

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(研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分2も可) 連日投与 4週間

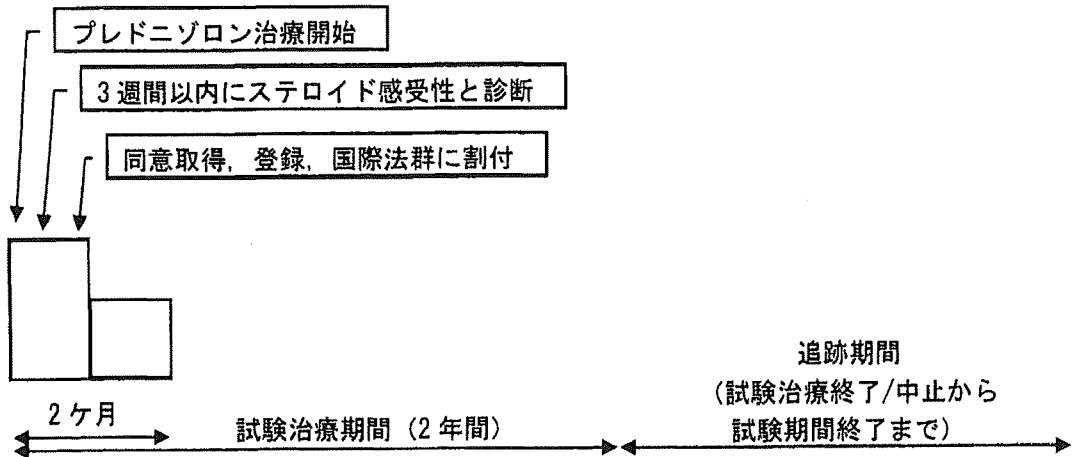
(2)40 mg/m²/日(最大投与量 50 mg/回) 隔日朝1回投与 4週間

7.1.2 長期投与方法群(6ヶ月投与)

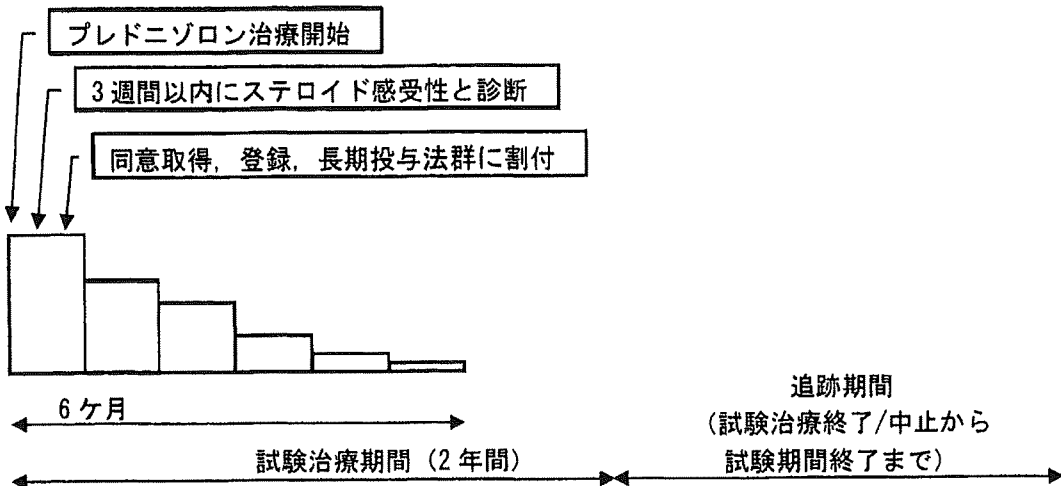
初期治療は下記に従って投与方法(1)を続行し、5週時から投与方法(2)に変更して投与方法(6)まで漸減して終了する。ただし、登録前のプレドニゾン投与期間は、投与方法(1)の投与期間(4週間)中に含む。

- (1)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/日) 分3(研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分2も可) 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)

プレドニゾロンは下記に従い投与法①から開始し、投与法④まで漸減して終了する。

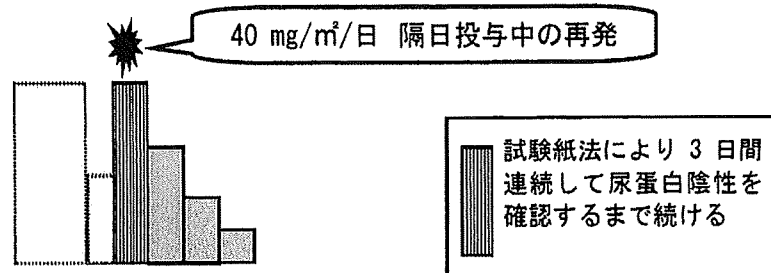
①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日)

分 3 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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 プレドニゾロン 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 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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)

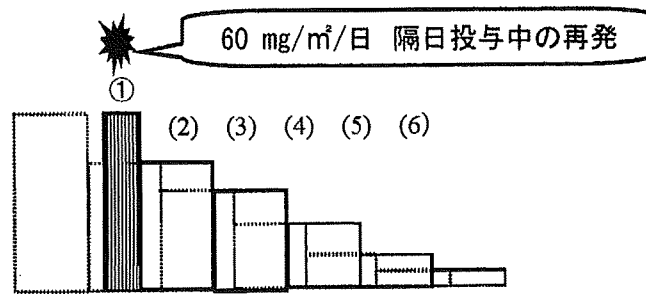
(2)60 mg/m²/日(最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間

(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 プレドニゾロン 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 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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

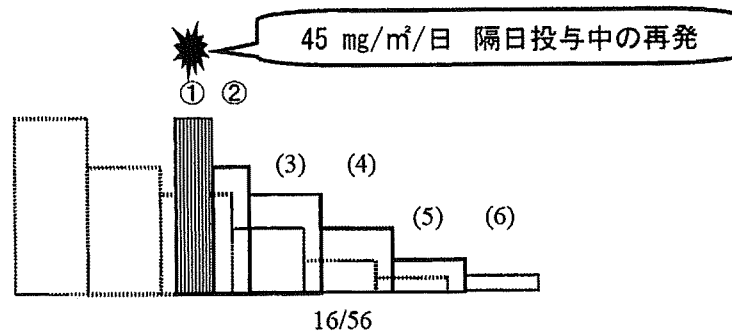
⇒長期投与方法群の初期治療投与方法(3)から(6)を行う(7.1.2)

(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

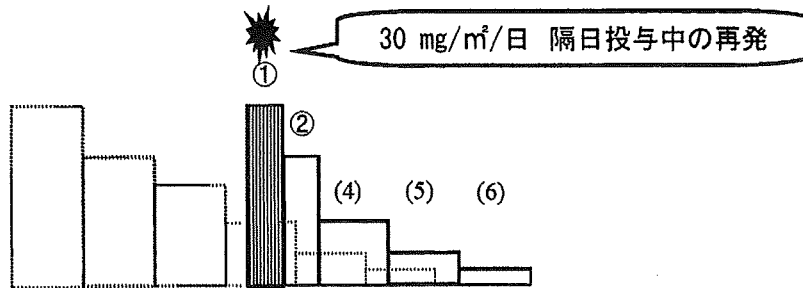
(5)15 mg/m²/日(最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間

(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



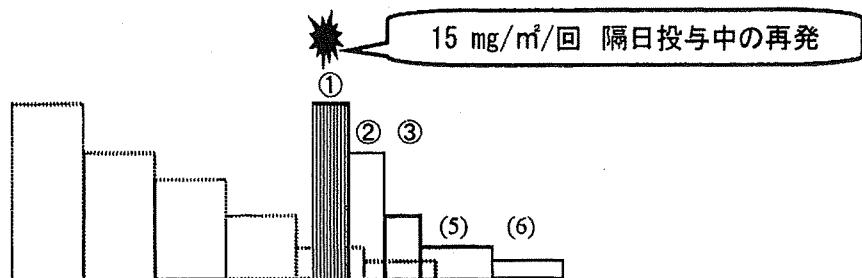
Ⅲプレドニゾン 30 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
 国際法群の再発時治療投与方法①②を行い、長期投与方法群の初期治療投与方法(4)から(6)を行
 う。

- ①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日(最大投与量 80 mg/日)
 分 3 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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

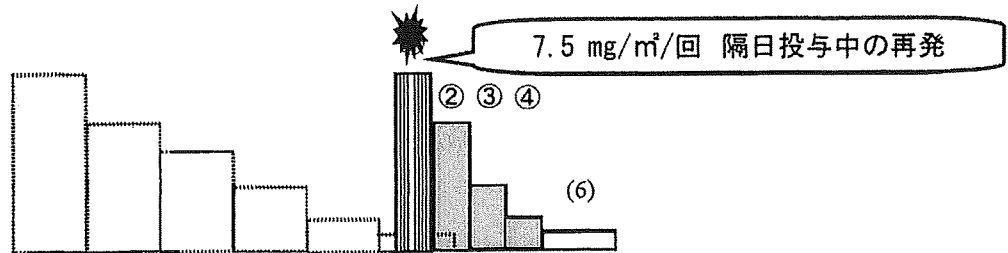
②60 mg/m²/回又は 2.0 mg/kg/回 (最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間

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)。

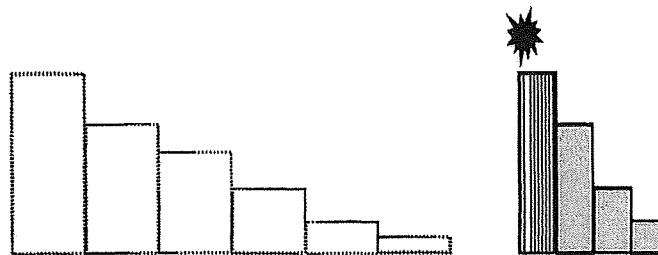
①60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日 (最大投与量 80 mg/日)

分 3 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 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 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) プレドニゾロ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, ミゾリビンなど
- 2) 柴苓湯

7.3 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

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

3) 続発性副腎皮質機能不全予防

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

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。

7.5 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

7.6 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>

8.3 試験治療期間中の観察・調査項目

試験治療開始時，試験治療開始後 1 ヶ月，2 ヶ月，4 ヶ月，6 ヶ月，9 ヶ月，12 ヶ月，15 ヶ月，18 ヶ月，21 ヶ月，24 ヶ月時(各±2 週間以内)に以下の項目を調査し，治療経過報告書に記入する(血液生化学検査は，1 ヶ月，2 ヶ月，6 ヶ月，12 ヶ月，24 ヶ月のみ)。試験治療開始日は登録前の初発時プレドニゾン治療開始日とする。

また試験期間中の再発診断時に1)身長，体重，血圧，6)尿検査，7)血液生化学検査の項目を調査し，治療経過報告書(別添資料)に記入する。なお再発診断時の血液生化学検査実施日が次回検査予定日の±2週間以内のときは，血液生化学検査を実施しなくてもよい。

- 1) 身長，体重，血圧
- 2) 試験薬剤投与状況，コンプライアンス
- 3) 併用療法
- 4) 有害事象：診断名，重症度(9.1.1)，重篤度(9.1.2)，発現日及び消失日，転帰，試験薬剤との因果関係(9.1.3)にて評価。
- 5) 再発：回数，再発確認日，再発時治療の有無(再発時治療開始日)，合併症の有無，ステロイド感受性又は抵抗性
- 6) 尿検査：早朝尿蛋白定性および定量，早朝尿クレアチニン定量
- 7) 血液生化学検査：総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，GOT，GPT，アミラーゼ，血糖
- 8) 骨密度：DEXA 法(二重エネルギーX 吸収測定法)での L2-L4 測定値，測定機種実施可能施設のみ，試験治療開始時から開始後 2 ヶ月時，24 ヶ月時(±4 週間以内)に実施する。

8.4 再発及び頻回再発の判定

本試験では，再発を試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して確認したも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 以下をしめすものとする(3.5)。再発の定義を満たしたが，自然寛解した(プレドニゾンによる再発時治療を要しない)場合も，再発として治療経過報告書に報告する。ただし，自然寛解した(プレドニゾンによる再発時治療を要しない)再発は，頻回再発には含めない(3.7)。

8.5 追跡期間中の調査項目

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、研究責任医師又は分担医師は、可能な範囲で、以下の項目について調査を継続する。追跡期間中は少なくとも3)再発、4)治療、6)重篤な有害事象*の持続状況はできる限り調査する。

患者が転居などで、自施設で追跡不能となった場合は、可能な限り本試験参加施設に紹介して追跡の継続を依頼し、その旨データセンターに報告する。

追跡調査報告時まで追跡を終えた場合は、最終追跡調査日、理由、調査結果を報告する。

- 1) 身長、体重、血圧
- 2) 寛解状態：完全寛解、再発中、慢性腎不全
- 3) 再発：頻回再発化の有無、再発回数、再発確認日、ステロイド感受性又は抵抗性
- 4) 治療：プレドニゾン投与状況など
- 5) 尿検査：早朝尿蛋白定性
- 6) 重篤な有害事象*の持続状況

*重篤な有害事象は、原疾患又は試験治療薬とは明らかに因果関係のない感染症と事故は除く。

8.5.1 追跡調査報告時期：試験治療を終了した場合

データセンターが中間解析及びモニタリング実施前に、研究責任医師又は分担医師に追跡調査を依頼する。研究責任医師又は分担医師は、データセンターが指定した期間中の定められた項目(8.5)を調査し、追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

8.5.2 追跡調査時期：試験治療を中止した場合

試験治療を中止した場合(7.6)、中止後の調査(8.3)を要さないが、試験治療開始日から2年後に、定められた項目(8.5)を調査し、中止後追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

試験治療開始日から2年後以降試験期間終了までは、データセンターが中間解析及びモニタリング実施前に、研究責任医師又は分担医師に追跡調査を依頼する。研究責任医師又は分担医師は、データセンターが指定した期間中の定められた項目(8.5)を調査し、中止後追跡調査報告書(別添資料)に報告する。

8.6 試験治療中止時の調査

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。

試験治療期間中の観察・調査項目(8.4)について中止となるまでの調査を行い、症例報告書(別添資料)に報告する。

7.6 試験治療の中止 7) 8) の理由で試験治療を中止した場合は本試験の調査を終了するが、7) 8) 以外の理由の場合は、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。

9 有害事象の評価と報告

有害事象とは、2 年間の試験治療期間中の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。試験治療や処置との因果関係は問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候、検査値異常は有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化(Grade が増加)した場合のみを有害事象とする。

有害事象が出現した場合、研究責任医師及び分担医師は以下に従い評価と報告を行う。また有害事象に対し適切な処置を行い(7.5)、患者の転帰を可能な限り追跡する。

9.1 有害事象の評価

有害事象の評価スケジュールは「8 観察・評価項目」に従う。本試験では試験期間中に発現したすべての有害事象を調査対象とする。従って、研究責任医師及び分担医師は有害事象の重症度(Grade)と重篤度を判定し(9.1.1, 9.1.2)、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬剤との因果関係(9.1.3)を治療経過報告書に記入する(9.2.2 通常報告)。

9.1.1 有害事象の診断名及び重症度

有害事象の診断名と重症度は、有害事象共通用語規準 CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007 年 3 月 8 日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)に準じて評価する。この基準に含まれない有害事象が発現した場合は、研究責任医師又は分担医師が以下を参考に臨床的判断により、重症度を評価する(本試験では、骨粗鬆症の重症度は評価しない)。

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

日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

Grade 2：中等度の有害事象

日常的な活動に支障をきたす；一定期間(数日)継続；試験薬剤の減量、中断を検討する

Grade 3：高度の有害事象

日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で、臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験薬剤の中止を検討する

Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象

死亡のリスクがある有害事象

Grade 5：致命的な有害事象(有害事象による死亡)

1) 予期される有害事象

試験治療期間中に予期される主な有害事象について、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた重症度の分類を記載する。

発熱の重症度は、National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID] Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Eventsの基準に従って評価し、抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を5日間以上要したものを報告する。

Grade	1 軽度	2 中等度	3 高度	4 生命を脅かす
全身性				
発熱	<38.5 °C	38.5-40.0 °C	>40.0 °C	低血圧を伴う発熱
高血圧	無症状で一過性(24 時間未満)の >ULN** への血圧上昇; 治療は不要	再発性又は持続性(24 時間以上)の >ULN** への血圧上昇; 単剤の薬物治療が必要こともある	2 種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療が必要	高血圧クリーゼなど
好中球数が正常又は Grade1-2 の好中球減少を伴う感染	該当なし	限局性、局所的処置が必要(抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の経口投与による治療が必要)	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が必要; 外科処置が必要	敗血症性ショック、血圧低下、アシドーシス、壊死
副腎機能不全	無症状で治療は不要	症状あり治療が必要	入院が必要	活動不能/動作不能
代謝/検査				
SGOT*	>1.0 - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
SGPT*	>1.0 - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
アミラーゼ	>1.0 - 1.5 × ULN**	>1.5 - 2.0 × ULN**	>2.0 - 5.0 × ULN**	>5.0 × ULN**
眼				
緑内障	単剤の局所薬が必要な眼圧上昇; 視野欠損なし	初期の視野欠損を伴う眼圧上昇(鼻側階段状や弓状暗点); 複数の局所治療薬又は経口薬が必要	眼圧上昇による顕著な視野欠損(上方視野と下方視野両方の欠損); 外科的処置が必要	眼圧上昇による失明(0.1 以下); 眼球摘出術が必要
白内障	無症状で診察によってのみ発見	症状あり、中等度の視力低下を伴う(0.5 以上); 眼鏡で矯正可能な視力低下	症状あり、顕著な視力低下を伴う(0.5 未満); 外科的処置が必要(例: 白内障手術)	該当なし

*小児の年齢別肝臓逸脱酵素基準値表(付録 3)を参照する。 **ULN は基準値上限をさす。

2) 骨粗鬆症

小児の基準がないため、本試験では骨折を認めた場合を骨粗鬆症ありとし、重症度は評価しない。骨密度測定が実施可能な施設では、骨密度測定値(DEXA 法: 二重エネルギー X 吸収測定法)、測定機種を治療経過報告書に報告する(8.3)。

3) 成長障害

試験登録時から試験終了までの身長を治療経過報告書に報告する。

9.1.2 重篤な有害事象

2 年間の試験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有害事象を「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とされるものであるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天性異常を来すもの
- 6) その他医学的に重要な状態（CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade4 を参考にする）

9.1.3 有害事象と試験薬剤との因果関係

有害事象と試験薬剤（プレドニゾロン）との因果関係の判定は以下に従う。試験治療との因果関係が否定できないもの（1と2）をプレドニゾロンの薬物有害反応とする。

- 1) 関係あり
プレドニゾロン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
プレドニゾロン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
プレドニゾロン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

9.2 有害事象の報告

2 年間の試験治療期間中に有害事象が生じた場合、以下に従い報告する。

なお、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象を認めた場合には、以下の報告以外に、医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項）、及び製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡を、それぞれの医療機関の規定に従い研究責任医師又は分担医師の責任において行う。

9.2.1 緊急報告

緊急報告義務のある有害事象

- 1) 重篤な有害事象(9.1.2)
- 2) 重症度が Grade 4 又は Grade 5 の有害事象(9.1.1)
- 3) その他, 研究責任医師又は分担医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

緊急報告義務の手順

- 1) 緊急報告義務のある有害事象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 送信を行う。
- 2) データセンターは研究代表者に FAX などで緊急報告する。
- 3) 研究責任医師又は分担医師は, 当該有害事象に関する詳細報告書を作成し, 当該医療機関の長およ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当該有害事象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, 当該有害事象が発生してから 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, その調査内容を研究代表者に報告するものとする。

9.2.2 通常報告

試験期間中に有害事象(緊急報告した有害事象を含む)を認めた場合は, 治療経過報告書(別添資料)に所定事項を記入し, 定められた時期に提出する(10. データ収集)。

10 データ収集

研究責任医師又は分担医師は、試験を中止した症例も含め、登録された全ての症例について症例報告書を作成する。作成した症例報告書(別添資料)は、記名捺印又は署名の上、データセンターに FAX 送信により提出する。提出は以下の提出期限に従い、症例報告書作成後すみやかに行う。

1) 症例登録票(別添資料)

プレドニゾン投与開始後 4 週間以内にデータセンターに FAX 送信する(「5.登録」)。

2) 登録後の除外緊急報告書

登録後の除外時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

3) 治療経過報告書(別添資料)

試験開始後 6 ヶ月ごと、試験治療中止時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

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 送信する。

5) 中止後追跡調査書(別添資料)

試験治療開始後 2 年時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

6) 追跡調査書(別添資料)

データセンターの依頼時にすみやかにデータセンターに FAX 送信する。

症例報告書の提出先(FAX 送信先)

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

11 エンドポイント

11.1 主要評価項目

1) 頻回再発までの期間

初期治療開始日を起算日とし、頻回再発と診断された日までの期間。頻回再発に移行しなかった症例では、頻回再発でないことが確認された最終日、頻回再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で頻回再発でないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。

11.2 副次的評価項目

1) 無再発期間

初期治療開始日を起算日とし、初期治療開始後 1 回目の再発と診断された日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日を持って打ち切りとする。参考までに再発率も算出する。

2) 初期治療終了翌日からの無再発期間

初期治療終了日の翌日を起算日とし、初期治療開始後 1 回目の再発と診断された日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発と診断されていない追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日を持って打ち切りとする。

3) 無再発割合

2 年間の試験治療期間中に再発しなかった患者の割合。追跡不能例および死亡例は分母から除外する。

4) 再発回数(回/患者/観察期間)

次の各期間中の患者一人あたりの再発回数。

- ①初期治療開始日から 1 年間
- ②初期治療開始 1 年後から 1 年間
- ③2 年間の試験治療期間

5) ステロイド依存性への移行率

初期治療開始日を起算日とし、2 年間の試験期間中に、ステロイド依存性に移行した患者数を総観察人年で割ったもの。ステロイド依存性に移行していない症例では、ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日、追跡不能例および死亡例については、追跡不能となる以前でステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日を観察終了日とする。

6) ステロイド総投与量(mg/m²/患者)

初期治療開始日を起算日とし、2 年間の試験期間中に、初期治療と再発時治療で投与された平均ステロイド総投与量。

7) 無治療期間

初期治療終了日の翌日を起算日とし、2 年間の試験期間中にプレドニゾロンを投与されずにいた平均総日数。

11.3 安全性評価項目

1) 有害事象発現割合

適格・不適格を問わず全登録患者のうち登録後に除外された患者(5.3)をのぞいた患者数(全治療例)のうち、有害事象を認めた患者数の割合。観察された有害事象の重症度(Grade)については、それぞれ試験期間中の最悪 Grade を用いる。治療群ごとに有害事象の発現頻度(例数、件数、発現割合)を算出する。

なお、毒性や患者/代諾者の拒否などの理由による治療中止例(7.5)でも、6)追跡不能以外は試験治療開始日から2年間追跡する。また、中止後に他の治療が加えられた場合もイベントと打ち切りは同様に扱う。

12 統計解析

12.1 主たる解析と検証すべき仮説

本試験の主たる解析の目的は、試験治療群である国際法(2ヶ月投与)群が、対照治療群である長期投与法(6ヶ月投与)群に対し、頻回再発までの期間においてハザード比の閾値を 1.3 として非劣性であることを検証することである。

12.2 目標症例数の設定根拠

生存時間が指数分布に従い、治療効果が比例ハザード的であると仮定する。国際法(2ヶ月投与)群の長期投与法(6ヶ月投与)群に対するハザード比のマージンを事前アンケートより 1.3、長期投与法(6ヶ月投与)群の1年頻回再発率を 19%とし有意水準片側 5%、検出力 70%・80%、集積期間 3 年、追跡期間 2 年で国際法(2ヶ月投与)群の非劣性を証明するために必要な総対象者数は以下である。

HR	HR/1.3	総サンプルサイズ	
		検出力70%	検出力80%
0.78	0.60	180	236
0.79	0.61	190	250
0.81	0.62	202	266
0.82	0.63	216	282
0.83	0.64	228	300
0.85	0.65	244	320
0.86	0.66	260	342
0.87	0.67	280	366
0.88	0.68	300	392
0.90	0.69	322	422
0.91	0.70	346	454

先行研究¹¹⁾では、国際法(2ヶ月投与)とプレドニゾン 4.5 ヶ月投与法における 1 年頻回再発率はそれぞれ 14.9%と 19.3%、国際法(2ヶ月投与)の 4.5 ヶ月投与法に対するハザード比は 0.84(95%信頼区間 0.44-1.58)である(論文には未掲載である)。

国際法群の 1 年頻回再発率 16%、長期投与群の 1 年頻回再発率 19%のとき HR は 0.85 となるので、同様の結果が再現されるとすると考えると必要サンプルサイズは 250~320 例である。

本試験に参加の意思のある施設の医師へアンケート調査を行った結果、年間登録可能数は 80 例程度と考えられた。先行研究の結果と、現実的な集積可能性の観点から、総サンプルサイズは 250 例とする。