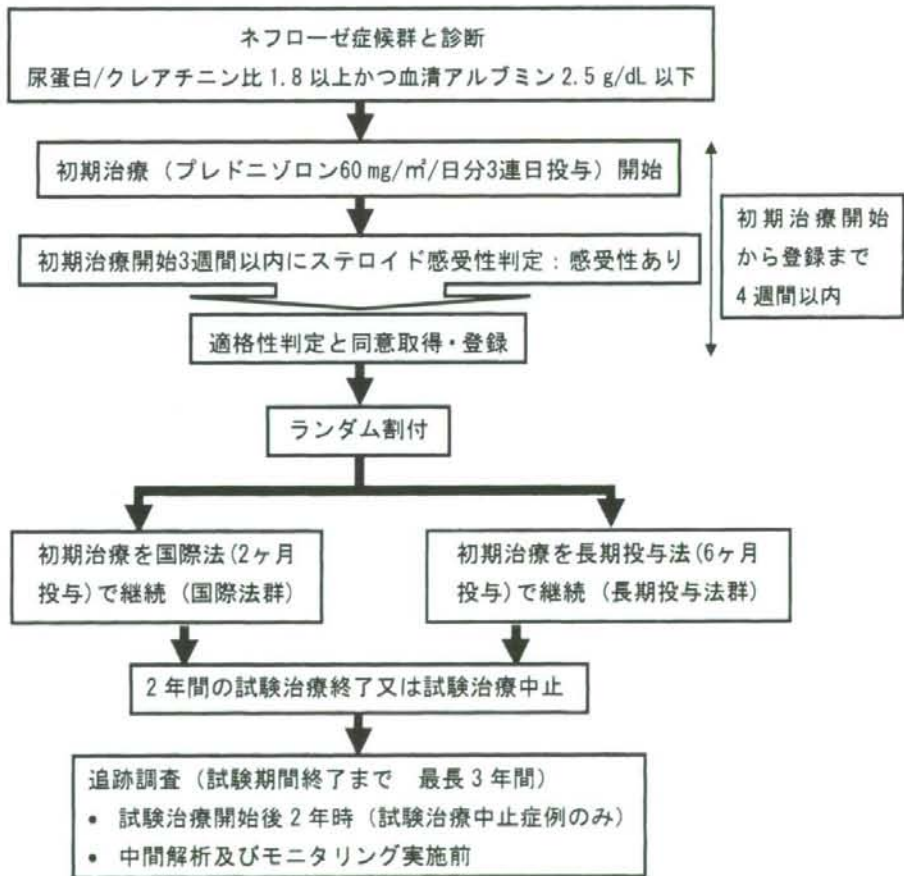


0 概要

0.1 課題名

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と長期投与法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験

0.2 試験の構成



国際法群: プレドニゾンを規定するレジメに従い2ヶ月投与する。

長期投与法群: プレドニゾンを規定するレジメに従い6ヶ月投与する。

登録患者数が250例に近づいた時点で有効性および有害事象の評価項目に対する中間解析(12.7)を行い、試験の延長、中止、継続、実施計画書の変更について検討する。

0.3 目的

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者において以下を検討する。

- 1) プレドニゾン国際法(2 ヶ月投与) が長期投与法(6 ヶ月投与)に対して頻回再発までの期間において非劣性であることを検討する。
- 2) 国際法(2 ヶ月投与)と長期投与法(6 ヶ月投与)の有害事象を比較する。

主要評価項目(primary endpoint)

頻回再発までの期間

副次的評価項目(secondary endpoint)

無再発期間、治療終了翌日からの無再発期間、無再発割合、再発回数(回/患者/観察期間)、ステロイド依存性への移行率、ステロイド総投与量(mg/m²/患者)、無治療期間、有害事象発現割合

0.4 対象

初期治療開始時年齢が1歳以上15歳以下の初発の特発性ネフローゼ症候群で治療開始3週間以内*にステロイド感受性と診断された患者のうち、代諾者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、二次性ネフローゼ症候群と診断された患者、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者、および妊婦、妊娠を希望する患者は除外する。

*適格性判断時のみ、治療開始3週間でステロイド感受性を判定する。

0.5 試験治療

登録された患者に対し、ランダム割付結果に従い、プレドニゾン国際法群又は長期投与法群の試験治療(7.1)を行う。初期治療終了後、再発を認めるまで無治療で経過観察し、再発を認めた場合は再発時治療(7.2)を行う。

0.6 併用禁止薬剤

プレドニゾン以外の免疫抑制剤は、試験期間中の併用を禁止する。

0.7 目標患者数

250例(プレドニゾン国際法群125例、長期投与法125例)

0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2007年9月～3年間

試験実施予定期間：2007年9月～5年間

1 目的

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者において以下を検討する。

- 1) プレドニゾン国際法(2ヶ月投与)が長期投与法(6ヶ月投与)に対して頻回再発までの期間において非劣性であることを検討する。
- 2) 国際法(2ヶ月投与)と長期投与法(6ヶ月投与)の有害事象を比較する。

1.1 主要評価項目(primary endpoint)

頻回再発までの期間

1.2 副次評価項目(secondary endpoint)

無再発期間

治療終了翌日からの無再発期間

無再発割合

再発回数(回/患者/観察期間)

ステロイド依存性への移行率

ステロイド総投与量(mg/m²/患者)

無治療期間

有害事象発現割合

2 背景

2.1 小児特発性ネフローゼ症候群

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現れる。2~6 歳の乳幼児期に好発し、発症時には眼瞼および下腿の浮腫で発見されることが多い。患者の多くは光学顕微鏡所見で糸球体にほとんど変化がみられない微小変化型を示す。病因は細胞性免疫異常の関与などが考えられているが、明らかにされていない。

欧米では、1 年間に小児 10 万人に 2 人が小児特発性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、1 年間に小児 10 万人に 5 人が発症する。

2.2 初発小児特発性ネフローゼ症候群に対する標準治療

初発小児特発性ネフローゼ症候群に対する治療には、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン)の経口投与(以下、プレドニゾロン治療)を最初を選択する。初発小児特発性ネフローゼ症候群患者の 90%は、ステロイド感受性ネフローゼ症候群(以下、ステロイド感受性)である²⁾。ステロイド感受性は、プレドニゾロン治療開始後 4 週間以内に寛解するかで判定する。ステロイド感受性患者は、プレドニゾロン治療に対する反応は極めて良好で、速やかな寛解が期待できる。プレドニゾロン治療が終了した後は、寛解を維持し、再発をおこさないことが目標となる。

プレドニゾロン治療は、1960 年代に国際小児腎臓病研究班(International study of kidney disease in children ; ISKDC)が標準的な治療法としてプレドニゾロンの 2 ヶ月投与(以下、国際法)を提唱し、国内外で広く行われてきた。しかし、治療中止後 2 年間でステロイド感受性患者の約 60%が再発をおこし、約 40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する^{3,4)}。

再発を繰り返す「頻回再発型」の場合は、長期にわたり大量のプレドニゾロン投与が必要となるため、プレドニゾロン特有の薬物有害反応が治療継続上の問題となる。プレドニゾロンの主な薬物有害反応は、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など多様で、小児では特に成長障害と骨粗鬆症が重要である⁵⁾。従って、ステロイド感受性の初期治療では、頻回再発への移行を回避することが治療上の要点である。

ISKDCが国際法を提唱して以降、プレドニゾロンの長期投与方法が検討された⁶⁻⁹⁾。コクランレビューのメタアナリシスでは、初期治療のプレドニゾロン 3-7 ヶ月の長期投与方法は、ISKDCの国際法に比較して、1~2 年後の再発リスクを減少することが示され¹⁰⁾、海外では長期投与方法が推奨される傾向にある。しかしこれまでの試験は、症例数が少

なく、成長障害や骨粗鬆症などの薬物有害反応の評価が不十分で、品質管理が不十分などの問題があり、「このメタアナリシスの結果を確認するための適切にデザインされた十分に有効なランダム化比較試験が必要である」とコクランレビューは結論している¹⁰⁾。また長期投与法によって、成長障害や骨粗鬆症などの重篤な薬物有害反応の頻度や重症度が国際法よりも増加しないというエビデンスは存在しない。

2.3 初発小児特発性ネフローゼ症候群に対するわが国の標準治療

わが国では、小児難治性腎疾患治療研究会がステロイド感受性患者171名を対象に実施した、漢方薬の柴苓湯2年間併用下のISKDC国際法と4.5ヶ月投与のランダム化比較試験では、両群の治療開始後2年の寛解維持率(国際法群30%、4.5ヶ月投与群35%)と頻回再発頻度(国際法群21%、88人中19人、4.5ヶ月投与群24%、83人中20人)は差を認めず、柴苓湯の併用効果である可能性が考えられた¹¹⁾。そこでステロイド感受性患者269名を対象にISKDC国際法治療下で、2年間の柴苓湯投与群と非投与群のランダム化比較試験を実施したが、両群の治療開始後2年の寛解維持率(投与群32%、非投与群33%)と頻回再発頻度(投与群16%、129人中21人、非投与群23%、140人中32人)は差を認めず(未発表)、柴苓湯の併用効果は証明されず、現在柴苓湯は初期治療に使用されることは少ない。両試験の国際法の頻回再発頻度(約20%)は、国内外の他試験の国際法(約40-50%)より明らかに低値で、3~5ヶ月の長期投与法(約20-30%)と比較しても遜色ない^{6,8,9)}。また国際法で治療された患者の治療1年後の頻回再発頻度は20.6%(145人中30人)と報告されている¹²⁾。すなわち日本人患者は、海外の患者と病態やステロイドの感受性が異なるかもしれないが、日本人患者ではISKDC国際法は、長期投与法と同等の有効性がある可能性がある。以上より、2005年日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版では、初期治療としてISKDC国際法が標準法として推奨されている¹³⁾。一方2005年に同学会が実施した初期治療調査では、プレドニゾロンの初期投与量と期間は、ISKDCの国際法の2.0 mg/kg(60 mg/m²)分3連日投与4週間で一致しているが、国際法を実施している小児腎臓病専門医は約60%で、約40%は4-6ヶ月の長期投与法を実施しており、必ずしも治療の均質化がはかられているとは言えない状況にある。日本人ステロイド感受性患者において、国際法と長期投与法について有効性と安全性を検証し、再発と薬物有害反応の少ない初期治療法を確立することは早急に実施すべき課題である。

2.4 試験デザイン

本試験では、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象に、プレドニゾン国際法と長期投与方法(6ヶ月投与)の有効性における非劣性を検証し、安全性を評価するために、多施設共同、オープン、ランダム化比較試験を行う。

長期投与方法の投与期間は、海外のランダム化比較試験と2005年日本小児腎臓病学会による初期治療調査から6ヶ月間とした。

エンドポイントは、ステロイド感受性の初期治療の目的は、頻回再発への移行を回避することであるので、主要評価項目を頻回再発までの期間とした。プレドニゾンの長期投与方法は国際法に比較して、治療1~2年後の再発リスクを減少するというコクランレビューの報告を参考にし、エンドポイントを2年間とした。

副次的評価項目は、再発回数とステロイド総投与量及び治療期間を比較するために、無再発期間、治療終了翌日からの無再発期間、再発回数(回/患者/観察期間)、ステロイド依存性への移行率、ステロイド総投与量、無治療期間とした。

安全性評価項目は、有害事象発現割合とした。プレドニゾンの主な有害事象としては、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全が重要である。

本試験では、登録患者数が250例に近づいた時点で有効性および有害事象の評価項目に対する中間解析(12.7)を行い、試験の延長、中止、継続、実施計画書の変更について検討する。

2.5 試験参加患者に予想される利益と不利益

本試験で使用する試験薬剤(プレドニゾン)は、国内外の成人および小児のネフローゼ症候群への保険適応承認が得られている。2005年日本小児腎臓病学会による小児特発性ネフローゼ症候群の初期治療調査結果から、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われうる治療法であり、本試験に参加する場合に受ける治療は、試験に参加しない場合に受ける治療と実質上は大きく異なるものではなく、本試験参加患者に対する診療上の不利益はないと考える。また試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、本試験に参加することで得られる、経済上の利益はない。

本試験ではプレドニゾンの大量投与、長期投与による有害事象が生じる可能性があり、適切に安全性を評価するために、定期的な受診と血液検査などが必要である。試験参加患者にとって身体的、時間的負担を軽減するため、血液採取については、最小限度の回数と採血量を設定した。

2.6 小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築

本試験は、初発小児特発性ネフローゼ症候群初期治療において、国内で初めて実施される大規模臨床試験である。特発性初発小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により診断、治療が行われるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。一般小児科医の臨床試験への参加は、EBM (Evidence based medicine) の浸透と普及に貢献し、小児腎臓病患者に対する治療の均等化と医療レベルの向上に貢献できると考えられる。

平成 15 年度から「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」の研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークを構築し、データマネジメント、有害事象報告、統計支援などの体制を整備した、質の高い臨床試験を実施しており、本試験ではそのノウハウを小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築に活用する。

3 本試験で用いる定義

本試験では、国際小児腎臓病研究班(International study of kidney disease in children : ISKDC)の定義を採用する。

3.1 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 以下をしめすもの

3.2 寛解

試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認したもの

3.3 寛解確認日

試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した 3 日目

3.4 ステロイド感受性

プレドニゾン 60 mg/m²/日連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
ただし、適格性判断時のみ、3 週間以内に寛解に至るものとする(5.1)

3.5 再発

以下のいずれかを満たすものとする

- i) 試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して示したもの
- ii) 試験紙法で尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したもの

3.6 再発確認日

以下のいずれかとする

- i) 試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して確認した 1 日目
- ii) 試験紙法で尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を確認した日

3.7 頻回再発

初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたもの(ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする)

3.8 ステロイド依存性

プレドニゾン減量中又は中止後2週間以内に再発を2回続けて起こすもの(ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする)

3.9 ステロイド抵抗性

プレドニゾン 60 mg/m²/日連日投与 4 週以内に寛解しないもの

4 薬剤情報

以下に薬剤情報の概略を示す。使用する薬剤の詳細は、薬剤添付文書(別添資料)を参照し常に最新の情報を把握する。薬剤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。

薬品名：日本薬局方プレドニゾン錠(製造販売：シオノギ製薬、武田薬品工業株式会社、旭化成株式会社、他)

剤形・用量：錠5mg、錠1mg、散1%

特徴：合成副腎皮質ホルモン剤

効能・効果：ネフローゼ及びネフローゼ症候群

重大な副作用：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、消化管穿孔、消化管出血、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、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、心筋梗塞、脳梗塞、硬膜外脂肪腫

併用注意：サリチル酸誘導体(アスピリンなど)、抗凝血剤(ワルファリンカリウム)、経口糖尿病剤(塩酸ブホルミンなど)、インスリン製剤、利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く、フロセミドなど)、活性化ビタミンD3製剤(アルファカルシドール)、シクロスポリン、エリスロマイシン、非脱分極性筋弛緩剤(臭化パンクロニウムなど)

5 患者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。なお、登録後に不適格となった患者は登録後の除外(5.3)とする。

5.1 適格規準

- 1) 以下のすべてを満たす初発の特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) 初期治療プレドニゾン 60 mg/m²/日分 3 連日投与(最大投与量 80 mg/日)が行われている患者
- 3) 初期治療開始 3 週間以内^{*}にステロイド感受性を示す(試験紙法で早朝尿蛋白陰性化を 3 日間連続して確認できた)患者
- 4) 初期治療開始時年齢が 1 歳以上 15 歳以下の患者
- 5) 説明同意文書による同意が患者の代諾者から得られた患者

^{*}通常、ステロイド感受性は、治療開始 4 週間以内に寛解に至るものと定義するが、本試験では、試験登録・割付を治療開始 4 週間以内に完了させる必要があるため、適格性判断時のみ、治療開始 3 週間でステロイド感受性を判定することとする(3.4)。

5.2 除外規準

- 1) IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断された患者
- 2) 血管性紫斑病、全身性エリテマトーデスを伴う患者
- 3) 登録前に免疫抑制剤による治療歴のある患者
- 4) 登録時に薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者^{*}
- 5) 登録時に腎機能低下(推定糸球体ろ過率^{**} 60 mL/分/1.73/m²未満)を有する患者
- 6) ステロイド治療により病状を増悪させるおそれのある活動性のある感染症(結核など)を有する患者
- 7) 初期治療開始時に重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が基準値上限^{***}の 2.5 倍以上)を有する患者
- 8) 妊娠中、又は試験治療期間中に妊娠を希望する患者
- 9) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

^{*}高血圧の診断基準¹⁴⁾(付録 1)に該当する場合、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(7.5)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから初期治療を開始する。登録時に、降圧薬を投与しても高血圧の診断基準に該当する場合、登録できない。

^{**}推定糸球体ろ過率^{15,16)}の計算は付録 2 を参照する。

^{***}小児の年齢別肝臓逸脱酵素基準値表(付録 3)を参照する。

本試験の目的より、二次性のネフローゼ症候群患者は除外した(以下、1-2)。ステロイド治療により、病状を増悪させるおそれのある患者は除外した(3-7)。

5.3 登録後の除外

登録後、プレドニゾン投与開始4週間以内に、試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した患者は、本試験の対象とならないため、「登録後の除外」とし、登録後除外緊急報告書(別添資料)に報告する。

6 登録・割付

登録は、プレドニゾン投与開始4週間以内に行う。

6.1 登録・割付手順

- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書による代諾者および対象小児患者からの同意を取得する(13.2)。患者選択規準の適格規準(5.1)を全て満たし、除外規準(5.2)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、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット データセンターにFAX送信する。
- 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。登録にあたって国際法群又は長期投与方法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、実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 3) 登録されると、登録番号及び治療群の割付結果は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。
- 4) 研究責任医師又は分担医師は、データセンターからの試験の割付結果を確認し、初期治療開始5週目より国際法群又は長期投与方法群の試験治療を行う。

症例登録の連絡先と受付時間

NPO 日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)データセンター

FAX : 03-5298-8535 電話 : 03-5298-8531

受付時間 : 平日 9時~17時

土曜、日曜、祝祭日、年末年始(12月29日~1月3日)は受け付けない。

7 試験計画

本試験では、試験薬剤をプレドニゾンとし、試験治療をネフローゼ症候群の初期治療と再発時治療と定義する。

試験治療開始日は登録前のプレドニゾン治療開始日(初期治療開始日)とし、試験治療期間は試験治療開始日(初期治療開始日)から 2 年間とする。なお、登録前のプレドニゾン投与(初期治療)期間は、投与方法(1)の投与期間中に含む。この期間中に、同意取得及び登録・割付を行う。

2 年間の試験治療終了後又は試験治療中止後から試験期間終了(12.8)まで追跡を行う。

7.1 初期治療

登録された患者に対し、ランダム割付結果に従って、初期治療開始 5 週目より国際法群又は長期投与方法群の初期治療(7.1.1, 7.1.2)を行う。

初期治療終了後、再発を認めるまで無治療で経過観察し、再発を認めた場合は再発時治療(7.2)を行う。

試験薬剤の投与量は、身長・投与量換算表(付録 4)に従う。

7.1.1 国際法群(2 ヶ月投与)

初期治療は下記に従って投与方法(1)を続行し、5 週時から投与方法(2)を行う。ただし、登録前のプレドニゾン投与期間は、投与方法(1)の投与期間(4 週間)中に含む。

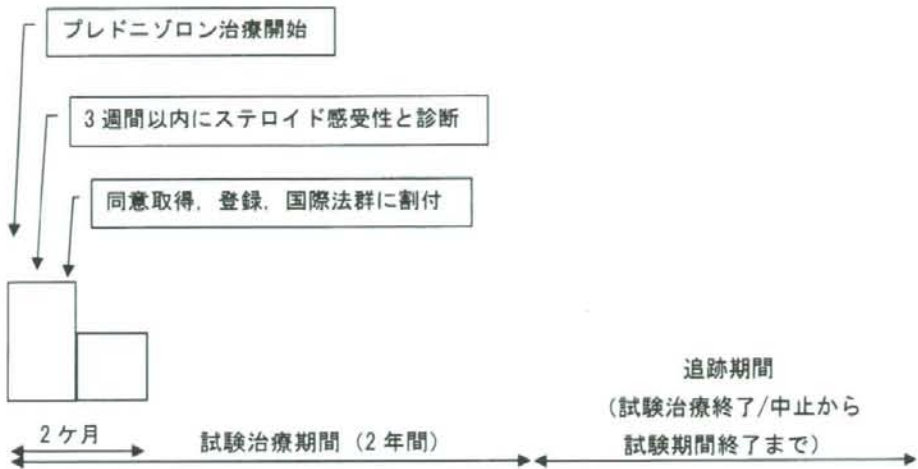
- (1)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与 4 週間
- (2)40 mg/m²/日(最大投与量 50 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間

7.1.2 長期投与方法群(6 ヶ月投与)

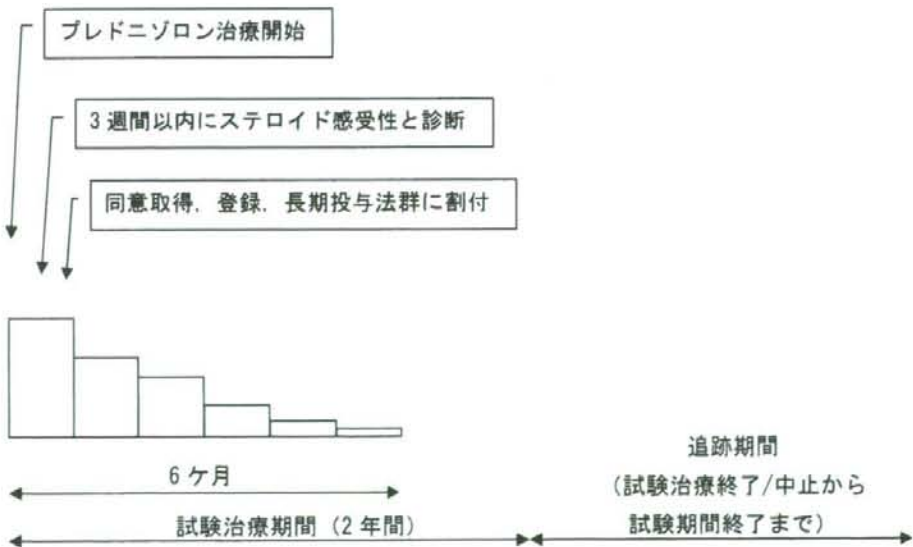
初期治療は下記に従って投与方法(1)を続行し、5 週時から投与方法(2)に変更して投与方法(6)まで漸減して終了する。ただし、登録前のプレドニゾン投与期間は、投与方法(1)の投与期間(4 週間)中に含む。

- (1)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与 4 週間
- (2)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (3)45 mg/m²/日(最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (4)30 mg/m²/日(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間

7.1.1 国際法群 (2 ヶ月投与群)



7.1.2 長期投与方法群 (6 ヶ月投与群)



7.2 試験治療期間中の再発時治療

本試験では、再発を試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して示したものの又は試験紙法で尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したものととする(3.5)。

再発時治療は続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に準じた下記の方法に従う。試験薬剤の投与量は、身長・投与量換算表(付録 4)に従う。

再発時治療は、再発の定義を満たした日(試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上 3 日間連続して確認した 3 日目又は試験紙法で尿蛋白 2+以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dl 以下を確認した日)から、1 週間以内に開始する。

7.2.1 国際法群(2 ヶ月投与)

プレドニゾンには下記に従い投与方法①から開始し、投与方法④まで漸減して終了する。

①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与

試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで

②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間

③30 mg/m²/回又は 1.0 mg/kg/回(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間

④15 mg/m²/回又は 0.5 mg/kg/回(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間終了

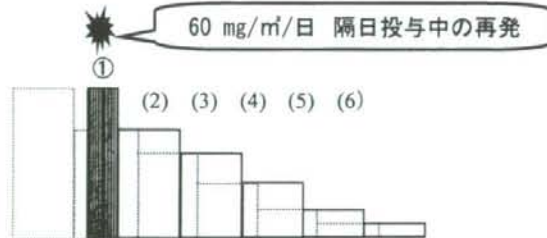


7.2.2 長期投与方法群(6 ヶ月投与)

I プレドニゾン 60 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合

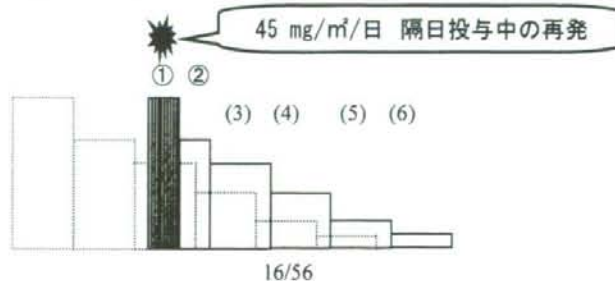
国際法群の再発時治療投与方法①を行い、長期投与方法群の初期治療投与方法(2)から(6)を行う。

- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分3連日投与
 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
 ⇒長期投与方法群の初期治療投与方法(2)から(6)を行う(7.1.2)
- (2)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (3)45 mg/m²/日(最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (4)30 mg/m²/日(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間終了

II プレドニゾン 45 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合

国際法群の再発時治療投与方法①②を行い、長期投与方法群の初期治療投与方法(3)から(6)を行う。

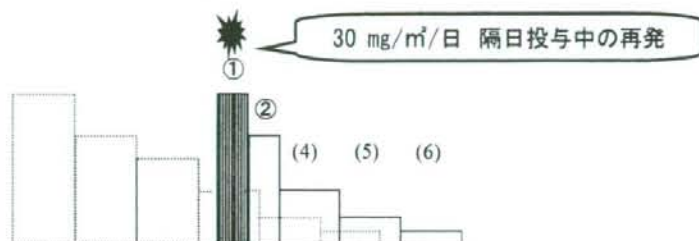
- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分3連日投与
 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
 ⇒長期投与方法群の初期治療投与方法(3)から(6)を行う(7.1.2)
- (3)45 mg/m²/日(最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (4)30 mg/m²/日(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
 (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間終了



Ⅲ プレドニゾン 30 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合

国際法群の再発時治療投与方法①②を行い、長期投与方法群の初期治療投与方法(4)から(6)を行う。

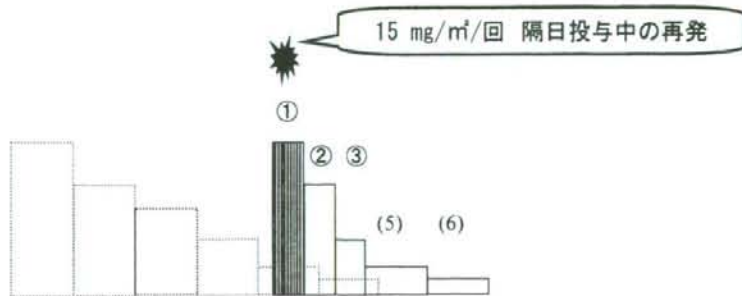
- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与
試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
⇒長期投与方法群の初期治療投与方法(4)から(6)を行う(7.1.2)
- (4)30 mg/m²/日(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間終了



Ⅳ プレドニゾン 15 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合

国際法群の再発時治療投与方法①から③を行い、長期投与方法群の初期治療投与方法(5)(6)を行う。

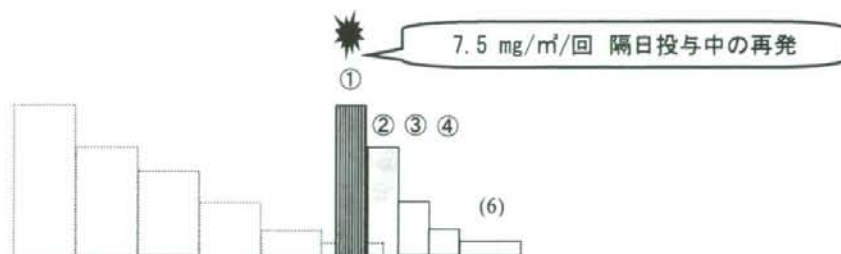
- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与
試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③30 mg/m²/回又は 1.0 mg/kg/回(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
⇒長期投与方法群の初期治療投与方法(5)(6)を行う(7.1.2)
- (5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間
- (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間終了



V プレドニゾン 7.5 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合

国際法群の再発時治療投与法①から④を行い、長期投与法群の初期治療投与法(6)を行う。

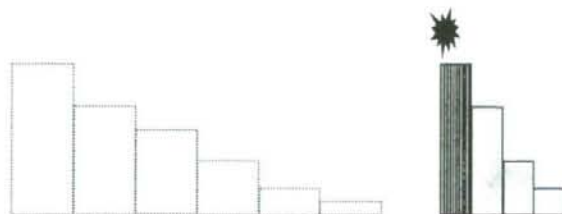
- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与
試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③30 mg/m²/回又は 1.0 mg/kg/回(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④15 mg/m²/回又は 0.5 mg/kg/回(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間終了
⇒長期投与法群の初期治療投与法(6)を行う(7.1.2)
- (6)7.5 mg/m²/日(最大投与量 10 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間終了



VI プレドニゾン 6 ヶ月治療終了後に再発した場合

国際法群の再発時治療を行う(7.2.1)。

- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日) 分 3 連日投与
試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- ②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③30 mg/m²/回又は 1.0 mg/kg/回(最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④15 mg/m²/回又は 0.5 mg/kg/回(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間終了



7.3 試験治療期間中の併用禁止薬

以下の薬剤は、試験治療期間中の併用を禁止する。併用禁止薬剤を使用した場合は本試験を中止し、使用を治療経過報告書(別添資料)に報告する。

- 1) プレドニゾン以外の免疫抑制剤
シクロスポリン、シクロフォスファミド、アザチオプリン、ミゾリピンなど
- 2) 柴苓湯

7.4 試験治療期間中の併用薬

以下の薬剤を試験期間中に併用した場合は、治療経過報告書(別添資料)に報告する。

- 1) ビタミン D 製剤

7.5 有害事象に対する処置及び対症療法

有害事象に対する処置及び支持療法について以下に参考を示す。

1) 高血圧

高血圧の診断基準(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。重症高血圧より収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 30 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。

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、プレドニゾンにより感染症が増悪するおそれがあるので、プレドニゾン 15 mg/m²/日(分 2 又は分 3)等の一時的な治療変更を行う。

3) 続発性副腎皮質機能不全予防

プレドニゾ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ン 15 mg/m²/日(分 2 又は分 3)等の一時的な治療変更を行う。

4) 緑内障及び白内障予防

初期治療開始後 4 週までに眼科に紹介し、眼底所見、眼圧の評価を行う。異常所見を認めた場合は、眼科で定期的な経過観察及び治療を行う。異常所見を認めない場合は、初期治療が終了した時点で、眼科で眼底所見、眼圧の評価を行う。再発治療時の眼科受診については、研究責任医師及び分担医師の判断とする。

7.6 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。試験治療を中止した場合は、その日付および理由を調査し、緊急試験中止報告書(別添資料)に報告する。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。

7) 8) の場合は本試験の調査を終了するが、7) 8) 以外で試験治療を中止した場合は、追跡期間中の調査項目(8.5)の規定に従って追跡調査を行う。

中止後の治療については規定せず、研究責任医師及び分担医師の判断とする。

1) 試験治療期間中に頻回再発の定義を満たした場合(3.7)

頻回再発は、初回寛解後から6ヶ月以内に2回以上の再発、又は任意の12ヶ月以内に4回以上の再発を起こしたもの(ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとす)とする。

2) 試験治療期間中にステロイド抵抗性の定義を満たした場合(3.9)

ステロイド抵抗性は、プレドニゾン60 mg/m²/日連日投与4週以内に完全寛解しないものとする。

3) 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た場合

- i) 有害事象と関連する理由により、中止を申し出た
- ii) 有害事象と関連しない理由により、中止を申し出た

4) 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

5) 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

6) 試験治療期間中に併用禁止薬を使用した場合

7) 追跡不能

8) 死亡

9) その他

7.7 追跡期間中の治療

追跡期間は、2年間の試験治療終了後又は試験治療中止後から試験期間終了までと定義する。

追跡期間中、再発を認めるまで無治療で経過観察する。追跡期間中の治療は規定せず、研究責任医師及び分担医師の判断とする。再発した場合(3.5)、頻回再発(3.7)及びステロイド依存性(3.8)の場合の治療法は、小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版を参考として示す(付録5)。

8 観察・検査項目

8.1 観察・検査項目

試験治療開始後(月)	試験治療期間 (2年間)											追跡期間 (8.5)
	0	1	2	4	6	9	12	15	18	21	24	(24) 依頼時
身長, 体重, 血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
試験薬剤投与状況	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
再発の評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	(再発診断時にも実施)											
早朝尿蛋白定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
早朝尿蛋白定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
早朝尿 Cr 定量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	(再発診断時にも実施)											
TP, Alb, Cr, BUN	○	○	○		○		○					○
GOT, GPT, Amy, BS	○	○	○		○		○					○
骨密度		○*										○*

*試験治療開始時から開始後 2 ヶ月時, 試験治療開始後 24 ヶ月時に実施可能施設のみ

8.2 登録時調査項目

登録時はネフローゼ症候群診断時～初期治療開始時までの以下の項目について調査し, 症例報告書(別添資料)に記入する。

- 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) 同意取得日
- 3) ネフローゼ症候群診断日, プレドニゾン投与開始日及び投与量, ステロイド感受性診断日
- 4) 患者選択基準に関わる尿検査(早朝尿蛋白定量, 早朝尿クレアチニン定量)
- 5) 患者選択基準に関わる血液検査(血清アルブミン, 血清クレアチニン, GOT, GPT)
- 6) 患者選択基準に関わるその他の項目(身長, 血圧)

<以上は症例登録票に記入>

- 7) 既往歴, 腎疾患の家族歴, 合併症, 発見経緯
- 8) 体重
- 9) 尿検査: 早朝尿蛋白定性
- 10) 血液検査: 総蛋白, BUN, アミラーゼ, 血糖

<以上は治療経過報告書に記入>