

## 15.2 研究実施計画書からの逸脱

研究実施計画書からの逸脱は、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。研究責任医師および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。担当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、研究代表者は当該担当医師又は実施医療機関の参加を打ち切ることができる。

## 16 記録の保存

本試験に参加する実施医療機関は、研究代表者および当該実施医療機関の倫理審査委員会が保存すべきと規定した文書を試験終了、もしくは中止後 5 年間が経過した日まで保存しなければならない。

## 17 公表に関する取り決め

本試験の結果を専門の学会、雑誌など外部に発表する場合には、事前に研究代表者の承諾を得るものとする。また公表の際には患者の個人情報の保護に留意する。

## 18 臨床試験登録

本試験は、最初の患者登録までに大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床試験登録システム」に登録し、情報を公開する。

## 19 利益相反と研究資金源

本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含むものと定める。試験薬のひとつであるミゾリビンが旭化成ファーマ株式会社から無償提供され、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群の患者を対象に行われるミゾリビンの薬物血中濃度測定費用も同社が負担する。本試験は厚生労働科学研究費補助金を用いて行うため、同社は薬剤の適正使用のための情報提供以外は関与しない。本試験に関する意思決定はプロトコル委員会が行う。

## 20 試験実施体制

### 20.1 JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)

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（取り組みについては、1.4 参照）。本試験は JSKDC 研究組織を用いて計画、実施される。

### 20.2 JSKDC05 研究責任者

中西 浩一 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：knakanis@wakayama-med.ac.jp

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理および資金等の作成文書の最終責任を担う。

また、本研究実施計画書の各章で規定する業務を行う。

### 20.3 JSKDC05 プロトコル委員会

中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

石倉 健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における臨床的背景調査、治療方法、評価方法の提案

伊藤 秀一 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ膠原病科

ミゾリビン薬物血中濃度測定・評価方法の提案

中村 秀文 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室

試験実施体制に対する助言

戸川 寛子 公立那賀病院小児科

佐古 まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室

試験デザイン立案、研究実施計画書の作成

### 20.4 JSKDC05 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

## 20.5 JSKDC05 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 (20.3)。

研究実施計画書の順守状況及び本試験が安全に実施されているかを確認

## 20.6 JSKDC 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 3F

TEL：03-5297-6258 FAX：03-5297-6259 E-mail：jskdc\_admin@crsu.org

治療経過報告書の作成補助，治療経過報告書の収集，データベース設計，データ入力チェック・固定・ベリフィケーション，統計解析計画書に基づく統計解析の実施

## 20.7 試験統計家

統計解析責任者：斉藤真梨 横浜市立大学大学院医学群 臨床統計学・疫学  
附属市民総合医療センター

試験デザイン立案，解析計画書の作成，統計解析計画書に基づく統計解析の実施，統計解析報告書の作成，解析時の補助，結果公表時解析結果の校正。

## 20.8 JSKDC 研究事務局

和歌山県立医科大学小児科

事務局責任者：中西浩一 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 E-mail：jskdc@wakayama-med.ac.jp

研究代表者の補助 (参加施設間の連絡調整、参加施設への説明・準備会議時期の設定、研究計画書解釈上の疑義調整など)

## 20.9 試験薬の提供

旭化成ファーマ株式会社

## 21 参考文献

- 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(6):623-32.
- 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 Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1(8582):380-3.
- 4) Tarshish, JN Tobin, J Bernstein, and CM Edelmann, 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;769-776.
- 5) 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.
- 6) 吉川徳茂, 本田雅敬. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 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. *日本腎臓学会誌* 2005;47(7): 790-803.
- 7) Allison A Eddy, Jordan M Symons. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet* 2003;362:629-639.
- 8) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000;58(1): 317-24.
- 9) 柏崎禎夫, 近藤啓文, 小池隆夫, 齊藤隆夫, 粕川禮司, 柏木平八郎, 他. 慢性関節リウマチに対するブレディニン錠の用量比較試験 多施設共同研究による市販後臨床試験. *炎症* 1996;16(4):269-289.
- 10) 阿部祥英, 関真由美, 中田雅之, 三川武志, 伊藤良子, 久野正貴, 他. 小児期発症腎疾患におけるミゾリビンの体内動態に関する検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2004;17.
- 11) 阿部祥英, 宮沢篤生, 三川武志, 大戸秀恭, 久野正貴, 辻祐一郎, 他. 小児期発症腎疾患における低用量および高用量ミゾリビンの薬物動態に関する検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2005;18 (2):91-96.
- 12) 上村治, 牛蔦克実, 山田拓司, 金原有里. 小児におけるミゾリビン内服時の血中濃度および尿中排泄量の検討—bioavailability は年齢によって変化する—. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2007;20:9-13.

- 13) 富家俊弥, 阿部祥英, 三川武志, 大戸秀恭, 岩崎順弥, 辻祐一郎, 他. 小児期発症腎疾患におけるミゾリビンの薬物動態と投与設計に関する検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2007;21:10-16.
- 14) Sonoda K, Takahashi K, Tanabe K, Funchinoue S, Hayasaka Y, Kawaguchi H, et al. Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 1996;28(6):3643-8.
- 15) 渡辺幹生, 本山和徳, 福田晋平, 安井誠, 柳忠道, 辻芳郎. He-69(Mizoribine)のヒトリンパ球機能抑制作用に関する研究. *臨床免疫* 1984;16(3):259-268.
- 16) Dayton JS, Turka LA, Thompson CB, Mitchell BS. Comparison of the Effects of Mizoribine with Those of Azathioprine, 6-Mercaptopurine, and Mycophenolic Acid on T Lymphocyte Proliferation and Purine Ribonucleotide Metabolism. *Mol Pharmacol* 1992; 41:671-676.
- 17) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量の再発抑制効果と安全性. *日本腎臓学会誌* 2006;48:365-370.
- 18) 八木和郎, 杉本圭相, 柳田英彦, 岡田満, 竹村司. 頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に対するミゾリビン(Mzb)経口パルス療法の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2006;19(1):1-3.
- 19) Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, Murakami H, Akashi S, Shimizu T, Kaneko K, Yamashiro Y. High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12): 1744-9.
- 20) 藤永周一郎, 大友義之, 高田大, 竹本満也子, 清水俊明, 山城雄一郎, 他. 小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるミゾリビン大量療法. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2005;18(2):97-100.
- 21) 中西浩一, 吉川徳茂. ステロイド感受性ネフローゼ症候群. 第3回小児難治性腎疾患治療研究会総会 宇都宮 2004年5月28日
- 22) 塩川優一, 廣瀬俊一, 藤治言, 本間光夫, 宮本昭正. 免疫抑制剤ミゾリビンの慢性関節リウマチに対する臨床的検討—第二相臨床試験—. *炎症* 1988; 8(3): 263-274.
- 23) 金田尚, 太田和秀, 藤枝幹也, 五十嵐登, 上野康尚, 奥田憲彦, 他. 血中濃度を指標としたミゾリビンの投与法の工夫. *腎と透析* 2007;62:123-127.
- 24) 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.
- 25) 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.

- 26) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. J Pediatr 1985; 106: 522-6.
- 27) 田中敏章編著. 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 東京：株式会社じほう；2009. 40-43
- 28) Ota H, Yasuda Y, Sakasegawa S, Imamura S, Tamura T. A Novel Enzymatic Method for Measuring Mizoribine 5'-Monophosphate Levels in Serum. J Biosci Bioeng 2008; 106(5):511-514

## 付録 1 高血圧診断基準<sup>23)</sup>

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 推定糸球体濾過率<sup>24,25)</sup>

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。

$$\text{推定 GFR} = k \times \text{身長 (cm)} / \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$$

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。

$$\text{血清クレアチニン値 (Jaffe 法)} = \text{血清クレアチニン値 (EIA 法)} + 0.2$$

$$k \text{ 値} = 0.55 \text{ (年齢 1~12 歳)}$$

付録 3A 小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表<sup>26)</sup>

<男児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	19.9	62.0
1ヶ月	21.0	64.0
2ヶ月	22.0	65.0
3ヶ月	22.3	66.0
4ヶ月	23.0	67.0
5ヶ月	24.0	68.0
6ヶ月	24.5	68.0
7ヶ月	25.0	67.5
8ヶ月	24.5	66.5
9ヶ月	24.0	65.5
10ヶ月	23.5	63.9
11ヶ月	23.0	61.5
1歳	23.0	56.5
2歳	24.0	49.0
3歳	24.0	43.0
4歳	24.0	40.8
5歳	24.0	38.7
6歳	24.0	37.5
7歳	24.0	36.0
8歳	22.5	34.8
9歳	19.0	33.0
10歳	17.0	32.0
11歳	16.0	31.5
12歳	15.0	31.0
13歳	14.5	31.0
14歳	14.0	30.0
15歳	14.0	30.0
16歳	14.0	30.0
17歳	14.0	30.0
18歳	14.0	30.0
19歳	14.0	31.0
20歳	14.0	30.0

<女児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	19.9	62.0
1ヶ月	21.0	64.0
2ヶ月	22.0	65.0
3ヶ月	22.3	66.0
4ヶ月	23.0	67.0
5ヶ月	24.0	68.0
6ヶ月	24.5	68.0
7ヶ月	25.0	67.5
8ヶ月	24.5	66.5
9ヶ月	24.0	65.5
10ヶ月	23.5	63.9
11ヶ月	23.0	61.5
1歳	24.0	57.0
2歳	24.0	50.0
3歳	24.0	44.0
4歳	24.0	41.5
5歳	24.0	39.0
6歳	24.0	37.5
7歳	24.0	35.5
8歳	22.5	33.5
9歳	18.5	32.0
10歳	17.0	31.0
11歳	16.0	30.0
12歳	15.0	29.5
13歳	14.0	29.0
14歳	13.5	28.0
15歳	13.0	28.0
16歳	12.5	28.0
17歳	12.0	28.0
18歳	12.0	28.0
19歳	12.0	27.5
20歳	12.0	27.0

付録 3B 小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表<sup>26)</sup>

<男児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	11.0	45.0
1ヶ月	11.7	50.0
2ヶ月	12.5	54.5
3ヶ月	13.0	56.0
4ヶ月	13.0	56.0
5ヶ月	12.9	55.5
6ヶ月	12.5	54.5
7ヶ月	12.3	53.0
8ヶ月	12.0	50.5
9ヶ月	11.5	48.0
10ヶ月	10.5	45.0
11ヶ月	9.5	42.0
1歳	9.4	38.4
2歳	9.0	34.0
3歳	9.0	30.0
4歳	9.0	28.0
5歳	9.0	28.0
6歳	9.0	28.0
7歳	9.0	28.0
8歳	9.0	28.5
9歳	9.0	29.0
10歳	9.0	30.0
11歳	9.0	31.0
12歳	9.0	32.0
13歳	9.0	33.0
14歳	9.0	34.0
15歳	9.0	35.0
16歳	9.0	36.0
17歳	9.0	37.0
18歳	9.0	38.0
19歳	9.0	39.0
20歳	9.0	41.0

<女児>

年齢	下限値 (U/L)	上限値 (U/L)
0ヶ月	11.0	62.0
1ヶ月	11.7	64.0
2ヶ月	12.5	65.0
3ヶ月	13.0	66.0
4ヶ月	13.0	67.0
5ヶ月	12.9	68.0
6ヶ月	12.5	68.0
7ヶ月	12.3	67.5
8ヶ月	12.0	66.5
9ヶ月	11.5	65.5
10ヶ月	10.5	63.9
11ヶ月	9.5	61.5
1歳	9.4	57.0
2歳	9.0	50.0
3歳	9.0	44.0
4歳	9.0	41.5
5歳	9.0	27.0
6歳	9.0	27.0
7歳	9.0	27.0
8歳	9.0	27.0
9歳	9.0	27.0
10歳	9.0	27.0
11歳	9.0	27.5
12歳	9.0	28.0
13歳	9.0	28.0
14歳	9.0	28.5
15歳	9.0	29.0
16歳	9.0	29.5
17歳	9.0	30.0
18歳	9.0	30.5
19歳	9.0	31.0
20歳	9.0	32.0

## 付録 4 プレドニゾロンの身長別投与量対応表

プレドニゾン投与量は、身長を元にした体表面積から計算した値をもとに 5 mg 刻みとする（0 以上 2.5 未満は一の位を 0, 2.5 以上 7.5 未満は一の位を 5, 7.5 以上は十の位を繰り上げて一の位を 0 とする）。

■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。

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

■身長を元にした標準体重は、2000 年度標準身長・体重表を使用した。該当する身長がない場合は、「近い身長を使用」、「近い身長が 2 値ある場合は大きい方の身長を使用」した。

### <男児>

### <女児>

身長 (cm)	プレドニゾン投与量 (体表面積あたりの 1 日量または 1 回量)				身長 (cm)	プレドニゾン投与量 (体表面積あたりの 1 日量または 1 回量)			
	(1)	(2)	(3)	(4)		(1)	(2)	(3)	(4)
	60mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	60mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	30mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	15mg/m <sup>2</sup> (mg/日)		60mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	60mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	30mg/m <sup>2</sup> (mg/日)	15mg/m <sup>2</sup> (mg/日)
	分 3 連日投与	隔日朝 1 回投与	隔日朝 1 回投与	隔日朝 1 回投与		分 3 連日投与	隔日朝 1 回投与	隔日朝 1 回投与	隔日朝 1 回投与
59.6~	20	20	10	5	58.7 ~	20	20	10	5
68.4~	25	25	10	5	69.5 ~	25	25	10	5
73.4~	25	25	15	5	73.8 ~	25	25	15	5
79.4~	30	30	15	5	80.0 ~	30	30	15	5
84.0~	30	30	15	10	84.8 ~	30	30	15	10
88.1~	35	35	15	10	89.0 ~	35	35	15	10
92.9~	35	35	20	10	93.8 ~	35	35	20	10
97.1~	40	40	20	10	97.7 ~	40	40	20	10
105.8~	45	45	20	10	106.0~	45	45	20	10
109.2~	45	45	25	10	109.9~	45	45	25	10
113.0~	50	50	25	10	113.2~	50	50	25	10
115.9~	50	50	25	15	116.1~	50	50	25	15
119.4~	55	55	25	15	119.5~	55	55	25	15
122.8~	55	55	30	15	123.0~	55	55	30	15
125.6~	60	60	30	15	125.9~	60	60	30	15
131.1~	65	65	30	15	131.8~	65	65	30	15
133.9~	65	65	35	15	134.4~	65	65	35	15
136.6~	70	70	35	15	137.2~	70	70	35	15
138.9~	70	70	35	20	139.5~	70	70	35	20
141.5~	75	75	35	20	142.3~	75	75	35	20
144.1~	75	75	40	20	145.1~	75	75	40	20
146.9~	80	80	40	20	147.3~	80	80	40	20

## 付録 5 ミゾリビンの身長別投与量対応表

ミゾリビン投与量は、身長を元にした標準体重から計算し、25 mg 刻みとする（計算した値から 25mg 刻みで近い方の投与量を選択する）。

### < 男児 >

身長 (cm)	ミゾリビン投与量 (身長を元にした標準体 重あたりの 1 回量)
	10mg/kg/日 (mg/日)
	朝食後 1 回投与
61.1 ~	75
71.8 ~	100
84.4 ~	125
93.8 ~	150
102.7 ~	175
110.0 ~	200
115.6 ~	225
121.1 ~	250
125.8 ~	275
129.9 ~	300

### < 女児 >

身長 (cm)	ミゾリビン投与量 (身長を元にした標準体 重あたりの 1 回量)
	10mg/kg/日 (mg/日)
	朝食後 1 回投与
62.6 ~	75
74.4 ~	100
85.4 ~	125
94.6 ~	150
103.1 ~	175
111.2 ~	200
115.8 ~	225
121.7 ~	250
126.5 ~	275
130.5 ~	300

## 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

試験治療完了/中止後の治療の参考として、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 版の抜粋を示す。

### ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療 再発時の治療

プレドニゾロン A または B を選択

(A)

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

(B)

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/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 (最大 80 mg/日)
- (2) 60 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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。(注 5、6)

注 5：再発治療において、連日投与を 4 週以上使用した報告はない。

注 6：コクランレビューの結論では再発治療に於いて、隔日投与の長期継続は、(A) (ISKDC の再発時の標準法) より効果的であると述べているが、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害等の有害事象の頻度や重症度が増加しないというエビデンスは存在しない。

### 頻回再発型・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 3-6 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) シクロフォスファミド 2-3 mg/kg 標準体重/日で 8-12 週間投与 (注 2)
- (3) ミゾリビン 4 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 (内服直前値)、C<sub>2</sub> 値 (内服後 2 時間値)、AUC<sub>0-4</sub> (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 とす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 (1)。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 (2)。

### ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療

プレドニゾロン：1mg/kg 隔日朝 1 回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン

3～7 mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100-150 ng/ml (3 か月)

トラフ値 80-100 ng/ml (3 か月～1 年)

トラフ値 60- 80 ng/ml (1 年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン20～30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3 回を1 クールとして計1～10  
クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

\* (1) または (2) または (1) + (2) 併用の治療を選択する。

\*治療期間は6 か月～2 年間とする。

\*寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初  
発時同様のステロイド投与を施行する。

注1：シクロスポリン2 年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注2：ネフローゼ状態での、ステロイド大量療法・シクロスポリン治療には、感染症・高血  
圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

JSKDC06 研究実施計画書  
版番号：第 2.3 版  
作成日：2011 年 5 月 20 日

**JSKDC** Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
「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（H22-臨研推-一般-005）」

**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  
(JSKDC06)**

**研究実施計画書**

JSKDC06 研究責任者:石倉 健司  
東京都立小児総合医療センター 腎臓内科  
〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29  
TEL : 042-300-5111  
FAX : 042-312-8163

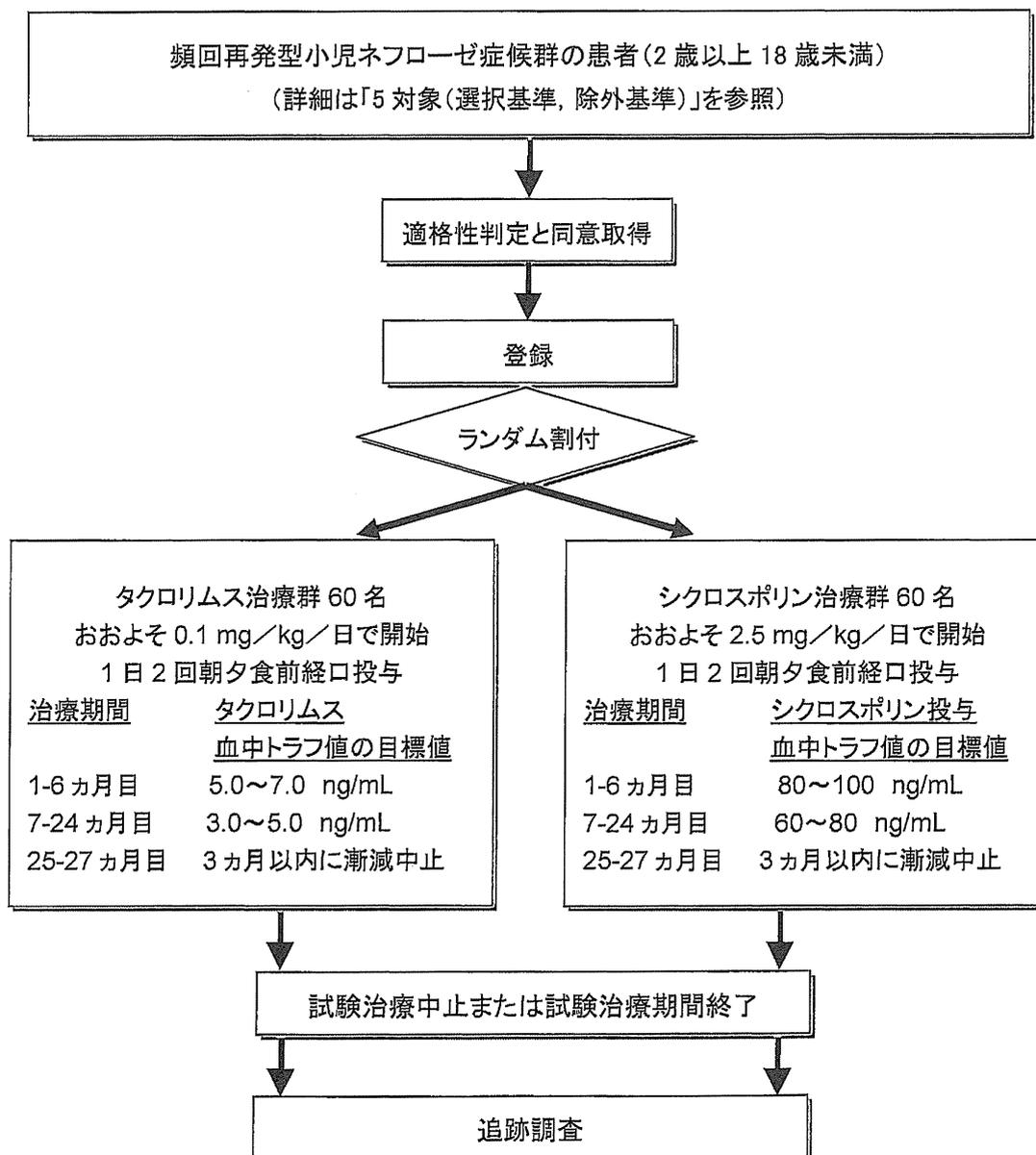
1.0 版 作成日 2010 年 7 月 15 日  
2.1 版 作成日 2010 年 8 月 15 日  
2.2 版 作成日 2010 年 10 月 5 日  
2.3 版 作成日 2011 年 5 月 20 日

## 0 概要

### 0.1 試験名

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

### 0.2 試験の構成



### 0.3 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。

#### 主要評価項目

無再発期間

#### 副次評価項目

頻回再発までの期間、無再発割合、再発回数（回/患者）、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間、ステロイド総投与量（mg/m<sup>2</sup>/患者）

#### その他の評価項目

試験薬の薬物血中濃度（トラフ値）、薬物動態

#### 安全性評価項目

有害事象発現割合、慢性腎障害発現割合（腎生検所見）

### 0.4 対象

頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者で、法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、二次性ネフローゼ症候群と診断された患者、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者は除外する。

#### 0.4.1 選択基準，除外基準

「5 対象（選択基準，除外基準）」を参照

### 0.5 試験治療

登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、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（7.1）を行う。再発を認めた場合は再発時治療（7.2）を行う。

### 0.6 目標症例数と試験実施予定期間

目標症例数：120 例（タクロリムス治療群 60 例，シクロスポリン治療群 60 例）

登録予定期間：2010 年 10 月～2014 年 9 月（4 年間）

試験実施予定期間：2010 年 10 月～2018 年 9 月（8 年間）

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	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	頻回再発型小児ネフローゼ症候群	6
1.2	頻回再発型小児ネフローゼ症候群と免疫抑制薬	6
1.3	頻回再発型小児ネフローゼ症候群とタクロリムス	7
1.4	JSKDC の取り組み	8
2	目的	9
3	試験デザイン	10
3.1	試験期間と目標症例数	10
3.2	試験デザインの設定根拠	10
3.3	試験参加患者に予想される利益と不利益	11
4	本試験で用いる定義	12
5	対象（選択基準，除外基準）	13
5.1	選択基準	13
5.2	除外基準	13
6	試験計画	15
6.1	個々の被験者に対する試験のアウトライン	15
6.2	登録	16
6.3	ランダム割付	16
6.4	試験治療	17
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	17
6.6	試験薬投与	18
6.7	試験薬の投与量変更，中断，中止	19
6.8	試験治療期間中の併用禁止薬	20
6.9	試験治療期間中の併用薬	20
6.10	有害事象または合併症に対する処置及び支持療法	21
6.11	試験治療の中止	22
6.12	試験治療完了／中止後の治療	22
6.13	試験の中止	23
7	観察・評価	24

7.1	観察・評価スケジュール	24
7.2	登録時（スクリーニング期間）の調査	25
7.3	試験治療期間中の調査	25
7.4	再発の判定	26
7.5	薬物血中濃度検査及び薬物動態検査	26
7.6	腎生検	27
7.7	試験治療中止時の調査	28
7.8	追跡期間中の調査	28
8	評価項目	29
8.1	主要評価項目	29
8.2	副次評価項目	29
8.3	その他の評価項目	30
8.4	安全性評価項目	30
9	有害事象の評価	30
9.1	有害事象の定義	30
9.2	安全性の確保	31
9.3	有害事象の評価	31
9.4	有害事象の報告	34
10	データ収集	35
10.1	報告書類の提出	35
11	統計解析	36
11.1	被験者の特殊性に関する記述	36
11.2	非劣性試験デザインと非劣性マージンの設定	36
11.3	目標症例数の設定根拠	36
11.4	解析対象集団の定義	37
11.5	主要評価項目の解析	37
11.6	副次評価項目の解析	38
11.7	その他の評価項目の解析	38
11.8	安全性の解析	38
11.9	中間解析と試験の早期登録中止	38
12	倫理	39
12.1	倫理審査委員会	39
12.2	説明と同意	39
12.3	個人情報保護	40
12.4	研究実施計画書の遵守	40
12.5	新たな情報の報告	40
12.6	進捗状況及び有害事象等の報告	40
13	費用負担と健康被害への対応	41

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	JSKDC06 研究責任者	44
20.3	JSKDC06 プロトコル委員会	44
20.4	JSKDC06 効果安全性評価委員会	45
20.5	JSKDC06 モニタリング委員会	45
20.6	JSKDC 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 <sup>21)</sup>	48
付録 2A	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表 <sup>21)</sup>	49
付録 2B	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表 <sup>21)</sup>	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<sup>1)</sup>。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）<sup>2)</sup>。しかし、80%は再発を起こし<sup>3)</sup>、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）<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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、ミゾリピンが推奨されている<sup>7)</sup>。

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<sup>®</sup>）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 25%と報告されている<sup>8)</sup>。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<sup>®</sup>）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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>、長期投与は困難である。重篤で