

8.5 重篤な有害事象

2 年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは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) 先天異常を来たすもの
- 6) その他の医学的に重要な状態

なお、6)については CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 4 を参考にする。

8.6 重要な薬物有害反応

2 年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、本試験薬との因果関係が否定できないものを薬物有害反応とし、その程度が中等度で、かつ未知のものを重要な薬物有害反応と定義する。なお、中等度とは、軽微でなく重篤でもないことを示し、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 を参考にする。また、未知とは当該有害事象が本試験薬の添付文書に記載されていないことを示す。

8.7 重篤な有害事象と重要な薬物有害反応の報告

- 1) 重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応が発生した場合には、研究責任医師又は分担医師は有害事象緊急報告書(別添資料)に所定事項を記入し、72 時間以内にデータセンターに FAX 送付を行う。
- 2) データセンターは研究代表者に FAX 等で緊急報告する。
- 3) 研究責任医師又は分担医師は重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長及びデータセンターに 7 日以内に提出する。
- 4) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究代表者ならびに当該医薬品等の製薬会社に提出する。
- 5) 研究責任医師又は分担医師は試験継続等について当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。
- 6) 研究責任医師又は分担医師は発現した重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応について可能な限り追跡調査を行う。
- 7) 研究代表者は、当該有害事象又は薬物有害反応に対する緊急性、重要性及び影響の程度等についての、研究代表者の見解を添えて、有害事象又は薬物有害反応が発生してから 15 日以内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。
- 8) 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、実施計画書の改訂及び各実施医療機関への連絡の必要性について検討を行い、研究代表者に文書で勧告する。

なお、緊急報告を受けた当該医薬品の製薬会社が当該有害事象又は薬物有害反応について別途調査を行った場合には、その調査内容をデータセンターに報告するものとする。

9 データ収集

研究責任医師又は分担医師は、症例報告書を作成し記名捺印又は署名の上、以下の提出期限までに提出する。試験治療中止と判断された症例も含め、登録された全ての症例について症例報告書を作成する。

- 1) 症例登録票(別添資料)
試験治療開始前にデータセンターに FAX 送信
- 2) 治療経過調査書(別添資料)
試験治療開始後6ヵ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信
試験治療中止時にすみやかにデータセンターに FAX 送信
- 3) 追跡調査書(別添資料)
試験治療中止又は試験治療終了後12ヵ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信

10 エンドポイント

10.1 有効性評価項目

10.1.1 主要評価項目

- 1) 完全寛解導入率：完全寛解導入日は割付日を起算日とし、試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認した日のうちの1日目、あるいは尿蛋白/クレアチニン比0.2未満を示した日とする。完全寛解に至らない症例では、尿蛋白陽性または尿蛋白/クレアチニン比0.2以上が確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前で尿蛋白陽性または尿蛋白/クレアチニン比0.2以上が確認された最終日をもって打ち切りとする。

10.1.2 副次的評価項目

- 1) 不完全寛解導入率：不完全寛解導入日は割付日を起算日とし、血清アルブミン2.5g/dLをこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白1+以上を示した日とする。不完全寛解に至らない症例では不完全寛解に至らないことが確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前で不完全寛解に至らないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 2) 完全寛解・不完全寛解・ネフローゼ状態・慢性腎不全症例割合
- 3) クレアチンクリアランス(mL/分/1.73 m²)：推定糸球体ろ過率^{18,19)}(付録5)にて算出する。
- 4) 慢性腎不全発生までの期間：割付日を起算日とし、クレアチンクリアランス60 mL/分/1.73 m²未満が6ヵ月以上持続した初回確認日までの期間。腎機能正常例ではクレアチンクリアランス60 mL/分/1.73 m²以上が確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前でクレアチンクリアランス60 mL/分/1.73 m²以上が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 5) 腎生存期間：割付日を起算日とし、透析療法又は腎移植の腎代替療法を開始した日までの期間。腎生存例では腎生存が確認された最終日、追跡不能例では追跡不能となる以前で腎生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

10.2 安全性評価項目

- 1) シクロスポリン腎毒性
試験期間終了後盲検下でシクロスポリン腎毒性について中央判定を行う。
腎生検組織学的評価担当：長田道夫 筑波大学基礎医学系病理学
- 2) その他の有害事象発現割合

11 統計解析

11.1 解析対象集団

中間解析、最終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。症例の取り扱いの詳細は、第1回中間解析までに統計解析責任者により統計解析計画書にて規定する。最終解析における有効性の評価項目の解析対象集団は、FASとし、PPSを対象とした解析結果も参考として行う。中間解析及び最終解析における安全性の評価項目の解析対象集団は、SASとする。

1) 最大の解析対象集団 Full analysis set (FAS)

登録の手順(4.1)に従って登録された患者のうち、正しく試験治療が開始された集団

2) 実施計画書に適合した対象集団 Per Protocol Set (PPS)

FASのうち、中間解析やモニタリングで決定された実施計画書からの逸脱・違反例を除く集団

3) 安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAS)

登録の手順(4.1)に従って登録された患者のうち、試験治療が開始された集団

11.2 有効性の主要評価項目の解析と必要症例数設計

本試験は、CYA+PSL群を対照としてMP+CYA+PSL群の非劣性試験を実施するとすれば、通常の閾値設定では実施不可能な症例数が算出されてしまうこと、本来の目的がむしろ有効性、安全性、医療経済効果のバランスからより優れた治療法を選択することであるという理由から現実的ではない。そこで、本試験は非劣性仮説の検証試験としてではなく、治療法選択試験として設計を行う。4-5年で集積可能な症例数を現実の制約とし、かつ優れた治療法を選択する確率を一定値以上にするを基本として、従来のランダム化II相試験²⁰⁾を修正した方法を採用する。本方法に関する文献は存在しないと思われるが、単純な修正であり、その統計的性質の検討は容易である。結果の解釈を補うため、ベイズ流事後分布に基づく推測を補うこととしたが、ベイズ流の検討から設計を行うことも可能であろう。両者の統計的挙動およびその関連については、今後の検討課題である。症例数の制約と、選択問題として試験を設計したことから、選ばれた治療法に関する有効性データの蓄積は本試験後でも不十分である。今後のデータの蓄積と評価により、選択された治療法が標準治療としての位置付けをはじめて獲得するものとする。統計解析の詳細については、第1回中間解析までに統計解析責任者により統計解析計画書に記すものとする。修正ランダム化II相試験として以下に必要な症例数設計と治療法選択の意思決定を行う。

1) 意思決定規則

CYA+PSL群とMP+CYA+PSL群との間に安全性の大きな違いが無く、前者の完全寛解率を後者の完全寛解率が一定閾値(D)を超えて上回っていれば後者を選択し、そうでなければ前者を選択する。閾値(D)は、想定される完全寛解率、その推定誤差、及び臨床的に意義のある(MP+CYA+PSL群にする意味があると考えられる)最小のリスク差(δ)から設定する。ただし、毒性発現程度の差から、臨床家間の協議により閾値(D)を大きく設定しなおすこともありうる。この場合の再設定は有効性データの盲検下で行い、これに応じて、設定された必要症例数のもとの試験デザインの再評価を行うものとする。なお、完全寛解率の推定に際してはKaplan-Meier法に伴うGreenwoodの公式で標準誤差を推定するが、以下の計算は二項分布の標準誤差を用いている(打ち切りがない場合両者は一致する)。

2) 症例数決定の原理

1. 「CYA+PSL群の真の完全寛解率(a_0)に比べ、MP+CYA+PSL群の真の完全寛解率(a_1)が等しいかもしくは下回る($a_0 \geq a_1$)」のとき、意思決定規則に基づきCYA+PSL群を選択する確率(P_0)を一定値以上とする。
2. 「CYA+PSL群の真の完全寛解率(a_0)に比べ、MP+CYA+PSL群の真の完全寛解率(a_1)が、臨床的に意義のある最小のリスク差(δ)を超えて上回る($a_0 + \delta < a_1$)」のとき、意思決定規則に基づきMP+CYA+PSL群を選択する確率(P_1)を一定値以上とする。加えて「試験終了後の各々の完全寛解率が逆転しない」確率(P_c)を十分大きい値に保つ。

3) 必要症例数決定のためのパラメータと計算結果

小児難治性腎疾患治療研究会の過去のデータ、研究参加医師の臨床経験をもとにCYA+PSL群の真の完全寛解率(a_0)として、0.70-0.84、臨床的に意義のある最小のリスク差(δ)として 0.15-0.20、閾値(D)として 0.08-0.13 を想定する。二項分布を用いた正確な計算から、上記意思決定規則の統計的特性は以下の表のようになる。 $P_0 > 0.70$ かつ $P_1 > 0.70$ かつ $P_c > 0.90$ を目標とした。

CYA+PSL群の完全寛解率(a_0)	MP+CYA+PSL群の完全寛解率(a_1)	真のリスク差(δ)	閾値(D)	P_0	P_1	P_c	1群の症例数
0.70	0.85	0.15	0.08	0.719	0.707	0.943	45
0.70	0.90	0.20	0.10	0.759	0.798	0.967	31
0.70	0.90	0.20	0.13	0.812	0.715	0.981	38
0.75	0.90	0.15	0.08	0.736	0.700	0.956	43
0.75	0.95	0.20	0.10	0.708	0.754	0.951	21
0.75	0.95	0.20	0.13	0.772	0.711	0.983	31
0.80	0.95	0.15	0.08	0.756	0.712	0.977	41
0.84	0.99	0.15	0.08	0.781	0.706	0.994	39

以上の計算結果と現実的に 4-5 年で集積可能な症例数とを考慮し、本試験の意思決定のための閾値(D)を 0.08、目標症例数を 1 群 45 例とする。

4) 解析の追加

蛋白尿消失率のベイズ流事後分布を各群で計算し、 a_1 が a_0 を上回る事後確率、 δ だけ上回る確率等を計算する。事前分布としてはJeffreysの無情報分布を用いる。

11.3 有効性の副次的評価項目の解析

完全寛解導入期間、不完全寛解挿入期間、慢性腎不全発生までの期間、腎生存期間はKaplan-Meier法を用いてそれぞれ累積寛解導入率、累積慢性腎不全発生率、累積腎生存率を推定し、logrank検定を行う。合わせてCox回帰で、治療群、腎生検所見、登録時のクレアチニンクリアランスなどを共変量とした群間比較を行う。改善の指標は試験治療終了時完全寛解の場合を改善とし、Mantel-Haenszel検定を行う。クレアチニンクリアランスは、経時データの分散分析を用い、登録時の数値を共変量とし、治療群、調査時期、治療群と調査時期の交互効果を固定効果とする。推定値の標準誤差の推定にはロバスト分散を用いる。

11.4 ヒストリカルデータとの比較

本試験で得られたデータと小児難治性腎疾患治療研究会の過去のデータと比較する併合解析も合わせて行う。

11.5 安全性評価項目の解析

有害事象発生割合については中間解析及び最終解析において解析する。群間比較に Fisher の直接確率検定を用いる。

11.6 症例登録予定期間

2005 年 4 月から 2009 年 3 月 4 年間

11.7 試験実施予定期間

2005 年 4 月から 2013 年 3 月 8 年間

12 倫理

12.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言(2002年改訂)に基づく倫理的原則を遵守し、改正 GCP(2003年改正)及び臨床試験に関する倫理指針(2003年厚生労働省告示第255号)を準用して実施する。

12.2 両親又は法的保護者への説明と同意

小児患者から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両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関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、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。同意書には、説明を行った研究責任医師又は分担医師、患者の代諾者が記名、捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究責任医師又は分担医師は、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患者及び代諾者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。

12.3 小児患者への説明と了解

研究責任医師又は分担医師は、概ね 7 歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。本試験への参加を理解できる知的レベルにある患者では、両親や法的保護者とは別に説明了解文書(別添文書)への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭で了解が取れた場合は、代諾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。概ね 16 歳以上の患者には説明同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得るものとする。研究責任医師又は分担医師は、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意思確認書の写し及び説明文書を患者及び代諾者に渡し、意思確認書をカルテに保管するものとする。

12.4 プライバシーの保護

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。

12.5 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究責任医師及び分担医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

12.6 倫理審査委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、各実施医療機関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、科学的及び医学性妥当性の観点から承認を得るものとする。研究責任医師は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文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。

12.7 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤等の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて各実施医療機関の研究責任医師又は分担医師に文書にて報告する。研究責任医師又は分担医師は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及び事後処理を保証する。

13 患者の費用負担

本試験の治療にかかる費用は健康保険でまかなわれ、その自己負担分は患者負担とする。本試験で使用する薬剤は市販されており、また合併症などの治療に供される併用薬も市販された薬剤を選択するものとする。

14 健康被害の補償及び保険への加入

14.1 健康被害の補償

本試験の対象となった患者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師又は分担医師はすみやかに適切な診断、治療を行う。本試験に用いられた薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。

14.2 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各実施医療機関における研究責任医師及び分担医師は、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、医師賠償責任保険に加入する。

15 記録の保存

収集したデータについては、研究代表者が本試験終了、もしくは中止後最低 5 年が経過した日まで保管するものとする。原資料(診療記録、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、処方・点滴・輸血内容及びバイタルサインデータ)ならびに各実施医療機関で保管される書類(実施計画書、実施計画書の変更通知、説明同意文書、アセント文書、効果安全性評価委員会からの通知文書、研究代表者からの重篤な有害事象及び重要な薬物有害反応報告書)については、各実施医療機関が許可する最長期間保持するものとする。

16 モニタリングと監査

16.1 モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従っ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、モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される症例報告書の記入データに基づいて中央モニタリングを行い、施設訪問モニタリングは行わない。データセンターは別に定める作業手順書を作成し、症例登録状況、症例報告書回収状況、有害事象発現状況、実施計画書逸脱症例等についてモニタリング報告書を作成する。

16.2 実施計画書からの逸脱

実施計画書からの逸脱は、データセンターが作成するモニタリングレポートに列記され、研究代表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。研究責任医師又は実施医療機関が実施計画書を遵守していない場合には、研究代表者は遵守を確保するべく迅速な措置を講じる。研究責任医師又は実施医療機関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、研究代表者は当該研究責任医師又は実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

16.3 施設訪問監査

本試験の科学的・倫理的な質の向上を目的とする施設訪問監査を行う。監査委員会は別に定める作業手順書を作成し、それに従って実施医療機関を訪問し、倫理審査委員会承認文書の確認、説明同意文書の確認、症例報告書記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を行う。各実施医療機関の監査結果は、当該医療機関の長、監査委員会、研究代表者及びプロトコル委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合は医療機関名を伏せるものとする。

17 実施計画書の変更と試験の早期中止

17.1 中間解析

試験開始後 2 年と 5 年の時点で有効性と安全性の評価項目に対する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行う。データセンターは中間解析報告書を効果安全性評価委員会に提出し、試験継続の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は審査結果に基づいて試験継続の可否を勧告する。効果安全性評価委員会の中間解析報告書審査により試験計画の変更又は中止の勧告がなされた場合、研究代表者はプロトコル委員会と勧告内容を検討し、試験計画の変更又は中止を行うか否か決定する。

17.2 実施計画書の改正又は改訂

実施計画書を改正又は改訂する場合は、研究代表者がプロトコル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。改正又は改訂部分は研究代表者がすみやかに各実施医療機関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及び説明同意文書は各実施医療機関の倫理委員会で承認されなければならない。改訂の場合、各実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。研究責任医師又は分担医師は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及び事後処理を保証する。

17.3 試験の早期中止

試験を早期に中止する場合は、研究代表者がプロトコル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、研究代表者はすみやかに各実施医療機関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医療機関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及び事後処理を保証する。

18 研究結果の公表

本試験で得られた情報は、研究代表者、効果安全性評価委員会及びプロトコル委員会に事前に協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。公表の方法については、研究代表者、効果安全性評価委員会及びプロトコル委員会の審査及び承認を得る。

19 研究組織

19.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: 日本小児腎臓病研究グループ)

JSKDC は、平成 15 年度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試験と臨床試験体制整備」(吉川徳茂主任研究者)を中心とする多施設共同小児腎臓病臨床研究グループであり、本研究は JSKDC 研究組織を用いて計画、実施される。JSKDC02 研究実施体制(別紙 1)、JSKDC02 実施医療機関と研究責任医師(別紙 2)を参照する。

20 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) 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.
- 3) Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 1997; 51: s85-90.
- 4) 本田雅敬、服部新三郎、里村憲一、和田尚弘、幡谷浩史。「小児難治性腎尿路疾患の早期発見 管理・治療に関する研究」慢性腎不全のデータベース。平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書。p395-402.
- 5) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJ. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-593.
- 6) Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43: 84-8.
- 7) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 629-39.

- 8) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- 9) Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
- 10) Liberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
- 11) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
- 12) Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990; 13: 33-8.
- 13) 濱崎祐子、本田雅敬. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群. 第3回小児難治性腎疾患治療研究会総会. 2004年5月28日, 宇都宮.
- 14) Elises JS, Griffiths PD, Hocking MD, Taylor CM, White RHR. Simplified quantification of urinary protein excretion on children. *Clin Nephrol* 1988; 30: 225-9.
- 15) Task force on blood pressure control in children. Report of the second task force on blood pressure control in children-1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
- 16) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- 17) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
- 18) 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.
- 19) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
- 20) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer treatment reports*; 69: 1375-1381, 1985.

付録 1 高血圧診断基準

年齢	高血圧		重症高血圧	
	収縮期血圧	拡張期血圧	収縮期血圧	拡張期血圧
2 歳	≥ 112	≥ 74	≥ 118	≥ 82
3-5 歳	≥ 116	≥ 76	≥ 124	≥ 84
6-9 歳	≥ 122	≥ 78	≥ 130	≥ 86
10-12 歳	≥ 126	≥ 82	≥ 134	≥ 90
13-15 歳	≥ 136	≥ 86	≥ 144	≥ 92
16-18 歳	≥ 142	≥ 92	≥ 150	≥ 98

(mmHg)

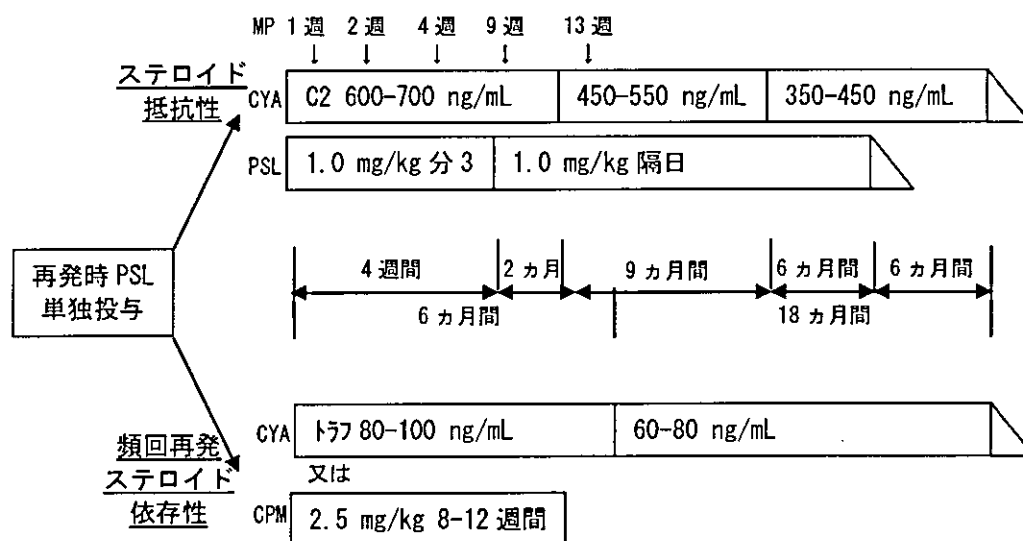
付録 2 試験治療終了後の治療

2 年間の試験治療終了後、再発を認めるまで無治療で観察する。再発を認めた場合、ステロイド抵抗性*、頻回再発**、ステロイド依存性***の定義を満たすまでプレドニゾン単独療法(PSL療法)を行う。ステロイド抵抗性を満たした場合には、メチルプレドニゾン+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。頻回再発あるいは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療法を推奨する。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。

*ステロイド抵抗性は、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 以下を示すものとする。

**頻回再発は、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、プレドニゾン減量中あるいは中止後 14 日以内に続けて再発を起こすものとする。



1. 再発した場合：PSL療法（ステロイド抵抗性、頻回再発、ステロイド依存性を満たすまで）
 プレドニゾロン投与量1)から開始し、順次4)まで漸減して中止する。ステロイド抵抗性、頻回再発、ステロイド依存性の定義を満たすまでプレドニゾロン単独治療を行う。
 - 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/日 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/日 隔日朝1回投与 2週間
 - 4)0.5 mg/kg/日 隔日朝1回投与 2週間
2. 再発時ステロイド抵抗性の場合：MP+CYA+PSL療法
 - 2.1 シクロスポリン投与計画
 3ヵ月間はシクロスポリン投与後2時間値1)を目標に投与量を調節し、4ヵ月時から投与後2時間値2)、13ヵ月時から目標に投与量を調節する。シクロスポリンは朝夕食前15分以上あけて内服する。
 - 1)シクロスポリン血中トラフ値120-150 ng/mL 3ヵ月間
 - 2)シクロスポリン血中トラフ値80-100 ng/mL 9ヵ月間
 - 3)シクロスポリン血中トラフ値60-80 ng/mL 12ヵ月間
 2年間の治療終了後中止
 - 2.2 プレドニゾロン投与計画
 プレドニゾロン投与量1)から開始し、5週時から投与量2)に変更して13ヵ月時に中止する。
 - 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 11ヵ月間
 - 2.3 コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与計画
 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。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与期間中シクロスポリン投与を一時的に中止する。
 - 1)30mg/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)
 - 2.4 再発に対するプレドニゾロン投与計画(MP+CYA+PSL治療開始1-16ヵ月時)
 - 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)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 治療開始12ヵ月時まで継続
 - 2.5 再発に対するプレドニゾロン投与計画(MP+CYA+PSL治療開始17-24ヵ月時)
 - 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

3. 頻回再発、ステロイド依存性の場合：シクロスポリン又はシクロフォスファミド療法

3.1 シクロスポリン投与計画

プレドニゾロン投与による寛解後、シクロスポリンを開始する。開始から 6 ヶ月間はシクロスポリン投与後 2 時間値 1) を目標に投与量を調節し、7 ヶ月時から投与後 2 時間値 2) を目標に投与量を調節する。

1) シクロスポリン血中トラフ値 80-100 ng/mL 6 か月間

2) シクロスポリン血中トラフ値 60-80 ng/mL 18 か月間

2 年間の治療終了後中止

3.2 シクロフォスファミド投与計画

プレドニゾロン投与による寛解後、シクロフォスファミドを開始する。

1) 2.5 mg/kg/日 1 日 1 回 連日投与 8-12 週間

3.3 再発に対するプレドニゾロン投与計画

プレドニゾロン投与量 1) から開始し、順次投与量 4) まで漸減して中止する。

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) 4) へ漸減する。

2) 2.0 mg/kg/日 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/日 隔日朝 1 回投与 2 週間

4) 0.5 mg/kg/日 隔日朝 1 回投与 2 週間

付録 3 思春期の段階

1) 男児

思春期前：Prader の辜丸測定器(orchidometer)で辜丸両側 3 mL 未満

思春期：Prader の辜丸測定器で辜丸片側 3 mL 以上、かつ直前 1 年間の身長増加が
1 cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1 cm/年未満

2) 女児

思春期前：Tanner stages 1 度の乳房発育

思春期：Tanner stages 2 度以上の乳房発育、かつ直前 1 年間の身長増加が
1 cm/年以上

思春期後：直前 1 年間の身長増加が 1 cm/年未満

付録4 Tanner stages

1) 恥毛

- 1度 恥毛なし
- 2度 陰茎基部ないし陰唇周囲に長いやや着色した軟らかい毛をまばらに認める
- 3度 毛はかなり濃く密となり、ちぢれの度を増し、恥骨結合までまばらに広がる
- 4度 成人型に近いが大腿内側に広がることはない
- 5度 成人型

2) 男子外陰部

- 1度 思春期前
- 2度 睪丸と陰囊は大きさを増し、陰囊に色素沈着を認めるようになる
- 3度 睪丸と陰囊はさらに大きくなり、陰茎もその大きさを増す
- 4度 陰茎は太く大きくなり、陰囊、睪丸もさらに大となり、陰囊は色素を増し濃くなる
- 5度 成人型

3) 乳房

- 1度 思春期前
- 2度 乳房と乳頭が小さな隆起をつくり、乳頭輪も大きさを増す
- 3度 乳房と乳頭輪はさらに大きくなるが、両者の同一平面上にある
- 4度 乳房の上に乳頭と乳頭輪がさらに高まって第2の隆起をつくる
- 5度 乳頭だけが隆起して、乳頭輪と乳房は同一平面上にある(成人型)

付録5 推定糸球体ろ過率(推定 GFR)

身長、血清クレアチニン値から以下の計算式により GFR を推定する。

$$\text{推定 GFR} = k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$$

ただし、上記計算式における血清クレアチニン値は Jaffe 法を用いる。

$$\text{血清クレアチニン値 (Jaffe 法)} = \text{血清クレアチニン値 (EIA 法)} + 0.2$$

また、k 値は年齢により以下の値を用いる。

年齢	k 値
2~12 歳	0.45
13~21 歳女性	0.55
13~21 歳男性	0.70

別紙1 JSKDC02 研究実施体制

1) JSKDC02 研究代表者

本田 雅敬 東京都立八王子小児病院 〒193-0931 東京都八王子市台町4-33-13
TEL : 0426-24-2255 FAX : 0426-22-3048
E-mail : honda@hachioji-shoni-hp.metro.tokyo.jp

2) JSKDC 効果安全性評価委員会 (JSKDC 臨床試験審査委員会)

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 東京大学医学系研究科小児科学 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL : 03-5800-8821 FAX : 03-3800-8822 E-mail : iga7400@mxq.mesh.ne.jp

伊藤 拓 日本児童家庭文化協会 〒151-0061 東京都渋谷区初台1-32-25
TEL : 03-5365-1422 FAX : 03-5365-1435 E-mail : ito-z8@nifty.com

大橋 靖雄 東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL : 03-5841-3518 FAX : 03-3814-2779 E-mail : ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

3) JSKDC プロトコル委員会

飯島 一誠 国立成育医療センター腎臓科
池田 昌弘 東京都立清瀬小児病院腎内科
中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室
矢田 菜穂子 和歌山県立医科大学小児科

4) JSKDC データセンター

日本臨床研究支援ユニット
〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル2F
TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535
データ管理・統計解析責任者 : 大橋 靖雄 日本臨床研究支援ユニット

5) JSKDC 研究事務局

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
事務局責任者 : 中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

別紙2 JSKDC 実施医療機関と研究責任医師

実施医療機関の名称及び所在地	研究責任医師の氏名及び役職名
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2	中島 滋郎 講師
大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840	里村 憲一 部長
鹿児島市立病院小児科 〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17	宗 秀典 医員
近畿大学小児科 〒589-8511 大阪府狭山市大野東 377-2	竹村 司 教授
熊本大学医学部小児科 〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1	仲里 仁史 助手
熊本中央病院小児科 〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1	古瀬 昭夫 部長
慶應義塾大学小児科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	粟津 緑 講師
神戸大学大学院医学系研究科小児科学 〒657-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1	野津 寛大 助手
国立成育医療センター腎臓科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	飯島 一誠 医長
国立病院機構千葉東病院小児科 〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673	倉山 英昭 部長
埼玉県立小児医療センター腎臓科 〒339-0077 埼玉県岩槻市馬込 2100	大友 義之 科長
静岡県立こども病院腎臓内科 〒420-0953 静岡市漆山 860	和田 尚弘 医長
順天堂浦安病院小児科 〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1	金子 一成 助教授
駿河台日本大学病院小児科 〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13	高橋 昌里 科長
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科 〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1	服部 元史 助教授
東京大学大学院医学系研究科小児科学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	関根 孝司 講師
東京都立清瀬小児病院腎内科 〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1	池田 昌弘 医長
東京都立八王子小児病院小児内科 〒193-0931 東京都八王子市台町 4-33-13	本田 雅敬 副院長
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15	香美 祥二 教授
新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学 〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757	池住 洋平 助手
姫路赤十字病院小児科 〒670-8540 兵庫県姫路市下手野 1 丁目 12-1	浜平 陽史 医員
兵庫医科大学小児科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	谷澤 隆邦 教授
兵庫県立こども病院腎臓内科 〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台 1-1-1	田中亮二郎 医長
福岡市立こども病院感染症センター第3内科 〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1	郭 義胤 部長
福岡赤十字病院小児科 〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1	波多江 健 副部長
北海道大学大学院医学系研究科小児科学 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目	佐々木 聡 助手
和歌山県立医科大学小児科 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1	中西 浩一 講師

副腎皮質ホルモン剤

指定医薬品、要指示医薬品^{注1)}

NH
日本標準商品分類番号
872456

ソル・メドロール[®]40
ソル・メドロール[®]125
ソル・メドロール[®]500
ソル・メドロール[®]1000

Solu-Medrol[®] 40-125-500-1000

注射用コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム

	40	125	500	1000
承認番号	54AM特-330	54AM特-331	54AM特-332	54AM特-333
薬価収載	1980年2月	1980年2月	1980年2月	1980年2月
販売開始	1980年9月	1980年9月	1980年2月	1980年2月
再評価結果	1995年3月	1995年3月	1995年3月	1995年3月
効能追加	2001年3月	2001年3月	1997年7月	1997年7月

貯法：室温保存

使用期限：5年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

注1)注意-5等号のちがせん・指示により使用すること

【警告】

血清クレアチニン値の高値（ >2.0 mg/dl）を示す敗血症、菌血症及び尿路感染症の患者に本剤の大量投与により死亡率を増加させること報告がある。同時に腎臓に障害のある患者の選択、用法・用量に十分注意すること。

【禁忌】

1. 次の患者には投与しないこと
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与しないこと
生ワクチン又は弱毒生ワクチン〔相互作用〕(1)の項参照]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 有効な抗真菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。〕
2. 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者〔「警告」の項参照〕
3. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ソル・メドロール40	ソル・メドロール125	ソル・メドロール500	ソル・メドロール1000
成分	コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム (メチルプレドニゾン相当量)			
有効成分	53.0 mg (40 mg)	165.7 mg (125 mg)	663.0 mg (500 mg)	1326.0 mg (1000 mg)
添加物	乳糖 25 mg リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム pH調節剤	リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム pH調節剤	リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム pH調節剤	リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム pH調節剤

各製剤には溶解用液が添付されている。（包装）の項参照。

2. 性状

本剤は白色の結晶性の粉末で、添付溶解用液で溶かした注射液は、無色又は微黄色透明で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

	ソル・メドロール40	ソル・メドロール125	ソル・メドロール500	ソル・メドロール1000
pH	7.0~8.0			
浸透圧比	約2	約1		

(浸透圧比：生理食塩液対比)

【効能・効果】

【ソル・メドロール40、125、500、1000】

- 急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）
- 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
- 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善

【ソル・メドロール40、125】

- 気管支喘息

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 気管支喘息

1. 成人には、中等度以上の発作の状態を呈する患者、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない患者、又は、すでにステロイド薬が投与されている患者に使用すること。

2. 小児には、呻吟、意識混濁等、呼吸困難の症状が極めて強く、大発作の状態を呈する患者のうち、気管支拡張剤の投与で十分な効果がみられない場合、又は、過去の発作に際して必ずステロイド薬の大量投与を必要とした場合に使用すること。

注)：〔「その他の注意」(5)の項参照〕

【用法・用量】

○急性循環不全： 【ソル・メドロール40、125、500、1000】

出血性ショック

通常、メチルプレドニゾンとして1回125~2000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1回1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、1000 mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：

【ソル・メドロール40、125、500、1000】

通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1日40~1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：

【ソル・メドロール40、125、500、1000】

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾンとして30 mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休業し、5.4 mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

○気管支喘息： [ソル・メドロール40、125]

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾンとして初回量40～125 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾンとして1.0～1.5 mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)消化性潰瘍、憩室炎、腸吻合術後初期の患者【消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。】
- (2)糖尿病の患者【糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。】
- (3)感染症の患者【免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがあるので、感染症に対する適切な処置を行うこと。】
- (4)結核性疾患の患者【免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがあるので、適宜抗結核療法を併用すること。】
- (5)単純疱疹性角膜炎の患者【角膜に穿孔が生じるおそれがある。】
- (6)骨粗鬆症の患者【骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。】
- (7)精神病の患者【中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。】
- (8)後囊白内障の患者【水晶体囊の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。】
- (9)緑内障の患者【眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。】
- (10)腎不全、高血圧症、うっ血性心不全の患者【ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。】
- (11)電解質異常のある患者【電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。】
- (12)甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者【代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。】
- (13)脂肪肝、脂肪塞栓症の患者【脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。】
- (14)血栓症の患者【血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。】
- (15)重症筋無力症の患者【使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。】
- (16)気管支喘息の患者【「重要な基本的注意」(4)の項参照】
- (17)乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者【「重要な基本的注意」(5)の項参照】
- (18)潰瘍性大腸炎（切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合）の患者【炎症反応を抑制するので、これらの疑いがある場合、その徴候を隠蔽するおそれがある。】
- (19)高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

2. 重要な基本的注意

- (1)急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に投与を開始すること。投与に際しては、用法・用量に記載の体重換算用量を厳守すること。
- (2)本剤の高用量を急速静注（500 mgを超える用量を10分未満で投与）することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合にはこれらの副作用の出現に十分注意の上緩徐に投与すること。異常が認められた場合には、心臓蘇生法、輸液、昇圧剤、抗不整脈剤等の適切な救急処置を行うこと。
 - 1)急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）及び腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合において、例えば投与量が250 mgを超えるときには、少なくとも30分間以上かけて投与することが望ましい。

2)急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に30 mg/kgを15分かけて点滴静注するため、心電図モニターによる十分な観察を行うとともに、これらの副作用に対する適切な処置（徐細動器の使用等）についてもあらかじめ考慮しておくこと。

(3)本剤の投与により、誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の点に注意すること。また、投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。

1)感染性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与を開始することが望ましく、用法・用量どおり使用しても効果が認められないときは投与を中止すること。なお、副腎皮質ホルモン剤は感染症を悪化させることがあるので、本剤投与中及びショック離脱後も十分な量の抗菌剤の投与等の感染症に対する適切な処置を行うこと。

2)ショック状態の患者には、ショックが改善すれば、直ちに投与を中止すること。

3)腎臓移植に伴う免疫反応の抑制の場合は、副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中並びに連用後は以下の点に注意すること。

①連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

②連用後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

(4)本剤投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者（アスピリン喘息の既往を有する患者等）には特に注意が必要である。

(5)ソル・メドロール40には、添加物として、牛の乳由来の乳糖を使用しているため、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すると、アナフィラキシー症状があらわれることがあるので、投与に際しては十分に注意すること。

* (6)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

1)本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

2)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

3)水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン（乾燥BCGワクチン等）	ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者

* (2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起こるおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン リン酸オレオンドマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリスチン ダルホプリスチン	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤が代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤 バルナバリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。必要に応じて本剤又は抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を專ら、抗凝血剤の効果に拮抗する可能性がある。また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が增大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 臭化ベクロニウム 臭化バンクロニウム等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。また、併用により短時間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。必要に応じて本剤又は非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 サザビリン等	消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）を起こすおそれが高くなる。必要に応じて本剤又は非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム低下による血中カリウム低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザビリン等	サリチル酸中毒（めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、満呼吸、高熱、意識障害等の症状）を起こすおそれがある。必要に応じて本剤又はサリチル酸誘導体の用量を調節すること。サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病薬 アカルボース トラザミド トルブタミド等 インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

4. 副作用

○急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）

調査症例数4,022例中、副作用発現症例は33例（0.82%）であり、副作用発現件数は延べ33件であった。その主なものは、低血圧10件（0.25%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○腎臓移植に伴う免疫反応の抑制

調査症例数1,378例中、副作用発現症例は339例（24.6%）であり、副作用発現件数は延べ441件であった。その主なものは、糖尿169件（12.3%）、感染112件（8.13%）、胃腸出血39件（2.83%）、肝機能異常28件（2.03%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○急性脊髄損傷における神経機能障害の改善

調査症例数81例中、副作用発現症例は5例（6.17%）であり、副作用発現件数は延べ8件であった。その主なものは、血糖上昇3件（3.70%）、糖尿2件（2.47%）等であった。（承認時までの調査の集計）

○気管支喘息

副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 心停止（頻度不明）、循環性虚脱（頻度不明）、不整脈（頻度不明）：本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。
- 3) 感染症（2.04%）：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。
- 4) 続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）：続発性副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 骨粗鬆症（頻度不明）、骨頭無菌性壊死（0.42%）：骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 胃腸穿孔（頻度不明）、消化管出血（0.75%）、消化性潰瘍（0.02%）：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) ミオパチー（頻度不明）：連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短時間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CK（CPK）の上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 血栓症（頻度不明）：心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 頭蓋内圧亢進（頻度不明）、痙攣（頻度不明）：頭蓋内圧亢進、痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 精神変調（0.05%）、うつ状態（頻度不明）：精神変調、うつ状態があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 糖尿病（頻度不明）：糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *12) 緑内障（頻度不明）、後嚢白内障（0.11%）、中心性漿液性網脈絡膜症（頻度不明）、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) 気管支喘息（頻度不明）：喘息発作の誘発又は悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 14)心破裂(頻度不明):急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15)肺炎(頻度不明):出血性肺炎等の肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、輸液等の適切な処置を行うこと。
- 16)うっ血性心不全(頻度不明):うっ血性心不全があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 17)食道炎(頻度不明):食道炎があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 18)カポジ肉腫(頻度不明):カポジ肉腫があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 19)腱断裂(頻度不明):アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *20)肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
内分泌			月経異常、クッシング様症状
消化器		嘔吐	悪心
循環器	血圧降下、血圧上昇		徐脈
精神神経系			多幸症、不眠、頭痛
筋・骨格		関節痛	筋力低下、筋肉痛
脂質・蛋白質代謝		半月様顔貌	栄養失平衡
肝臓			脂肪肝
体液・電解質			浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留
眼			網膜障害、眼球突出
血液			白血球増多
皮膚	創傷治癒障害		発疹、蕁麻疹、発汗異常、脂肪腫炎、皮膚菲薄化・脆弱化
過敏症		腫痛、発疹	紅斑
その他		発熱	疲労感、仮性脳腫瘍、しゃっくり

5. 高齢者への投与

高齢者には、慎重に投与すること。[長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚥白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス)で催奇形作用(口蓋裂)が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2)授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1)観察を十分に行うこと。[小児等の発育抑制があらわれることがある。]
- (2)長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は、用法・用量にしたがって、静注又は点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

(2)調製時

本剤を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

(3)静脈内投与時

静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

(4)アンプルカット時

40 mg、125 mg製剤に添付の溶解用アンプルは、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(5)調製後の使用

溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも10℃以下で保存し24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

- (1)免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌)の発生率が高いとする報告がある。
- (2) β -刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。
- (3)外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。
- (4)副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。
- (5)発作の状態の目安
- 1)中等度発作²⁾
喘息予防・管理ガイドラインを参照すること。
 - 2)大発作²⁾
小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参照すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{4,5)}

健康成人(外国人)に本剤をメチルプレドニゾロンとして500 mg/ヒトを静脈内投与した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは $11.3 \pm 1.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (平均値 \pm 標準偏差)、消失速度定数は $0.33 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ (半減期:2.1 hr)であった。また、本剤をメチルプレドニゾロンとして10~3,000 mg/ヒトの投与量の範囲において血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは投与量に比例して増加した。

[参考]

2. 分布^{6,7)}

ラットに³H-コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムをメチルプレドニゾンとして30 mg/kg静脈内投与したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、臓器内濃度は肝、脾で最も高く、次いで腎、副腎、血漿、心、膵、脳下垂体、肺、胃の順に高かった。投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した。

損傷30分後の脊髄損傷ネコにメチルプレドニゾンとして30 mg/kgを静脈内投与したとき、損傷脊髄濃度は0.5~1時間後に最高値に達し、その後は2相性の消失を示した。

ラットにおいて、胎児移行が認められた。

3. 代謝^{8,9)}

一般にステロイド骨格の6β水酸化反応はCYP3A4により触媒され、本薬の活性本体であるメチルプレドニゾンにおいても6β水酸化体が主要代謝物であった。

4. 排泄⁹⁾

ラットに³H-コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムをメチルプレドニゾンとして30 mg/kg静脈内投与したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また、ラットにおいて乳汁移行が認められた。

【臨床成績】^{10)~18)}

- 1. 急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）に対する効果
急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）患者を対象として、二重盲検比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有用性が認められた。
- 2. 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制に対する効果
腎臓移植患者を対象として、比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有用性が認められた。
- 3. 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善に対する効果
急性脊髄損傷患者を対象として、比較臨床試験を行った結果、運動機能障害のみを示す患者では対照群と比較して有意差は認められなかったが、運動機能障害及び感覚機能障害を有する患者において有意な改善が認められた。
- 4. 気管支喘息に対する効果
気管支喘息の急性増悪患者を対象とした海外における二重盲検比較試験の文献報告を検討した結果、本剤の有用性が認められた。

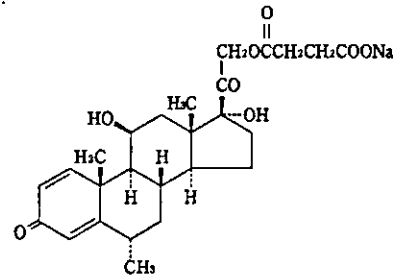
【薬効薬理】^{19)~39)}

- 1. 抗ショック作用
ライソゾーム膜の安定化
膜透過性亢進の抑制
心筋抑制因子（MDF）の増加抑制
- 2. 抗炎症作用
- 3. 抗アレルギー作用、抗体産生の抑制
- 4. 脊髄損傷に対する改善効果
運動障害の改善
脊髄血流量低下の抑制
エネルギー代謝の改善
脂質過酸化の抑制
- 5. 抗喘息作用
炎症メディエーター産生抑制
血管透過性亢進抑制
炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制
好酸球などの炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制
アドレナリンβ受容体感受性低下抑制
気道における粘液分泌抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム
(methylprednisolone sodium succinate)
化学名：11β, 17, 21-三ヒドロキシ-6α-メチル-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione 21-sodium succinate
分子式：C₂₅H₃₅NaO₆
分子量：496.53

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、クロロホルムにほとんど溶けない。

*【取扱い上の注意】

外箱から取り出した後は、光を避けて保存すること。

【包装】

- ソル・メドロール40：5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 1mL添付)
- ソル・メドロール125：1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 2mL添付)
- ソル・メドロール500：1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 8mL添付)
- ソル・メドロール1000：1バイアル、5バイアル
(溶解用液 日局 注射用水 16mL添付)

【主要文献】

- 1) Bone RC, et al. N Eng J Med 1987; 317: 653-8.
- 2) 厚生省免疫・アレルギー研究班. 喘息予防・管理ガイドライン1998
- 3) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2000
- 4) 社内資料.
- 5) Ferry JJ, et al. J Clin Pharmacol 1994; 34: 1109-15.
- 6) 北川晴雄ほか. 応用薬理 1977; 13: 235-47.
- 7) Braughler JM, et al. J Neurosurg 1983; 58: 538-42.
- 8) Waxman DJ, et al. Arch Biochem Biophys 1988; 263: 424-36.
- 9) 社内資料.
- 10) 隅田幸男ほか. 基礎と臨床 1977; 11: 239-50. ほか15論文
- 11) 山村秀夫ほか. 医のあゆみ 1992; 163: 857-71.
- 12) 山口喜雄ほか. 移植 1977; 11: 269-74. ほか15論文
- 13) 社内資料.
- 14) Haskell RJ, et al. Arch Intern Med 1983; 143: 1324-7.
- 15) Fiel SB, et al. Am J Med 1983; 75: 259-62.
- 16) Littenberg B, et al. N Eng J Med 1986; 314: 150-2.
- 17) Younger RE, et al. Pediatrics 1987; 80: 225-30.
- 18) Tal A, et al. Pediatrics 1990; 86: 350-6.
- 19) Ferguson WW, et al. Surg Forum 1973; 24: 64-6.
- 20) Motsay GJ, et al. Fed Proc 1970; 29: 1861-73.
- 21) Glenn TM, et al. Circ Res 1970; 27: 783-97.
- 22) 山田健二ほか. 応用薬理 1976; 12: 849-54.
- 23) 富澤篤夫ほか. 応用薬理 1973; 7: 1105-17.
- 24) 小林豊ほか. 日腎会誌 1980; 22: 1231-47.
- 25) Bruns DL, et al. Surg Forum 1960; 10: 382-5.
- 26) Braughler JM, et al. J Neurosurg 1987; 67: 102-5.
- 27) Hall ED, et al. J Neurosurg 1984; 61: 124-30.
- 28) Braughler JM, et al. J Neurosurg 1984; 61: 290-5.
- 29) Hall ED, et al. J Neurosurg 1982; 57: 247-53.
- 30) Braughler JM, et al. J Neurochem 1985; 44: 1282-8.
- 31) 社内資料.
- 32) Abraham WM, et al. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1565-71.
- 33) Richards IM, et al. Ann NY Acad Sci 1991; 629: 274-87.
- 34) Dahlén S-E, et al. Agents Actions 1985; 17: 310-1.
- 35) Marom Z, et al. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 62-5.
- 36) Thorne KJI, et al. Int Archs Allergy Appl Immunol 1988; 85: 257-9.
- 37) Miyamasu M, et al. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 75-83.
- 38) Sauder RA, et al. Anesthesiology 1993; 79: 1278-83.
- 39) Peters-Golden M, et al. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1020-6.