

(ACEI)・アンギオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)の母胎投与における胎児への合併症について

日本小児腎不全学会雑誌, 2004, 24: 39-41

矢田菜穂子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 尾鼻美奈, 吉川徳茂, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬

LDL吸着療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群4歳症例

日本小児腎不全学会雑誌, 2004, 24: 111-113

池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 西村玄, 本田雅敬

尿毒症性獅子面症(uremic leontiasis ossea)の2症例-腎性骨異常栄養症における顔面・頭蓋骨病変-

日本小児腎不全学会雑誌, 2004, 24: 158-160

楨野博史, 重松秀一, 城謙輔, 田口尚, 斉藤喬雄, 西慎一, 横山仁, 服部元史, 本田雅敬

腎生検組織標本取り扱い指針案

日腎会誌, 2004, 46: 747-780

<英文論文 2004>

Ikeda M, Ito S, Honda M.

Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and shiga-like toxin.

Pediatr Nephrol, 2004, 19(5): 485-489

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M.

Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. Peri Dial Int, 2004, 24: 288-286

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya

H, Matuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M.

Typical MPGN with few urinary abnormalities.

Am J Kidney Dis, 2004, 43: 918-922

Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N.

Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients.

Pediatr Nephrol, 2004, 19: 1062-1064

Yoshino A, Honda M, Ikeda M, Tsuchida S, Hataya H, Sakazume S, Tanaka Y, Shishido S, Nakai H.

Merit of the cuff-shaving procedure in children with tunnel infection.

Pediatr Nephrol, 2004, 19: 1267-1272

Mori K, Honda M, Ikeda M.

Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome.

Pediatr Nephrol, 2004, 19(11): 1232-6

<著書 2004>

本田雅敬

小児患者に対する透析

「血液浄化療法ハンドブック改訂第3版」透析療法合同専門委員会編, 協同医書出版, 東京, p336-345, 2004

Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa Y
Pediatric nephrology around the world: Japan

Pediatric Nephrology 5th Ed. Avner ED, Harmon W, Niaudet P ed. p1499-1506, 2004

研究実施計画書番号：JSKDC02

第0.1版作成

2003年10月27日

第0.9版作成

2005年2月11日

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(H15-小児-002)

「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための

多施設共同研究と臨床試験体制整備」

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象とした
シクロスポリン+プレドニゾン併用療法と
コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム
+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法の
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

研究実施計画書

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書、説明同意文書、症例報告書、その他の資料(以下、本試験関連情報)は機密情報であり、本試験の関係者(研究責任医師、分担医師、実施医療機関の関係者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会)に対して提供される。本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていない限り、第三者への開示又は本試験の目的以外の使用はできない。

目次

0	概要	4
1	背景	8
2	目的	9
3	薬剤情報	9
4	患者選択基準	11
5	登録・割付	12
6	治療計画	12
7	観察・検査項目	16
8	有害事象の報告	18
9	データ収集	21
10	エンドポイント	21
11	統計解析	22
12	倫理	24
13	患者の費用負担	25
14	健康被害の補償及び保険への加入.....	25
15	記録の保存	25
16	モニタリングと監査.....	26
17	実施計画書の変更と試験の早期中止.....	26
18	研究結果の公表	27
19	研究組織	27
20	文献	27

本試験で用いる定義

ネフローゼ症候群

尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上で、かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの

ステロイド抵抗性

4 週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す、あるいは、4 週のプレドニゾン連日投与において不完全寛解の場合、8 週のプレドニゾン投与までに血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの

完全寛解

試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認したもの、あるいは尿蛋白/クレアチニン比 0.2 未満を示すもの

不完全寛解

血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上を示すもの

再発(完全寛解中)

試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間示すもの

再発(不完全寛解中)

血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの

頻回再発

任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすもの

ステロイド依存性

以下のいずれかの期間中の再発を 2 回続けて起こすもの

1) プレドニゾン減量中

2) 試験治療開始 1-17 ヶ月では、プレドニゾン 1.0 mg/kg/回隔日投与に減量後 14 日以内

3) 試験治療開始 18-24 ヶ月では、プレドニゾン中止後 14 日以内

完全寛解導入日

試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認した 1 日目、あるいは尿蛋白/クレアチニン比 0.2 未満を示した日

不完全寛解導入日

完全寛解日以前に、血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上を示した日

再発日(完全寛解中)

試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認した 1 日目

再発日(不完全寛解中)

血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示した日

慢性腎不全発生日

クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73 m²未満が 6 ヶ月以上持続した初回確認日

0 概要

0.1 課題名

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

0.2 試験治療各群

CYA+PSL 群：シクロスポリン+プレドニゾン併用療法(CYA+PSL 療法)を開始し、CYA+PSL 療法無効例にコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

MP+CYA+PSL 群：コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

0.3 目的

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、シクロスポリン+プレドニゾン併用で投与を開始する場合(無効例にコハク酸メチルプレドニゾン併用投与)と、シクロスポリン+コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+プレドニゾン併用で投与を開始する場合の有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

0.4 対象

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

0.4.1 適格基準

- 1) 以下のいずれをも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
 - i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
 - ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- 2) ISKDC*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- 3) 登録直前に以下のいずれかを満たすステロイド抵抗性を示す患者
 - i) 4週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
 - ii) 4週のプレドニゾン連日投与において不完全寛解**の場合、8週のプレドニゾン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
- 4) 登録前 8 週以内の腎生検で、微少変化、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
- 5) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者
- 6) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

*ISKDC: International study of kidney disease in children

**不完全寛解：血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+ 以上を示すもの

0.4.2 除外基準

- 1) 臨床症状、血液検査、腎生検により診断された腎炎性又は二次性ネフローゼ症候群
- 2) コハク酸メチルプレドニゾロン、シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 薬物治療にてコントロール不良な高血圧*を有する患者
- 4) 腎生検で global sclerosis 30 %以上を示す患者
- 5) 慢性腎機能障害(クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73 m²未満)を有する患者
- 6) 活動性のある感染症を有する患者
- 7) 重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上)を有する患者
- 8) 登録前にシクロスポリンによる治療歴のある患者
- 9) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 10) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不相当と判断した患者

*高血圧の診断基準(付録 1)に該当する場合は、薬物有害反応に対する対処及び併用療法(6.4)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから登録する。

0.5 治療計画

登録された患者は CYA+PSL 群又は MP+CYA+PSL 群にランダムに割付け、2 年間の試験治療を行う。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡を行う。

- 1) CYA+PSL 群：シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(CYA+PSL 療法)を開始する。治療開始後、以下のいずれかを満たす CYA+PSL 療法無効例は、その時点からコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)に移行する。
 - i) 4 ヶ月間の CYA+PSL 療法においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
 - ii) CYA+PSL 療法にて寛解後の再発時にステロイド抵抗性を示す患者
- 2) MP+CYA+PSL 群：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

0.6 試験治療の用法及び用量

0.6.1 シクロスポリン投与計画：CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

シクロスポリンは投与後 2 時間値 1) を目標に投与量を調節し、順次投与後 2 時間値 3) まで目標値を変更して投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて内服する。

- 1) シクロスポリン投与後 2 時間値 600-700 ng/mL 3 ヶ月間
 - 2) シクロスポリン投与後 2 時間値 450-550 ng/mL 9 ヶ月間
 - 3) シクロスポリン投与後 2 時間値 350-450 ng/mL 12 ヶ月間
- 2 年間の試験治療終了後 3 ヶ月以内に漸減中止。

0.6.2 プレドニゾロン投与計画：CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾロンは投与量1)から開始し、投与量2)に変更する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 1.0 mg/kg/日分3 連日投与 4週間
 - 2) 1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 17ヵ月間
- 18ヵ月間の投与終了後1ヵ月以内に漸減中止。

0.6.3 コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与計画：MP+CYA+PSL 療法のみ

1週、2週、5週、9週、13週時にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与を各1クール行う。以下の投与法を1クールとする。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与期間中はシクロスポリン、プレドニゾロンを休薬する。

- 1) 30 mg/kg/日 1-2時間で点滴静注 3日間(体重33 kg以上では1000 mg/日)

0.6.4 再発に対するプレドニゾロン投与計画(試験治療開始 1-16ヵ月):CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾロンは投与量1)から開始し、順次投与量3)まで漸減する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。完全寛解例では、再発は試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間確認したものとす。不完全寛解例では、再発は血清アルブミン2.5 g/dL以下を示したものとす。

- 1) 2.0 mg/kg/日分3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまで(体重40 kg以上では80 mg/日)
4週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量2)3)へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 2週間(体重40 kg以上では80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 試験治療開始18ヵ月時まで継続

0.6.5 再発に対するプレドニゾロン投与計画(試験治療開始 17-24ヵ月):CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾロン投与量1)から開始し、順次投与量4)まで漸減する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。完全寛解例では、再発は試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間確認したものとす。不完全寛解例では、再発は血清アルブミン2.5 g/dL以下を示したものとす。

- 1) 2.0 mg/kg/日分3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまで(体重40kg以上では80 mg/日)
4週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量2)3)4)へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 2週間(体重40kg以上では80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝1回投与 2週間
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝1回投与 2週間終了後中止

*完全寛解：試験紙法で早朝尿蛋白陰性を3日間、あるいは尿蛋白/クレアチニン比0.2未満を示すもの

**不完全寛解：血清アルブミン2.5 g/dLをこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白1+以上を示すもの

0.7 エンドポイント

1) 有効性評価項目

主要評価項目：完全寛解導入率

副次的評価項目：不完全寛解導入率、完全寛解・不完全寛解・ネフローゼ状態・慢性腎不全割合、クレアチンクリアランス、慢性腎不全発生までの期間、腎生存期間

2) 安全性評価項目：シクロスポリン腎毒性発生割合、その他の有害事象発現割合

0.8 目標症例数

90 症例(各群：45 症例)

0.9 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2005 年 4 月から 2009 年 3 月 4 年間

試験実施予定期間：2005 年 4 月から 2013 年 3 月 8 年間

1 背景

1.1 ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で、その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1 年間に小児 10 万人に 2 人がネフローゼ症候群を発症する¹⁾。わが国では、1 年間に約 1300 人がネフローゼ症候群の新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると小児 10 万人に 5 人が発症する。その多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微少変化を示し、この原因は不明である。特発性小児ネフローゼ症候群の第 1 選択薬は経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 90 %が寛解に至る(ステロイド感受性小児ネフローゼ症候群)²⁾。ステロイド感受性ネフローゼ症候群では腎不全に至る症例は 3 %もない。副腎皮質ステロイド薬で寛解に至らないネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群)では、腹膜炎、敗血症等の細菌感染、血栓症、蛋白栄養障害、腎不全の危険性が増加する。ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は、発症後 10 年で 30-40 %が腎不全に至り、初回腎生検で微少変化、メサングウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれであっても腎不全発症率はほとんど変わらない³⁾。腎不全に至る患者は、最終腎生検では巣状分節性糸球体硬化を示す。わが国では、小児腎不全の原疾患として巣状分節性糸球体硬化症が約 20 %を占め、後天性腎疾患の中では最も多い⁴⁾。

1.2 ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群と免疫抑制剤

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は、免疫抑制剤に反応すれば予後は良好で、免疫抑制剤に反応しない症例は高頻度で腎不全に至る。ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は免疫抑制剤による寛解後の再発時にステロイド感受性を示すことがある。ステロイド抵抗性から免疫抑制剤によりステロイド感受性に移行すると、再度ステロイド抵抗性にならない限り予後は良好である。

シクロフォスファミドとプレドニゾン併用療法とプレドニゾン単独療法の、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象に行った多施設共同試験では、完全寛解率に差はなかった⁵⁾。アルキル化剤(シクロフォスファミド又はわが国では非販売のクロラムブシル)、プレドニゾンにメチルプレドニゾンパルスを併用し、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象に行った観察試験では、完全寛解率(治療開始後平均 6 年)66 %であった⁶⁾。この治療はステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の治療として最も良い成績であるとされている⁷⁾。しかし、アルキル化剤の薬物有害反応として発癌性、性腺障害、骨髄抑制が出現する可能性があり、特に思春期男児では無精子症をきたし、不妊症の原因となるので安易に使用しづらい⁸⁾。

1.3 ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群とシクロスポリン、メチルプレドニゾン

シクロスポリンとプレドニゾン併用療法の、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象に行った観察試験では、完全寛解率(治療開始後平均 3 年)42 %であった⁹⁾。シクロスポリンの、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象に行ったランダム化比較試験では、シクロスポリン群の完全寛解率(治療開始後 6 ヶ月又は 12 ヶ月)は 30-40 %で、プラセボ群又は無治療群の 0 %に比較して有効性を認めた^{10, 11)}。

小児難治性腎疾患治療研究会では、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象にした観察試験で、初回腎生検で微少変化とメサングウム増殖を示した症例にはシクロスポリン、プレドニゾン併用療法、巣状分節性糸球体硬化を示した症例にはメチルプレドニゾン、シクロスポリン、プレドニゾン併用療法を行った¹³⁾。2 年間の治療期間中の完全寛解導入率はそれぞれ 94.7%(19 人中 18 人)、85.7%(7 人中 6 人)であった。

この結果により、現在、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群に対して、初回腎生検で微小変化とメサンギウム増殖を示した症例ではシクロスポリンとプレドニゾン併用療法を行い、巣状分節性糸球体硬化を示した症例ではシクロスポリン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン併用療法を行っているが、いずれの治療法がより効果的で安全かは分かっていない。また、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群は初回腎生検で微小変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれであっても腎不全発症率がほとんど変わらないことから、どの腎生検所見であっても治療を統一できる可能性がある。

1.5 試験計画

本試験では、小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同試験と臨床試験体制整備として、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象にシクロスポリン、プレドニゾン併用療法と、メチルプレドニゾン、シクロスポリン、プレドニゾン併用療法との比較試験を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

2 目的

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、シクロスポリン+プレドニゾン併用で投与を開始する場合(無効例にコハク酸メチルプレドニゾン併用投与)と、シクロスポリン+コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+プレドニゾン併用で投与を開始する場合の有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

3 薬剤情報

薬剤情報の主なものを以下に記載する。薬剤情報の詳細は添付文書(別添文書 9, 10)を参照する。また、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。

3.1 シクロスポリン

商品名：ネオーラル（輸入・製造：日本チバガイギー株式会社、販売：ノバルティスファーマ株式会社）
 剤形・用量：内用液 5.0 g/50 ml、カプセル 10 mg、カプセル 25 mg、カプセル 50 mg

特徴・作用機序

カルシニューリンの活性化を阻害して、T細胞の活性化を抑制する。

適応

ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)

主な薬物動態

主要代謝部位は肝。胆汁排泄。一部尿中排泄。

主な薬物有害反応

高血圧、多毛、腎機能障害、歯肉肥厚、嘔吐、腹痛、下痢、高カリウム血症、しびれ

重篤な薬物有害反応

腎障害、間質の線維化等の器質的な腎障害、肝障害、中枢神経障害、感染症、急性膵炎、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、横紋筋融解症

禁忌

ピタバスタチン投与中の患者

主な相互作用

併用禁忌：生ワクチン

併用注意：非ステロイド性消炎鎮痛剤、カルシウム拮抗剤、マクロライド系抗生物質、グレープフルーツジュース、抗てんかん薬、副腎皮質ホルモン薬、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、テオフィリン、利尿薬

3.2 コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム

商品名：ソルメドロール 40・125・500・1000 (製造販売：ファイザー株式会社)、他
剤形・用量：注射剤 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg

特徴・作用機序

副腎皮質ホルモン剤

主な薬物動態

主に糞中排泄。一部尿中排泄。

主な薬物有害反応

徐脈、高血圧、肥満、嘔気、カリウム低下、浮腫

重篤な薬物有害反応

ショック、心停止、感染症、続発性副腎皮質機能不全、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、消化性潰瘍、血栓症、痙攣、精神変調、糖尿病、緑内障、後嚢白内障、気管支喘息、肝機能障害

禁忌

有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

主な相互作用

併用禁忌：生ワクチン又は弱毒生ワクチン

併用注意：シクロスポリン、エリスロマイシン、非ステロイド性消炎鎮痛剤、利尿剤

3.3 プレドニゾン

商品名：プレドニゾン (製造販売：武田薬品工業株式会社、旭化成株式会社)、他
剤形・用量：錠 5 mg、錠 1 mg、散 1 %

特徴・作用機序

合成副腎皮質ホルモン剤

適応

ネフローゼ症候群

主な薬物動態

主に尿中排泄。

主な薬物有害反応

満月様顔貌、血圧上昇、白血球増多、ざ瘡、皮膚線状、創傷治癒障害、皮膚菲薄化、尿路結石

重篤な薬物有害反応

誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、肺炎、精神変調、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、ミオパチー、緑内障、後嚢白内障、血栓症

主な相互作用

併用注意：フェノバルビタール、フェニトイン、サリチル酸誘導体、フロセミド、シクロスポリン、エリスロマイシン

4 患者選択基準

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

4.1.1 適格基準

- 1) 以下のいずれをも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
 - i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
 - ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- 2) ISKDC*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- 3) 登録直前に以下のいずれかを満たすステロイド抵抗性を示す患者
 - i) 4 週のパレドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
 - ii) 4 週のパレドニゾロン連日投与において不完全寛解**の場合、8 週のパレドニゾロン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
- 4) 登録前 8 週以内の腎生検で、微少変化、メサングウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者
- 5) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者
- 6) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

*ISKDC: International study of kidney disease in children

**不完全寛解: 血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+ 以上を示すもの

4.2.2 除外基準

- 1) 臨床症状、血液検査、腎生検により診断された腎炎性又は二次性ネフローゼ症候群
- 2) コハク酸メチルパレドニゾロン、シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 薬物治療にてコントロール不良な高血圧*を有する患者
- 4) 腎生検で global sclerosis 30 % 以上を示す患者
- 5) 慢性腎機能障害(クレアチンクリアランス 60 mL/分/1.73 m²未満)を有する患者
- 6) 活動性のある感染症を有する患者
- 7) 重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上)を有する患者
- 8) 登録前にシクロスポリンによる治療歴のある患者
- 9) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 10) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不相当と判断した患者

*高血圧の診断基準(付録 1)に該当する場合は、薬物有害反応に対する対処及び併用療法(6.4)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから登録する。

5 登録・割付

5.1 症例登録、割付方法

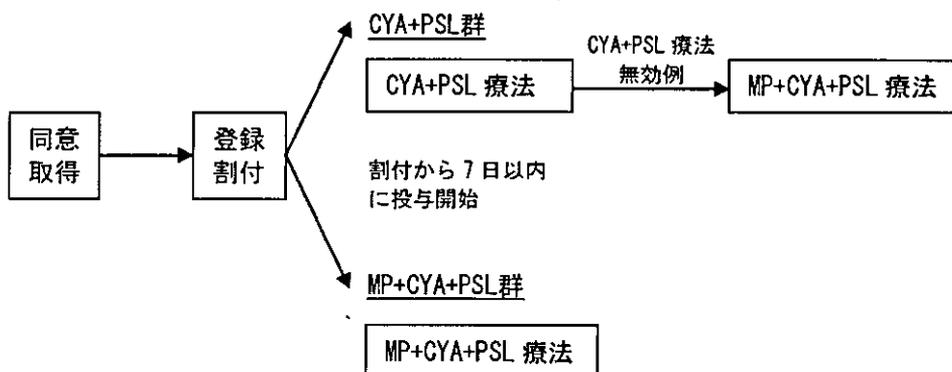
- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書(別添資料)による対象患者からの同意の取得後、患者選択基準の選択基準(4.1)をすべて満たし、除外基準(4.2)のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票(別添資料)に必要事項を全て記入の上、データセンターに FAX 送信する。試験治療開始後の登録は許容されない。
- 2) データセンターは、症例登録票により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。
- 3) データセンターは、登録にあたって CYA+PSL 群又は MP+CYA+PSL 群にランダムに割付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別、実施医療機関及び腎生検所見を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 4) 登録されると、登録番号及び治療群の割付結果がデータセンターから研究責任医師又は分担医師に FAX 送信されるので、研究責任医師又は分担医師はこれを保管する。
- 5) 研究責任医師又は分担医師はデータセンターからの割付結果を確認した後、割付日から 7 日以内に試験治療を開始する。

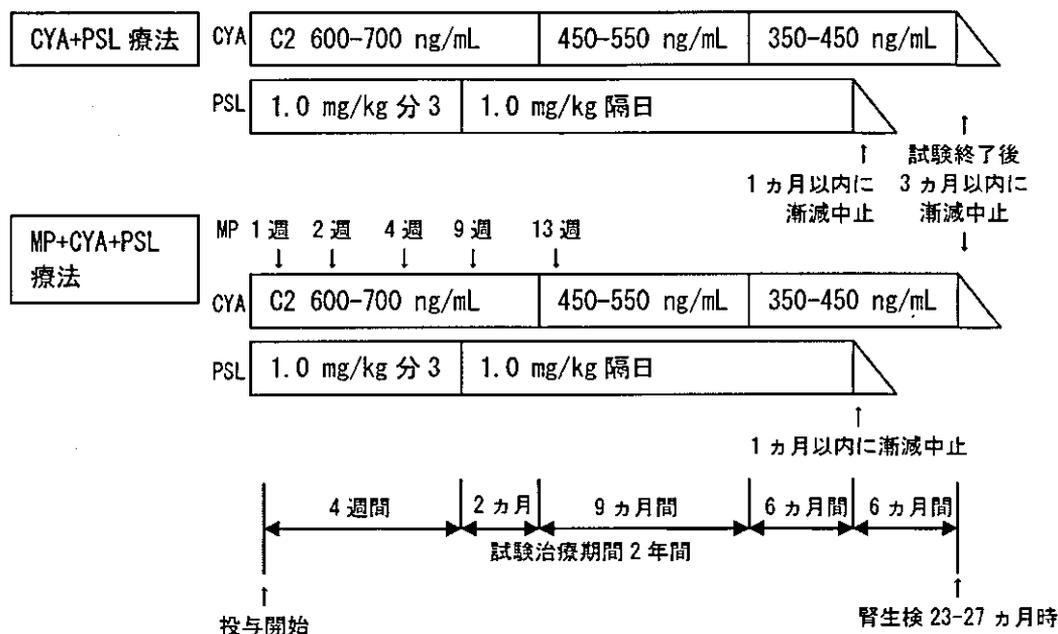
6 治療計画

6.1 試験治療

データセンターの割付結果に従い、CYA+PSL 群又は MP+CYA+PSL 群の試験治療を 2 年間行う。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡を行う。

- 1) CYA+PSL 群：シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(CYA+PSL 療法)を開始する。治療開始後、以下のいずれかを満たす CYA+PSL 療法無効例は、その時点でコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)に移行し、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを投与計画 1) から開始し、同時にシクロスポリン、プレドニゾロンを投与計画 1) に戻る。
 - i) 4 ヶ月間の CYA+PSL 療法においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
 - ii) CYA+PSL 療法にて寛解後の再発時にステロイド抵抗性を示す患者
- 2) MP+CYA+PSL 群：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。





6.2 試験治療の用法及び用量

6.2.1 シクロスポリン投与計画：CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

シクロスポリンは投与後 2 時間値 1) を目標に投与量を調節し、順次投与後 2 時間値 3) まで目標値を変更して投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて内服する。

- 1) シクロスポリン投与後 2 時間値 600-700 ng/mL 3 ヶ月間
 - 2) シクロスポリン投与後 2 時間値 450-550 ng/mL 9 ヶ月間
 - 3) シクロスポリン投与後 2 時間値 350-450 ng/mL 12 ヶ月間
- 2 年間の試験治療終了後 3 ヶ月以内に漸減中止。

6.2.2 プレドニゾン投与計画：CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾンは投与量 1) から開始し、投与量 2) に変更する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 1.0 mg/kg/日分 3 連日投与 4 週間
 - 2) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 17 ヶ月間
- 18 ヶ月間の投与終了後 1 ヶ月以内に漸減中止。

6.2.3 コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム投与計画：MP+CYA+PSL 療法のみ

1 週、2 週、5 週、9 週、13 週時にコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム投与を各 1 クール行う。以下の投与法を 1 クールとする。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム投与期間中はシクロスポリン、プレドニゾンを休薬する。

- 1) 30 mg/kg/日 1-2 時間で点滴静注 3 日間(体重 33 kg 以上では 1000 mg/日)

6.2.4 再発に対するプレドニゾン投与計画(試験治療開始 1-16 ヶ月):CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾンは投与量 1) から開始し、順次投与量 3) まで漸減する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。完全寛解例では、再発は試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとす。不完全寛解例では、再発は血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したものとす。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで (体重 40 kg 以上では 80 mg/日)
4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2) 3) へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40 kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 試験治療開始 18 ヶ月時まで継続

6.2.5 再発に対するプレドニゾン投与計画(試験治療開始 17-24 ヶ月):CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

プレドニゾン投与量 1) から開始し、順次投与量 4) まで漸減する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。完全寛解例では、再発は試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとす。不完全寛解例では、再発は血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したものとす。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで (体重 40kg 以上では 80 mg/日)
4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2) 3) 4) へ漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間(体重 40kg 以上では 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 2 週間終了後中止

*完全寛解：試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間、あるいは尿蛋白/クレアチニン比 0.2 未満を示すもの

**不完全寛解：血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上を示すもの

6.3 併用禁止薬

- 1) プレドニゾン、シクロスポリン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム以外の免疫抑制薬
- 2) マクロライド系抗生物質
シクロスポリン血中濃度が上昇することがある。
その他、グレープフルーツジュースがシクロスポリン血中濃度を上昇させることがあるので、2 年間の試験治療期間中の飲食は避けるものとする。

6.4 薬物有害反応あるいは合併症に対する処置及び支持療法

以下の場合に推奨される処置及び支持療法を記載する。

1) 高血圧

高血圧の診断基準¹⁵⁾(付録 1)を参照の上、高血圧に該当する場合、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用する。重症高血圧の基準値より収縮期血圧で 30 mmHg 又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上高い場合には、ニフェジピン内服又は塩酸ニカルジピン静注等のカルシウム拮抗薬による緊急降圧治療を行う。カルシウム拮抗薬併用によりシクロスポリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度を参考にシクロスポリン投与量を調節する。降圧薬は状態が安定した時点で可能な限り中止する。

2) 感染症増悪予防

水痘、麻疹、敗血症等の重篤な感染症の場合、プレドニゾロン及びシクロスポリンの免疫機能抑制作用により感染症が増悪するおそれがあるので、プレドニゾロン 15 mg/m²/日 分 2 又は分 3 等の一時的な治療変更、及びシクロスポリンの休薬を行う。

3) 続発性副腎皮質機能不全予防

プレドニゾロン内服中のやむを得ない事故又は手術等の場合には、ストレス時の対応としてプレドニゾロン 15 mg/m²/日 分 2 又は分 3 等の一時的な治療変更を行う。

6.5 試験治療の中止

以下のいずれかに該当する場合には試験治療を中止する。試験治療の中止日は、試験治療中止と判断した日とする。試験治療中止となった場合は、中止日から 2 年間の追跡調査を行う。

- 1) MP+CYA+PSL 療法開始後 4 ヶ月時に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下の場合
- 2) 試験治療中に頻回再発*の定義を満たした場合
- 3) 試験治療中にステロイド依存性**の定義を満たした場合
- 4) MP+CYA+PSL 療法中にステロイド抵抗性***の定義を満たした場合
- 5) 患者が試験治療の中止を申し出た場合
- 6) 白質脳症等の有害事象により研究責任医師又は分担医師が試験治療の継続困難と判断した場合
- 7) 研究代表者又は各実施医療機関の倫理審査委員会から試験中止の連絡を受けた場合
- 8) 追跡不能

*頻回再発は、試験治療期間中の任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすものとする。

**ステロイド依存性は、以下のいずれかの時期に再発を続けて 2 回起こすものとする。

- 1) プレドニゾロン減量中
- 2) 試験治療開始 1-17 ヶ月ではプレドニゾロン 1.0 mg/kg/回隔日投与に減量後 14 日以内
- 3) 試験治療開始 18-24 ヶ月ではプレドニゾロン中止後 14 日以内

***ステロイド抵抗性は、4 週のプレドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すものとする。

6.6 試験治療終了後の治療

2 年間の試験治療終了後、試験薬の漸減、中止を行い、再発を認めるまで無治療で観察する。2 年間の試験治療終了後、再発時に再度ステロイド抵抗性あるいは頻回再発、ステロイド依存性となる可能性が高いので、試験治療終了後の治療(付録 2)を推奨する。

再発を認めた場合、ステロイド抵抗性又は頻回再発の定義を満たすまでプレドニゾロン単独療法を行う。ステロイド抵抗性を満たした場合には、メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法を行う。頻回再発及びステロイド依存性を満たした場合にはシクロスポリン又はシクロフォスファミド治療を行う。

7 観察・検査項目

7.1 観察・検査項目

治療開始後(月)	登録時	試験治療期間 (2年間)												追跡期間 (2年間)		
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	36	48
身長、体重、血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
思春期の評価	○															
薬剤処方量		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査																
早朝尿蛋白定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿蛋白定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿中 Cr 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
尿中 β2MG 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
血液検査																
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
TP, Alb, BUN, Cr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Na, K, GOT, GPT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Mg, AMY		○														
C3, C4, CH50, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体	○															
CYA C2 値		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
AUC0-4hr			○			○								○		
クレアチンクリアランス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腎生検	○*													○*		
骨密度	○**						○**							○**		

*登録前 8 週以内と試験治療開始後 23-27 ヶ月時に実施

**試験治療開始時と試験開始後 4 ヶ月時と 24 ヶ月時に実施可能施設のみ

7.2 登録時調査項目

症例登録時に以下の項目について調査を行う。

- 1) 患者イニシャル又は各医療機関での患者識別番号、性別、生年月日
- 2) 既往歴、腎疾患の家族歴、合併症、発見経緯
- 3) 同意取得日
- 4) 思春期の評価：思春期前、思春期又は思春期後を思春期の段階(付録3)にて評価。
 男児では Prader の睾丸測定器(orchidometer)を用いて睾丸容量を測定。
 女児では Tanner stages^{16,17)}(付録4)を用いて乳房発育を評価。
 男女とも試験治療開始前1年間の身長増加を聴取。
- 5) 身長、体重、血圧
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定性と定量、尿中クレアチニン定量、尿中 β2 ミクログロブリン定量
- 7) 血液生化学的検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、GOT、GPT、血清 C3、血清 C4、CH50、抗核抗体、抗 DNA 抗体
- 8) クレアチンクリアランス
- 9) 腎生検：実施日、所見(登録前8週以内に実施)

7.3 試験治療期間中の調査項目

試験治療開始後2週、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月、15ヵ月、18ヵ月、21ヵ月、24ヵ月時(各±2週間以内)に以下の項目について調査を行う。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 試験薬投与量、増量又は減量時期
- 3) 併用療法
- 4) 有害事象：診断名、発現日及び消失日、重症度(8.2、8.3)、転帰、試験薬との因果関係(8.4)を評価。
- 5) 寛解状態：完全寛解、不完全寛解又はネフローゼ状態、寛解導入日又は不完全寛解導入日、慢性腎不全の有無
- 6) 再発：回数、再発確認日、ステロイド感受性又は抵抗性、頻回再発又はステロイド依存性の有無
- 7) 尿検査：早朝尿蛋白定性と定量、尿中クレアチニン定量、尿中 β 2ミクログロブリン定量
- 8) 血液生化学的検査：血算、総蛋白、血清アルブミン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、GOT、GPT、血清マグネシウム、血清アミラーゼ(血清マグネシウムとアミラーゼは治療開始後2週時のみ実施)
- 9) シクロスポリン投与後2時間値
- 10) AUC_{0-4hr} (1ヵ月、4ヵ月、24ヵ月時)
- 11) クレアチニンクリアランス
- 12) 腎生検：実施日、所見(試験治療開始後23-27ヵ月時に実施)
- 13) 骨密度：DEXA(二重エネルギーX線法)でSD値にて評価(試験治療開始時と開始後4ヵ月時と24ヵ月時に実施可能施設のみ)

7.4 追跡期間中の調査項目

2年間の試験治療開始後36ヵ月、48ヵ月時(±各2ヵ月以内)に以下の項目について調査を行う。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 寛解状態：完全寛解、不完全寛解又はネフローゼ状態、慢性腎不全の有無
- 3) 再発：回数、ステロイド感受性又は抵抗性、頻回再発又はステロイド依存性の有無
- 4) 治療：治療薬剤、治療期間
- 5) 血液生化学的検査：総蛋白、血清アルブミン、血清クレアチニン
- 6) クレアチニンクリアランス
- 7) 有害事象の持続状況

7.5 試験治療中止症例の調査項目

試験治療が何らかの理由で中止又は追跡不能となった場合は、その時期及び理由を調査する。研究責任医師又は分担医師は、患者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。試験治療中止となった場合は、追跡期間中の調査項目(7.4)について中止日から2年間の追跡調査を行う。

8 有害事象の報告

8.1 有害事象

治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、検査値の異常を有害事象と定義する。治療や処置との因果関係があるもののみを指すわけではない。有害事象が出現した場合、研究責任医師及び分担医師は適切な処置を行う。研究責任医師又は分担医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合は試験治療を中止する。

8.2 有害事象の重症度の評価

有害事象の重症度の評価は有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004 年 10 月 27 日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版) に準じて判定する。この基準に含まれていない有害事象が発現した場合には以下に従って研究責任医師又は分担医師が臨床的判断により分類する。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。

- Grade 1: 軽度の有害事象
- Grade 2: 中等度の有害事象
- Grade 3: 高度の有害事象
- Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象
- Grade 5: 有害事象による死亡

8.3 予期される有害事象の重症度の評価

2 年間の試験治療期間中に予想される有害事象と、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた重症度の分類を以下に記載する。

1) 多毛

- Grade 1: 軽度の多毛
- Grade 2: 著明な多毛であるが日常生活に支障なし
- Grade 3: 著明な多毛のため日常生活に支障あり

2) 歯肉腫脹

- Grade 1: 軽度の歯肉腫脹
- Grade 2: 著明な歯肉腫脹であるが日常生活に支障なし
- Grade 3: 著明な歯肉腫脹のため日常生活に支障あり

3) 高血圧

- Grade 1: 症状はなく一過性の高血圧(付録 1)、治療を要さない
- Grade 2: 再発性又は持続性(24 時間以上)の高血圧(付録 1)、単剤の薬物治療を要することもある
- Grade 3: 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
- Grade 4: 生命を脅かす(例: 高血圧クライゼ)、重症高血圧(付録 1)より収縮期血圧で 30 mmHg 又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上高い
- Grade 5: 死亡

4) 洞性徐脈

- Grade 1 : 症状はなく治療を要さない
- Grade 2 : 内科的治療を要するが緊急性はない
- Grade 3 : 症状があり、内服薬による不完全なコントロール又は装置 (例 : ペースメーカー) によるコントロールが可能
- Grade 4 : 生命を脅かす (例 : うっ血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
- Grade 5 : 死亡

5) 感染

- Grade 2 : 限局性、局所的処置を要する
- Grade 3 : 抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する ; 外科的処置を要する
- Grade 4 : 生命を脅かす (例 : 敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死)
- Grade 5 : 死亡

6) 白質脳症

- Grade 1 : 軽度のくも膜下腔拡大 ; 軽度の脳室拡大 ; 脳室周囲の白質または $1/3$ の大脳白質に小さな (単発多発を問わず) 巣状の T2 強調像
- Grade 2 : 中等度のくも膜下腔拡大 ; 中等度の脳室拡大 ; 半卵円に至る、または大脳白質の $1/3-2/3$ にまで拡大した巣状の T2 強調像
- Grade 3 : 高度のくも膜下腔拡大 ; 高度の脳室拡大 ; 白質のほぼ全体に及ぶ T2 強調像またはびまん性低吸収域 (CT)

8.4 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象とシクロスポリン、プレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムとの因果関係の判定基準は以下を参照する。

1) 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

2) 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

3) 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