

All Author affiliations

Kazumoto Iijima, Kandai Nozu:

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

Mayumi Sako, Hidefumi Nakamura:

Division for Clinical Trials, Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Mari Saito Oba:

Department of Biostatistics and Epidemiology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

Shuichi Ito, Koichi Kamei:

Department of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Hiroshi Hataya, Kenji Ishikura, Masataka Honda:

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Fuchu, Tokyo, Japan

Ryojiro Tanaka:

Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan

Yoko Ohwada:

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

Nahoko Yata:

Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Fuchu, Tokyo, Japan

Michio Nagata:

Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

Yasuo Ohashi:

Department of Biostatistics, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo,  
Japan

Koichi Nakanishi, Norishige Yoshikawa:

Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

## SUPPLEMENTARY APPENDIX

### SUPPLEMENTRY TEXT

#### **Pre-study calculation of sample size**

The sustained remission rate (SRR) at 24 months in Group B was assumed to be approximately 60%, and the difference in SRR between the two groups was expected to be 15%. If the true difference in SRR between the two groups was indeed at least 15%, then there was a 75% chance of selecting Group A, given the total sample size of 100. The probability that the SRR in Group A was higher than that in Group B was over 90%. The statistical power of this study to reach the significant difference between the groups was 36% under the assumption described above.

#### **Method of randomization**

Randomization of the patients into two groups was performed in a 1:1 ratio with a dynamic balancing method, with stratification by site, sex, renal biopsy findings, and duration of disease, to minimize differences in the distribution of baseline variables between the two groups. Dynamic allocation is otherwise known as covariate-adaptive randomization or minimization <sup>[S1]</sup>. The probability of being assigned to a group varies in order to minimize covariate imbalance.

#### **How to determine the target $C_2$ levels**

We reported an effective and safe treatment protocol for mCyA titrated by monitoring the whole-blood trough level ( $C_0$ ) in children with FRNS. <sup>[9 in the text]</sup> In this study, patients received mCyA in a dose that maintained  $C_0$  between 80-100 ng/ml of cyclosporine during the first 6 months, and the dose was adjusted to maintain a level between 60-80 ng/ml for the next 18 months. The probability of relapse-free survival at month 24 was 58.1 %, and mild chronic cyclosporine nephrotoxicity was detected in only 8.6% of patients who underwent renal biopsy after 24 months of treatment. Therefore, we concluded that this regimen is effective and safe. In this trial, mean  $C_2$

levels at month 1 was  $486.0 \pm 203.9$  ng/ml, and there was a tendency for patients with higher  $C_2$  levels at month 1 to have lower relapse rates during the treatment. Also, an international consensus statement on patient management by mCyA  $C_2$  monitoring described that the  $C_2$  target used for maintenance phase adult kidney transplantation was 800 ng/ml. Based on these previous results, we consider that 24 months of treatment for children with FRNS by mCyA  $C_2$  monitoring with a  $C_2$  target between 300 and 700 ng/ml should be effective and safe. However, it is still unclear whether a higher  $C_2$  target or a lower  $C_2$  target within this range is more effective and safer. Therefore, the  $C_2$  target was set to 600-700 ng/ml for the first 6 months and 450-550 ng/ml for the next 18 months for Group A, and it was set to 450-550 ng/ml for the first 6 months and 300-400 ng/ml for the next 18 months for Group B.

### **Corticosteroid treatment**

When patients had relapses of nephrotic syndrome prior to the start of mCyA treatment, they received 2 mg/kg/day of prednisolone, divided into 3 doses (maximum dose of 80 mg/day), until 3 days after obtaining complete remission, or for 4 weeks. This was followed by a single dose of 2 mg/kg (maximum dose of 80 mg/day) of prednisolone in the morning on alternate days for 2 weeks, then 1 mg/kg (maximum dose of 40 mg/day) on alternate days for 2 weeks, and then 0.5 mg/kg (maximum dose of 20 mg/day) on alternate days for 2 weeks. When patients had relapses during mCyA treatment, they received 2 mg/kg/day of prednisolone, divided into 3 doses (maximum dose of 80 mg/day), until 3 days after obtaining complete remission, followed by the same tapering method as described above. No patients received corticosteroids as a maintenance therapy.

### **Measurement of cyclosporine concentrations and other variables**

At week 2 and months 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, and 24 after the start of treatment, we measured the height, weight, and blood pressure of each patient, and collected urine and blood samples from each patient. We measured blood levels of cyclosporine  $C_2$  and the following variables: urinary levels of protein, creatinine, and beta 2 microglobulin; red blood count and white blood

count; blood hemoglobin and urea nitrogen; and serum levels of total protein, albumin, creatinine, sodium, potassium, magnesium, amylase, glutamic oxaloacetic transaminase, and glutamic pyruvic.

At the same time points, estimated glomerular filtration rates were calculated by the Schwartz method. <sup>[S2]</sup> At months 3 and 9, cyclosporine C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, and C<sub>4</sub> concentrations, as well as C<sub>2</sub> concentrations, were measured by radioimmunoassay using a monoclonal antibody specific for cyclosporine <sup>[S3]</sup>, and AUC<sub>0-4</sub> values were calculated by the trapezoid method. <sup>[S4]</sup>

The AUC<sub>0-4</sub> values and C<sub>2</sub> levels but no other CyA concentrations including C<sub>0</sub> levels at months 3 and 9 were recorded in the case report form.

#### **Discussion on the reason why the prevalence of CyA nephrotoxicity in the present study was lower than that in previous studies**

Kengne-Wafo et al. reported that 31 % of steroid-dependent nephrotic syndrome children treated with mCyA with mean C<sub>2</sub> levels of 466 ± 134 ng/ml showed chronic cyclosporine nephrotoxicity. <sup>[15 in the Text]</sup> The reason why the prevalence of cyclosporine nephrotoxicity in the present study was lower than that in Kengne-Wafo's study is unclear. However, the mean duration of treatment was 4.7 ± 2.0 years before biopsy in Kengne-Wafo's study, which was much longer than that in the present study (24 months treatment). Therefore, it is possible the shorter duration of cyclosporine treatment may be due to the lower cyclosporine nephrotoxicity in the present study.

#### **Discussion on the target C<sub>2</sub> levels for phase III trials**

As seen in Table S2 and mentioned in "DISCUSSION", it was difficult to control C<sub>2</sub> levels in children, especially when the C<sub>2</sub> target is relatively high. That is probably because 1) As the minimum dose of mCyA capsule is 10 mg, and the concentration of mCyA liquid is 100 mg/ml in Japan, the minimum unit of change in mCyA dose is 10 mg, 2) A slight difference in dose of mCyA induce a relatively large difference in C<sub>2</sub> levels in children when the C<sub>2</sub> target is relatively high.

The mean C<sub>2</sub> levels during the first 6 months in Group A did not reach the target range in our study. However, in approximately 60% of patients in Group A, the mean C<sub>2</sub> levels during the first 6

months were higher than the upper limit of the target C<sub>2</sub> level of Group B (550 ng/ml). We are afraid that true mean C<sub>2</sub> levels will be lower than the target C<sub>2</sub> level if the target C<sub>2</sub> level is decreased (for example, between 550 and 650 ng/ml).

Collectively, we recommend the C<sub>2</sub> monitoring regimen for Group A (C<sub>2</sub> target level: between 600 and 700 ng/ml for the first 6 months, and between 450 and 550 ng/ml for the next 18 months) for phase III trials to compare the efficacy and safety of the regimen those of the JSPN-recommended C<sub>0</sub> monitoring protocol (the C<sub>0</sub> target was set to 80-100 ng/ml for the first 6 months and 60-80 ng/ml for the next 18 months).

### **Physicians who participated in JSKDC03**

Kobayashi Y (Ashikaga), Sumimoto S (Osaka), Nakajima S (Suita), Satomura K (Izumi), Kodama S (Kagoshima), Kaneko K (Moriguchi), Takemura T (Sayama), Nakazato H (Kumamoto), Furuse A (Kumamoto), Awazu M (Tokyo), Fujieda M (Kochi), Nozu K (Kobe), Kaito H (Kobe), Minato T (Toyooka), Matsuyama T (Fussa), Ito S (Tokyo), Kamai K (Tokyo), Kamimaki I (Wako), Kurayama H (Chiba), Fujinaga S (Saitama), Otsuka Y (Saga), Wada N (Shizuoka), Ohtomo Y (Tokyo), Takahashi S (Tokyo), Niimura F (Isehara), Hattori M (Tokyo), Inatomi J (Tokyo), Hataya H (Fuchu), Hamasaki Y (Tokyo), Kagami S (Tokushima), Ohwada Y (Tochigi), Ikezumi Y (Niigata), Hamahira K (Himeji), Hattori M (Nishinomiya), Tanaka R (Kobe), Kaku Y (Fukuoka), Hatae K (Fukuoka), Sasaki S (Sapporo), Harada T (Yokohama) and Nakanishi K (Wakayama).

### **REFERENCES**

- S1. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*. 31:103-115, 1975
- S2. 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* 58:259-263, 1976
- S3. Wolf BA, Daft MC, Koenig JW, Flye MW, Turk JW, Scott MG. Measurement of cyclosporine

concentrations in whole blood: HPLC and radioimmunoassay with a specific monoclonal antibody and 3H- or 125I-labeled ligand compared. Clin Chem 35:120-124, 1989

S4. Dalere GM, Lum BL, Cooney GF, Wong-Chin M. Comparison of three methods for cyclosporine area under the curve monitoring calculations. Ther Drug Monit 17:305-307, 1995

**Table S1. Participating centers.**

1. Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga, Japan
2. Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan
3. Fukuoka Children's Hospital and Medical Center for Infectious Diseases, Fukuoka, Japan
4. Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan
5. Japanese Red Cross Society Fukuoka Hospital, Fukuoka, Japan
6. Japanese Red Cross Society Himeji Hospital, Himeji, Japan
7. Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
8. Kumamoto Chuo Hospital, Kumamoto, Japan
9. National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
10. National Hospital Organization Saitama National Hospital, Saitama, Japan
11. Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Fuchu, Japan
12. Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
13. Wakayama Medical University, Wakayama, Japan
14. Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan



**Table S2. Distribution of exact mean C<sub>2</sub> levels.**

Months 1-6	Group A (n=43)		Group B (n=42)	
	n	%	n	%
<300 ng/ml	0	0	0	0
300-400 ng/ml	3	7.0	8	19.1
400<-<450 ng/ml	1	2.3	8	19.1
450-550 ng/ml	14	32.6	19	45.2
550<-<600 ng/ml	10	23.3	4	9.5
600-<700 ng/ml	12	27.8	3	7.1
over 700 ng/mL	3	7.0	0	0

Months 7-24	Group A (n=40)		Group B (n=37)	
	n	%	n	%
<300 ng/ml	0	0	4	10.8
300-400 ng/ml	2	5.0	18	48.7
400<-<450 ng/ml	9	22.5	9	24.3
450-550 ng/ml	25	62.5	4	10.8
550<-<600 ng/ml	3	7.5	1	2.7
600-<700 ng/ml	1	2.5	1	2.7
over 700 ng/ml	0	0	0	0

**Table S3. Actual dosage of mCyA in the 2 groups.**

	Group A				
	n	Mean $\pm$ SD (mg/kg/day)	Minimum (mg/kg/day)	Median (mg/kg/day)	Maximum (mg/kg/day)
The first dosage	43	3.1 $\pm$ 0.8	1.8	3.0	5.3
Months 1 - 3	43	5.0 $\pm$ 1.2	2.7	4.9	7.6
Month 6	43	4.9 $\pm$ 1.2	2.9	4.7	7.7
Month 9	40	4.7 $\pm$ 1.2	2.5	4.6	7.1
Months 12 - 24	40	4.9 $\pm$ 1.4	2.4	4.6	7.7

	Group B				
	n	Mean $\pm$ SD (mg/kg/day)	Minimum (mg/kg/day)	Median (mg/kg/day)	Maximum (mg/kg/day)
The first dosage	42	3.1 $\pm$ 0.8	1.7	2.9	5.2
Months 1 - 3	42	4.2 $\pm$ 1.1	1.7	4.1	6.9
Month 6	42	4.1 $\pm$ 1.1	1.3	4.1	6.9
Month 9	37	3.8 $\pm$ 1.0	1.3	3.9	6.1
Months 12 - 24	37	3.8 $\pm$ 1.2	1.5	3.7	6.7

**Table S4. Chronic cyclosporine nephrotoxicity**

Group	Age/sex	Relapses during the study	Progression to FRNS	AUC <sub>0-4</sub> at	AUC <sub>0-4</sub> at	Renal pathology	
				month 3 (ng·h/ml)	month 9 (ng·h/ml)	Arteriolar hyalinosis	Striped fibrosis
A	15/male	No	No	1904	2690	Mild to moderate	Mild
A	12/female	No	No	1934	2003	No	Mild

FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; AUC<sub>0-4</sub>, area under the concentration-time curve during the first 4 h after treatment with cyclosporine

## V. 資料

JSKDC05 研究実施計画書  
版番号：第 2.3 版  
作成日：2013 年 6 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）」

### 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 を対象とした標準治療（再発時プレドニゾン治療）と標準治療＋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 （JSKDC05）

## 研究実施計画書

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

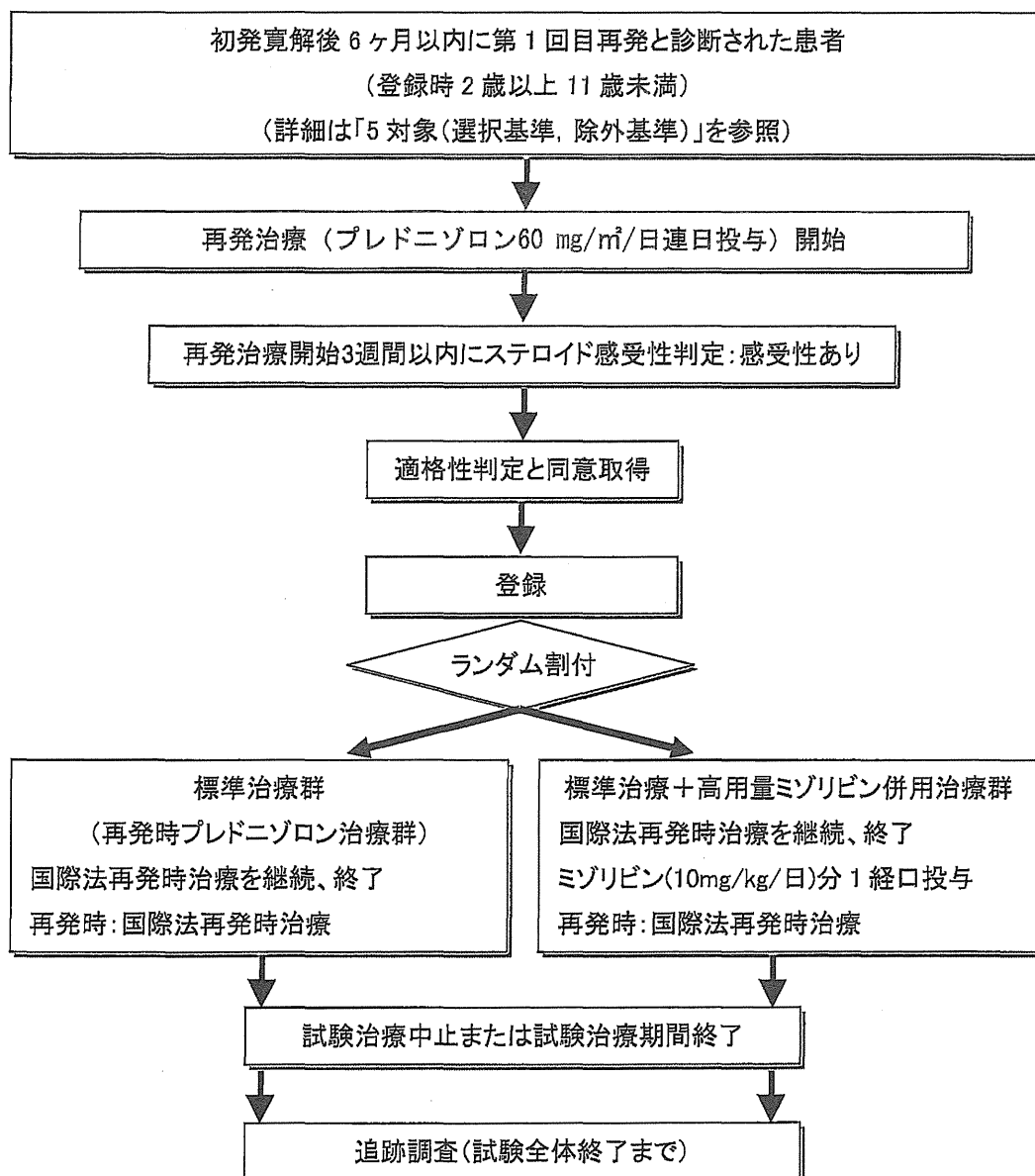
2.0 版 作成日 2010 年 12 月 10 日  
2.1 版 作成日 2011 年 5 月 20 日  
2.2 版 作成日 2012 年 6 月 20 日  
2.3 版 作成日 2013 年 6 月 20 日

## 0 概要

### 0.1 試験名

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標準治療（再発時プレドニゾロン治療）と標準治療+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

### 0.2 試験の構成



### 0.3 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、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

#### 主要評価項目

頻回再発までの期間

#### 副次評価項目

無再発期間、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

試験薬ミゾリビンの薬物血中濃度（C0, C3）

#### 安全性評価項目

有害事象発現割合

### 0.4 対象（選択基準，除外基準）

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者（発症年齢が2歳以上11歳未満）のうち、初発寛解後6ヶ月以内に再発しステロイド感受性<sup>\*</sup>を示す患者で、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（5.1, 5.2）。

<sup>\*</sup>適格性判断時のみ、再発時治療開始3週間でステロイド感受性を判定する。

### 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、標準治療群（再発時プレドニゾン治療群）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（6.4）を行う。再発を認めた場合は再発時治療（6.5）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（標準治療群60例，標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群60例）

登録予定期間：2011年2月～2015年1月（4年間）

試験実施予定期間：2011年2月～2017年1月（6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（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	22
6.8	観察期間中の併用薬	23
6.9	有害事象または合併症に対する処置及び支持療法	23
6.10	試験治療の中止	24
6.11	試験治療完了／中止後の治療	25
6.12	試験の中止	25
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：標準治療＋高用量ミゾリピン併用治療群のみ.....	28
7.6	試験治療中止時の調査.....	29
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	個人情報の保護.....	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 研究責任者	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 <sup>23)</sup>	50
付録 2	推定糸球体濾過率 <sup>24,25)</sup>	50
付録 3A	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GOT)基準値表 <sup>26)</sup>	51
付録 3B	小児の年齢別肝臓逸脱酵素(GPT)基準値表 <sup>26)</sup>	52
付録 4	プレドニゾロンの身長別投与量対応表	53
付録 5	ミゾリピンの身長別投与量対応表	54
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	55

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>、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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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

ミゾリピンは、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。ミゾリピ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、実際にはミゾリピ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。ミゾリピン（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<sup>8)</sup>、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、ミゾリピン（4.0 mg/kg 標準体重/日）投与はシクロスポリン、シクロホ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<sup>9)</sup>。

一方、ミゾリピンの作用は濃度依存性であり<sup>9)</sup>、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、ミゾリピ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<sup>10-12)</sup>、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<sup>13)</sup>。ミゾリピンの血中濃度と効果についての *in vitro* での検討では、ミゾリピ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<sup>14-16)</sup>。

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ピン投与が検討され、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）<sup>17-20)</sup>。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリピン投与 2 時間後の血中濃度 (C2) は約 3  $\mu\text{g/ml}$ 、ミゾリピン平均投与量は 10 mg/kg/日、用法は 1 日 1 回投与が主で、ミゾリピ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ピ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 時間ミゾリピン血中濃度 (C3) と AUC0-4 間の有意な相関が報告されている<sup>17)</sup>。ミゾリピン 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。