

(5) 高尿酸血症

高尿酸血症の定義は施設基準値上限を超えるものとし、これを超える場合には生活指導を行う。痛風発作または痛風結節がなく合併症*を伴わない場合は 9 mg/dL 以上で、合併症を伴う場合は 8 mg/dL 以上で薬物治療を開始する。痛風発作または痛風結節がある場合は、7 mg/dL 以上で薬物治療を開始する。この場合ミゾリピンは減量しない。

*合併症：腎障害、尿路結石、高血圧症、高脂血症、虚血性心疾患、耐糖能異常、肥満など

6.10 試験治療の中止

試験治療の中止基準 (6.10.1) に該当する場合、担当医師は速やかに試験治療を中止し (標準治療+高用量ミゾリピン併用治療群の場合は6.6.1を参照)，患者の安全を確保するとともに中止後の対応 (6.10.2) を行う。

6.10.1 試験治療の中止基準

(1) 観察期間中に頻回再発の定義を満たした場合 (4G)

頻回再発は、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) とする。

登録直前の再発 (第 1 回目再発) は、評価に含む。

(2) 観察期間中にステロイド依存性の定義を満たした場合 (4H)

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) とする。

登録直前の再発 (第 1 回目再発) は、評価に含む。

(3) 観察期間中にステロイド抵抗性の定義を満たした場合 (4I)

ステロイド抵抗性は、プレドニゾロン 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。

(4) 観察期間中に併用禁止薬を使用した場合

(5) 患者又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合

(6) 担当医師が有害事象などにより試験治療の継続が困難と判断した場合

(7) その他

6.10.2 試験治療中止後の手順

- (1) 担当医師は、試験治療を中止した日付および理由を調査し、試験治療中止報告書（別添資料）に報告する。試験治療の中止日は、試験治療中止と判断した日とする。
- (2) 担当医師は、試験治療を中止した時点で、試験治療中止時の調査項目（7.6）について検査及び調査を行い、治療経過報告書（別添資料）に報告する。なお中止時に有害事象が発現している場合には、担当医師は、症状の回復または追跡不要と判断するまで、その転帰を可能な限り追跡する。
- (3) 試験治療中止となった患者については、追跡期間中の調査項目（7.7）の規定に従って追跡調査を行う。

6.11 試験治療完了／中止後の治療

試験治療完了時に寛解している患者については、再発を認めるまで無治療で経過観察する。試験治療完了/中止後の再発などに対する治療は、担当医師が臨床的判断により決定する。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（付録 6）を参考として示す。試験治療完了/中止後（追跡期間）に行った治療の詳細（薬剤名、治療期間）は追跡調査書（別添資料）に報告する。

6.12 試験の中止

試験治療開始後に、以下に該当する理由により、患者が試験治療の中止のみならず、有効性評価、安全性評価を含むすべての試験スケジュール（7.1）を遵守できなくなった場合は、「試験中止」となる。

以下の中止基準に該当した場合、担当医師は、速やかに当該患者に対する試験を中止し、試験の中止日（試験中止と判断した日）、中止理由を治療経過報告書（別添資料）に報告する。

担当医師は、試験を中止した時点で、可能な範囲で観察期間終了時の調査項目（7.1）について検査及び調査を行い、治療経過報告書（別添資料）に報告する。

6.12.1 試験の中止基準

- (1) 患者の法的保護者が試験中止を希望，又は試験参加に対する同意を撤回した場合
- (2) 患者側の理由（多忙，転居，転院等）により，来院できなくなった場合
- (3) 本試験自体が中止された場合
- (4) 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
- (5) その他，研究責任医師が試験の継続が困難と判断した場合

7 観察・評価

7.1 観察・評価スケジュール

担当医師は、以下のスケジュールに従って観察・評価を行い、治療経過報告書（別添資料）に報告する。登録後 2~6 ヶ月時の調査実施日の間隔は 6 週間以上、9 ヶ月時以降の調査実施日の間隔は 8 週間以上あけることとする。

	スクリーニング期間	観察期間											試験治療中止時	追跡期間 (試験治療完了/中止～試験全体終了)
		登録後 (月)	登録時	1	2	4	6	9	12	15	18	21		24
許容範囲 (週間)	-4	±1	±2	±4	±4	±4	±4	±4	±4	±4	±4	±4		36,48 ヶ月時：±8 試験全体終了時：+4
同意取得	○													
背景情報	○													
ネフローゼ症候群の病歴・治療歴	○													
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△ (再発診断時にも実施)
		(再発診断時にも実施)												
身長, 体重, 血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△ (再発診断時にも実施)
		(再発診断時にも実施)												
併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
試験治療状況	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
再発の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△ (再発診断時にも実施)
		(再発診断時にも実施)												
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	
		(再発診断時にも実施)												
薬物血中濃度 薬物動態		標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群のみ (7.5 参照)												
骨密度		□										□		
後治療														○

△：実施可能な場合

□：登録 4 週間前～試験治療開始後 2 ヶ月時，試験治療開始後 21～24 ヶ月時，実施可能な施設のみ

7.2 登録時（スクリーニング期間）の調査

ネフローゼ症候群発症時から登録時までの以下の項目について調査し、治療経過報告書（別添資料）に報告する。

(1) 背景情報

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) ネフローゼ症候群の病歴・治療歴

ネフローゼ症候群初発時寛解確認日

登録直前の再発（第 1 回目再発）：確認日，再発状況，プレドニゾロ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

ネフローゼ症候群初発診断時の早朝尿蛋白定量，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

ネフローゼ症候群初発診断時の血清 Alb

登録時（登録直前の再発確認日以降で登録前 4 週間以内）の血清クレアチニン，GOT，GPT

(6) 患者選択基準に関わるその他の項目

登録時（登録直前の再発確認日以降で登録前 4 週間以内）の身長，血圧

<以上は症例登録票（別添資料）に記入>

(7) 既往歴，腎疾患の家族歴，合併症

(8) 登録時（登録直前の再発確認日以降で登録前 4 週間以内）の体重

(9) 登録時（登録直前の再発確認日以降で登録前 4 週間以内）の血液検査

総蛋白，BUN，尿酸，アミラーゼ，血糖

<以上は治療経過報告書（別添資料）に記入>

7.3 観察期間中の調査

観察期間中は，定められたスケジュール（7.1）に従い，調査を行う。以下の項目を調査し，調査日と調査結果を治療経過報告書（別添資料）に報告する。

また観察期間中の再発診断時に（1）身長，体重，血圧，（6）尿検査，（7）血液検査の項目を調査し，調査実施日と調査結果を治療経過報告書（別添資料）に報告する。なお再発診断時の（7）血液検査実施日が次回調査予定日の－4週間以内の時は，次回に（7）血液検査を実施しなくて良い。

- (1) 身長，体重，血圧
- (2) 併用療法
- (3) 試験治療状況：用法・用量，投与期間，服薬コンプライアンス
- (4) 有害事象：診断名，重症度 (9.3.1)，重篤度 (9.3.2)，発現日及び消失日，転帰，試験薬との因果関係 (9.3.3) にて評価。
- (5) 再発：再発確認日，ステロイド依存性・ステロイド抵抗性への移行の有無
- (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) 血液検査：血算，総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，尿酸， γ GTP，GOT，GPT，CPK，ビリルビン，アミラーゼ，血糖
- (8) 薬物血中濃度 (7.5.1)：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ
登録後 1 ヶ月時：トラフ値 (C0)，内服後 3 時間ミゾリビン血中濃度 (C3)
- (9) 薬物動態検査 (7.5.2)：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ
登録後 9 ヶ月時：試験薬内服前，登録時に指定された 3 時点の 4 時点
- (10) 骨密度：DXA 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，登録 4 週前から開始後 2 ヶ月時，21-24 ヶ月時 (± 4 週間以内) に実施する。

7.4 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 以下をしめすもので，プレドニゾロンによる再発時治療を要したものとする (4E)。

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

7.5.1 薬物血中濃度検査

登録後 1 ヶ月 (± 2 週間) 時に試験薬ミゾリビンのトラフ値 (C0)，内服後 3 時間ミゾリビン血中濃度 (C3) の測定を行う (7.1.1)。トラフ値 (C0) 採血は，前日の内服時間の 24 時間 (± 2 時間) 後に，内服後 3 時間の採血は，測定誤差 ± 15 分以内，可能な限り ± 5 分以内に行う。

また，腎機能障害発生時、重篤な有害事象発生時には試験薬ミゾリビンのトラフ値 (C0) の測定を行う。

検査時に，試験薬ミゾリビンの内服時間 (前日と検査日)，剤形，検査日の朝食終了時間，採血時間を記録し，治療経過報告書 (別添資料) に報告する。

7.5.2 薬物動態検査

登録後 9 ヶ月（±4 週間）時に試験薬ミゾリビンの薬物動態検査を行い、各種パラメータを算出する。試験薬の内服前、登録時に指定された 3 時点（パターン①試験薬内服後 1, 3, 5 時間、パターン②試験薬内服後 2, 4, 6 時間、パターン③試験薬内服後 1, 3, 6 時間、パターン④試験薬内服後 2, 4, 8 時間のいずれか）の計 4 時点で採血を行う。トラフ値（C0）採血は、前日の内服時間の 24 時間（±2 時間）後に、その他の採血は、測定誤差±15 分以内、可能な限り±5 分以内に行う。

検査時に、試験薬ミゾリビンの内服時間（前日と検査日）、剤形、検査日の朝食終了時間、採血時間を記録し、治療経過報告書（別添資料）に報告する。

	観察期間			
	登録後 1 ヶ月	登録後 9 ヶ月	腎機能 障害発生時	重篤な 有害事象 発生時
許容範囲	±2 週間	±4 週間		
C0,	○	○	○	○
C3	○			
薬物動態		○		
採血量 (mL)	2	4	1	1

7.5.3 検体の取り扱い

採取した検体は、（株）東洋検査センター臨床検査部に送付し、薬物血中濃度を酵素法²⁸⁾により中央測定する。薬物血中濃度測定用検体の取り扱い、送付の詳細は、ミゾリビン血中濃度検査実施マニュアルを参照する。

7.6 試験治療中止時の調査

試験治療を中止した場合、担当医師は、以下の項目を調査し、治療経過報告書（別添資料）に報告する。

(1) 試験治療の中止日と中止理由

< 以上は試験治療中止緊急報告書（別添資料）に記入 >

(2) 併用療法

(3) 試験治療状況

(4) 有害事象：観察期間中に発現した有害事象の転帰は可能な限り追跡調査する。

(5) 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

(6) 薬物血中濃度（標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ）

以下の項目は可能な範囲で調査する。

(7) 血液検査：血算，総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，尿酸，GOT，GPT，ビリルビン，アミラーゼ，血糖

< 以上は治療経過報告書（別添資料）に記入 >

7.7 追跡期間中の調査

追跡期間は、2 年間の試験治療完了又は試験治療中止から試験全体終了日までと定義する。担当医師は、登録後、36 ヶ月時、48 ヶ月時、試験全体終了時に、可能な範囲で以下の項目について調査を行い、追跡調査報告書（別添資料）に報告する。なお試験治療中止患者については、登録後 24 ヶ月時にも可能な範囲で以下の項目について調査を行い、試験治療中止後追跡調査書（別添資料）に報告する。

(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：再発確認日，ステロイド依存性・ステロイド抵抗性への移行の有無

(4) 後治療：プレドニゾロン投与状況など

(5) 尿検査：早朝尿蛋白定性

(6) 有害事象の持続状況（有害事象*の持続状況はできる限り調査する。）

*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。

追跡期間の終了まで追跡調査を継続できない場合を追跡調査中止とし、最終追跡調査日、追跡調査中止理由を追跡調査報告書に報告する。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。

8 評価項目

8.1 主要評価項目

頻回再発までの期間

登録割付日を起算日とし、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。ステロイド依存性またはステロイド抵抗性に移行した場合、観察期間中に併用禁止薬を使用した場合は、イベントとして取り扱う。

8.2 副次評価項目

(1) 無再発期間

登録割付日を起算日とし、試験治療開始後 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) 無再発割合

観察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。

(3) 再発回数（回/患者）

次の各期間中の患者一人あたりの再発回数。観察日数による調整は行わない。

- 1) 登録割付日から 1 年間
- 2) 登録割付日 1 年後から 1 年間
- 3) 2 年間の観察期間

(4) ステロイド依存性までの期間

登録割付日を起算日とし、ステロイド依存性と診断された日までの期間。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もって打ち切りとする。ステロイド抵抗性に移行した場合、観察期間中に併用禁止薬を使用した場合は、イベントとして取り扱う。

(5) ステロイド抵抗性までの期間

登録割付日を起算日とし、ステロイド抵抗性と診断された日までの期間。ステロイド抵抗性に移行していない症例では、ステロイド抵抗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抵抗性に移行していないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。

(6) ステロイド総投与量 (mg/m²/患者)

登録割付日を起算日とし、観察期間中に再発時治療で投与された平均ステロイド総投与量。

8.3 その他の評価項目

試験薬ミゾリビンの薬物動態は、以下のパラメータを算出して評価する。

(1) 薬物血中濃度：トラフ値 (C0)，内服後 3 時間 (C3)

(2) 薬物動態

- 1) 血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-8*} (* : ベイズ推定により算出))
- 2) 最高血中濃度 (C_{max})
- 3) 半減期 (t_{1/2})
- 4) クリアランス

8.4 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試験治療が一度も行われなかった患者をのぞいた患者数 (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、それぞれ観察期間中の最悪 Grade を用いる。

なお、毒性や患者/法的保護者の拒否などの理由による試験治療中止例 (6.10.1) の観察期間中に発現した有害事象の転帰は、追跡不能以外は登録割付日から 2 年間追跡する。

9 有害事象の評価

9.1 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療や処置との因果関係の有無を問わない。ただし、試験治療開始前からある症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）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。なお、有害事象のうち試験薬投与と因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。また添付文書に記載されているものを予期する有害事象、それ以外を予期しない有害事象として取り扱う。

9.2 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査・処置などを行い、患者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え、救急処置ができる体制を整えておく。

9.3 有害事象の評価

本試験では観察期間中に発現したすべての有害事象（但し、発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を 5 日間以上要したもののみ）を調査対象とする。

観察期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は、有害事象の重症度（Grade）と重篤度を判定し（9.3.1, 9.3.2）、診断名、重症度、重篤度、発現日、消失日、転帰、試験薬との因果関係（9.3.3）を治療経過報告書（別添資料）に記入する（9.4 通常報告）。

担当医師は、観察期間を通じて有害事象の発現を評価し、以下の項目を治療経過報告書（別添資料）に報告する。

項目	判定
有害事象名	(CTCAE v3.0 に従う)
発現日, 消失日	(試験薬投与当日の有害事象の発現と消失時期は時刻も記載する)
程度 (グレード)	Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4, Grade 5 (CTCAE v3.0 に従う)
重篤度	0. 非重篤, 1. 重篤
処置	0. なし, 1. 減量, 2. 投与中止, 3. 薬物治療, 4. その他
転帰	1. 回復, 2. 軽快, 3. 不変, 4. 悪化, 5. 死亡, 6. 不明
試験薬との関連性	1. 関連なし, 2. 関連が否定できない, 3. 関連あり

9.3.1 有害事象の診断名と重症度（グレード）

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。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。

この基準に含まれない有害事象が発現した場合は、担当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）。

Grade 1：軽度	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	日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験薬の減量，中断を検討する
Grade 3：高度	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	致死的な有害事象（有害事象による死亡）

(1) 主な有害事象の重症度

観察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。

発熱については抗生物質/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し、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
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				
白血球	<LLN* -3000/mm ³	<3000 -2000/mm ³	<2000 -1000/mm ³	<1000/mm ³
CPK	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 10.0 × ULN**	>10.0 × ULN**
GGT	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
SGOT*	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
SGPT*	>ULN - 2.5 × ULN**	>2.5 - 5.0 × ULN**	>5.0 - 20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**
高血糖 一般に空腹時血糖を用いて判定する	>ULN** -160mg/dL	>160-250mg/dL	>250-500mg/dL	>500mg/dL
アミラーゼ	>ULN - 1.5 × ULN**	>1.5 - 2.0 × ULN**	>2.0 - 5.0 × ULN**	>5.0 × ULN**
高ビリルビン血症	>ULN - 1.5 × ULN**	>1.5 - 3.0 × ULN**	>3.0 - 10.0 × ULN**	>10.0 × ULN**
高尿酸血症	>ULN** -10mg/dL であり、生理的機能に影響なし	該当なし	>ULN** -10mg/dL であり、生理的機能に影響あり	>10mg/dL
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

LLN*：(施設)基準値下限, ULN**：(施設)基準値上限

(2) 多毛

Grade 1：体毛の長さまたは太さや密度の増加で、患者が周期的なシェービングや脱毛で隠すことができる、または何らかの脱毛処理を行うほどではない体毛の長さまたは太さや密度の増加で、患者が周期的なシェービングや脱毛で隠すことができる、または何らかの脱毛処理を行うほどではない

Grade 2：少なくとも通常露出する身体の部位(顔のあごひげ、口ひげ、腕に限らない)の体毛の長さ、太さ、密度の増加で、隠すために頻回のシェービングや永久脱毛が必要;社会心理学的な影響を伴う顔面に加えて上肢にも認める

Grade 3：該当なし

Grade 4：該当なし

Grade 5：該当なし

(3) 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（別添資料）に報告する（7.3）。

(4) 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（別添資料）に報告する。

9.3.2 重篤な有害事象

観察期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「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) その他医学的に重大な状態（CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade4 を参考にする）

9.3.3 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象と試験薬（プレドニゾン、ミゾリビン）との関連性を以下の 3 段階で評価する。

関係あり	試験薬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
関係が否定できない	試験薬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
関係なし	試験薬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

9.4 有害事象の報告

2 年間の観察期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は治療経過報告書（別添資料）に記録し、患者が有害事象発現前の状態に回復するか追跡不要と判断するまで、可能な限り追跡する。

2 年間の観察期間中に重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は緊急報告をした上で、当該有害事象を治療経過報告書（別添資料）に報告する。重篤な有害事象の転帰は回復するまで可能な限り追跡する。

9.4.1 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告

- (1) 緊急報告の対象となる重篤な有害事象（9.3.2）が発生した場合、担当医師は速やかに当該施設の研究責任医師に伝える。当該施設の研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。
- (2) 試験実施医療機関の研究責任医師は、直ちに当該施設の長に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書（別添資料）に所定事項を記入し、速やかにデータセンターに FAX 送信を行う。
- (3) データセンターは、重篤な有害事象の発生について研究代表者に FAX などで緊急報告する。
- (4) 当該医療機関の担当医師は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、データセンターに 10 日以内に FAX 送信を行う。
- (5) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究代表者に報告する。
- (6) 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、研究グループ及び試験実施医療機関の研究責任医師に文書で報告する。さらに効果安全性評価委員会にも文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。
- (7) 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。
- (8) 研究代表者は、予期しない重篤な有害事象又は重要と判断される有害事象が発生した場合、厚生労働大臣に文書で報告する。

10 データ収集

10.1 報告書類の提出

本試験では、症例登録票（別添資料）、治療経過報告書（別添資料）等の報告書類は、すべて FAX 送信によりデータセンターに提出する。担当医師は、本試験に登録された全ての症例を対象として試験の進捗にあわせてデータを提出する。提出するデータの内容、提出の手段及び提出時期を以下に示す。

種類	送付手段・時期	提出手段・時期
症例登録票	参加施設へ予め E-mail で配付	登録時 FAX 送信
治療経過報告書	参加施設へ予め E-mail で配付	各調査時点から 1 ヶ月以内に FAX 送信
重篤な有害事象緊急報告書	参加施設へ予め E-mail で配付 院内書式の使用も可	緊急報告対象の有害事象の発現を知ってから速やかに FAX 送信
試験治療中止報告書	参加施設へ予め E-mail で配付	試験治療中止後速やかに FAX 送信
追跡調査書	参加施設へ予め E-mail で配付	登録後 36, 48 ヶ月、試験全体終了時の各調査時点から 1 ヶ月以内に FAX 送信
試験治療中止後追跡調査書	参加施設へ予め E-mail で配付	登録後 24 ヶ月の調査時点から 1 ヶ月以内に FAX 送信

11 統計解析

解析の実施に先立ち、下記事項を含む解析計画書を作成する。試験終了後、事前に作成した解析計画書に従って解析を行い、解析結果を記載した解析報告書を作成する。

11.1 患者の特殊性に関する記述

本試験の対象患者の特徴を明らかにするため、リクルートから登録に至るまでの患者選択過程を記述する。

試験治療終了後、最終的な登録医療機関、登録期間、患者の試験参加期間を明示する。リクルートした症例数、適格基準を満たした症例数、除外基準に抵触するために除外された症例数、同意拒否症例数、その理由等に関する集計を可能な限り行う。

11.2 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、試験治療群である標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群が標準治療群（再発時プレドニゾロン治療群）に対し、頻回再発までの期間における優越性を検証することである。

11.3 目標症例数の設定根拠

検定に基づく症例数設計を行う。「登録日からイベント発生日までの期間」が指数分布に従う確率変数であり、その変数に与える再発時プレドニゾロン治療（標準治療）に対する標準治療+高用量ミゾリビン併用治療（試験治療）の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。症例の登録期間を4年、登録速度を30症例/年で一定とし、登録からの追跡期間を2年間で、標準治療群（再発時プレドニゾロン治療群）における2年間の「イベントに至らない確率」（以下、無イベント率）を0.5、対する高用量ミゾリビン併用治療（試験治療）群のハザード比を0.5（無イベント率0.71）と期待する場合において、ハザード比1の帰無仮説を有意水準0.05で棄却する両側検定の検出力を80%確保するために必要な総症例数は以下である。

試験参加後の同意の撤回や追跡不能例を考慮して、目標症例数は120例とした。

検出力	総サンプル数	ハザード比	標準治療群 2年無イベント率	試験治療群 2年無イベント率
0.77	100	0.50	0.5	0.71
0.78	102	0.50	0.5	0.71
0.79	106	0.50	0.5	0.71
0.80	108	0.50	0.5	0.71

11.4 解析対象集団の定義

本試験の統計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。

(1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS)

登録症例のうち、試験治療が開始され、有効性に関する評価に必要なデータが測定された全ての症例からなる集団

(2) 実施計画書に適合した解析対象集団；Per Protocol Set (PPS)

FASのうち、研究実施計画書に関する違反症例を除いたすべての症例からなる集団

(3) 安全性解析対象集団；Safety Analysis Set (SAS)

登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例からなる集団

11.5 主要評価項目の解析

本試験の主要評価項目である「頻回再発までの期間」における群間差に関して、有意水準両側 5% の log rank 検定を行う。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 95% 信頼区間を求める。

割付群ごとの頻回再発率曲線の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。

11.6 副次評価項目の解析

無再発期間、ステロイド依存性移行までの期間は、主要評価項目と同様の解析を行う。無再発割合は Fisher の exact 検定を行う。再発回数、ステロイド総投与量は Wilcoxon 検定を行う。薬物動態パラメータを集計し、ミゾリビン投与量との関連を Spearman の相関係数で推定する。副次評価項目の比較は全て両側 5% で検定し、多重性の調整は行わない。

11.7 その他の評価項目の解析

内服後 3 時間値 (C3) を集計し、試験薬ミゾリビン投与量との関連を Spearman の相関係数で推定する。血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC0-8*, *: ベイズ推定により算出), 最高血中濃度 (Cmax), 半減期 (t1/2), クリアランスを算出し、成人データと比較する。C3, AUC0-8*, Cmax と有効性 (頻回再発までの期間など) との関連性の有無を検討する。トラフ値 (C0) と安全性 [試験薬の主要な副作用など (高尿酸血症, 腎障害など) の発現割合] との関連性の有無を検討する。

11.8 安全性の解析

本試験では観察期間中に発現したすべての有害事象 (但し, 発熱は抗生物質/抗ウイルス剤の経口/静注投与を 5 日間以上要したもののみ) を対象とした解析を行う。

有害事象・重症度別の発症症例数及び発現割合 (発症症例数/SAS), 発現件数を集計し, 一覧表を作成する。各事象の集計は全期間で行なう。有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。

重篤な有害事象, 副作用についても同様の解析を行う。重篤な有害事象などが発現した患者については, 薬物動態パラメータとの関連性の有無を検討する。

11.9 中間解析と試験の早期登録中止

本試験では中間解析を行わない。中央モニタリング時に, 安全性の観点から本試験の早期登録中止に関する検討を行う。

12 倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床試験に関する倫理指針(2008年厚生労働省告示第415号)」を遵守して実施する。

12.1 倫理審査委員会

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、各試験実施医療機関において開催される倫理審査委員会において、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承認を得るものとする。各試験実施医療機関の研究責任医師は、研究実施計画書、治療経過報告書の見本、説明文書・同意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。年次更新については各試験実施医療機関の定めに従って行う。

12.2 説明と同意

12.2.1 法的保護者への説明と同意

本試験の対象患者は2歳以上11歳未満の小児患者であり、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法的保護者が責任を負う。担当医師は、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、法的保護者に十分に説明し、自由意思による本試験参加の同意を文書により得る。

同意書には、この場合、法的保護者と患者との関係を明記し、説明を行った担当医師、患者の法的保護者が記名、捺印又は署名し、各自日付を記入する。担当医師は、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法的保護者に渡す。同意書の原本は診療録とともに保管する。法的保護者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

12.2.2 小児患者への説明とアセント

担当医師は、概ね7歳以上の小児患者に対しては、試験に関する説明を口頭でわかりやすく行い、可能な限り口頭で同意を確認する。患者本人から口頭で了解が取れた場合は、法的保護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。

12.3 個人情報の保護

本試験で得られた登録患者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお試験の結果を公表する際も登録患者を特定できる情報は使用しない。試験実施にかかわる生データ類および同意書などを取り扱う際は、登録患者のプライバシー保護に十分配慮する。

また試験実施医療機関外に提出する症例調査票の作成、取り扱い等においても、登録時に発行される登録番号により特定し、そのプライバシー保護に配慮する。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た登録患者のプライバシーに関する情報を第三者に漏えいしない。各試験実施医療機関の研究責任医師は、本試験およびデータ解析終了後も原資料を安全に保管する。

12.4 研究実施計画書の遵守

本試験に参加する担当医師は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

12.5 新たな情報の報告

本試験に用いる全ての薬剤の有効性、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試験実施医療機関の研究責任医師に文書にて報告する。また、担当医師は当該施設の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、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および事後処理を保証する。

12.6 試験の進捗状況及び有害事象等の報告

研究責任医師は、毎年 1 回、臨床研究（本試験）の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を本試験実施医療機関の長に報告する。

13 費用負担と健康被害への対応

13.1 試験参加者が負担する費用

本試験で行う診療は日常診療の範囲内であるため、試験参加中の治療費（試験治療のミゾリビンは除く）はすべて患者の加入する健康保険および自己負担によって支払われる。ただしミゾリビンは、旭化成ファーマ株式会社より無償で提供される。

また本試験では標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群の患者を対象に薬物血中濃度測定が行われるが、その検査費用は旭化成ファーマ株式会社が負担する。

13.2 健康被害への対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担によって支払われる。