

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、初回腎生検で微少変化とメサング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ロン併用療法を行い、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、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロ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、プレドニゾロン併用療法と、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+プレドニゾロン併用投与を開始し無効例に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投与を行う場合と、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、急性脾炎、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、後囊白内障、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、膵炎、精神変調、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、ミオパチー、緑内障、後囊白内障、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<sup>14)</sup>
  - 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 週のプレドニゾロン連日投与において不完全寛解\*\*の場合、その後の 4 週のプレドニゾロン投与期間中に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者
- 4) 登録前 8 週以内の腎生検で、微少糸球体変化、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: The 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) 先天性ネフローゼ症候群と診断された患者
- 2) IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断された患者
- 3) 血管性紫斑病、全身性エリテマトーデス等の全身性疾患を伴う患者
- 4) 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
- 5) 薬物治療にてコントロール不良な高血圧\*を有する患者
- 6) 慢性腎機能障害(推定糸球体ろ過率\*\*60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)を有する患者
- 7) 活動性のある感染症を有する患者
- 8) 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
- 9) 登録前にシクロスポリンによる治療歴のある患者
- 10) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 11) 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適当と判断した患者

\*高血圧の診断基準<sup>15)</sup>(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。

\*\*推定糸球体ろ過率<sup>16,17)</sup>(付録 2)を参照する。

## 5 登録・割付

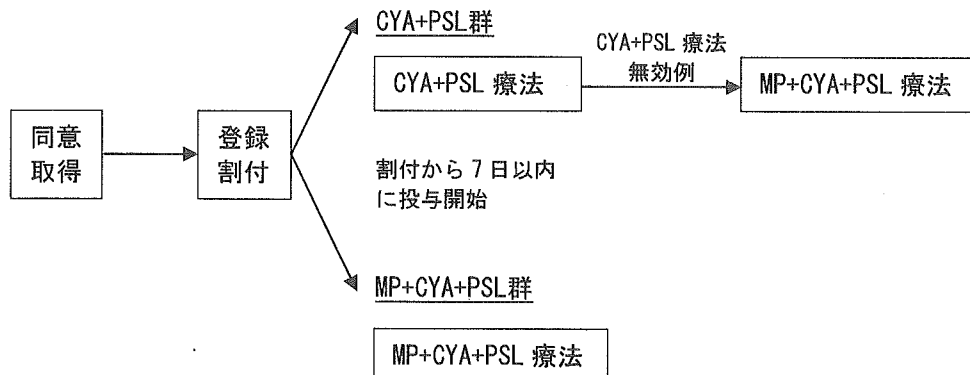
- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書(別添資料)による対象患者からの同意の取得後、患者選択基準の適格基準(4.1)をすべて満たし、除外基準(4.2)のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票(別添資料)に必要な事項を全て記入の上、データセンターに FAX 送信する。試験治療開始後の登録は許容されない。
- 2) データセンターは、症例登録票により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。
- 3) データセンターは、登録にあたって CYA+PSL 群又は MP+CYA+PSL 群にランダムに割付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別、実施医療機関及び腎生検所見を調整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。

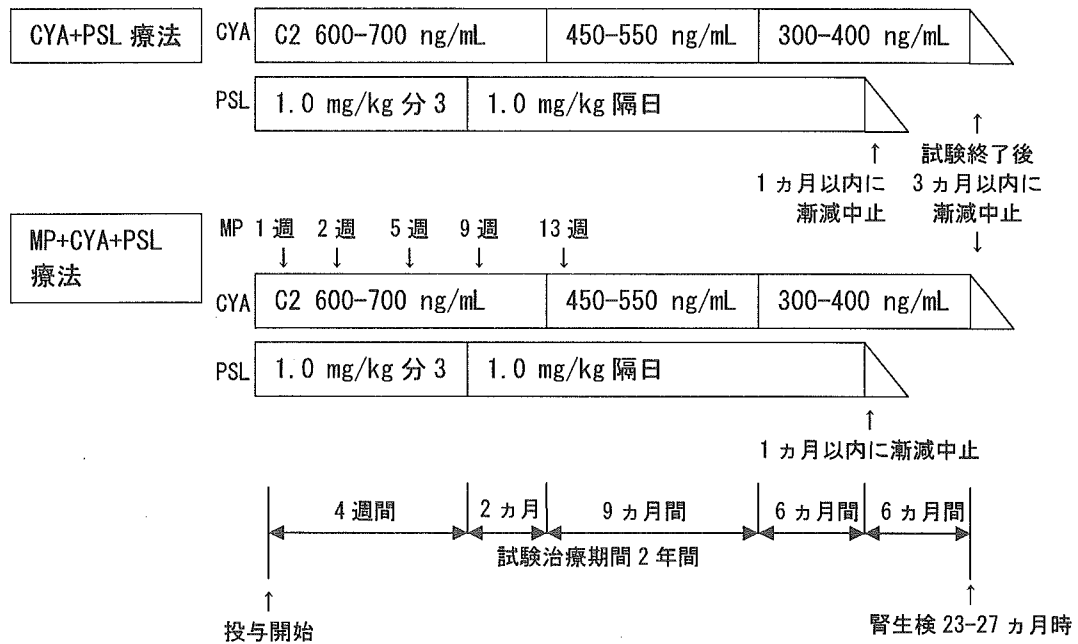
## 6 治療計画

### 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開始し、同時にシクロスポリン、プレドニゾロン投与法を最初の段階に戻す。
  - 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

シクロスポリンは初回投与後実施医療機関で測定した投与 2 時間後血中濃度値に基づき投与量を調節し、下記に従って投与 2 時間後血中濃度値の目標値に可能な限り速やかに達するようにする。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて 1 日 2 回内服する。シクロスポリン投与 2 時間後の採血は測定誤差 ± 15 分以内、可能な限り ± 5 分以内とする。

治療期間	シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値の目標値
1-3 ヶ月目	600-700 ng/mL
4-12 ヶ月目	450-550 ng/mL
13-24 ヶ月目	300-400 ng/mL
25-27 ヶ月目	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

プレドニゾンは下記に従って投与を行う。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。

治療期間	用法・用量
1-28 日目	1.0 mg/kg/日分 3 連日投与 (最大投与量 40 mg/日)
29 日目-18 ヶ月目	1.0 mg/kg/回隔日朝 1 回投与 (最大投与量 40 mg/回)
19 ヶ月目	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ロンナトリウム投与計画：MP+CYA+PSL 療法のみ

試験治療開始後 1 週、2 週、5 週、9 週、13 週目にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与を下記に従って各 1 クール行う。1 クールは 30 mg/kg/日 3 日間投与とする。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日はシクロスポリン、プレドニゾロンを休薬する。

#### 治療期間

#### 用法・用量

1、2、5、9、13 週目 30 mg/kg/日(最大投与量 1000 mg/日) 1-2 時間で点滴静注 3 日間

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

試験治療開始後 1-16 ヶ月目の再発時には、プレドニゾロンは下記に従って投与法 1) から開始し、順次投与法 3) まで漸減して維持する。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。ただし、コハク酸メチルプレドニゾロンの次クールが控えている場合は、再発と診断しても再発に対するプレドニゾロン投与計画は行わず、6.2.2 プレドニゾロン投与計画に従って治療を続行する。

- 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  
(最大投与量 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 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 試験治療開始 18 ヶ月目まで継続  
(最大投与量 40 mg/回)

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

試験治療開始後 17-24 ヶ月目の再発時には、プレドニゾロンは下記に従って投与法 1) から開始し、順次投与法 4) まで漸減して中止する。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  
(最大投与量 80 mg/日)  
4 週の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次 2) 3) 4) まで漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 40 mg/回)
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

\*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) プレドニゾロン、シクロスポリン(ネオオラル)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム以外の免疫抑制薬
- 2) サンディミュン
- 3) 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<sup>15)</sup>(付録 1)を参照の上、高血圧の基準値に該当する場合、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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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 療法中の再発時にステロイド抵抗性\*\*\*の定義を満たした場合
- 5) 患者又は代諾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等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 3)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、メチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法を行う。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ホ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 β 2MG 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
血液検査																
血算	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
TP, Alb, BUN, Cr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Na, K, GOT, GPT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Mg, AMY		○														
C3, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体	○															
CYA C2 値		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
AUC0-4				○				○		○						
推定糸球体ろ過率	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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治療開始後 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 4)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<sup>18, 19)</sup>(付録 5)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 $\beta_2$ ミクログロブリン定量(又は $\alpha_1$ 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、抗核抗体、抗DNA抗体
- 8) 推定糸球体ろ過率(付録2)
- 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 $\beta_2$ ミクログロブリン定量又は $\alpha_1$ 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試験治療開始後2週時のみ実施)
- 9) シクロスポリン投与2時間後血中濃度値：測定誤差±15分以内、可能な限り±5分以内とする
- 10) AUC<sub>0-4</sub>：シクロスポリン投与前、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後に採血、SRLで測定(試験治療開始後2ヵ月、6ヵ月、15ヵ月時に実施)
- 11) 推定糸球体ろ過率(付録2)
- 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法(二重エネルギーX線吸収測定法)にてL2-L4測定値(試験治療開始時と試験治療開始後4ヵ月時と24ヵ月時に実施可能施設のみ)、測定機種

### 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) 推定糸球体ろ過率(付録2)
- 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その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: 高血圧クリーゼ)、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) 痙攣

- Grade 2 : 単発の短時間の全般性発作; 鎮痙薬で良好にコントロールされる発作、又は日常生活に支障のないまれな巣状痙攣発作
- Grade 3 : 意識変容を来たす発作; 内科的治療を施しても全般化を伴うコントロール不良な痙攣
- Grade 4 : 持続性/反復性/コントロール困難なあらゆる種類の痙攣(例: 痙攣重積状態、難治性てんかん)
- Grade 5 : 死亡

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、プレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロ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

### 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 ヶ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 ヶ月ごとにすみやかにデータセンターに FAX 送信
- 4) 試験治療中止緊急報告書(別添資料)  
試験治療中止時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) 完全寛解導入までの期間：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 未満を示した日までの期間。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) 不完全寛解導入までの期間：割付日を起算日とし、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+以上を示した日までの期間。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) 推定糸球体ろ過率(mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)：推定糸球体ろ過率<sup>16,17)</sup> (付録 2)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、推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満が 6 ヶ月以上持続した初回確認日までの期間。腎機能正常例では推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>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推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>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) 腎組織障害発生割合  
腎組織障害について、盲検下で腎生検病理組織標本の中央判定を行う。  
腎生検病理組織検査評価担当：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、MP+CYA+PSL群を対照として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<sup>20)</sup>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

MP+CYA+PSL群と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)を超えて下回っていれば前者を選択し、そうでなければ後者を選択する。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( $\delta$ )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. 「MP+CYA+PSL群の真の完全寛解率 ( $a_0$ ) に比べ、CYA+PSL群の真の完全寛解率 ( $a_1$ ) が等しいかもしくは上回る ( $a_0 \leq a_1$ )」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. 「MP+CYA+PSL群の真の完全寛解率 ( $a_0$ ) に比べ、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 ( $\delta$ ) を超えて下回る ( $a_0 - \delta > a_1$ )」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MP+CYA+PSL群の真の完全寛解率 ( $a_0$ ) として 0.80-0.90、臨床的に意義のある最小のリスク差 ( $\delta$ ) として 0.15、閾値 (D) として 0.08 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。 $P_0 > 0.80$  かつ  $P_1 > 0.80$  かつ  $P_c > 0.90$  を目標とした。

1 群の 症例数	MP+CYA+PSL 群の 完全寛解率 ( $a_0$ )	CYA+PSL 群の 完全寛解率 ( $a_1$ )	$P_0$	$P_1$	$P_c$
40	0.80	0.65	0.848	0.744	0.924
	0.85	0.70	0.878	0.760	0.938
	0.90	0.75	0.919	0.784	0.957
45	0.80	0.65	0.834	0.789	0.937
	0.85	0.70	0.865	0.807	0.950
	0.90	0.75	0.908	0.832	0.966
50	0.80	0.65	0.821	0.759	0.948
	0.85	0.70	0.853	0.776	0.960
	0.90	0.75	0.898	0.800	0.973
55	0.80	0.65	0.869	0.799	0.957
	0.85	0.70	0.898	0.817	0.967
	0.90	0.75	0.935	0.842	0.979
60	0.80	0.65	0.859	0.831	0.964
	0.85	0.70	0.889	0.850	0.973
	0.90	0.75	0.927	0.875	0.983

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

完全寛解率のベイズ流事後分布を各群で計算し、 $a_1$  が  $a_0$  を下回る事後確率、 $\delta$  だけ下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

完全寛解導入までの期間、不完全寛解導入までの期間、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、登録時の推定糸球体ろ過率等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。推定糸球体ろ過率は、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 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。

#### 11.5 症例登録予定期間

2005年4月から2009年3月 4年間

#### 11.6 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、それによって選ばれた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年時と登録症例が20例に到達した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「小児疾患臨床研究事業」(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: 590-3.
- 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) 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.
- 17) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
- 18) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- 19) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
- 20) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer treat rep* 1985; 69: 1375-81.