

11.4	被験者の個人情報の保護	28
11.5	プロトコルの遵守	28
12	費用負担と健康被害への対応	28
12.1	試験参加者が負担する費用	28
12.2	健康被害への対応	28
13	研究実施計画書の変更	29
13.1	研究実施計画書の変更の区分	29
13.2	試験の中止又は中断	29
13.3	新たな情報の報告	29
14	品質管理及び品質保証	30
14.1	モニタリングと監査	30
15	記録の保存	30
16	公表に関する取り決め	30
17	臨床試験登録	31
18	研究資金源と利益相反	31
19	試験実施体制	31
19.1	日本小児CKD研究グループ	31
19.2	効果安全性評価委員会	32
19.3	試験統計家	32
19.4	データセンター	32
20	参考文献	32

付録

1. 説明文書, 同意書
2. 小児患者 (6歳以上12歳以下) 用説明文書, アセント文書
3. 症例登録票, 症例登録確認書, 症例調査票, 試験治療中止緊急報告書, 重篤有害事象報告書
4. 添付文書
バルサルタン (ディオバン[®]20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg)
球形吸着炭 (クレメジンカプセル[®]200, クレメジン細粒[®])
5. CKD ステージ判定表
6. 2000年度標準身長・体重表, 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表, 小児の年齢別カリウム (K) 基準値表
7. 小児の性別年齢別血圧基準値表
8. P-CKD trial 実施医療機関と研究責任医師
9. CKD 疾患分類表

1 背景

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) は、血尿、蛋白尿の存在と腎機能低下 (糸球体濾過量) で診断され、糸球体濾過量によりステージ 1~5 に分類される¹⁾。小児CKDの罹患は成人より少なく、また、日本では諸外国より少ないとされる¹⁾。2010年の厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) による「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病 (CKD) の実態把握のための調査研究」の結果、保存期CKD (ステージ 3~5) の小児患者は本邦小児人口 10 万人当たり 2.95 人であり、原疾患の 90.6% が非糸球体性疾患であった。CKDは、ステージ 5 に進行し末期腎不全に至ると、血液透析、腹膜透析や腎移植といった腎代替療法が必要となる。小児CKDの進行は、心不全、不整脈、心筋症等の心血管疾患や低身長をはじめとする成長障害のリスクになるだけでなく死亡リスクをも高めるため、稀少疾患ではあるが治療の必要性は高い。透析・腎移植中の小児CKD患者の死亡リスクは健康な小児の約 30~150 倍とされる²⁾。

CKD 治療の目的は末期腎不全への進行を阻止あるいは抑制することである。日本では、小児 CKD の薬物療法として、腎機能低下を抑制するために、球形吸着炭、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, ARB) が投与される。しかしながら、これらの薬物はいずれも、小児に対しては臨床試験によるエビデンスが示されていないにも関わらず、適応外使用が続けられているのが現状である。

球形吸着炭は、内服されると尿毒症毒素を消化管内で吸着し、便とともに排泄することにより、保存期腎不全患者での尿毒症症状の改善や透析導入を遅らせるとされる。日本では、成人に対する効果が認められ^{3,4)}、「慢性腎不全 (進行性) における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延」として 1991 年から保険適応となっている。しかしながら、小児に対しては情報が少なく、レトロスペクティブ調査⁵⁾により球形吸着炭の投与開始前後で血清クレアチニン逆数傾斜が緩やかになる傾向が示唆されたのみであり、適応外で使用されてきた。球形吸着炭は同時に服用した薬剤を吸着するため、他の薬剤と服用時間をずらす必要がある。また内服量が大量であり、最大で 1 日 6 g (細粒、又はカプセルの場合は 1 日 30 カプセル) を 2~3 回に分割して服用しなければならず、服薬コンプライアンスの不良が問題となる。

一方、ACEIやARBは、成人の末期腎不全の最大の原因である糖尿病性腎症に対する腎保護効果が証明されている⁶⁾。非糖尿病性腎症に対しても、成人ではACEIやARBによる腎保護効果が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。小児領域では、Nelson Textbook of Pediatrics¹¹⁾ は小児CKD患者に対してACEIやARBの使用を推奨しており、Pediatric Nephrology¹²⁾ は小児の保存期腎不全に対して両剤が広く使用されているとするものの、その有効性は症例報告として報告されている程度である¹³⁾。日本の診療ガイドライン¹⁾も、腎機能低下の進行抑制に関する明確なエビデンスはないとしながらも、CKDステージ 2~4 の小児患者へのACEI投与又はARB併用を推奨している。このような状況下で、小児CKDに対するACEIやARBの投与は一般的になりつつある。

そこで、保存期の小児 CKD 患者に対するバルサルタン及び球形吸着炭の有効性と安全性

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、必要に応じて粉碎化・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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。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⁵⁾に基づき用量・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¹⁶⁾。

(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。

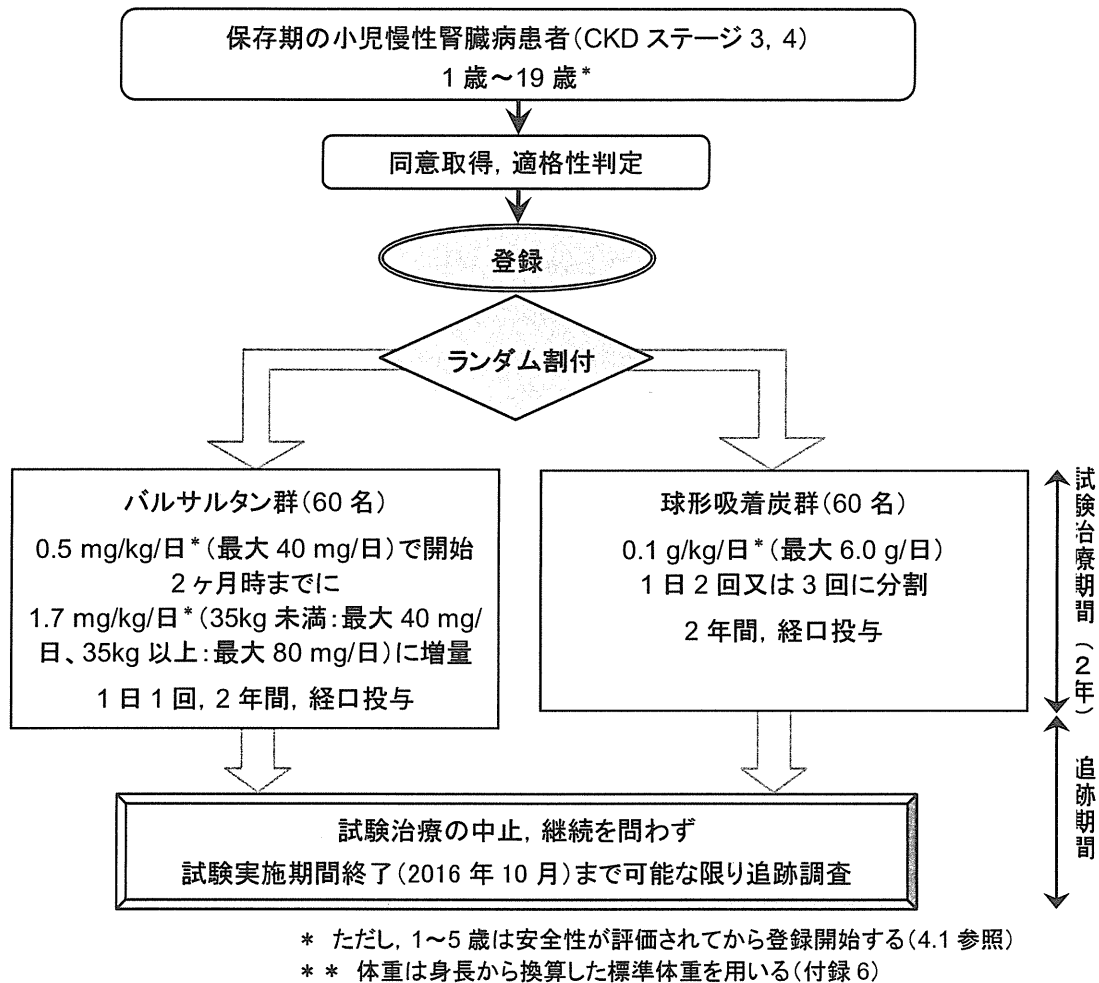
(3) 登録時に重篤な肝機能障害（GOT又はGPTが基準値上限*の2.5倍以上）を示す。

- * 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/mm³未満あるいは血小板数 10 万/mm³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 パーセントイル以上
- (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、パルサルタン群、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なため、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[®]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 パーセント以上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 [ラシデル®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β2MG		○		○ (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による解析を行う。

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¹⁷⁻²⁰。（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。