

13.1	試験参加者が負担する費用	41
13.2	健康被害への対応	41
13.3	賠償保険への加入	41
14	研究実施計画書の変更と試験の中止・中断	41
14.1	研究実施計画書の変更	41
14.2	試験の中止・中断	42
15	品質管理および品質保証	42
15.1	モニタリングと監査	42
15.2	研究実施計画書からの逸脱	43
16	記録の保存	43
17	公表に関する取り決め	43
18	臨床試験登録	43
19	利益相反と研究資金源	44
20	試験実施体制	44
20.1	JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)	44
20.2	研究代表者	44
20.3	プロトコル委員会	44
20.4	効果安全性評価委員会	45
20.5	モニタリング委員会	45
20.6	データセンター	45
20.7	試験統計家	45
20.8	JSKDC 研究事務局	45
20.9	試験薬の提供	45
21	参考文献	46
付録 1	高血圧診断基準 ²¹⁾	48
付録 2A	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表 ²¹⁾	49
付録 2B	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表 ²¹⁾	50
付録 3	プレドニゾロンの身長別投与量対応表	51
付録 4	2000 年度標準身長・体重表	52
付録 5	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 頻回再発型小児ネフローゼ症候群

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起こる。欧米では、小児 10 万人に 2 人がネフローゼ症候群を発症する¹⁾。本邦では、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、これによると 1 年間に小児 10 万人に 5 人が発症する。その多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微小糸球体変化を示し、この原因は不明である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第 1 選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 90%が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群）²⁾。しかし、80%は再発を起こし³⁾、そのうち半数が頻回に再発し、初回寛解後 6 ヶ月間に 2 回以上再発又は任意の 12 ヶ月間に 4 回以上の再発を起こす（頻回再発型ステロイド感受性ネフローゼ症候群）⁴⁾。頻回再発型ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による副作用が発現しやすい。

1.2 頻回再発型小児ネフローゼ症候群と免疫抑制薬

頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対しては、長期間の寛解と副腎皮質ステロイド薬からの離脱を目的として、免疫抑制薬治療が行われる。Cochrane Database Systematic Review では、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬と同様に再発を減少するとされている⁵⁾。世界的には、シクロホスファミドが第一選択薬、シクロスポリンが第二選択薬とされている⁶⁾。

本邦では、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 版において、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンが推奨されている⁷⁾。

シクロスポリンは、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されており、シクロホスファミド無効例やシクロホスファミド特有の副作用（発癌性、性腺障害、骨髄抑制）回避を目的に使用されることから、本邦では第一選択薬として使用されることが多い。小児難治性腎疾患治療研究会が行った、頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者 44 名を対象とした 2 年間のシクロスポリン（サンディミュン[®]）治療の投与方法を検討したランダム化比較試験では、2 年間の治療終了時点での血中トラフ値調節群（24 名）の再発割合は 50%、頻回再発化割合は 20%と報告されている⁸⁾。さらに同研究会が行った、頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者 62 名を対象とした 2 年間のシクロスポリン（ネオーラル[®]）治療（血中トラフ値による投与量調節）の臨床試験では、2 年間の治療終了時点での再発割合は 41.9%、頻回再発化割合は 11.5%と報告されている⁹⁾。2 年間のシクロスポリン治療では、約 50～60%の患者は再発しないものの、頻回再発化するシクロスポリン不応患者は約 10～20%存在すると考えられる。シクロスポリン反応例でもシクロスポリン治療中止後再発する可能性が高いことが報告されている¹⁰⁾。またシクロスポリンには、慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用があり注意を要する。中等量のシクロスポリン（トラフ値で 100 ng/ml 程度）の 2 年以上の長期投与は慢性腎障害のリスクファクターであり¹¹⁾、長期投与は困難である。重篤で

はないものの多毛や歯肉肥厚等の副作用が高率に発現し、患者の日常生活に影響することも問題である。

シクロホスファミドは、特有の副作用（発癌性、性腺障害、骨髄抑制）に注意して使用する必要がある。累積投与量が300 mg/kgを越えると高率に無精子症をきたし、不妊症の原因となるため¹²⁾、特に思春期男児では使用しづらい。

ミゾリピンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行った、プラセボ対照ランダム化比較試験で、10歳以下で再発回数を減少し、また高い安全性を認めたが、全年齢では再発抑制効果は認められず¹³⁾、有効性が高いとはいえない。

以上から、頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療は十分とは言えず、新たな免疫抑制薬の開発が望まれる。

1.3 頻回再発型小児ネフローゼ症候群とタクロリムス

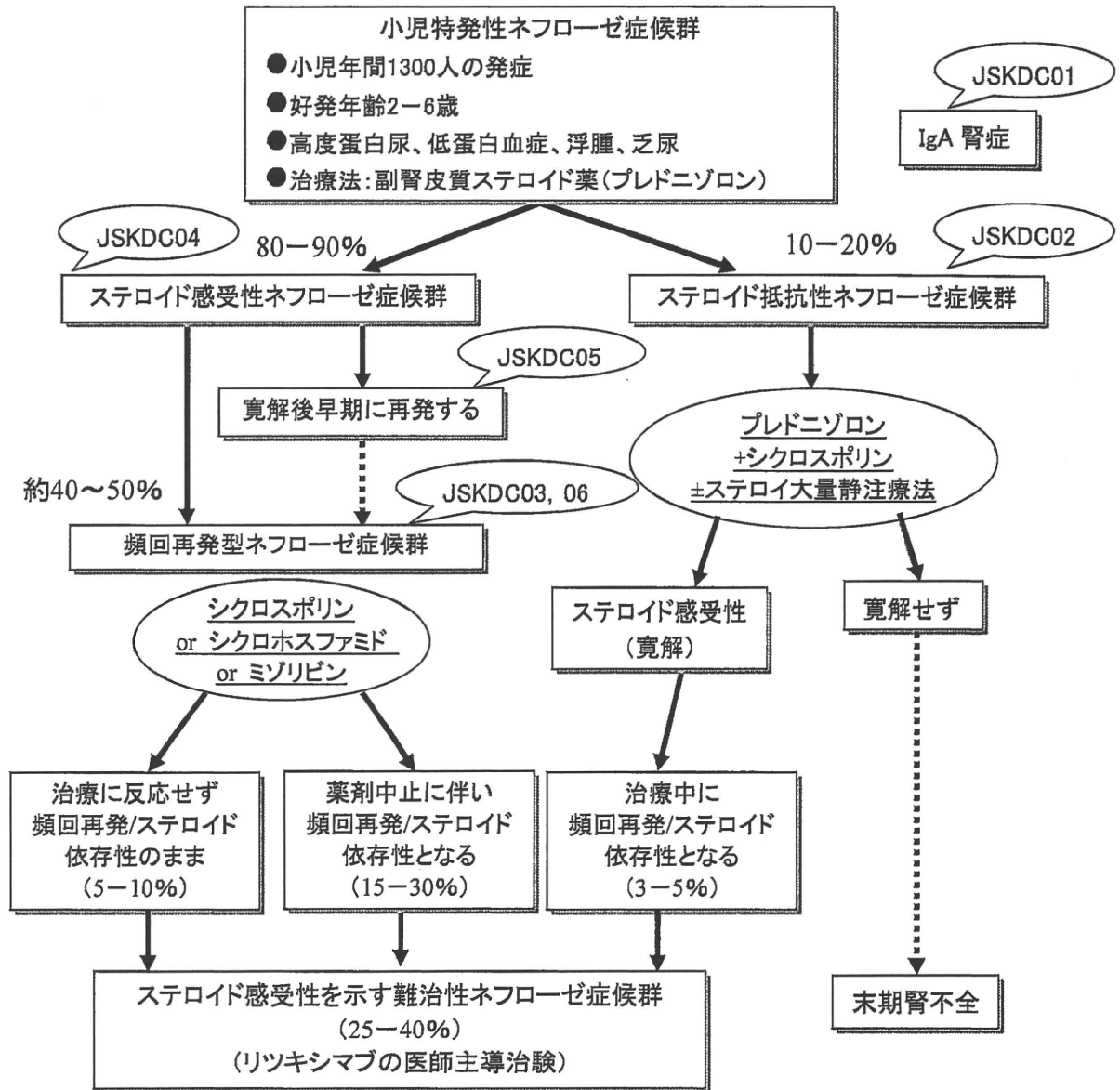
タクロリムスは、シクロスポリンと同じカルシニューリン阻害作用をもつ免疫抑制薬で、シクロスポリンに代わる免疫抑制薬として開発された。現在、タクロリムスは腎移植後の免疫抑制薬としてシクロスポリンを凌いでアメリカやわが国では第一選択薬となっている。腎移植の免疫抑制薬治療について、Cochrane Database of Systematic Review は、100 人の腎移植患者をシクロスポリンの代わりにタクロリムスで治療すると、12 人の急性拒絶反応と 2 人の移植腎廃絶を回避することができ、副作用でも慢性移植腎障害、多毛や歯肉肥厚がシクロスポリンより少ないという点で、タクロリムスはシクロスポリンより優れていると結論づけている¹⁴⁾。小児腎移植のタクロリムス治療とシクロスポリン治療のランダム化比較試験でも、1 年時の急性拒絶反応発現割合はタクロリムス治療群 36.9%、シクロスポリン治療群 59.1%と、タクロリムス治療がシクロスポリン治療より腎移植後の急性拒絶反応を減少すると報告されている¹⁵⁾。

ネフローゼ症候群では、ステロイド抵抗性を示す小児患者を対象としたランダム化比較試験で完全寛解割合がタクロリムス治療群 85.7%、シクロスポリン治療群 80.0%と、タクロリムス治療はシクロスポリン治療と同等の効果を示し、寛解後の再発は、タクロリムス治療群はシクロスポリン治療群より少なかったと報告されている¹⁶⁾。この試験でタクロリムス治療群とシクロスポリン治療群の副作用はそれぞれ腎毒性が 38.0%と 60.0%、多毛が 0.0%と 95.0%、歯肉肥厚が 4.7%と 60.0%とタクロリムス治療群はシクロスポリン治療群より少なかったと報告されている。重症の頻回再発型小児ネフローゼ症候群 10 名（シクロスポリン治療に反応しなくなった患者、または副作用のためにシクロスポリンが使用できない患者）を対象としたタクロリムス治療の症例報告によると、両者の治療期間中の再発率に有意差はなかったと報告されている^{17,18)}。小児ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療について、Cochrane Database of Systematic Review は、北米ではタクロリムスは副作用の点でシクロスポリンより好まれて使用されており、タクロリムスと他の免疫抑制薬とのランダム化比較試験を行うべきであると結論づけている⁵⁾。本邦において、頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対するタクロリムス治療の有効性と安全性を評価し、治療法を確立することは重要である。

1.4 JSKDC の取り組み

JSKDCは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)を実施している。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比較試験
- 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ロンナトリウム+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)と長期投与方法(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

頻回再発型小児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、タクロリムス治療がシクロスポリン治療に対して無再発期間において非劣性であることを検証し、タクロリムス治療とシクロスポリン治療の有害事象を比較する。

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 8 年間とし、国内の約 70 の医療施設で実施する。目標症例数は、タクロリムス治療群、シクロスポリン治療群各 60 名、合計 120 名とする。

3.2 試験デザインの設定根拠

本試験の目的は、頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者において、タクロリムス治療がシクロスポリン治療に対して無再発期間において非劣性であることを検証し、タクロリムス治療とシクロスポリン治療の有害事象を比較することであるため、オープンランダム化並行群間比較試験を行う。

主要評価項目は、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。試験薬は長期に使用すると腎障害をひきおこすおそれがあり、試験治療期間 2 年間、追跡期間 2 年間とした。

本試験の試験薬の投与方法の設定根拠について述べる。被験薬タクロリムスは、血中トラフ値を参考にして投与量を調節する薬剤である。本試験でのタクロリムス血中トラフ値の目標値 (試験治療開始後 1~6 ヶ月時 5.0~7.0 ng/mL, 7~24 ヶ月時 3.0~5.0 ng/mL) は、ステロイド抵抗性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ランダム化比較試験 (タクロリムス治療 0.1~0.2 mg/kg/日分 2, 血中トラフ値の目標値 5~10 ng/mL 2 年間投与)¹⁶⁾、小児腎移植の製造販売後調査結果 (血中トラフ値 (25%~75%点) : 腎移植後 3 ヶ月時 6.0~9.6 ng/mL, 6, 12, 24 ヶ月時 4.6~8.1 ng/mL)、海外の成人移植において低用量の免疫抑制薬治療を検討したランダム化比較試験 (タクロリムス治療 血中トラフ値の目標値 3.0~7.0)¹⁹⁾を参考に、対照薬シクロスポリンの血中トラフ値目標値も勘案して設定した。またタクロリムスの初回投与量 (0.10 mg/kg/日, 最大投与量 3.0 mg/日) は、腎移植 (0.12 mg/kg/日)、自己免疫疾患に対する用量 (3.0 mg/日)、ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたランダム化比較試験¹⁶⁾での投与量から設定した。

対照薬シクロスポリンは、血中トラフ値または投与 2 時間後血中濃度値を参考にして投与量を調節する薬剤である。頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者を対象に、血中トラフ値により投与量を調節したシクロスポリン治療の臨床試験の結果 (2 年間の治療終了時点での再発症例割合 41.9%, 頻回再発化症例割合は 11.5%)⁹⁾と投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法を比較した JSKDC03 試験 (試験継続中) の実施可能性の点から検討し、本試験では、血中トラフ値を参考にシクロスポリン投与量を調節することとし、シクロスポリン血中トラフ値の目標値 (試験治療開始後 1~6 ヶ月時 80~100 ng/mL, 7~24 ヶ月時 60~80 ng/mL) を設定した。

3.3 試験参加患者に予想される利益と不利益

本試験で行うシクロスポリン治療（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、頻回再発型に対する標準治療であり、試験に参加しない場合に受ける治療と大きく異なるものではない。

タクロリムスは、小児腎移植に対して臨床現場で広く使用されている。頻回再発型ネフローゼ症候群に対するタクロリムス治療は、これまでの報告からシクロスポリン治療よりも再発を回避し、安全性に優れていることが期待されるが、まだ確立した治療法ではない。本試験で行うタクロリムス治療は、小児腎移植で使用する用量の範囲であり、使用経験上安全性において大きな不利益はないことが想定されるが、治療上の不利益を最小限とするために、効果不十分時には迅速な対応を行い、重篤な有害事象など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。薬物血中濃度測定及び薬物動態検査を行うために、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。

4.1 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 以下を示すもの
4.2 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
4.3 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
4.4 ステロイド感受性	プレドニゾン 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)
4.5 再発	以下のいずれかを満たし、プレドニゾン治療を要したものとする 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
4.6 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
4.7 頻回再発（登録時）	登録前 3 ヶ月以内に以下のいずれかを示すもの i) 初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発 ii) 任意の時期から 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたものの（ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする）
4.8 頻回再発（試験参加後）	試験治療開始後の任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたもの（ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする）登録直前の再発は評価に含まない
4.9 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）登録直前の再発は評価に含まない
4.10 ステロイド抵抗性	4 週のプレドニゾン連日投与においても寛解 (4.2) しないもの

5 対象（選択基準，除外基準）

以下の選択基準を全て満たし，かつ除外基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) 再発時に国際法 ISKDC* あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- (3) 登録時年齢が 2 歳以上 18 歳未満の患者
- (4) 登録前 3 ヶ月以内に以下のいずれかを満たす頻回再発型を示す患者
 - 1) 初発寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発**
 - 2) 任意の時期から 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発**
- (5) 登録直前の再発時治療開始 3 週間以内にステロイド感受性を示す患者
- (6) 登録前 12 ヶ月以内の腎生検で微小糸球体変化，メサンギウム増殖，巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者
- (7) 試験治療期間を通じ，通院が可能な患者
- (8) 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

*ISKDC : International study of kidney disease in children

**初発は再発回数に含めない。

【選択基準の設定根拠】

- (1)～(7)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
- (8) 臨床研究に関する倫理指針に基づく

5.2 除外基準

- (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，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) 登録前にタクロリムス，シクロスポリンによる治療歴がある患者
- (5) 登録前 1 ヶ月以内にネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬の治療歴がある患者
- (6) タクロリムス，シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- (7) 両親のいずれかが糖尿病と診断されたことのある患者
- (8) 登録時に以下のいずれかを満たす患者
- 1) 空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上または随時血糖値 200 mg/dL 以上を示す
 - 2) HbA1c が 6.0%以上を示す
 - 3) 治療を要する糖尿病の既往歴のある患者
- (9) 登録時にボディマス指数 (Body Mass Index, BMI) が 30 以上を示す患者
ボディマス指数は、身長 (m) 及び体重 (kg) から以下の計算式により算出する。
ボディマス指数 (BMI) = 体重 (kg) / {身長 (m)}²
- (10) 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*
- (11) 登録時に腎機能低下 (推定糸球体濾過率 60 mL/分/1.73/m²未満) を有する患者
推定糸球体濾過率は、身長及び血清クレアチニン値から以下の計算式により推定する^{20,21)}。
推定 GFR = k × 身長 (cm) / 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。
血清クレアチニン値 (Jaffe 法) = 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
13~18 歳女性	0.55
13~18 歳男性	0.70

- (12) 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) を示す患者
- (13) 活動性の感染症を有する患者
- (14) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- (15) 登録時に他の臨床試験に参加している患者
- (16) 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²²⁾ (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。

**小児の年齢別肝臓逸脱酵素基準値表²³⁾ (付録 2) を参照する。

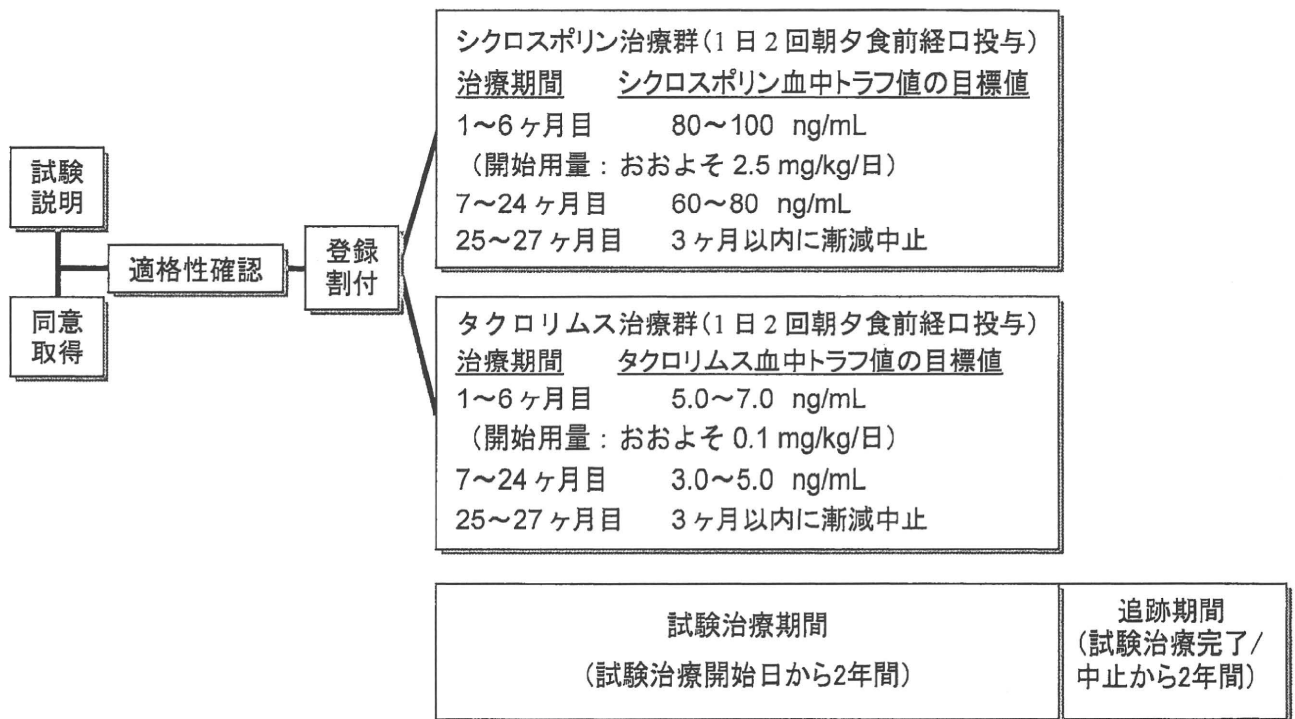
【除外基準の設定根拠】

- (1)(2)本試験の対象集団が小児特発性ネフローゼ症候群であるため
- (3) ~ (5)ネフローゼ症候群に対する治療歴による除外
- (6) ~ (13)症状を再発又は悪化させる可能性があるため
- (14) ~ (16)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 個々の被験者に対する試験のアウトライン

被験者の試験参加期間は同意取得日から追跡期間終了日（試験実施期間終了日）までと定義する。



6.1.1 試験治療期間：試験治療開始日から試験治療完了/中止日まで

試験治療開始日は登録後 1 週間以内に試験治療を開始した日、試験治療期間は試験治療開始日から 2 年間と定め、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 2 年間

試験治療完了/中止した被験者は、追跡期間に移行する。

6.2 登録

- (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）に必要な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：03-5297-6259 電話：03-5297-6258

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、登録後 1 週間以内にタクロリムス治療群またはシクロスポリン治療群の試験治療を開始する。

6.3 ランダム割付

被験者は、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、タクロリムス治療群またはシクロスポリン治療群におよそ 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) 登録時にステロイド依存性の定義を満たす/満たさない
- 4) 登録までの免疫抑制薬（シクロフォスファミド、ミゾリビン）の治療歴の有無
- 5) 登録直前の再発診断日から登録日までの期間 4 週間未満／4 週間以上

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、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する試験薬の内服投与である。

試験治療期間は試験治療開始日から 2 年間と定め、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。

6.4.2 試験薬

試験薬は、被験薬としてタクロリムス（プログラフ®顆粒0.2mg，カプセル0.5mg：アステラス製薬株式会社），対照薬としてシクロスポリン（ネオーラル®内用液，10mgカプセル，25mgカプセル，50mgカプセル：ノバルティス株式会社）である。タクロリムスとシクロスポリンの詳細については添付文書（付録4）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。

タクロリムスの交付，保管，管理，回収は「タクロリムスの管理に関する手引き」を参照する。

6.5 再発に対するプレドニゾン投与：タクロリムス治療群，シクロスポリン治療群共通

6.5.1 登録前の再発に対するプレドニゾン投与

本試験では頻回再発型ネフローゼ症候群という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，登録前の再発に対するプレドニゾン投与規定量①の投与期間は 4 週間とすることを推奨する。

下記に従って投与法①から投与法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，身長別投与量対応表（付録 3）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 試験治療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 (4.5)。

試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に従って行う。

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、身長・投与量換算表 (付録 3) 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 (担当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
- (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 試験薬投与

6.6.1 試験薬の投与方法

試験薬は、登録後 1 週間以内に開始し、2 年間投与する。

(1) タクロリムス治療群

タクロリムスは、1 日 2 回朝夕食前 15 分以上あけて内服する。タクロリムスは、おおよそ 0.10 mg/kg/日で開始する (初回投与量は付録 4 を参照し、身長を元にした標準体重で計算する、初回の最大投与量 3.0 mg /日)。その後の投与量は、中央測定した血中トラフ値に基づき調節し、下記に従って血中トラフ値の目標値に可能な限り速やかに達するようになる。血中トラフ値が目標値の上限を超えた場合は、速やかに減量することとする。

治療期間	タクロリムス血中トラフ値の目標値
1～6 ヶ月目	5.0～7.0 ng/mL
7～24 ヶ月目	3.0～5.0 ng/mL
25～27 ヶ月目	3 ヶ月以内に漸減中止

(2) シクロスポリン治療群

シクロスポリンは 1 日 2 回朝夕食前 15 分以上あけて内服する。シクロスポリンは、おおよそ 2.5 mg/kg/日 で開始することを推奨する（投与量は付録 4 を参照し、身長を元にした標準体重で計算する，初回の最大投与量 100 mg/日）。その後の投与量は，実施施設で測定した血中トラフ値に基づき調節し，下記に従って血中トラフ値の目標値に可能な限り速やかに達するようにする。

治療期間	シクロスポリン血中トラフ値の目標値
1～6 ヶ月目	80～100 ng/mL
7～24 ヶ月目	60～80 ng/mL
25～27 ヶ月目	3 ヶ月以内に漸減中止

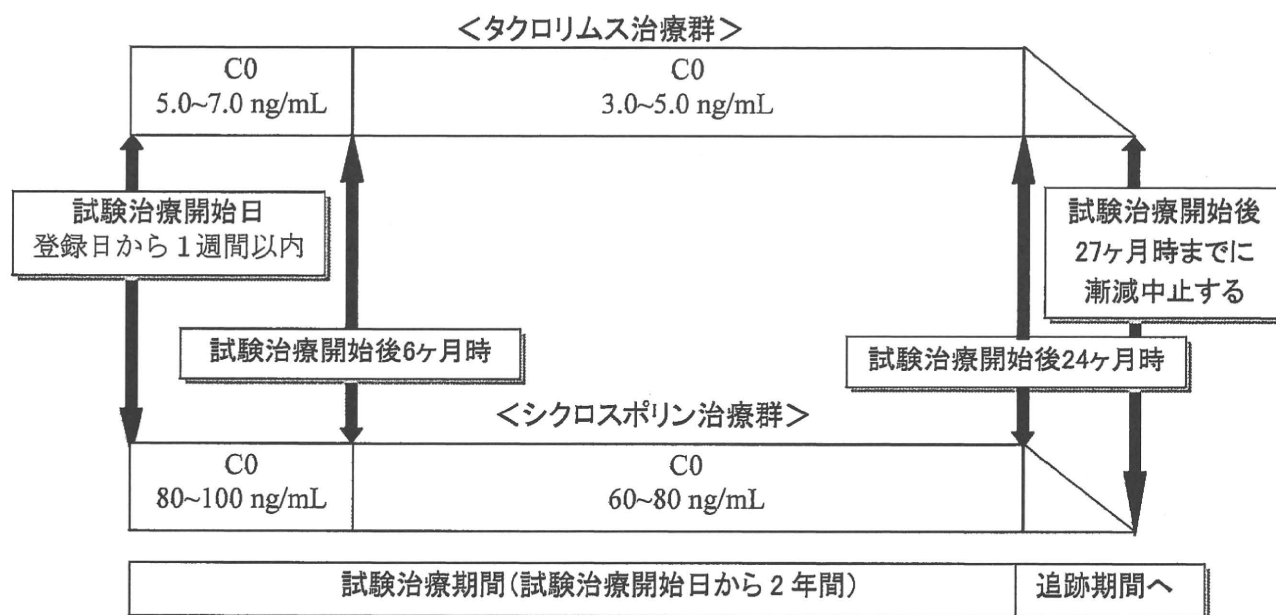


図 6-1 試験薬の投与計画

6.7 試験薬の投与量変更，中断，中止

試験治療期間中に中等度 (Grade 2, 9.3.1) 以上の有害事象を認め，担当医師が必要と判断した場合は試験薬の減量または中断を行う。減量または中断の期間や減量の程度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を戻すことや投与再開ができる。

試験薬の投与量変更，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）と理由を記入する。

6.8 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。併用禁止薬を使用した場合は、治療経過報告書（別紙 3）に記録する。併用禁止薬（1）を使用した場合は試験治療を中止する。

- (1) プレドニゾン以外の免疫抑制薬：両群共通
シクロスポリン（試験薬を除く）、タクロリムス（試験薬を除く）、シクロホスファミド、アザチオプリンなど
- (2) マクロライド系抗生物質：両群共通
試験薬（シクロスポリン、タクロリムス）の血中濃度が上昇することがある。
- (3) ボセンタン（肺高血圧症治療薬）：両群共通
- (4) ピタバスタチン、ロスバスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）：シクロスポリン治療群のみ
- (5) カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリアムテレンなど）：タクロリムス治療群のみ

その他、グレープフルーツ（ジュースも含む）は試験薬（シクロスポリン、タクロリムス）の血中濃度を上昇させることがあるので、2 年間の試験治療期間中の飲食は避けるものとする。

6.9 試験治療期間中の併用薬

試験治療期間中は、併用禁止薬（6.8）以外の薬剤を使用することができる。但し、生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）は、試験薬（シクロスポリン、タクロリムス）の添付文書に併用禁止薬として記載されているため、試験治療期間中に生ワクチンを併用しないことを推奨する。生ワクチンを併用した場合は、薬剤名と使用日を治療経過報告書（別紙 3）に記録する。

6.10 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、カルシウム拮抗薬を使用する。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（シクロスポリン、タクロリムス）や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、試験薬の一時的な減量または中断を検討する（6.7）。プレドニゾロン内服中の場合には、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

やむを得ない事故又は手術などの場合には、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

眼科で眼底所見、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。再発治療時の眼科受診については、担当医師の判断とする。

6.11 試験治療の中止

試験治療の中止基準（7.7.1）に該当する場合、担当医師は速やかに試験治療を中止し、被験者の安全を確保するとともに中止後の対応（7.7.2）を行う。

6.11.1 試験治療の中止基準

- (1) 試験治療期間中に頻回再発の定義を満たした場合（4.8）
頻回再発は、試験治療開始後の任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたものと
する。登録直前の再発は評価に含めない。
- (2) 試験治療期間中にステロイド依存性の定義を満たした場合（4.9）
ステロイド依存性は、試験治療開始後に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とする。登録直前の再発は評価に含めない。
- (3) 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（4.10）
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) 試験治療期間中に併用禁止薬（1）を使用した場合
- (5) 被験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

6.11.1 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、試験治療中止緊急報告書（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、被験者の安全性を確保するための検査（薬物
血中濃度）を行い、試験治療期間終了時の調査項目（7.1）について可能な範囲で検査及
び調査を行い、治療経過報告書（別添資料）に記録する。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被験者については、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。

6.12 試験治療完了／中止後の治療

2 年間の試験治療完了後、試験薬を漸減中止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 5）を参考として示す。

追跡期間中に行った治療の詳細（薬剤名、治療期間）は追跡調査書に報告する。

6.13 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、被験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、速やかに当該被験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) に記録する。

6.13.1 試験の中止基準

- (1) 被験者又は代諾者 (被験者の親権を行う者又は法的保護者) 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) 被験者側の理由 (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施設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、試験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）に記録する。

試験治療開始後 2~6 ヶ月時の調査実施日の間隔は 2 週間以上、試験治療開始後 8 ヶ月時以降の調査実施日の間隔 6 週間以上あけることとする。

	登録時	試験治療期間					追跡期間
		2 年間					2 年間
		試験治療開始後 2 週間	1 ヶ月 2 ヶ月 3 ヶ月 4 ヶ月 5 ヶ月 6 ヶ月	8 ヶ月 10 ヶ月 12 ヶ月 14 ヶ月 16 ヶ月 18 ヶ月 20 ヶ月 22 ヶ月	24 ヶ月	試験治療 中止時	試験治療 開始後 36, 48 ヶ月
許容範囲	-4 週間	±1 週間	±2 週間	±4 週間	±4 週間		±4 週間
同意取得	○						
背景情報	○						
ネフローゼ症候群 の病歴・治療歴	○						
診察	○	○	○	○	○	○	○
身長，体重，血圧	○	○	○	○	○	○	○
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					
血液検査	○	○	○	○	○	△	
		マグネシウム・HbA _{1c} は 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月					
薬物血中濃度 (C0)		○	○	○	○	○	
薬物動態			●				
腎生検	◎				◎		
骨密度		□			□		
後治療							○

●：試験治療開始後 3 ヶ月時（±4 週間）

◎：登録前 12 ヶ月以内，試験治療開始後 22~27 ヶ月時

△：実施可能な場合

□：実施可能な場合，試験治療開始時~3 ヶ月時，試験治療開始後 20~24 ヶ月時