

12.3 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されるものとする。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。中間解析およ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 FAS とする。

1) 最大の解析対象集団 Full analysis set (FAS)

登録された患者のうち、登録後に除外された患者 (5.3) を除く患者の集団

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

12.4 主要評価項目の解析

頻回再発までの期間については以下の解析を行う。

累積生存曲線の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。

治療効果の推定値として Cox 比例ハザードモデルにより群間の治療効果のハザード比とその 90%信頼区間と 95%信頼区間を求める。90% 信頼区間とマージン 1.3 を用いて非劣性の検証を行う。必要に応じて割付調整因子、偏りの見られた背景因子で調整した Cox 回帰も行う。

参考までに、以下で定める頻回再発率も算出するが、検定は行わない。

頻回再発率：試験開始日を起算日とし、試験期間中に頻回再発をおこした患者数を総観察人年で割った値。打ち切りは頻回再発までの期間に倣う。

12.5 副次評価項目の解析

無再発期間は、主要評価項目と同様の解析を行う。

無再発割合は 2 年間の試験期間中に再発を起こさなかった患者数を全患者数から追跡不能例および死亡例を除いた患者数で割って算出する。

再発回数は 2 年間の試験期間中に起きた再発回数を総観察人年で割って算出する。

ステロイド依存性への移行率は 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て算出する。

ステロイド総投与量 (mg/m²/患者) は患者ごとに算出し両群で平均を比較する。

副次評価項目の比較はすべて両側 5% で検定する。

12.6 安全性評価項目の解析

有害事象発生割合は中間解析および最終解析において算出する。

群ごとに有害事象の頻度はGradeを考慮して集計する。頻度の高いものについては群間で比較する。

12.7 中間解析

先行研究¹¹⁾のデータは 10 年以上前のものであり、現在の治療成績は先行研究より改善している可能性がある。さらに先行研究の対照治療が 4.5 ヶ月投与であったのに対し本試験では 6 ヶ月投与である。予想より頻回再発率が低い場合、実際のイベント数が予測を大きく下回る可能性がある。よって効果安全性評価委員会は、主要評価項目(11.1)である頻回再発までの期間および安全性の評価項目(11.2, 11.3)に関する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行い、試験実施計画の変更及び試験の延長、継続、試験の中止に関して以下の 3 つから選択し、研究代表者に勧告する¹⁷⁾。中間解析の実施時期は、症例登録者数が 250 例に近づいた時点とするが、これに際して症例登録の一時中断は行わない。

1) 2群のイベント時期及びイベント数が同等あるいはそれに近い場合

結果を公表して延長する。あるいは公表の予定を立てサンプルサイズを再設定し、さらに延長する。

2) 中間解析時点で登録されている症例数で非劣性あるいは優越性が証明される見込みがある場合

中間解析の結果は公表せずに症例登録を終了し、最終登録者の2年間の観察が終了するまで全対象者を追跡する。

3) 試験治療の明らかな劣性あるいは逆に優越性が示された場合

症例登録及び試験を中止し、中間解析の結果を公表する。

それぞれの判断基準については上記の統計解析計画書に定めるものとする。

12.8 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

13 倫理

13.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言(付録6)に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP(2003年改正)および「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。

13.2 説明と同意

13.2.1 代諾者への説明と同意

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代諾者が責任を負う。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、代諾者に十分に説明し、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。

13.2.2 小児患者への説明とアセント

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アセント文書(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。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。

13.3 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ない。患者名など第三者が直接患者を識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録しない。

13.4 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。

13.5 倫理審査委員会による承認

研究責任医師は、本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、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、倫理審査委員会による承認を得るものとする。研究責任医師は、所属する施設の報告書、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。

13.6 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。

14 患者の費用負担

本試験で使用する薬剤は市販されており、本試験の治療にかかる費用は患者の加入する健康保険が適用され、その自己負担分は患者負担とする。また有害事象などの治療に供される併用薬剤も市販された薬剤を選択するものとする。

15 健康被害の補償及び保険への加入

15.1 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。この場合の治療には患者の加入する健康保険が適用され、自己負担分は患者負担とする。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。

15.2 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。

16 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、診療記録に添付されたバイタルサインデータ、臨床検査データ、処方・輸液・輸血内容)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。

17 モニタリング

17.1 モニタリングの実施

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及び監査は行わない。データセンターは別に定める作業手順書に従い、症例登録状況、症例報告書回収状況、有害事象発現状況、実施計画書逸脱例等についてモニタリング報告書を作成する。

17.2 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報告書に列記され、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。

18 実施計画書の変更

18.1 実施計画書の変更

18.1.1 実施計画書の変更の区分

実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連する実施計画書の部分的変更

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない実施計画書の変更

18.1.2 実施計画書改正/改訂時の承認と通知

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。

18.2 試験の中止

研究代表者が試験を早期に中止する場合は、モニタリング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。また中間解析結果により、効果安全性評価委員会から試験中止の勧告をうけた場合、研究代表者は試験を中止する。試験を中止する場合、研究代表者は速やかに各実施医療機関海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文書で通知するとともに、患者と患者の代諾者に速やかにその旨を伝え、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

18.3 試験期間の延長

研究代表者は、予定登録期間内に目標症例数が達成できない場合、試験期間を延長して研究を継続することをプロトコル委員会と協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得る。また中間解析結果により、効果安全性評価委員会から試験延長の勧告をうけた場合、研究代表者は試験期間を延長する。試験期間を延長した場合、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。

19 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モニタリング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モニタリング委員会の審査及び承認を得る。

20 研究組織

20.1 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研究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。

20.2 研究代表者

吉川 徳茂 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 : 073-441-0632 FAX : 073-444-9055 E-mail : nori@wakayama-med.ac.jp

20.3 効果安全性評価委員会

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

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

川村 哲也 東京慈恵会医科大学付属第三病院

長田 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系分子病理

20.4 プロトコル委員会

飯島 一誠 神戸大学大学院医学研究科内科小児科

中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室

本田 雅敬 都立清瀬小児病院

佐古 まゆみ 国立成育医療センター腎臓科

20.5 モニタリング委員会

プロトコル委員会の委員が兼任する(20.4)。

20.6 データセンター

NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

代表 (データセンター長) : 大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

〒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 : 03-5298-8531 FAX : 03-5298-8535 E-mail : info@crsu.org

統計解析責任者 : 斉藤真梨 東京大学大学院医学系研究科

20.7 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

21 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: 623-632.
- 2) Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
- 3) Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988 ; I: 380-383.
- 4) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. 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: 769-776.
- 5) 幡谷浩史, 本田雅敬, 長秀男. 二次性骨粗鬆症 小児におけるステロイド療法と骨病変成長障害を含めて. *Clinical Calcium* 1994; 9: 658-660.
- 6) Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361.
- 7) Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Pediatr* 1995; 84: 889-93.
- 8) Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 122-126.
- 9) Bagga A, Hari P, Srivastava N.R. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:824-27.
- 10) Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews The Cochrane Library* 2005; 1: CD001533.
- 11) 吉川徳茂, 伊藤拓, 武越靖郎, 本田雅敬, 栗津緑, 飯島一誠, 他. 小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群, 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発-プロスペクティブコントロールスタディー. *日本腎臓病学会誌* 1998 ; 40:587-590.
- 12) Nakanishi K, Honda M, Ikeda M, Hattori S, Sasaki S, Yoshikawa N. Prospective nationwide analysis in Japanese children of the clinical course of primary nephrotic syndrome(NS) during the two-year following initial therapy. 37th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, USA, 2004

- 13) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 他. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 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. 日本小児科学会雑誌 2005; 109: 1066-1075.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
- 17) DeMets DL, Lan KKG. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994; 13: 1341-52.

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
1~2 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)

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。

付録 2 推定糸球体ろ過率

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
1~12 歳	0.55
13~21 歳女性	0.55
13~21 歳男性	0.70

付録 3A 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表

男性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	20	62
1 ヶ月～2 ヶ月未満	21	64
2 ヶ月～3 ヶ月未満	22	65
3 ヶ月～4 ヶ月未満	22	66
4 ヶ月～5 ヶ月未満	23	67
5 ヶ月～6 ヶ月未満	24	68
6 ヶ月～7 ヶ月未満	25	68
7 ヶ月～8 ヶ月未満	25	68
8 ヶ月～9 ヶ月未満	25	67
9 ヶ月～10 ヶ月未満	24	66
10 ヶ月～11 ヶ月未満	24	64
11 ヶ月～2 歳未満	23	57
2 歳～3 歳未満	24	49
3 歳～4 歳未満	24	43
4 歳～5 歳未満	24	41
5 歳～7 歳未満	24	38
7 歳～9 歳未満	23	35
9 歳～10 歳未満	19	33
10 歳～12 歳未満	16	32
12 歳～14 歳未満	15	31
14 歳～19 歳未満	14	30
19 歳～20 歳未満	14	31
20 歳～21 歳未満	14	32
21 歳以上	10	40

女性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	20	62
1 ヶ月～2 ヶ月未満	21	64
2 ヶ月～3 ヶ月未満	22	65
3 ヶ月～4 ヶ月未満	22	66
4 ヶ月～5 ヶ月未満	23	67
5 ヶ月～6 ヶ月未満	24	68
6 ヶ月～7 ヶ月未満	25	68
7 ヶ月～8 ヶ月未満	25	68
8 ヶ月～9 ヶ月未満	25	67
9 ヶ月～10 ヶ月未満	24	66
10 ヶ月～11 ヶ月未満	24	64
11 ヶ月～2 歳未満	24	57
2 歳～3 歳未満	24	50
3 歳～4 歳未満	24	44
4 歳～5 歳未満	24	42
5 歳～7 歳未満	24	38
7 歳～8 歳未満	24	36
8 歳～9 歳未満	23	34
9 歳～10 歳未満	19	32
10 歳～11 歳未満	17	31
11 歳～13 歳未満	15	30
13 歳～17 歳未満	13	28
17 歳～21 歳未満	12	27
21 歳以上	10	40

(国立成育医療センター小児臨床検査基準値より引用)

付録 3B 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表

男性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	11	45
1 ヶ月～2 ヶ月未満	12	50
2 ヶ月～3 ヶ月未満	13	55
3 ヶ月～6 ヶ月未満	13	56
6 ヶ月～7 ヶ月未満	13	55
7 ヶ月～8 ヶ月未満	12	53
8 ヶ月～9 ヶ月未満	12	51
9 ヶ月～10 ヶ月未満	12	48
10 ヶ月～11 ヶ月未満	11	45
11 ヶ月～1 歳未満	10	42
1 歳～2 歳未満	9	38
2 歳～3 歳未満	9	34
3 歳～4 歳未満	9	30
4 歳～8 歳未満	9	28
8 歳～10 歳未満	9	29
10 歳～11 歳未満	9	30
11 歳～12 歳未満	9	31
12 歳～13 歳未満	9	32
13 歳～15 歳未満	9	34
15 歳～17 歳未満	9	36
17 歳～19 歳未満	9	38
19 歳～20 歳未満	9	39
20 歳～21 歳未満	9	41
21 歳以上	5	40

女性

年齢	下限値 (IU/L)	上限値 (IU/L)
15 日未満		
15 日～1 ヶ月未満	11	45
1 ヶ月～2 ヶ月未満	12	50
2 ヶ月～3 ヶ月未満	13	55
3 ヶ月～6 ヶ月未満	13	56
6 ヶ月～7 ヶ月未満	13	55
7 ヶ月～8 ヶ月未満	12	53
8 ヶ月～9 ヶ月未満	12	51
9 ヶ月～10 ヶ月未満	12	48
10 ヶ月～11 ヶ月未満	11	45
11 ヶ月～1 歳未満	10	42
1 歳～2 歳未満	9	38
2 歳～3 歳未満	9	34
3 歳～4 歳未満	9	30
4 歳～5 歳未満	9	28
5 歳～11 歳未満	9	27
11 歳～14 歳未満	9	29
14 歳～16 歳未満	9	30
16 歳～18 歳未満	9	31
18 歳～20 歳未満	9	31
20 歳～21 歳未満	9	32
21 歳以上	5	40

(国立成育医療センター小児臨床検査基準値より引用)

付録 4 試験薬剤(プレドニゾン)投与量

体表面積は、Du Bois 式を用いて身長・身長を元にした標準体重から計算した。

体表面積 $BSA(m^2) = \text{体重}(kg)^{0.425} \times \text{身長}(cm)^{0.725} \times 0.007184$ (Du Bois)

試験薬剤の投与量は、0~5 歳までは 2.5 mg 毎、6 歳以上は 5.0 mg 毎に設定した。

1) 男児

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
66.0-66.9	22.5	15	15	10	5	2.5
67.0-67.9	22.5	15	15	10	5	2.5
68.0-68.9	22.5	15	15	10	5	2.5
69.0-69.9	22.5	17.5	15	12.5	5	3
70.0-70.9	25	17.5	15	12.5	5	3
71.0-71.9	25	17.5	15	12.5	5	3
72.0-72.9	25	17.5	15	12.5	5	3
73.0-73.9	25	17.5	17.5	12.5	5	3
74.0-74.9	25	20	17.5	12.5	5	3
75.0-75.9	25	20	17.5	12.5	5	3
76.0-76.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
77.0-77.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
78.0-78.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
79.0-79.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
80.0-80.9	27.5	20	17.5	15	7.5	4
81.0-81.9	30	22.5	20	15	7.5	4
82.0-82.9	30	22.5	20	15	7.5	4
83.0-83.9	30	22.5	20	15	7.5	4
84.0-84.9	30	22.5	20	15	7.5	4
85.0-85.9	30	22.5	20	15	7.5	4
86.0-86.9	32.5	22.5	20	15	7.5	4
87.0-87.9	32.5	22.5	20	15	7.5	4
88.0-88.9	32.5	25	22.5	15	7.5	4
89.0-89.9	32.5	25	22.5	17.5	7.5	4
90.0-90.4	32.5	25	22.5	17.5	7.5	4
90.5-90.9	35	25	22.5	17.5	7.5	4
91.0-91.9	35	25	22.5	17.5	7.5	4
92.0-92.9	35	25	22.5	17.5	7.5	4
93.0-93.9	35	27.5	22.5	17.5	10	5
94.0-94.9	35	27.5	25	17.5	10	5
95.0-95.4	35	27.5	25	17.5	10	5
95.5-95.9	37.5	27.5	25	17.5	10	5
96.0-96.9	37.5	27.5	25	17.5	10	5

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
97.0-97.9	37.5	27.5	25	17.5	10	5
98.0-98.9	37.5	27.5	25	20	10	5
99.0-99.9	37.5	30	25	20	10	5
100.0-100.9	40	30	25	20	10	5
101.0-101.9	40	30	27.5	20	10	5
102.0-102.9	40	30	27.5	20	10	5
103.0-103.9	40	30	27.5	20	10	5
104.0-104.9	42.5	30	27.5	20	10	5
105.0-105.9	42.5	32.5	27.5	20	10	5
106.0-106.9	42.5	32.5	30	22.5	10	5
107.0-107.9	42.5	32.5	30	22.5	10	5
108.0-108.9	45	32.5	30	22.5	10	5
109.0-109.9	45	32.5	30	22.5	10	5
110.0-110.9	45	35	30	22.5	12.5	5
111.0-111.9	45	35	30	22.5	12.5	5
112.0-112.9	45	35	30	22.5	12.5	5
113.0-113.9	45	35	30	25	12.5	5
114.0-114.9	45	35	30	25	12.5	5
115.0-115.9	50	35	30	25	12.5	5
116.0-116.9	50	35	30	25	12.5	5
117.0-117.9	50	40	35	25	12.5	5
118.0-118.9	50	40	35	25	12.5	7.5
119.0-119.9	50	40	35	25	15	7.5
120.0-120.9	50	40	35	25	15	7.5
121.0-121.9	55	40	35	25	15	7.5
122.0-122.9	55	40	35	25	15	7.5
123.0-123.9	55	40	35	30	15	7.5
124.0-124.4	55	40	35	30	15	7.5
124.5-124.9	55	40	40	30	15	7.5
125.0-125.4	55	45	40	30	15	7.5
125.5-125.9	55	45	40	30	15	7.5
126.0-126.9	60	45	40	30	15	7.5
127.0-127.9	60	45	40	30	15	7.5

1) 男児

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
128.0-128.9	60	45	40	30	15	7.5
129.0-129.9	60	45	40	30	15	7.5
130.0-130.9	60	45	40	30	15	7.5
131.0-131.9	60	45	40	30	15	7.5
132.0-132.9	65	45	40	30	15	7.5
133.0-133.9	65	45	45	30	15	7.5
134.0-134.9	65	50	45	35	15	7.5
135.0-135.4	65	50	45	35	15	7.5
135.5-135.9	65	50	45	35	15	7.5
136.0-136.9	65	50	45	35	15	7.5
137.0-137.9	70	50	45	35	15	7.5
138.0-138.9	70	50	45	35	15	7.5
139.0-139.9	70	50	45	35	20	10
140.0-140.9	70	55	45	35	20	10
141.0-141.9	70	55	50	35	20	10
142.0-142.9	75	55	50	35	20	10
143.0-143.9	75	55	50	35	20	10
144.0-144.9	75	55	50	35	20	10
145.0-145.9	75	55	50	40	20	10
146.0-146.9	75	55	50	40	20	10
147.0-	80	60	50	40	20	10

1) 女児

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
66.0-66.9	22.5	15	15	10	5	2.5
67.0-67.9	22.5	15	15	10	5	2.5
68.0-68.9	22.5	15	15	10	5	2.5
69.0-69.9	22.5	17.5	15	12.5	5	3
70.0-70.9	22.5	17.5	15	12.5	5	3
71.0-71.9	22.5	17.5	15	12.5	5	3
72.0-72.9	25	17.5	15	12.5	5	3
73.0-73.9	25	17.5	15	12.5	5	3
74.0-74.9	25	17.5	17.5	12.5	5	3
75.0-75.9	25	20	17.5	12.5	5	3
76.0-76.9	25	20	17.5	12.5	5	3
77.0-77.9	25	20	17.5	12.5	5	3
78.0-78.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
79.0-79.9	27.5	20	17.5	12.5	5	3
80.0-80.9	27.5	20	20	15	7.5	4
81.0-81.9	27.5	22.5	20	15	7.5	4
82.0-82.9	27.5	22.5	20	15	7.5	4
83.0-83.9	30	22.5	20	15	7.5	4
84.0-84.9	30	22.5	20	15	7.5	4
85.0-85.9	30	22.5	20	15	7.5	4
86.0-86.9	30	22.5	20	15	7.5	4
87.0-87.9	32.5	22.5	20	15	7.5	4
88.0-88.9	32.5	25	22.5	15	7.5	4
89.0-89.9	32.5	25	22.5	17.5	7.5	4
90.0-90.9	32.5	25	22.5	17.5	7.5	4
91.0-91.4	32.5	25	22.5	17.5	7.5	4
91.5-91.9	35	25	22.5	17.5	7.5	4
92.0-92.9	35	25	22.5	17.5	7.5	4
93.0-93.9	35	25	22.5	17.5	10	5
94.0-94.9	35	27.5	22.5	17.5	10	5
95.0-95.4	35	27.5	25	17.5	10	5
95.5-95.9	35	27.5	25	17.5	10	5
96.0-96.9	37.5	27.5	25	17.5	10	5
97.0-97.9	37.5	27.5	25	17.5	10	5
98.0-98.9	37.5	27.5	25	20	10	5
99.0-99.9	37.5	30	25	20	10	5

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
100.0-100.9	40	30	25	20	10	5
101.0-101.9	40	30	27.5	20	10	5
102.0-102.9	40	30	27.5	20	10	5
103.0-103.9	40	30	27.5	20	10	5
104.0-104.9	42.5	30	27.5	20	10	5
105.0-105.9	42.5	32.5	27.5	20	10	5
106.0-106.9	42.5	32.5	30	22.5	10	5
107.0-107.4	42.5	32.5	30	22.5	10	5
107.5-107.9	45	32.5	30	22.5	10	5
108.0-108.9	45	32.5	30	22.5	10	5
109.0-109.9	45	32.5	30	22.5	10	5
110.0-110.9	45	35	30	22.5	12.5	5
111.0-111.9	45	35	30	22.5	12.5	5
112.0-112.9	45	35	30	25	12.5	5
113.0-113.9	50	35	30	25	12.5	5
114.0-114.9	50	35	30	25	12.5	5
115.0-115.9	50	35	30	25	12.5	5
116.0-116.9	50	35	30	25	12.5	5
117.0-117.9	50	40	35	25	15	7.5
118.0-118.9	50	40	35	25	15	7.5
119.0-119.9	55	40	35	25	15	7.5
120.0-120.9	55	40	35	25	15	7.5
121.0-121.4	55	40	35	25	15	7.5
121.5-121.9	55	40	35	25	15	7.5
122.0-122.9	55	40	35	25	15	7.5
123.0-123.9	55	40	35	30	15	7.5
124.0-124.9	55	40	35	30	15	7.5
125.0-125.9	55	45	40	30	15	7.5
126.0-126.9	60	45	40	30	15	7.5
127.0-127.9	60	45	40	30	15	7.5
128.0-128.9	60	45	40	30	15	7.5
129.0-129.9	60	45	40	30	15	7.5
130.0-130.9	60	45	40	30	15	7.5
131.0-131.9	60	45	40	30	15	7.5
132.0-132.9	65	45	40	30	15	7.5
133.0-133.9	65	50	40	30	15	7.5

1) 女児

身長(cm)	投与量(mg)					
	60 mg/m ²	45 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²	15 mg/m ²	7.5 mg/m ²
134.0-134.9	65	50	40	30	15	7.5
135.0-135.9	65	50	40	30	15	7.5
136.0-136.9	65	50	40	30	15	7.5
137.0-137.9	65	50	45	35	15	7.5
138.0-138.9	70	50	45	35	15	7.5
139.0-139.9	70	50	45	35	20	7.5
140.0-140.9	70	50	45	35	20	7.5
141.0-141.9	70	50	45	35	20	10
142.0-142.9	75	50	45	35	20	10
143.0-143.9	75	55	50	35	20	10
144.0-144.9	75	55	50	35	20	10
145.0-145.9	75	55	50	40	20	10
146.0-146.9	75	55	50	40	20	10
147.0-147.4	75	55	50	40	20	10
147.5-	80	60	50	40	20	10

付録5 試験終了後の治療

2年間の試験治療終了後、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。

1. 再発時の治療

プレドニゾロン治療(A)又は(B)を選択する。

プレドニゾロン治療(A)

- 1) 60 mg/m²/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/日)分3連日投与尿蛋白消失確認後3日まで(最大 80 mg/日)
- 2) 40 mg/m²/日(約 1.3 mg/kg 標準体重/日)隔日朝1回投与4週間(最大 80 mg/回)

プレドニゾロン治療(B)

- 1) 60 mg/m²/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/日)分3連日投与尿蛋白消失確認後3日まで～4週間(最大 80 mg/日)
 - 2) 60 mg/m²/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/回)隔日朝1回投与2週間(最大 80 mg/回)
 - 3) 30 mg/m²/日(約 1.0 mg/kg 標準体重/回)隔日朝1回投与2週間(最大 40 mg/回)
 - 4) 15 mg/m²/日(約 0.5 mg/kg 標準体重/回)隔日朝1回投与2週間(最大 20 mg/回)
- ただし、2)以下の減量方法に関しては、主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。長期漸減療法も適宜選択する。

2. 頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療

効果や副作用を考慮し、以下の 3 剤のいずれかを選択する。

(1) シクロスポリン 3.0~6.0 mg/kg 標準体重/日投与、血中濃度を測定しながら投与量を調節する(注 1)。

(2) シクロホスファミド 2.0~3.0 mg/kg 標準体重/日で 8~12 週間投与(注 2)

(3) ミゾリピン 4.0 mg/kg 標準体重/日投与

注 1: 血中濃度の測定法としては、トラフ値(内服直前), C2 値(内服後 2 時間値), AUC₀₋₄(内服後 4 時間までの area under the concentration curve)などが用いられる。サンディミュンをトラフ値で 100 ng/ml となるよう調節し投与した場合には、2 年間以上続けて投与するとシクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある。シクロスポリン慢性腎障害の診断には腎生検が必要である。

注 2: 累積投与量が 300 mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害(特に男性)の頻度が高くなると報告されている。

付録6 ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月	第18回 WMA 総会（ヘルシンキ、フィンランド）で採択
1975年10月	第29回 WMA 総会（東京、日本）で修正
1983年10月	第35回 WMA 総会（ベニス、イタリア）で修正
1989年9月	第41回 WMA 総会（九龍、香港）で修正
1996年10月	第48回 WMA 総会（サマーセットウエスト、南アフリカ）で修正
2000年10月	第52回 WMA 総会（エジンバラ、英国）で修正
2002年10月	WMA ワシントン総会（アメリカ合衆国）で修正（第29項目明確化のため注釈追加）
2004年10月	WMA 東京総会（日本）で修正（第30項目明確化のための注釈追加）
2008年10月	WMA ソウル総会（韓国）で修正

A. 序言

1. 世界医師会（WMA）は、個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。本宣言は、総合的に解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れず適応されるべきではない。
2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対しても、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
4. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。
7. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症、および影響を理解し、予防、診断ならびに治療行為（手法、手順、処置）を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、および質に関する研究を通じて、継続的に評価されなければならない。