

目次

0	概要	1
0.1	試験名	1
0.2	試験の構成	1
0.3	目的	2
0.4	対象（選択基準，除外基準）	2
0.5	試験治療	2
0.6	目標症例数と試験実施予定期間	2
1	背景	6
1.1	小児特発性ネフローゼ症候群	6
1.2	小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する標準治療	6
1.3	試験実施の医学的妥当性	7
1.4	JSKDC（Japanese Study Group of Kidney Disease in Children）の取り組み	9
2	目的	11
3	試験デザイン	11
3.1	試験期間と目標症例数	11
3.2	試験デザインの設定根拠	11
3.3	試験参加者に予想される利益と不利益	12
4	本試験で用いる定義	13
5	対象（選択基準、除外基準）	14
5.1	選択基準	14
5.2	除外基準	15
6	試験計画	16
6.1	個々の患者に対する試験のアウトライン	16
6.2	登録	17
6.3	ランダム割付	18
6.4	試験治療	18
6.5	再発に対するプレドニゾン投与：両群共通	20
6.6	ミゾリビン投与：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ	21
6.7	観察期間中の併用禁止薬	21
6.8	観察期間中の併用薬	22
6.9	有害事象または合併症に対する処置及び支持療法	22
6.10	試験治療の中止	23
6.11	試験治療完了／中止後の治療	24
6.12	試験の中止	24
7	観察・評価	26

7.1	観察・評価スケジュール	26
7.2	登録時（スクリーニング期間）の調査	27
7.3	観察期間中の調査	27
7.4	再発の判定	28
7.5	薬物血中濃度検査及び薬物動態検査：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ	28
7.6	試験治療中止時の調査	30
7.7	追跡期間中の調査	30
8	評価項目	31
8.1	主要評価項目	31
8.2	副次評価項目	31
8.3	その他の評価項目	32
8.4	安全性評価項目	32
9	有害事象の評価	33
9.1	有害事象の定義	33
9.2	安全性の確保	33
9.3	有害事象の評価	33
9.4	有害事象の報告	37
10	データ収集	38
10.1	報告書類の提出	38
11	統計解析	38
11.1	患者の特殊性に関する記述	38
11.2	主たる解析と検証すべき仮説	39
11.3	目標症例数の設定根拠	39
11.4	解析対象集団の定義	39
11.5	主要評価項目の解析	40
11.6	副次評価項目の解析	40
11.7	その他の評価項目の解析	40
11.8	安全性の解析	40
11.9	中間解析と試験の早期登録中止	40
12	倫理	41
12.1	倫理審査委員会	41
12.2	説明と同意	41
12.3	個人情報保護	41
12.4	研究実施計画書の遵守	42
12.5	新たな情報の報告	42
12.6	試験の進捗状況及び有害事象等の報告	42

13	費用負担と健康被害への対応	42
13.1	試験参加者が負担する費用	42
13.2	健康被害への対応	42
13.3	賠償保険への加入	43
14	研究実施計画書の変更と試験の中止・中断	43
14.1	研究実施計画書の変更	43
14.2	試験の中止・中断	44
15	品質管理および品質保証	44
15.1	モニタリングと監査	44
15.2	研究実施計画書からの逸脱	45
16	記録の保存	45
17	公表に関する取り決め	45
18	臨床試験登録	45
19	利益相反と研究資金源	45
20	試験実施体制	46
20.1	JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)	46
20.2	JSKDC05 研究代表者	46
20.3	JSKDC05 プロトコル委員会	46
20.4	JSKDC05 効果安全性評価委員会	46
20.5	JSKDC05 モニタリング委員会	47
20.6	JSKDC データセンター	47
20.7	試験統計家	47
20.8	JSKDC 研究事務局	47
20.9	試験薬の提供	47
21	参考文献	48
付録 1	高血圧診断基準 ²³⁾	51
付録 2	推定糸球体濾過率 ^{24,25)}	51
付録 3A	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表 ²⁶⁾	52
付録 3B	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表 ²⁶⁾	53
付録 4	プレドニゾロンの身長別投与量対応表	54
付録 5	ミゾリビンの身長別投与量対応表	55
付録 6	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	56

1 背景

1.1 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。

1.2 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する標準治療

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾン）である。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。寛解後の治療は、再発するまで無治療で観察し、再発時点でのプレドニゾンの経口投与である。

プレドニゾン治療は、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提唱した国際法（プレドニゾン2ヶ月投与）が国内外で広く行われてきた。海外では、初発時に国際法治療を受けたステロイド感受性患者の約80%が治療終了後2年間で再発し、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」に移行し^{3,4)}、長期投与法が推奨される傾向にある。コクランレビューは長期投与法が国際法に比較して再発リスクを減らすとしているが、これまでの臨床試験は症例数が少なく、プレドニゾン特有の薬物有害反応（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、副腎機能不全など）の評価も不十分で、適切にデザインされたランダム化比較試験が必要であると結論している⁵⁾。

わが国では、文献検索及び2005年に小児腎臓病学会が実施した治療調査結果により、同年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版が作成され、初発時治療は国際法が、再発時治療は国際法と国際法に準じた3ヶ月投与法が推奨されている⁶⁾。2007年より初発時治療における国際法と長期投与法のランダム化比較試験 (JSKDC04試験) が実施中である (図1)。

「頻回再発型」になると長期に大量のプレドニゾン投与が行われ、プレドニゾン特有の薬物有害反応が治療継続上の問題となる。ネフローゼ症候群では血液凝固異常を認め、2~5%に血栓症を合併することが知られている⁷⁾。国内外において初発時寛解後早期に再発する患者は、頻回再発に移行するリスクが高いことが明らかとなっている。従って、ステロイ

ド感受性に対する治療は、初発時治療終了後に寛解を維持することが目標となり、早期再発を抑制し、頻回再発への移行を回避する治療法の開発が望まれる。

1.3 試験実施の医学的妥当性

ミゾリビンは、わが国で開発された免疫抑制薬で、核酸合成を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することで液性および細胞性免疫応答を抑制する。ミゾリビンは腸管で吸収された後、ほとんど代謝を受けずに腎臓から排泄される。他の免疫抑制薬に比較して安全性が高いことが知られている。わが国では、腎移植における拒絶反応の抑制、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチに適応があるが、小児特発性ネフローゼ症候群（ステロイド感受性、頻回再発型）への適応はない。

しかし、実際にはミゾリビンは小児の頻回再発型の治療薬として検討され使用されてきた。ミゾリビン（4 mg/kg/日）の小児の頻回再発型を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、全年齢層では再発抑制効果が認められなかったものの、10 歳以下では再発回数が減少し再発抑制効果が認められ、また高い安全性が認められたことなどから⁸⁾、先述の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、ミゾリビン（4.0 mg/kg 標準体重/日）投与はシクロスポリン、シクロフォスファミドに次いで、頻回再発型の治療薬として推奨されている⁶⁾。

一方、ミゾリビンの作用は濃度依存性であり⁹⁾、小児では、成人と比較して細胞外液量が多く分布容積が大きいこと、ミゾリビンの腸管吸収率が低い可能性があること等から、成人と同等の用量では最高血中濃度が低くなると推察され¹⁰⁻¹²⁾、成人と同等の最高血中濃度を得るには成人の約 2 倍量を要すると考えられている¹³⁾。ミゾリビンの血中濃度と効果についての *in vitro* での検討では、ミゾリビンのヒトリンパ球核酸合成を 50% 抑制する濃度は 1.0~5.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度要すると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

近年、小児の頻回再発型患者に対し、高い最高血中濃度を目指した高用量のミゾリビン投与が検討され、ケースシリーズ報告が散見されるようになってきている（表 1 参照）¹⁷⁻²⁰⁾。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリビン投与 2 時間後の血中濃度 (C2) は約 3 $\mu\text{g/ml}$ 、ミゾリビン平均投与量は 10 mg/kg/日、用法は 1 日 1 回投与が主で、ミゾリビンの重篤な薬物有害反応は報告されていない。また小児頻回再発型ネフローゼ症候群に高用量ミゾリビンを食後投与した際の最高血中濃度到達時間 (Tmax) は 3 時間、内服後 3 時間ミゾリビン血中濃度 (C3) と AUC0-4 間の有意な相関が報告されている¹⁷⁾。ミゾリビン 10 mg/kg/日の 1 日 1 回投与は、安全性が高く再発抑制効果が期待できる治療法であると示唆される。

小児難治性腎疾患治療研究会によるステロイド感受性患者を対象とした先行研究（未発表）から、発症年齢が 10 歳以下で、発症 6 ヶ月以内に再発した患者は頻回再発に移行するリスクが高い傾向が明らかとなった。そこで同研究会は、頻回再発に移行するリスクが高いステロイド感受性患者に対する、頻回再発を回避する治療法として、ミゾリビンの併用投与を検討した。発症年齢が 10 歳以下で、発症 6 ヶ月以内に再発したステロイド感受性患者 38 名を対象とした再発時国際法治療とミゾリビン（5.0 mg/kg/日分 2 投与）併用投与のランダム化比較試験を実施したが、ミゾリビンの再発抑制効果及び頻回再発抑制効果は認められなかった²¹⁾。これは、ミゾリビンの用量が、再発抑制効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分な用量でなかったためと考えられる。

そこで、我々は、ステロイド感受性患者のうち、頻回再発のハイリスク患者（発症年齢 10 歳以下で、初発寛解後 6 ヶ月以内に再発した患者）に対し、標準治療である再発時プレドニゾロン治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しようのではないかと考え、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の有効性と安全性を検証するために、標準治療と標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を行うこととした。

表 1 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における高用量ミゾリビン治療の報告

研究	症例数	対象	ミゾリビン 用法・用量	効果	安全性	ミゾリビン 血中濃度
後藤ら 2006 ¹⁷⁾	13	頻回再発型	7.0-10.0 mg/kg/日 1日1回または 2回投与	高用量群の 再発回数減 少：8/10	重篤な薬物 有害反応なし	C2 3µg/ml 以上の全例 で再発回数 減少
Yagi et al. 2006 ¹⁸⁾	22	頻回再発型	5.0mg/kg/日 1日1回投与	寛解維持： 13/22	重篤な薬物 有害反応なし	寛解維持群 の平均 C2 2.93µg/ml
Ohtomo et al. 2005 ¹⁹⁾	9	シクロポリ ン依存性 頻回再発型 微小変化型	平均10.1 mg/kg/日 (6.97-16.4mg/kg/日) 1日1回投与 1年間	再発回数減 少シクロポ リン中止/減 量：7/9	重篤な薬物 有害反応なし	目標 C2 3.0 µg/ml
藤永ら 2005 ²⁰⁾	12	シクロポリ ン投与下 ステロイド 依存性	平均10.3 mg/kg/日 6ヶ月投与	再発回数減 少シクロポ リン中止/減 量：12/12	重篤な薬物 有害反応なし 帯状疱疹 1 名	目標 C2 3.0 µg/ml

1.4 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children) の取り組み

JSKDCは日本小児腎臓病臨床研究グループ(グループ代表者吉川徳茂)である。JSKDCは、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」研究(JSKDC01-03試験, 主任研究者吉川徳茂)を、平成19年度から「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備」研究(JSKDC04試験, 主任研究者吉川徳茂)を実施し、小児腎臓病専門医に加えて、一般小児科医も参加する拡大臨床試験ネットワークを構築している。平成22年度から「小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究」(JSKDC05, 06試験, 主任研究者吉川徳茂)を実施する(図1)。

JSKDC01：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ランダム化試験

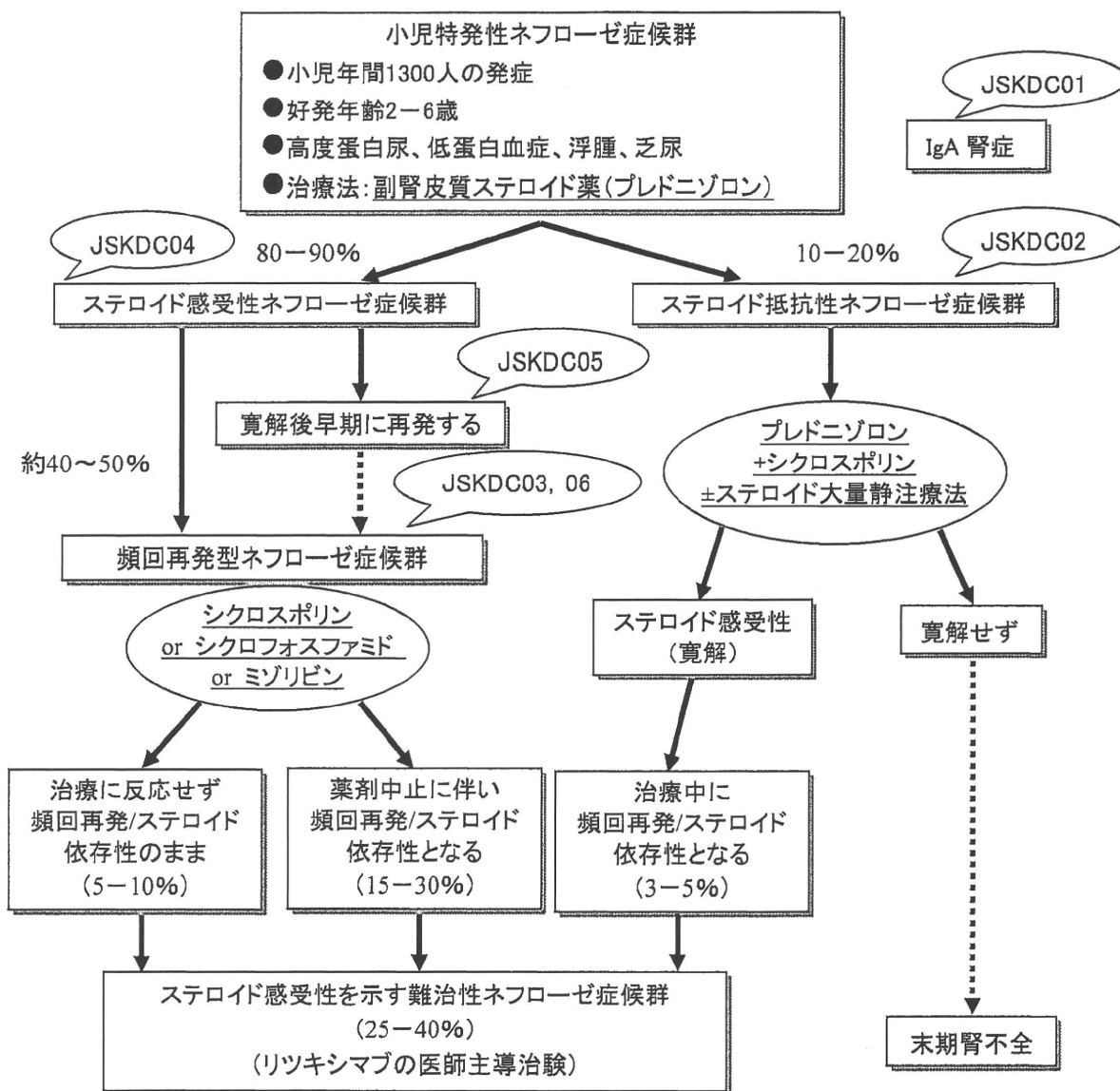
JSKDC02：ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾン併用療法のランダム化比較試験

JSKDC03：頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC04：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)のランダム化比較試験

JSKDC05：初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療(プレドニゾン治療)と高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験

JSKDC06：頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験



下線の治療は推奨治療

図1 JSKDCの取り組み

2 目的

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾロン治療）＋高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果が優れていることを検証する。

仮説 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者に対する、標準治療（再発時プレドニゾロン治療）＋高用量ミゾリビン併用治療が標準治療よりも頻回再発回避に優れる。

3 試験デザイン

3.1 試験期間と目標症例数

本試験は登録期間を 4 年間、試験実施予定期間を 6 年間とし、国内の医療施設約 160 施設で実施する。目標症例数は、標準治療群（再発時プレドニゾロン治療群）、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群、各 60 例、合計 120 例とする。

3.2 試験デザインの設定根拠

本試験では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群初発患者（登録時年齢が 2 歳以上 11 歳未満）のうち、国際法治療下で寛解後 6 ヶ月以内に再発した患者を対象とし、標準治療群（再発時プレドニゾロン治療群）、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群にランダムに割付けて比較し、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の頻回再発を回避する治療法としての有効性の優越性を検証する。標準治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発回避が期待されるが、高用量ミゾリビン併用治療の有効性はこれまでに検証されておらず、標準治療との equipoise が成り立つ。

主要評価項目は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群では再発回数を減らし、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ため、頻回再発をイベントとし、イベントが発生するまでの期間（time to event）について生存時間解析を行う。

頻回再発への移行を評価するには 1 年以上の経過観察が必要になることから、エンドポイント観察期間を登録割付日から 2 年以上とした。

本試験では、免疫抑制剤であるミゾリビンを試験治療として投与するため、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者のうち、頻回再発に移行する可能性が高い、初発寛解後 6 ヶ月以内に第 1 回目再発を認めた患者を対象集団とした。対象患者の年齢（発症年齢）は、小児特発性ネフローゼ症候群の好発年齢が 2～6 歳であること、ミゾリビン（4 mg/kg/日分 2 投与）の小児頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、10 歳以下の患者でミゾリビンの再発抑制効果が認められ、全対象患者において高い安全性が報告されていることから⁸⁾、2 歳以上 11 歳未満の患者とした。

ミゾリビンの用法・用量は、効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分で安全に使用できるものを選択する必要がある。小児頻回再発型ネフローゼ症候群を対象とした高用量ミゾリビン治療の報告から、10 mg/kg/日の 1 日 1 回投与と設定した。またミゾリビンの成人慢性関節リウマチを対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験では、1 日用量 300 mg の安全性と有効性が報告されていることから²²⁾、最大投与量を 300 mg/日とした。小児では、成人と比較して細胞外液量が多く分布容積が大きいこと、ミゾリビンの腸管吸収率が低い可能性があること等から、成人と同等の用量では最高血中濃度が低くなると推察されており¹⁰⁻¹²⁾、成人と同等の最高血中濃度を得るには成人の約 2 倍量を要すると考えられている¹³⁾。本試験の対象患者は 2 歳以上 11 歳未満の患者（体重 10~37 kg）であり、10 mg/kg/日（最大投与量 300 mg/日）は妥当と考える。なお高用量ミゾリビン併用治療群において安全性を評価するために、ミゾリビンの最高血中濃度（Cmax）と推測される投与後 3 時間の血中濃度（C3）とトラフ値（C0）をモニタリングする^{10,23)}。また AUC0-8*（*：ベイズ推定により算出）をはじめとする各種パラメータを算出し、成人データと比較する。

初発時プレドニゾン治療は、初発時プレドニゾン治療における国際法と長期投与法のランダム化比較試験（JSKDC04試験）の中間解析で、国際法の臨床的不利益は示されず（論文未発表）、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（2005年日本小児腎臓病学会作成）で推奨されている国際法を選択した。再発時プレドニゾン治療も、同ガイドライン1.0版で推奨されている国際法を選択した。

3.3 試験参加者に予想される利益と不利益

本試験で両群において再発時に行われるプレドニゾン治療（国際法）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 版で推奨されている標準治療である。

ミゾリビンは、主として小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して適応外使用されており、他の免疫抑制剤に比べ、有害事象の種類、重症度において安全性が高いことが知られている。本試験で行われる標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療は、標準治療よりも頻回再発を回避することが期待され、使用経験上安全性で非常に大きな不利益はないことが想定される。しかし、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療は確立されておらず、治療上の不利益を最小限とするために、薬物血中濃度を測定して安全性を確認し、安全性情報の迅速な収集、対応ができるよう試験体制を整備し、安全性の確保に努める。

本試験で行われる検査等は、日常診療で行われるものと基本的に同様である。ただし、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群に割り付けられた患者は、薬物血中濃度検査および薬物動態検査のために定時の血液採取が必要であり、当該患者にとって身体的、時間的な負担となることが予想される。この負担を軽減するために、血液採取は、最小限度の採血量と回数を設定した。

4 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) の定義に準じて以下のように定義する。

A 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
B 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
C 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
D ステロイド感受性	プレドニゾロン 60 mg/m ² /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)
E 再発	以下のいずれかを満たし、プレドニゾロン治療を要したもののものとする 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
F 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
G 頻回再発	初発時寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は登録直前の再発 (第 1 回目再発) 確認日以降の任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたもの (ただし、再発はプレドニゾロン治療を要したものとする) 登録直前の再発 (第 1 回目再発) は、評価に含む
H ステロイド依存性	プレドニゾロ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、再発はプレドニゾロン治療を要したものとする) 登録直前の再発 (第 1 回目再発) は、評価に含む
I ステロイド抵抗性	4 週のプレドニゾロン連日投与においても寛解 (B) しないもの

5 対象（選択基準、除外基準）

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。

5.1 選択基準

- (1) 初発時に以下のすべてを満たす特発性ネフローゼ症候群（4A）と診断された患者
 - 1) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
 - 2) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- (2) 初発時に国際法あるいはそれに準じた治療法が行われ、初発時寛解確認日から 6 ヶ月以内に第 1 回目再発（登録直前の再発）（4E）と診断された患者
- (3) 登録時年齢が 2 歳以上 11 歳未満の患者
- (4) 第 1 回目再発（登録直前の再発）に対する治療*（6.5.1）開始 3 週間以内**にステロイド感受性（4D）を示す患者
- (5) 観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (6) 患者の法的保護者から本試験に参加することの同意が文書で得られた患者

*プレドニゾン 60 mg/m²/日（最大投与量 80 mg/日）分 3（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可）連日投与は 4 週間行う。

**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。

【選択基準の設定根拠】

- (1)～(5)試験の目的に沿った、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者に限定するため
- (6) 臨床研究の倫理指針に基づく

5.2 除外基準

- (1) 血尿が持続する患者等，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，二次性のネフローゼ症候群と診断された患者
- (3) ステロイド抵抗性の既往がある患者
- (4) ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬による治療歴のある患者
- (5) 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*
- (6) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率** 90 mL/分/1.73/m²未満）を有する患者
- (7) 登録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) 登録直前の再発時に他の臨床試験に参加している患者
- (9) その他，担当医師が対象患者として不適格と判断した患者

*高血圧の診断基準²⁴⁾（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試験治療を開始する。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。

**推定糸球体濾過率^{25,26)}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²⁷⁾（付録 2）を参照する。

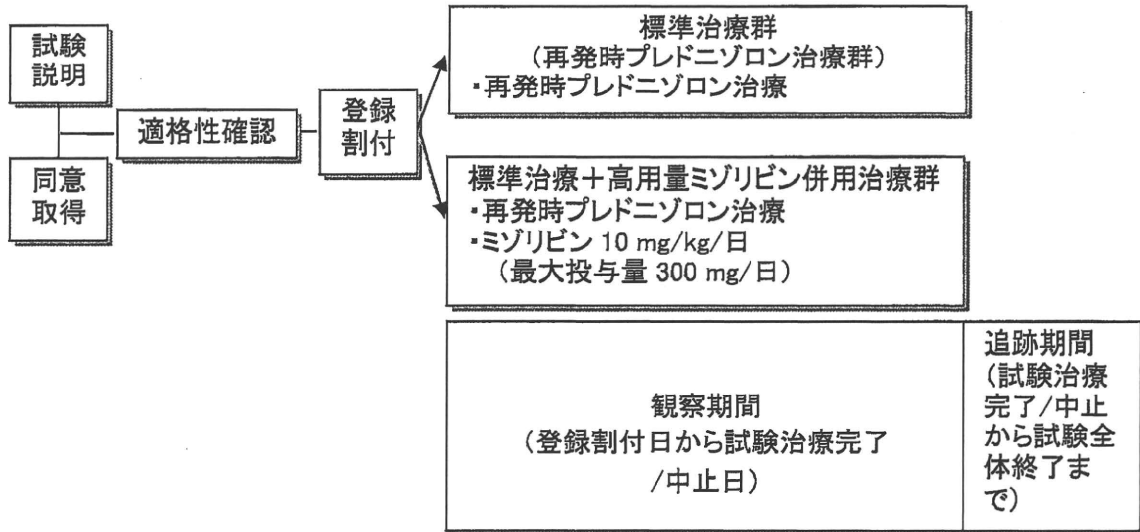
【除外基準の設定根拠】

- (1)(2)本試験の目的より，二次性のネフローゼ症候群を除外した
- (3)(4)ネフローゼ症候群に対する治療歴による除外
- (5)～(7)症状を再発又は悪化させる可能性があるため
- (8)(9)本試験の対象として適格でない患者を除外するため

6 試験計画

6.1 個々の患者に対する試験のアウトライン

患者の試験参加期間は同意取得日から追跡期間終了日（試験全体終了日）までと定義する。



6.1.1 観察期間：登録割付日から試験治療完了/中止日まで

観察期間は登録割付日から試験治療完了/中止日までとし、2年間の試験治療を完遂した場合を試験治療完了と定義する。

6.1.2 追跡期間：試験治療完了/中止日から試験全体終了日

試験治療完了/中止した患者は、追跡期間に移行する。

6.2 登録

登録は、登録直前の再発に対するプレドニゾン投与開始 4 週間以内に行う。

- (1) 担当医師は、本試験参加に同意した患者について、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、以下の連絡先に FAX 送信する。

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 : 03-5297-6258 電話 : 03-5297-6259

受付時間 : 平日 10 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。

- (2) データセンターは、症例登録票 (別添資料) により対象患者の適格性を確認し、登録する。
 - 1) 症例登録票 (別添資料) の記載が不十分な場合は、登録しない。
 - 2) 一度登録された患者の登録はデータベースから抹消しない。
 - 3) 重複登録の場合は、初回の登録情報 (割付群) を採用する。
 - 4) 各施設にて誤登録・重複登録が判明した場合は、データベース上にその旨の記録が必要なため、可能な限り速やかにデータセンター (20.6) へ報告する。
- (3) データセンターは、症例登録票 (別添資料) に記載された担当医師の FAX 番号宛に登録割付確認書を送信する。
- (4) 担当医師は、データセンターから送信された登録割付確認書により割付結果を確認し、標準治療群または標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群の試験治療を行う。

6.3 ランダム割付

患者は、データセンターにて登録時に以下を割付調整因子とする動的割付により、標準治療群または標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群におよそ 1:1 の比でランダムに割付けられる。割付のアルゴリズムは統計解析責任者が決定する。

割付調整因子

- 1) 登録時年齢 6 歳未満/6 歳以上
- 2) 性別 男性/女性
- 3) 初発時寛解確認日から第 1 回目再発（登録直前の再発）確認日までの日数 90 日未満/90 日以上
- 4) 実施医療機関

6.4 試験治療

6.4.1 試験治療の定義

本試験で行う試験治療は、以下の 2 群の治療である。2 年間の試験治療を完遂した場合を試験治療完了と定義する。

(1) 標準治療群（再発時プレドニゾロン治療群）

登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与（6.5.1）を継続，終了する。プレドニゾロン投与終了後，再発を認めるまで無治療で経過観察する。観察期間中に再発を認めた場合はプレドニゾロン投与（6.5.2）を行う。試験治療は登録割付日から 2 年間行う。

(2) 標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群

登録直前の再発に対するプレドニゾロン投与（6.5.1）を継続，終了する。ミゾリビン投与は，登録割付日から 7 日以内に開始し，2 年間行う。観察期間中に再発を認めた場合はプレドニゾロン投与（6.5.2）を行う。試験治療は登録割付日から 2 年間のミゾリビン投与終了まで行う。

6.4.2 試験薬

試験薬は，プレドニゾロンとミゾリビン（プレディニン[®]錠25，プレディニン[®]錠50：旭化成ファーマ株式会社）である。プレドニゾロンとミゾリビンの詳細については添付文書を参照する。薬剤情報（禁忌，重大な副作用や併用注意を要する薬剤など）は常に最新の情報を把握することとする。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。

ミゾリビンの交付，保管，管理，回収は「試験薬ミゾリビンの管理に関する手引き」を参照する。

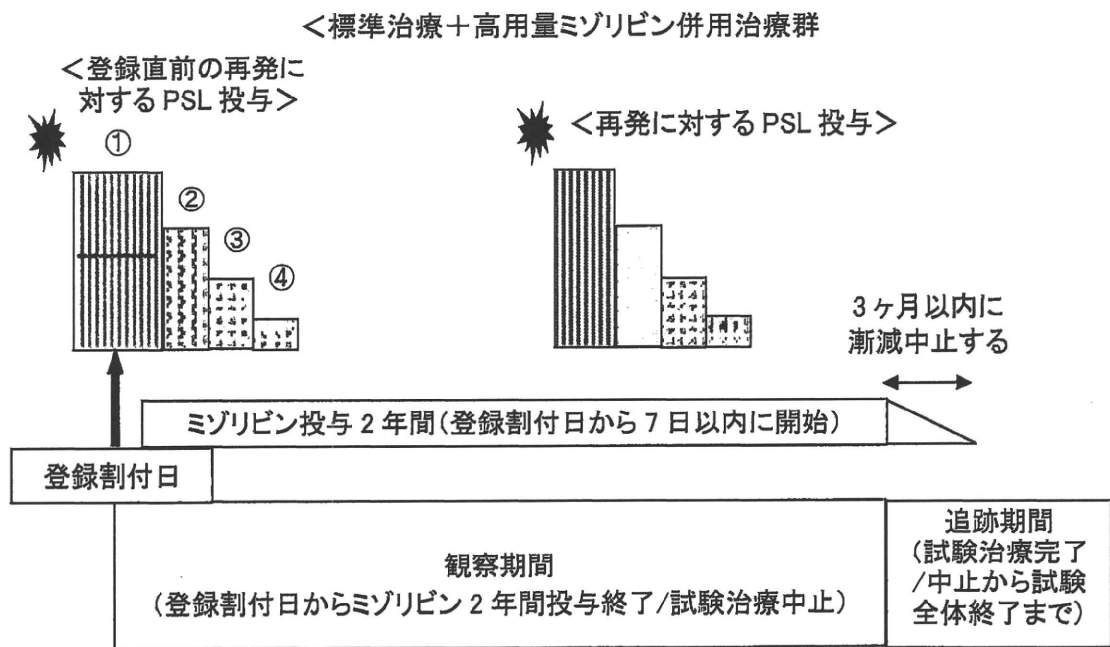
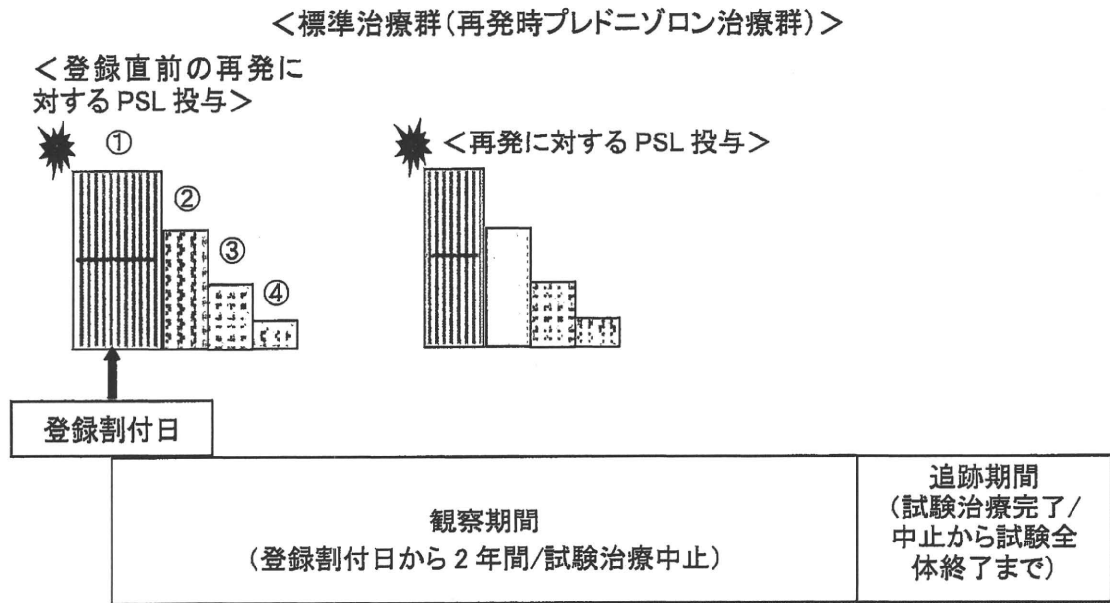


図 6-1 試験計画

6.5 再発に対するプレドニゾン投与：両群共通

6.5.1 登録直前の再発（第 1 回目再発）に対するプレドニゾン投与

本試験では初発時寛解確認日から 6 ヶ月以内という早期に第 1 回目再発を認める、疾患活動性が高いと推測される患者を対象集団としているため、登録直前の再発（第 1 回目再発）に対するプレドニゾン規定量①の投与期間は 4 週間とする。

下記に従って投与法①を 4 週間行い、投与法④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、投与法①の投与期間（4 週間）中に含む。

規定量②以降のプレドニゾンの投与量は、プレドニゾンの身長別投与量対応表（付録 4）に従い、登録時の身長から決定する。

- ① 60 mg/m²/日（最大投与量 80 mg/日） 分 3（担当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/回（最大投与量 80 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③ 30 mg/m²/回（最大投与量 40 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④ 15 mg/m²/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間終了

6.5.2 観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与

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（4E）。

観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、国際法再発時治療に従って行う。

プレドニゾン投与は、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。プレドニゾンの投与量は、プレドニゾンの身長別投与量対応表（付録 4）に従い、再発診断時の身長から決定する。

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 80 mg/日） 分 3 連日投与（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可）試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで
- (2) 60 mg/m²/回（最大投与量 80 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/m²/回（最大投与量 40 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/m²/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間終了

6.6 ミゾリビン投与：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ

6.6.1 ミゾリビンの投与方法

ミゾリビンは、登録割付日から 7 日以内に投与量 (1) にて開始し、2 年間投与する。2 年間の投与終了後または試験治療中止後、概ね 1 ヶ月毎に漸減し、3 ヶ月以内に投与を中止する。投与量は、ミゾリビンの身長別投与量対応表 (付録 5) に従い、直近の受診時身長から決定する。

(1) 10 mg/kg/日 連日朝食後 1 回投与 2 年間 (最大投与量 300 mg/日)

6.6.2 ミゾリビンの投与量変更、中断、中止

ミゾリビンの投与中に (1) , (2) に該当した場合は、以下に従いミゾリビンの投与量を減量、中断する。その他の有害事象が発現した場合は、適宜ミゾリビンの投与量を減量、中断する。減量または中断の期間については担当医師が決定する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量に戻すことや投与再開ができる。

ミゾリビンの投与量変更、中断、中止を行った場合は治療経過報告書 (別添資料) に期間 (投与量変更の場合は量も) を記入する。

(1) 白血球減少

白血球数が $4000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合は、ミゾリビンを 5 mg/kg/日に減量して回復しなければ、中断する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量に戻すことや投与再開ができる。

(2) 腎機能障害

推定糸球体ろ過率 (付録 2 を参照) が $60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満に低下した場合は、ミゾリビンを 5 mg/kg/日に減量する。推定糸球体ろ過率が $40 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満に低下した場合は、ミゾリビンを中断する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量に戻すことや投与再開ができる。

6.7 観察期間中の併用禁止薬

以下の薬剤は、観察期間中の併用を禁止する。併用禁止薬を使用した場合は、治療経過報告書 (別添資料) に報告する。併用禁止薬を使用した場合は試験治療を中止する。

(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, 試験治療以外のミゾリビンなど

(2) 柴苓湯

6.8 観察期間中の併用薬

観察期間中は、併用禁止薬（6.7）以外の薬剤を使用することができる。但し、生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）は、ミゾリビンの添付文書に併用禁止薬として記載されているため、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群において試験治療中に生ワクチンを併用しないことを推奨する。

以下の薬剤を使用した場合は、薬剤名と使用期間を治療経過報告書（別添資料）に報告する。

- (1) ビタミン D 製剤，ビスフォスフォネート
- (2) 生ワクチン

乾燥弱毒生麻疹ワクチン，乾燥弱毒生風疹ワクチン，経口生ポリオワクチン，乾燥 BCG など

6.9 有害事象または合併症に対する処置及び支持療法

主な有害事象に対する処置およ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、試験薬（プレドニゾロン，ミゾリビン）により感染症が増悪するおそれがあるので、試験薬の一時的な減量または中断を検討する（標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群は 6.6.2 を参照）。プレドニゾロンは 15 mg/m²/日（分 2 または分 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 または分 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

登録後 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。再発時治療時の眼科受診については、担当医師の判断とする。