

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<sup>21)</sup>。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。

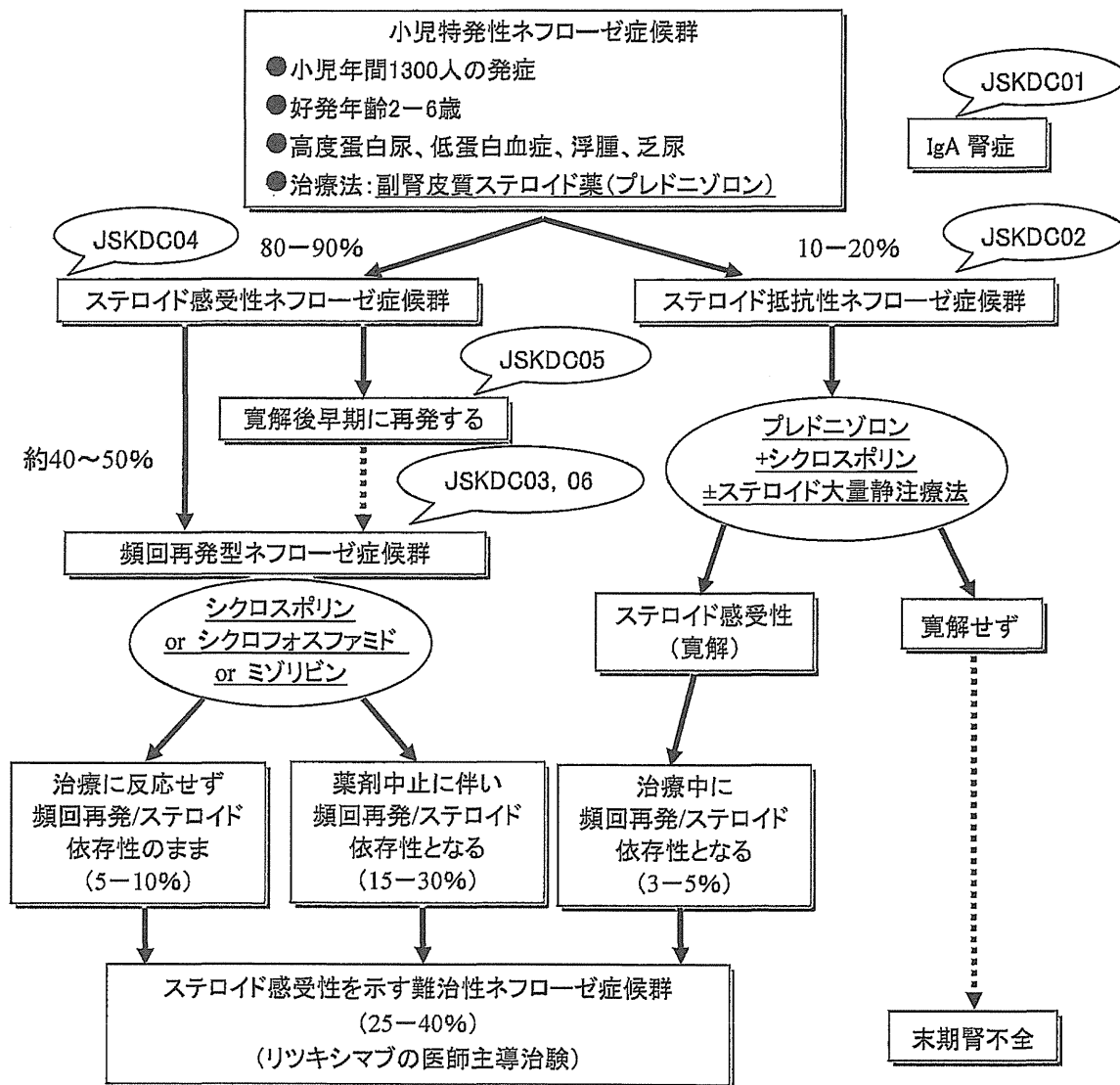
表 1 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における高用量ミゾリビン治療の報告

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 <sup>17)</sup>	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 <sup>18)</sup>	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 <sup>19)</sup>	9	シクロスポ 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 少シクロス 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 <sup>20)</sup>	12	シクロスポ 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 少シクロス 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, 研究代表者吉川徳茂)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<sup>8)</sup>、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<sup>22)</sup>、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<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>。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<sup>10,23)</sup>。

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	試験紙法で早期尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認したもの
C 寛解確認日	試験紙法で早期尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した 3 日目
D ステロイド感受性	プレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> /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、プレドニゾン治療を要したもののものとする i) 試験紙法で早期尿蛋白 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) 試験紙法で早期尿蛋白 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 (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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>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 JSKDC04 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<sup>24)</sup>（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（6.9）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<sup>25,26)</sup>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<sup>27)</sup>（付録 3）を参照する。

### 【除外基準の設定根拠】

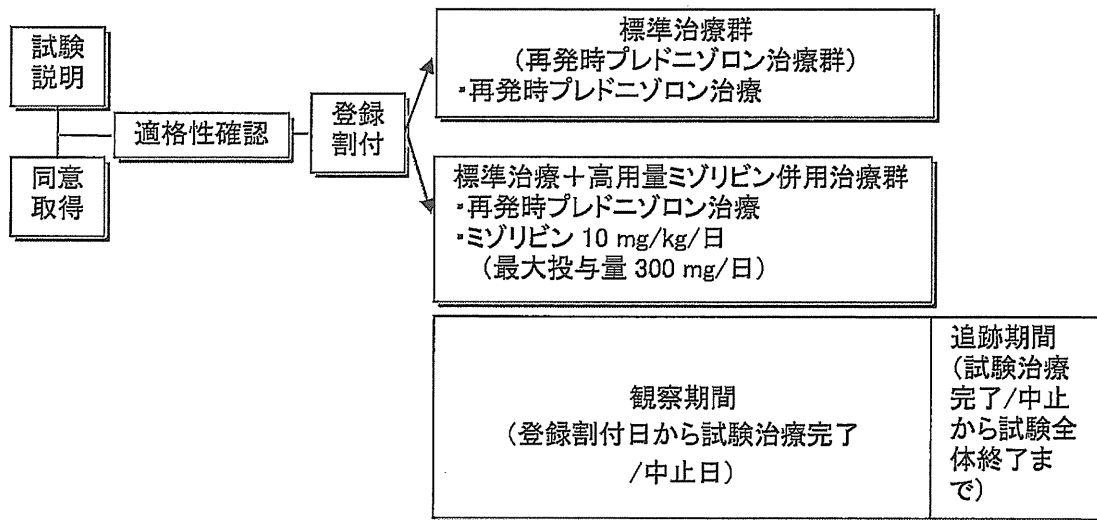
- (1) (2)本試験の目的より，二次性のネフローゼ症候群を除外した
- (3) (4)ネフローゼ症候群に対する治療歴による除外
- (5)～(7)症状を再発又は悪化させる可能性があるため
- (8) (9)本試験の対象として適格でない患者を除外するため



## 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ロン投与開始 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 : 03-5297-6259 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 (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（ブレディニン<sup>®</sup>錠25，ブレディニン<sup>®</sup>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。

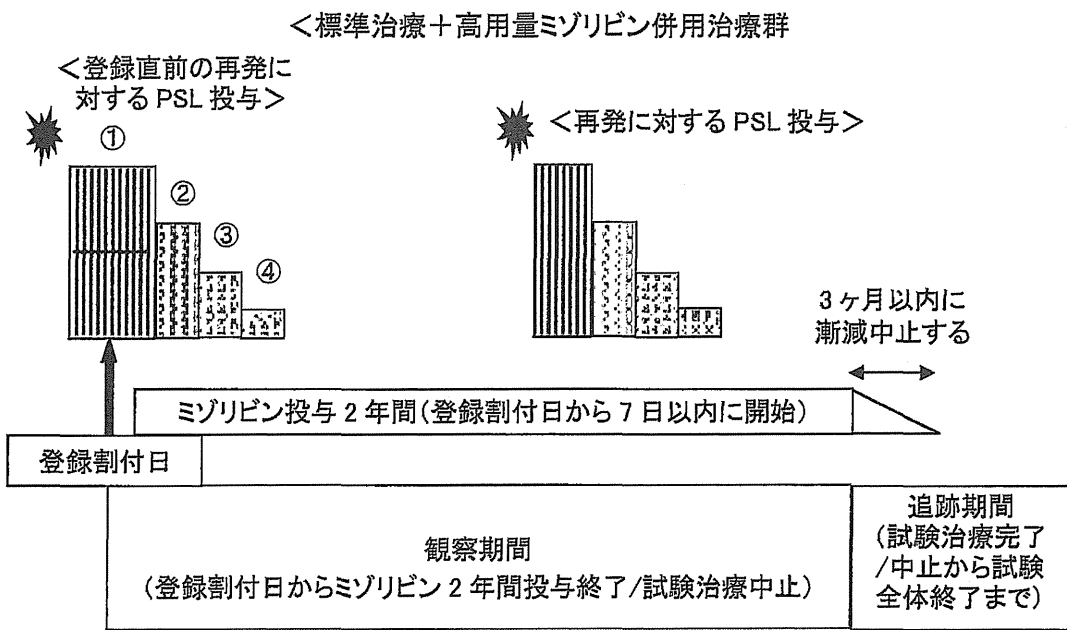
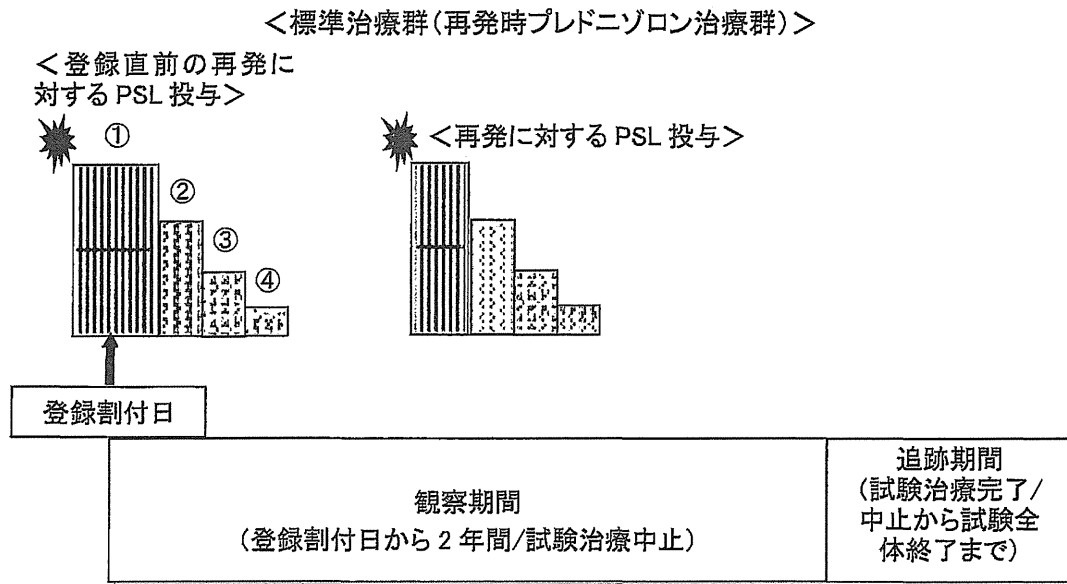


図 6-1 試験計画

## 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投与法①の投与期間は 4 週間または試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまでとする。

下記に従って投与法①を実施医療機関単位で事前に選択した投与期間行い、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。

投与法①の最大投与量は、80 mg/日と 60 mg/日のいずれでも可とする。投与法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。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

<60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量を 80 mg/日とする場合>

- ① 60 mg/m<sup>2</sup>/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 実施医療機関単位で事前に選択した投与期間
- ② 60 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 80 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③ 30 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 40 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④ 15 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間終了

<60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量を 60 mg/日とする場合>

- ① 60 mg/m<sup>2</sup>/日（最大投与量 60 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 実施医療機関単位で事前に選択した投与期間
- ② 60 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 60 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③ 30 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 30 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④ 15 mg/m<sup>2</sup>/回（最大投与量 15 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。プレドニゾンの最大投与量は、実施医療機関単位で事前に選択した最大投与量とする。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

<60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量を 80 mg/日とする場合>

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 80 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 40 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間終了

<60 mg/m<sup>2</sup>/日の最大投与量を 60 mg/日とする場合>

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大投与量 60 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/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 15 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  $5\text{ mg/kg/日}$  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  $60\text{ mL/分/1.73m}^2$  未満に低下した場合は，ミゾリビンを  $5\text{ mg/kg/日}$  に減量する。推定糸球体ろ過率が  $40\text{ mL/分/1.73m}^2$  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，観察期間中ネフローゼ症候群の治療目的で使用することを禁止する。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。ネフローゼ症候群の治療目的で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，シクロホスファミド，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、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

## 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、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（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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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。



(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。この場合ミゾリビンは減量しない。

\*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＋高用量ミゾリビ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/m<sup>2</sup>/日連日投与 4 週以内に完全寛解しないものとする。

(4) 観察期間中にネフローゼ症候群の治療目的で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) 研究責任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 1~3 ヶ月時の調査実施日の間隔は 6 週間以上、6 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。

	SC 期間	観察期間											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	3	6	9	12	15	18	21	24		再発時	試験治療 中止時
登録後 (月)	登録時														36、48、 試験全体終了時
許容範囲(週)	-4	±1	±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)
身長、体重、 血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△ (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)
血液検査	○	●		●		○		●		○	○		○	△	
薬物血中濃度		●				●									
骨密度	□									□					
後治療															○

SC：スクリーニング

●：標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療群のみ

△：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する。再発診断時の受診日が次回受診日の－8週間以内で、患者の病状が安定し担当医師が不要と判断した場合は次回受診日の本人の受診を省略してもよい。ただし、次回受診日には保護者から患者の状態、服薬アドヒアランスを聴取し、持参した尿検体で尿検査を行うこととする。

担当医師は、有害事象発現時等など患者の病状評価のために必要と判断した場合は、必要な検査を行い、患者の安全性確保に努める。