・用法が設定された。それをもとに、投与量の上限を定めた。

一方、球形吸着炭は日本で成人に対する適応を取得しているため、対照薬として妥当と考える。球形吸着炭は、服用量が多いことや食間の服用を要することから小児患者の服薬コンプライアンスの確保が難しく、治療上の問題となる。このため、治療継続性を評価するためにtime to treatment failureを副次評価項目とした。球形吸着炭は、小児慢性腎不全に関する使用実態調査<sup>5)</sup>に基づく用量・用法で使用する。

## 4 対象（選択基準，除外基準）

### 4.1 選択基準

以下の(1)～(4)の全てを満たす患者を本試験の対象とする。

(1) 登録時の年齢が1～19歳である。

ただし、安全性を確保するため、1～5歳の患者は以下による検討後に登録開始する。本試験の開始直後は、「登録時の年齢が6～19歳」の患者に限定して登録する。バルサルタン群で試験治療開始後半年が経過した患者が10名となった時点で、効果安全性評価委員会は1～5歳を含む小児患者へのバルサルタン投与の安全性について検討する。この際日本小児腎臓病学会及び日本小児循環器学会による「本邦小児における降圧薬使用実態調査」の結果も参考にする。この検討により安全性が評価された後、以降の登録に1～5歳の患者を含める。

(2) 小児CKDステージ判定表（付録5）でCKDステージ3又は4に該当する。

判定表は、日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会が作成した、日本人小児の血清クレアチニン基準値に基づいている<sup>16)</sup>。

(3) 試験治療期間を通じて通院が可能である。

(4) 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。

### 4.2 除外基準

選択基準を満たしていても、以下の(1)～(14)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28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、又はただちに透析療法が必要である。

(3) 登録時に重篤な肝機能障害（GOT又はGPTが基準値上限\*の2.5倍以上）を示す。

\* 小児の年齢別肝臓逸脱酸素基準値表（付録 6）を参照する。

- (4) 登録時に白血球数 3000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数 10 万/mm<sup>3</sup>未満である。
- (5) 登録時に適切な治療によっても血清カリウム値が基準値の上限\*を超える。

\* 小児の年齢別カリウム (K) 基準値表（付録 6）を参照する。

(6) 両側腎動脈狭窄がある又は片腎症例で腎動脈狭窄がある。

(7) 消化管に通過障害を有する。

(8) 登録時にコントロール不良の高血圧がある\*\*。

\*\* 小児の性別年齢別血圧基準値表（付録 7）における 99 パーセンタイル以上

(9) 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症の既往歴がある。

(10) 登録前 14 日以内に ACEI や ARB, 球形吸着炭の投与が行われている。

(11) 登録時に他の臨床試験又は治験に参加している。

(12) 妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、又は授乳中である。

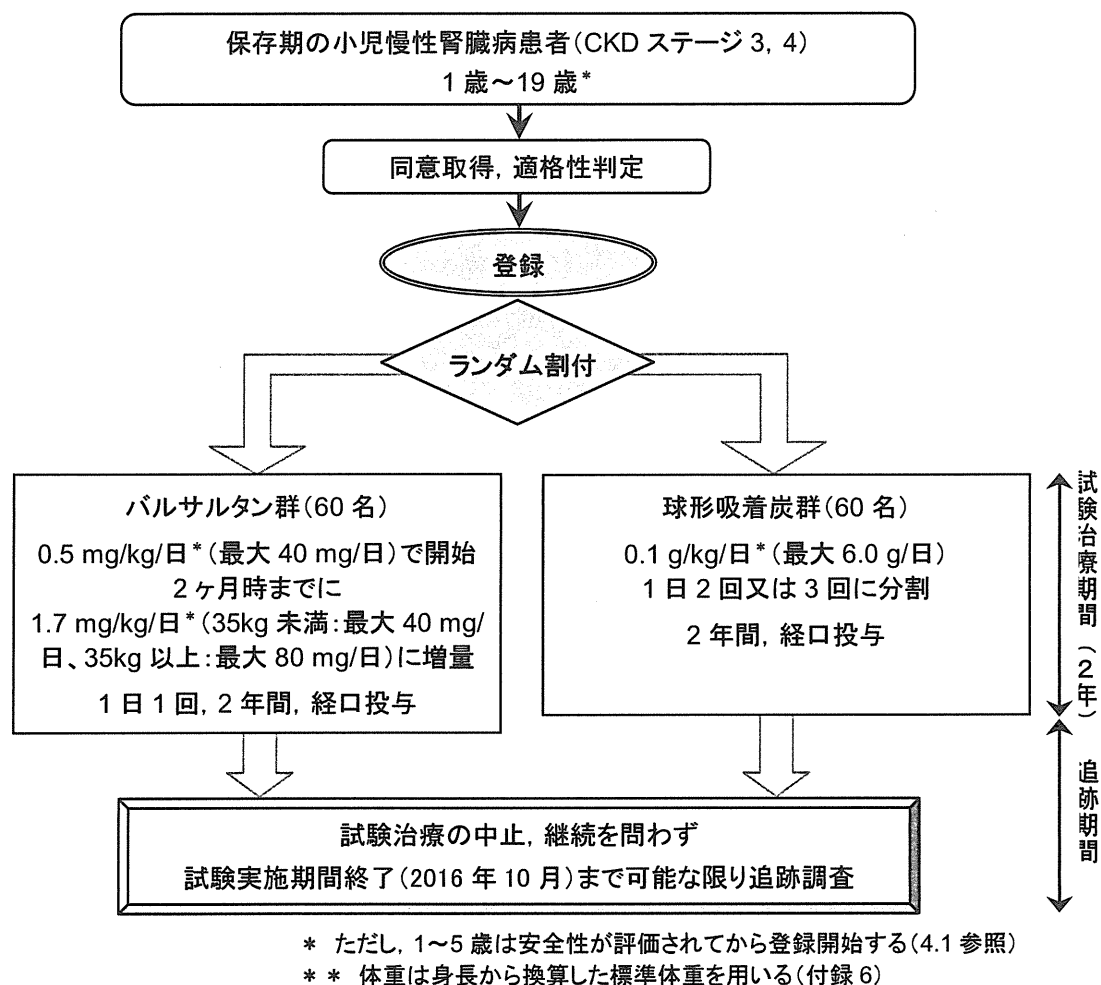
(13) 試験実施期間中の妊娠を希望している。

(14) 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。

## 5 試験計画

### 5.1 試験デザイン

本試験は登録期間を3年間、試験実施期間を5年間とし、小児腎臓内科専門医が在籍し、小児CKD患者を多く診療している国内の医療機関（付録8）で実施する。



目標症例数は、バルサルタン群、球形吸着炭群各60名、合計120名とする。

登録期間：3年間（2011年11月～2014年10月）

試験実施期間：5年間（2011年11月～2016年10月）

### 5.2 スクリーニング

担当医師は、本試験の対象となりうる患者に対してスクリーニングを行う。選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しない患者に対して、本試験の説明を行い同意を取得する（11.2）。

### 5.3 登録

担当医師は、本試験参加への同意を同意書（付録 1）により取得した患者については「症例登録票」（付録 3）に必要事項を全て記入の上、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：03-5297-6258      FAX：03-5297-6259

平日 10～17 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

データセンターは受領した症例登録票に基づき被験者の適格性を確認し、登録する。

- (1) 症例登録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。
- (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のため、可能なかぎり速やかにデータセンターへ報告する。

### 5.4 ランダム割付

被験者は、データセンターにて以下を割付調整因子とする動的割付により、バルサルタン群又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。

#### 5.4.1 割付調整因子

- (1) 年齢 1～5 歳/6～11 歳/12～19 歳
- (2) 性別 男性/女性
- (3) 原因 糸球体性/非糸球体性
- (4) CKD ステージ ステージ 3/ステージ 4
- (5) 蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比） 0.5 未満/0.5 以上

＜設定根拠＞

(1)及び(2)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、さらに(1)に関しては、5 歳以下は安全性を考慮して別の扱いにするため。(3)は、糸球体性疾患と非糸球体性疾患では疾患進行の速さが異なるため、(4)はステージ 3 とステージ 4 では重症度が異なるため、(5)は蛋白尿の程度により腎障害の進行する速さが異なるため、それぞれ設定した。

#### 5.4.2 登録、割付結果の連絡

データセンターは、症例登録票に記載された担当医師の FAX 番号宛に症例登録確認書（付録 3）を送信する。

## 5.5 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経口投与である。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 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。

### 5.5.1 試験薬

試験薬は、被験薬としてバルサルタン（ディオバン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>200, クレメジン<sup>®</sup>細粒 : 株式会社田辺三菱製薬）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。

### 5.5.2 試験薬の投与方法と投与量変更基準

担当医師は、被験者の登録時の割付結果に従い、登録後 4 週間以内に試験治療を開始する。試験治療期間は登録から 2 年間とする。試験薬の投与量は身長からみた標準体重（付録 6）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 0.5 mg/kg/日（最大投与量 40 mg/日）で開始する。1 日 1 回（朝食後）経口投与とし、粉碎化・割錠ともに可とする。

経口投与開始後に血清クレアチニン値上昇、血清カリウム高値、低血圧などの有害事象がなければ、2 ヶ月以内にバルサルタン 1.7 mg/kg/日（35kg 未満 : 最大投与量 40 mg/日、35kg 以上 : 最大投与量 80 mg/日）に増量する。ただし、有害事象等で最大投与量への増量が困難な場合、0.5~1.7 mg/kg/日の範囲で継続してよい。

#### <バルサルタン投与量変更の目安>

バルサルタンは 1 日 1 回（朝食後）経口投与とし、0.5 mg/kg/日で開始する。

投与開始 2 週後に、血清クレアチニン値上昇、血清カリウム高値、低血圧などの有害事象がなければ、バルサルタン 1.0 mg/kg/日に増量する。

投与開始 4 週後に、血清クレアチニン値上昇、血清カリウム高値、低血圧などの有害事象がなければ、バルサルタン 1.7 mg/kg/日に増量する。

高カリウム血症が想定される場合はあらかじめ栄養指導や高カリウム血症治療薬投与等を考慮する。血清クレアチニン値上昇、血清カリウム高値、低血圧などの有害事象で増量が不適切と考えられる場合は増量をやめ、適宜減量する。

## (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。

### 5.5.3 バルサルタン投与中の有害事象への対応

#### (1) 胃腸炎などによる脱水

胃腸炎などにより脱水が懸念される際は、休薬して医療機関（可能な限り試験実施機関）を受診させる。利尿薬を併用している場合は利尿薬の休薬・中止を考慮する。胃腸炎などの症状が改善した場合はバルサルタンを適宜再開する。

#### (2) 肝機能障害

肝機能障害について、GOT 又は GPT が基準値上限の 2.5 倍以上となった場合にはバルサルタンを休薬し、改善後に減量して投与再開する。以後は肝機能の状態を確認しながら適宜増量する。

#### (3) 血圧低下に伴う自覚症状

立ちくらみ等、血圧低下に伴う自覚症状が発現した際は、休薬して医療機関（可能な限り試験実施機関）を受診する。改善後に減量して投与再開する。以後は症状を確認しながら適宜増量する。

#### (4) 高カリウム血症

血清カリウム値が 5.5mEq/l を超えたら、一時休薬するか食事療法や高カリウム血症治療薬投与を行い、対処する。改善後に減量して投与再開する。以後は血清カリウム値を確認しながら適宜増量する。

## 5.6 血圧管理

両群とも、収縮期血圧を性別年齢別血圧基準値表（付録 7）に示す基準値の 90 パーセントイル以下にコントロールする。血圧は 5 分間安静にした後座位で測定することを原則とし、座位が不可能な場合は臥位も可とする。測定機器は各施設で通常使用しているものを使い、マンシェットはゴム囊の幅が上腕周囲長の 40%以上あり、長さが上腕周囲を 80%以上取り囲むものを選ぶ。

収縮期血圧が 90 パーセントイルを上回るときはさらに 5 分間安静にした後、再検する。正確な条件下での測定値と主治医が判断した中で、最低値をもって血圧を評価する。再検後も血圧が高く高血圧と判断した場合は、併用禁止薬以外の降圧剤を使用し 3 ヶ月以内に目標の血圧にまで下げ、以後も維持する。

血圧を複数回測定した場合は全ての値を記録する。正確に測定できない状況で測定した場合は、その状況を記載する（例えば“啼泣していた”など）。

## 5.7 貧血管理

貧血に対しては、鉄剤やエリスロポエチン製剤を使用し、ヘモグロビン値が 10 g/dl 以上になるように管理する。

## 5.8 併用療法

本試験中、併用禁止薬（5.8.1）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。

なお、バルサルタンのアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性があるため、バルサルタン群において塩化カリウムを併用する場合は血清カリウム濃度に十分注意する。

- 降圧薬
- 利尿薬
- イオン交換樹脂
- 尿酸低下薬
- 成長ホルモン剤
- 塩化カリウム

### 5.8.1 併用禁止薬

試験治療期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。試験開始前に以下の薬剤を投与している場合は試験治療開始前に中止する。

試験治療期間中に併用禁止薬を使用した場合は、全て症例調査票（付録 3）に記録する。また、可能な限り速やかに併用禁止薬の使用を中止し、登録時の割付に従った試験治療に戻すこととする。中止できない場合は、試験治療の中止となる。

- 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
- ACEI
- スピロノラクトン、エプレレノン
- その他レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬
- 以下のCa拮抗薬（シルニジピン [アテレック®、シナロング®など]、エホニジピン [ランデル®など]、アゼルニジピン [カルブロック®など]）
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

（NSAIDs を含有する総合感冒薬も併用禁止とする。アセトアミノフェンは使用可能。）

#### <設定根拠>

バルサルタン以外の ARB、ACEI、スピロノラクトン、エプレレノン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の作用機序は試験薬と類似しているため、一部の Ca 拮抗薬には蛋白尿減少効果や腎保護効果を認めるため、有効性評価への影響を考慮して併用禁止



薬とした。NSAIDS は腎機能障害の悪化が懸念されるため。

## 5.9 試験治療の中止、完了

以下の(1)~(8)に該当した場合、試験治療を中止完了する。担当医師は速やかに試験治療を中止し、理由等の必要事項を症例報告書（付録 3）に記録する。試験治療中止となった場合、担当医師はデータセンター（FAX：03-5297-6259）へ試験治療中止報告書（付録 3）を FAX にて速やかに送付するとともに、症例報告書に記録する。

- (1) 2年間の試験薬投与を完遂した場合（試験治療の完了）
- (2) 死亡した場合（あらゆる原因による死亡）
- (3) 透析導入（血液透析あるいは腹膜透析）又は腎移植を行った場合  
死亡、透析導入又は腎移植のいずれかであった場合は、試験治療中止時点で本試験の調査を終了する。
- (4) 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場合。
- (5) 担当医師が有害事象等により試験治療の継続困難と判断した場合。
- (6) 被験者又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合。（(4)、(5)の理由に該当する場合は理由(6)としない。）
- (7) 被験者の妊娠の可能性が判明した場合  
（ただちに試験治療を中止し適切な対応を行う）
- (8) その他：転院などによる追跡不能、重大なプロトコル違反など

なお、主要評価項目の一つである「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」が発生しても、主治医が可能と判断すれば試験治療を継続する。

## 5.10 後治療

担当医師は、試験治療完了又は中止後の治療を決定する。後治療の内容（薬剤名、投与期間）は症例調査票（付録 3）に記録する。

- (1) 2年間の試験薬投与を完遂した場合  
2年間の試験治療を完遂した患者については、可能な限り試験治療と同じ薬剤を継続して投与する。
- (2) 球形吸着炭群の患者で試験治療中止となった場合  
球形吸着炭群の患者で試験治療中止となった場合は、可能な限り後治療の第一選択として（「5.5.2 試験薬の投与方法と投与量変更基準」に従って）バルサルタンを投与する。
- (3) バルサルタン群の患者で試験治療中止となった場合  
バルサルタン群の患者で試験治療中止となった場合は、可能な限り後治療の第一選択とし

て（「5.5.2 試験薬の投与方法と投与量変更基準」に従って）球形吸着炭を投与する。

### 5.11 追跡期間

本試験では、試験治療の完了又は中止から試験実施期間の終了（2016年10月の予定）までを追跡期間とする。ただし、試験治療の中止理由が死亡、透析導入又は腎移植のいずれかであった場合は、（追跡期間に移行せず）試験治療中止時点で調査を終了する。

追跡期間中、担当医師は定められたスケジュール（6.1）に従い、日常診療データを利用した追跡調査を行う。追跡期間中に、死亡、透析導入又は腎移植実施のいずれかが起きた場合は、追跡調査を終了する。

また、被験者又は法的保護者が試験参加に対して同意撤回した場合や、転居などによる追跡不能になった場合も、追跡調査を終了し、症例報告書（付録3）に記録する。

## 6 観察, 評価, 調査

### 6.1 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を行い、症例調査票（付録 3）に記録する。

	登録時	試験治療 開始直前	試験治療期間 (登録から2年間)			追跡期間
	同意取得* 登録・割付	割付群に従い 試験薬剤を 処方	2 週	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(完了時), 試験治療中止時	試験治療の 完了又は中止 後, 3 ヶ月ごと 試験実施期間 終了まで
許容範囲	登録前 4 週間以内	治療開始前 1 週間以内	±1 週間	±2 週間	±4 週間	±4 週間
背景情報	○					
身長, 体重, 血圧	○	○			○	○
併用療法の確認	○	○			○	○
試験治療					○	
血液検査	○**	○			○	○
血液ガス		○			○	○
シスタチン C, intact PTH, Fe, ferritin, TIBC		○			○ (3 ヶ月, 6 ヶ月, 12 ヶ月, 18 ヶ月, 24 ヶ月, 試験治療中止時)	○ (6 ヶ月ごと)
血漿レニン活性, アルドステロン, 網状赤血球数, 血清 β 2MG		○			○ (6 ヶ月, 12 ヶ月, 24 ヶ月) 試験治療中止時は不要	○ (12 ヶ月ごと)
尿検査(早朝尿)	○	○			○	○
心エコー		○§			○ (12 ヶ月, 24 ヶ月)	
有害事象					○	○
後治療						○†

血液検査：血算，総蛋白，アルブミン，Na，K，Cl，Ca，IP，GOT，GPT，ALP，LDH，BUN，Cr，尿酸，TC，TG，CPK

尿検査：尿蛋白定量，クレアチニン，β2 ミクログロブリン（登録時は不要）

\*：これ以前の来院時に本試験について説明し，説明文書を手渡ししておくことが望ましい

\*\*：可能であれば，登録 12 ヶ月前から登録時までの Cr も調査する

†：試験治療中止となった患者を含む

§：治療開始時を基点として，許容範囲は±2 ヶ月とする

## 6.2 登録時の調査

以下の項目を調査し、登録時に症例調査票（付録 3）に記録する。また、必要事項を症例登録票（付録 3）に記録し、データセンターに FAX 送信する（5.2）。

- (1) 患者情報：生年月日、性別、身長、体重、血圧、識別番号
- (2) 同意取得日
- (3) 病歴：原疾患、糸球体性/非糸球体性、両腎/片腎、合併症、家族歴
- (4) 治療歴：過去 1 年間の ACEI・ARB・球形吸着炭使用歴の有無、その他降圧薬の使用の有無、登録 12 ヶ月前からの血清 Cr の推移
- (5) 血液検査：血算、総蛋白、アルブミン、Na, K, Cl, Ca, IP, GOT, GPT, ALP, LDH, BUN, Cr, 尿酸, TC, TG, CPK
- (6) 尿検査：尿蛋白定量、クレアチニン

## 6.3 試験治療開始直前及び試験治療期間中の調査

定められたスケジュール（6.1）で調査を行う。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。

- (1) 試験治療状況：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（1 週間の平均服薬日数と 1 日の平均服薬量を勘案して主治医が総合的に判断）
- (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、成長ホルモン剤）
  - ◆ 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, ACEI, スピロノラクトン、エプレレノン、その他レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬、一部の Ca 拮抗薬、NSAIDs）
- (3) 身長、体重、血圧
- (4) 血液検査：血算、総蛋白、アルブミン、Na, K, Cl, Ca, IP, GOT, GPT, ALP, LDH, BUN, Cr, 尿酸, TC, TG, CPK
- (5) 血液ガス
- (6) 血漿レニン活性、アルドステロン、網状赤血球数、血清 B2 ミクログロブリン（6 ヶ月、12 ヶ月、以後 12 ヶ月ごと）
- (7) シスタチン C, intact PTH, Fe, ferritin, TIBC（3 ヶ月、6 ヶ月、以後 6 ヶ月ごと）
- (8) 尿検査：尿蛋白定量、クレアチニン、B2 ミクログロブリン
- (9) 心エコー
- (10) 有害事象（「8 有害事象の評価」参照）：試験治療中に発現した有害事象を調査する。試験治療の中止、完了後は、試験治療中に発現した有害事象の転帰を調査する。
- (11) 後治療：試験治療の中止、完了後は、後治療（薬剤名、投与量、投与期間）を調査する。

## 7 評価項目

### 7.1 主要評価項目

イベント発現までの期間 (time to event)

登録日を起算日とし、以下の①～③のイベント及びあらゆる原因による死亡を含めた計 4 項目のイベントのうち最も早い発生日までの期間

- ① 血清クレアチニン値の 1.5 倍以上の上昇 (2 回連続してベースライン値の 1.5 倍を超える) : ベースライン値は、試験登録時と試験開始直前の血清クレアチニン値の平均とする (6.1). 血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍以上に上昇したことを確認した場合、適宜再検査を行うこととする (再検査は主治医の判断で次回来院予定日より早期に行って良い). 1 ヶ月～2 ヶ月後の血清クレアチニン値もベースライン値の 1.5 倍以上であれば、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 (血液透析, 腹膜透析ともに実際に透析の施行を開始した日) 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.

### 7.2 副次評価項目

#### (1) Time to treatment failure (TTF)

登録日を起算日として、主要評価項目 (0.3.1) のイベント (①～③) 及びあらゆる原因による死亡に加え、以下の①～④のイベントを含めた計 8 項目のイベントのうち最も早い発生日までの期間

- ① 試験治療中に試験薬の服薬コンプライアンスが 50%未満であることを連続する 2 回の観察時に確認できる場合 (有害事象や医師の指示による休薬・中止を除く). 服薬コンプライアンスは、患者日誌に基づく 1 週間の平均服薬量で判断する. 2 回連続して試験薬の内服が 50%未満であることを確認できる場合、1 回目の 50%未満を確認した日をイベント発現日とする.
  - ② 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場合.
  - ③ 担当医師が有害事象等により試験治療の継続困難と判断した場合.
  - ④ 被験者又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合. (①～③の理由に該当する場合は理由④としない.)
- (2) 透析導入日又は腎移植施行日までの期間
  - (3) 推定糸球体濾過率
  - (4) 血清クレアチニン値逆数傾斜
  - (5) 尿蛋白/クレアチニン比
  - (6) CKD ステージ移行割合
  - (7) 試験治療中の有害事象

## 8 有害事象の評価

### 8.1 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及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験薬との関連性の有無を問わない。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。

### 8.2 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。

### 8.3 有害事象の評価

試験治療中に有害事象が発現した場合、担当医師は以下の基準に基づいて評価し、規定（8.4）に従って報告する。

#### 8.3.1 評価対象有害事象

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全て評価対象とする。なお、原疾患の悪化は評価対象有害事象から除く。

#### 8.3.2 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 : 徴候又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

#### 8.3.3 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 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ その他の医学的に重大な状態

### 8.3.4 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）

### 8.3.5 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

### 8.3.6 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

### 8.3.7 重要な有害事象

本試験では、以下の有害事象を「重要な有害事象」と定めて評価する。

- 肝機能障害；GOT 又は GPT が基準値上限の 5 倍以上となった場合
- 高カリウム血症；6.1mEq/l 以上となった場合

## 8.4 有害事象の報告

試験治療中に評価対象有害事象（8.3.1）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。

#### 8.4.1 重篤な有害事象又は重要な有害事象が発生した場合の緊急報告

試験治療中に重篤な有害事象（8.3.3）又は重要な有害事象（8.3.7）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。

- ◆ 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施設の研究責任医師に伝える。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。
- ◆ 各施設の研究責任医師は、直ちに施設の長に通知する。また、データセンター（FAX：03-5297-6259）へ重篤有害事象報告書（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。
- ◆ データセンターは、重篤な有害事象の発生について速やかに研究代表者に報告する。
- ◆ 研究代表者は、重篤な有害事象の発生について研究グループ及び他の研究実施施設と情報共有する。また、研究代表者は当該有害事象の発生について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。
- ◆ 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、研究実施計画書の改訂及び各研究実施施設への連絡の必要性について検討し、研究代表者に文書で勧告する。

## 9 データ収集

### 9.1 報告書類の提出

本試験では、症例登録票及び緊急報告書（試験中止、重篤有害事象）はFAX、症例調査票は全て郵送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被験者を対象として、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（付録3）	参加施設へ予め配布	登録時FAX送信
2	症例調査票（付録3）	参加施設へ予め配布	6ヶ月毎に郵送
3	試験治療中止緊急報告書 （付録3）	参加施設へ予め配布	FAX送信 試験治療中止を判断 してから速やかに
4	重篤有害事象報告書 （付録3）	院内書式の使用も可 参加施設へ予め配布	FAX送信 重篤有害事象発現を 知ってから速やかに



## 10 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。

### 10.1 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。

### 10.2 有効性の解析

#### 10.2.1 主要評価項目

Time to event の群間差に関して、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。

#### 10.2.2 副次評価項目

(1) 治療成功期間 Time to treatment failure

Time to treatment failure 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。

(2) 透析導入又は腎移植施行となるまでの期間

「透析導入、腎移植施行のうち最も早いイベントまでの期間」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。

### (3) その他の副次評価項目

別途作成する解析計画書に詳細を記載する。

## 10.3 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，重要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つい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。

## 10.4 予定登録症例数

主要評価項目に対する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<sup>17-20)</sup>。(以下の表参照)

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。

## 10.5 登録期間，試験実施期間

登録期間を3年とし，本試験の参加医療機関（付録8）で患者120名の登録を予定している。各患者について最低2年間の試験治療期間を設定するため，試験実施期間を5年とする。

## 10.6 中間解析及びデータモニタリング

本試験の対象は稀少疾患であるため、症例集積を事前に予測することが困難であり、集積が長期にわたることが予想される。そのため、当初の計画で用いた必要症例数の計算根拠とした予備的もしくは不確実な情報に基づく仮定を確認するための機会を、登録開始2年後に設ける。

割付グループに関する情報を除いたデータを用いて中間時点での確認を行い、それまでの試験全体でのイベント発生状況が予期していた状況と異なることが明らかにされた場合、適切に修正した仮定に基づいて症例数の再計算を行う。同時に、再計算による必要症例数を集積するための期間を、登録開始からの症例集積率を用いて算出する。

### (1) 再計算による必要症例数の集積期間が登録開始から3年未満である場合

当初の登録期間3年を変更しない。また、集積困難な稀少疾患であり、比較する治療法は、いずれも実地臨床の事実上の標準治療であることから予定症例数を超えても症例登録を継続する。

### (2) 再計算による必要症例数の集積期間が登録開始から3年以上4年未満である場合

再計算された症例数を集積可能な症例数と判断し、登録期間を延長する。

### (3) 再計算による必要症例数の集積期間が登録開始から4年以上である場合

当初予定した試験実施期間5年間で適切な試験治療の差を示す見込みが小さいと判断し、効果安全性評価委員会に試験継続可否の審議を依頼する。

なお、必要症例数・登録期間の再計算及び試験継続可否の審議の間も症例登録は継続する。再計算された登録期間の延長が承認されなかった場合、当初の登録期間3年で症例登録を終了し、全登録症例の試験治療期間（最大2年間）の終了をもって試験完了とする。

再計算された登録期間の延長が承認されず登録終了となった場合、第一種の過誤は保たれるものの検出力が著しく不足することが予想される。その場合、検定の $p$ 値によらず、有効性については、現在の研究体制では適切な試験治療の差を示すことは不可能であり、患者登録による治療データの集積、若しくはより大規模な研究体制を要すると判断する。しかしながら、試験治療の有用性については、長期予後及び安全性情報を加えて総合的に結論する。

症例数・登録期間の再計算のためのデータセットは、登録日、イベント・打ち切りの有無、イベント発生日、観察打ち切り日に限定し、割付グループに関する情報を一切含めないこととする。有効中止を目的としないこと、治療群間差の情報を再計算に用いないことから、被験者数の変更による第一種の過誤と信頼区間幅に対する調整は行わない。

## 11 倫理

本研究に関係する全ての研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)を遵守して本研究を実施する。

### 11.1 倫理審査委員会

本試験実施前及び試験実施期間中を通じて、各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、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。各施設の研究責任医師は、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。

### 11.2 説明と同意

#### 11.2.1 法的保護者への説明と同意取得

本試験の対象患者は1歳以上19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。(ただし、16歳以上の患者に対しては本人からの同意を得る)担当医師は、患者が本試験に参加する前に、各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及び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、説明文書と、記名・捺印又は署名及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。

#### 11.2.2 小児患者(15歳以下)への説明とアセント

担当医師は、患者本人に対しても試験の説明を行い、可能な限り患者本人からも署名及び日付の記入を取得する。担当医師は、必要に応じて、対象患者の年齢や理解度に応じた説明文書を用いる。概ね13歳以上の患者には説明文書及び同意書(付録1)、概ね6歳以上12歳以下の患者には小児患者(6歳以上12歳以下)用説明文書、アセント文書(付録2)を用いることを目安とする。

患者本人が本試験への参加を理解し同意する場合は、法的保護者の同意とは別に同意書(付録1)又はアセント文書(付録2)への患者本人の署名欄への署名及び日付の記入を可能な限り得るものとする。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。

説明文書を用いない場合は、担当医師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。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。