

試験治療終了後の治療

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

治療法	<input type="checkbox"/> ¹ . カクテル療法 <input type="checkbox"/> ² . 柴苓湯 <input type="checkbox"/> ³ . リシノプリル <input type="checkbox"/> ⁴ . その他 ()
治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日

臨床所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 12ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
身長	cm	.	.
体重	kg	.	.
血圧	mmHg	/	/

尿所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 12ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
早期尿蛋白定量	mg/dL		
早期尿クレアチニン 定量	mg/dL		
早期尿蛋白/クレアチニン比			
尿潜血		<input type="checkbox"/> ¹ . - <input type="checkbox"/> ² . ± <input type="checkbox"/> ³ . 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ . 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ . 3+	<input type="checkbox"/> ¹ . - <input type="checkbox"/> ² . ± <input type="checkbox"/> ³ . 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ . 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ . 3+

血液生化学的所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 12ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
血清総蛋白	g/dL		
血清アルブミン	g/dL		
BUN	mg/dL		
血清クレアチニン	mg/dL		
血清 IgA	mg/dL		
推定糸球体ろ過率	mL/分 /1.73m ²		

推定糸球体ろ過率の計算は(付録 1)を参照する。

追跡継続/中止

⁰. 継続 ¹. 中止 (以下記入して下さい)

追跡中止日	20 年 月 日
追跡中止に至った理由	

追跡中止又は追跡不能の場合、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って下さい。

試験治療期間中に発現した有害事象の持続状況

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

試験治療開始後 19-24 ヶ月時の有害事象で転帰を不変または悪化とした場合、引き続き今回記入して下さい。

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX : 03-5298-8535

(受付時間 : 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始 12/29~1/3 を除く) TEL : 03-5298-8551

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研究と臨床試験体制整備」
 巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法と
 リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC01 追跡調査書

試験治療終了後 13-24 ヶ月時

試験治療中止後 13-24 ヶ月時

試験治療終了後又は中止後 24 ヶ月時にすみやかに、以下を記入して本紙をデータセンターに FAX 送信して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

医療機関・診療科名		科
登録番号		
割付群	<input type="checkbox"/> ¹ . リシノプリル群	<input type="checkbox"/> ² . リシノプリル+ロサルタン群
研究責任医師確認日	20	年 月 日
研究責任医師名		印
症例報告書作成者名		印
メールアドレス		

症例報告書作成者（研究責任医師又は分担医師）は確認欄に記名捺印または署名して下さい。研究責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名して下さい。

訂正は、訂正前の記入事項が分かるように二重線を引き、訂正箇所に訂正日および署名または捺印をして下さい。重要事項を訂正する場合には、その理由を訂正箇所の近くに記入して下さい。

原疾患の評価

評価日	20	年 月 日
蛋白尿再発の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	
再発確認日	20	年 月 日 「蛋白尿再発あり」の場合のみ記入
ネフローゼ状態	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	
ネフローゼ状態確認日	20	年 月 日 「ネフローゼ状態あり」の場合のみ記入
慢性腎不全の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	
慢性腎不全発生日	20	年 月 日 「慢性腎不全あり」の場合のみ記入

ネフローゼ状態とは血清アルブミン 3.0 g/dL 以下とする。

慢性腎不全とは推定糸球体ろ過率(付録 1) 60 mL/分/1.73m²未満が 6 ヶ月以上持続したものとす。

慢性腎不全発生日は推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73m²未満が 6 ヶ月以上持続した初回確認日とする。

試験治療終了後の治療

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

治療法	<input type="checkbox"/> ¹ . カクテル療法 <input type="checkbox"/> ² . 柴苓湯 <input type="checkbox"/> ³ . リシノプリル <input type="checkbox"/> ⁴ . その他 ()
治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日

臨床所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 24ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
身長	cm	.	.
体重	kg	.	.
血圧	mmHg	/	/

尿所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 24ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
早朝尿蛋白定量	mg/dL		
早朝尿クレアチニン 定量	mg/dL		
早朝尿蛋白/クレアチニン比			
尿潜血		<input type="checkbox"/> ¹ . - <input type="checkbox"/> ² . ± <input type="checkbox"/> ³ . 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ . 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ . 3+	<input type="checkbox"/> ¹ . - <input type="checkbox"/> ² . ± <input type="checkbox"/> ³ . 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ . 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ . 3+

血液生化学的所見

項目	単位	試験治療終了/中止後 ヵ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止後 24ヵ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日
血清総蛋白	g/dL		
血清アルブミン	g/dL		
BUN	mg/dL		
血清クレアチニン	mg/dL		
血清 IgA	mg/dL		
推定糸球体ろ過率	mL/分 /1.73m ²		

推定糸球体ろ過率の計算は(付録1)を参照する。

追跡継続/中止

⁰. 継続 ¹. 中止 (以下記入して下さい)

追跡中止日	20 年 月 日
追跡中止に至った理由	

追跡中止又は追跡不能の場合、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って下さい。

試験治療期間中に発現した有害事象の持続状況

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

試験治療終了/中止時から試験治療終了/中止後 12 ヶ月時の有害事象で転帰を不変または悪化とした場合、引き続き今回記入して下さい。

JSKDC01 有害事象緊急報告書記入の手引き

記入上の注意

1. 該当する項目の口に✓を付けてください。
2. JSKDC01 研究実施計画書または下記を参照の上記入してください。
3. **有害事象の定義**

2年間の試験治療期間中に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。
4. **重篤な有害事象の定義**

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)における Grade 4を参考にする。
CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版は別添文書又は、
http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_shiryoutop.htmにて確認できる。
5. **重要な薬物有害反応の定義**

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。
6. **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) 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。
 - 3) 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。
 - 4) 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。

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研究と臨床試験体制整備」
巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法と
リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC01 有害事象緊急報告書記入の手引き

記入上の注意

7. 有害事象の重症度の評価

有害事象の重症度の評価は 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。

- 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

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX : 03-5298-8535

(受付時間 : 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始 12/29~1/3 を除く) TEL : 03-5298-8551

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研究と臨床試験体制整備」

巣状メサングウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法と

リシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC01 有害事象緊急報告書

フリック	発信→着信	送信先	
	研究責任医師→データセンター	FAX:03-5298-8535	日本臨床研究支援ユニットデータセンター
	データセンター→研究代表者	FAX:073-444-9055	和歌山県立医科大学小児科 吉川徳茂

重篤な有害事象または重要な薬物有害反応が発生してから 72 時間以内に、この報告書を記入の上、データセンターへ FAX 送信して下さい。重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応の発生から 7 日以内に詳細報告書を提出して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

送信日	20	年	月	日
医療機関・診療科名				
研究責任医師名				
連絡先 TEL	—	—	—	(内線)
FAX	—	—	—	
登録番号				
割付群	<input type="checkbox"/> ¹ . リシノプリル群		<input type="checkbox"/> ² . リシノプリル+ロサルタン群	

有害事象発現日	20	年	月	日
有害事象・薬物有害反応名				
CTCAE grade	<input type="checkbox"/> ¹ . grade 3 <input type="checkbox"/> ² . grade 4 <input type="checkbox"/> ³ . grade 5 CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版参照			
重篤度(担当医師の判断)	<input type="checkbox"/> ¹ . 中等度(重篤でなく軽微でない)でかつ未知(添付文書に記載されていない)			
	<input type="checkbox"/> ² . 重篤な有害事象			
	重篤な有害事象の場合のみ記入			
	<input type="checkbox"/> ¹ . 死に至るもの			
	<input type="checkbox"/> ² . 生命を脅かすもの			
	<input type="checkbox"/> ³ . 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの			
	<input type="checkbox"/> ⁴ . 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの			
	<input type="checkbox"/> ⁵ . 先天異常を来たすもの			
	<input type="checkbox"/> ⁶ . その他の医学的に重要な状態			

有害事象・薬物有害反応の発現状況、経過、処置および転帰、薬剤の投与状況、併用薬、担当医の見解等	
発現後の薬剤投与状況	<input type="checkbox"/> ¹ . 投与中止 <input type="checkbox"/> ² . 減量投与 () <input type="checkbox"/> ³ . 継続投与 <input type="checkbox"/> ⁴ . その他 ()
有害事象との関連が疑われる試験薬(複数選択可)	<input type="checkbox"/> ¹ . リシノプリル <input type="checkbox"/> ² . ロサルタンカリウム
転帰	<input type="checkbox"/> ¹ . 回復 <input type="checkbox"/> ² . 軽快 <input type="checkbox"/> ³ . 未回復 <input type="checkbox"/> ⁴ . 後遺症あり <input type="checkbox"/> ⁵ . 死亡 <input type="checkbox"/> ⁶ . 不明

研究実施計画書番号：JSKDC02
第 1.0 版作成
2005 年 4 月 20 日
第 1.2 版作成
2005 年 12 月 11 日

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

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

推定糸球体ろ過率(付録 2) 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+プレドニゾン併用投与を開始し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+プレドニゾン併用投与を行う場合と、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、その後の 4 週のプレドニゾ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、微小糸球体変化、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

0.4.2 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 m²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。

**推定糸球体ろ過率(付録 2)を参照する。

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

0.6.2 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

0.6.3 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

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ンナトリウム投与日はシクロスポリン、プレドニゾンを休薬する。

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

0.6.4 再発に対するプレドニゾン投与計画 (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、プレドニゾンは下記に従って投与方法 1) から開始し、順次投与方法 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る。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る。ただし、コハク酸メチルプレドニゾ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ン投与計画は行わず、0.6.2 プレドニゾ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方法 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)

0.6.5 再発に対するプレドニゾン投与計画(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、プレドニゾンは下記に従って投与方法 1) から開始し、順次投与方法 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る。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

0.7 エンドポイント

1) 有効性評価項目

主要評価項目 : 完全寛解導入までの期間

副次的評価項目 : 不完全寛解導入までの期間、完全寛解・不完全寛解・ネフローゼ状態・慢性腎不全割合、推定糸球体ろ過率、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 : 腎組織障害発生割合、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。

シクロホ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研究では、完全寛解率に差はなかった⁵⁾。アルキル化剤(シクロホ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用い、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研究では、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研究では、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、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、初回腎生検で微少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、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¹⁴⁾
 - 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、その後の 4 週のプレドニゾ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 m²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¹⁵⁾(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^{16,17)}(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。

