

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⁷⁾並びに小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013⁸⁾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 (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) 試験治療期間を通じ，通院が可能な患者
- (7) 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)～(6)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
- (7) 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 (NSGP) 6.4%以上 [HbA1c (JDS) 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^{21,22}。
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) 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²³ (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 (6.10) 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 stage1 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²⁴ (付録 2) を参照する。

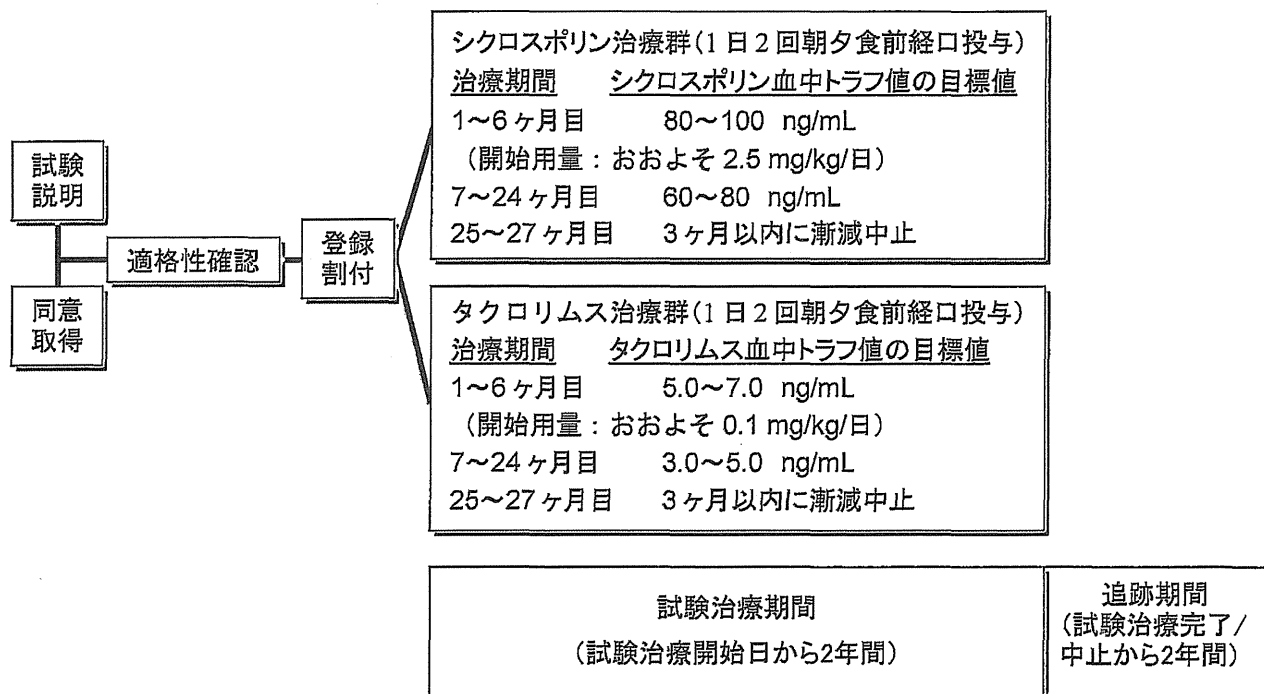
【除外基準の設定根拠】

- (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) ~ (15)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) 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、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（別添資料）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法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。

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，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。

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/m²/日の最大投与量を 80 mg/日とする場合>

- 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

<60 mg/m²/日の最大投与量を 60 mg/日とする場合>

- ① 60 mg/m²/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 4 週間
- ② 60 mg/m²/回 (最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③ 30 mg/m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④ 15 mg/m²/回 (最大投与量 15 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ロン投与

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ロン投与は、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。

プレドニゾロン投与は、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。プレドニゾロンの投与量は、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。プレドニゾロンの最大投与量は、実施医療機関単位で事前を選択した最大投与量とする。

プレドニゾロ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、プレドニゾロン投与量を適宜減量する。

<60 mg/m²/日の最大投与量を 80 mg/日とする場合>

- (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

<60 mg/m²/日の最大投与量を 60 mg/日とする場合>

- (1) 60 mg/m²/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/m²/回 (最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/m²/回 (最大投与量 15 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する。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

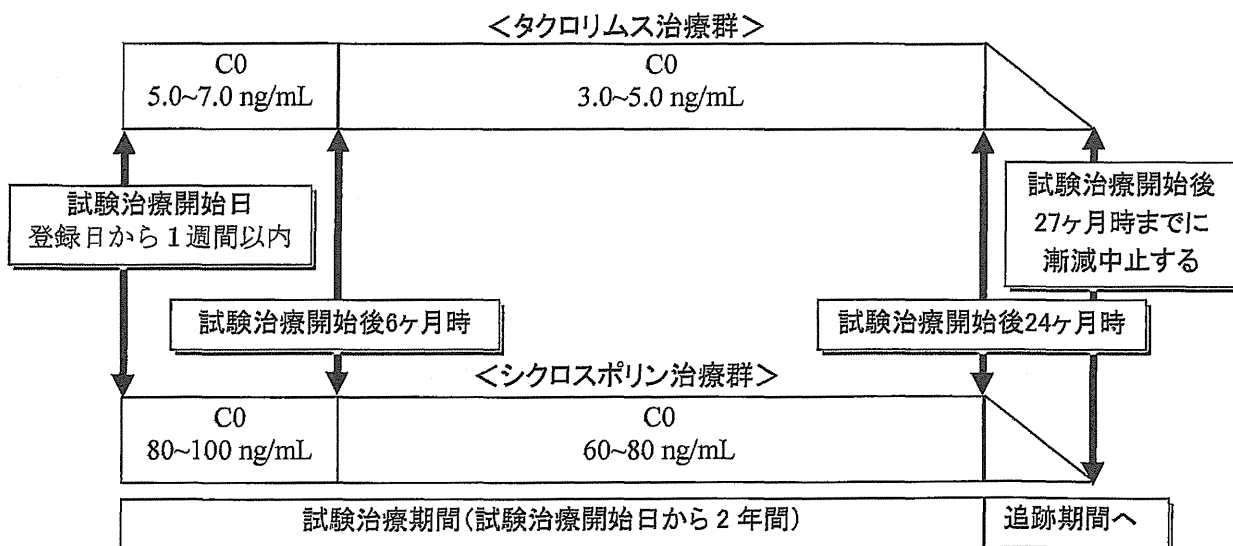


図 6-1 試験薬の投与計画

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（但し，併用禁止薬(1)については，ネフローゼ症候群の治療目的以外で使用する場合を除く）。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。ネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬（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），シクロフォスファミド，アザチオプリンなど
- (2) エリスロマイシン，ジョサマイシン，クラリスロマイシン（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（スピロラクトン，カンレノ酸カリウム，トリアムテレン）：
タクロリムス治療群のみ
- (6) アリスキレン（直接的レニン阻害薬）：シクロスポリン治療群のみ

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 stage 1 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。高血圧 stage 2 に該当する場合には，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（6.11.1）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（6.11.2）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) 試験治療期間中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬（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

6.11.2 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、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診療ガイドライン 2013²⁾（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) 研究責任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・HbA1c は 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月					
薬物血中濃度 (CO)		○	○◇	○◇	○	○	
薬物動態			●				
腎生検	△				◎		
骨密度		□			□		
後治療							○

◇シクロスポリン治療群は 3 ヶ月時, 12 ヶ月時のみ中央測定

●：試験治療開始後 3 ヶ月時 (±6 週間) ◎：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

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）に記録する。

(1) 背景情報

患者イニシャル又は各施設での患者識別番号、性別、生年月日、他の JSKDC 試験への参加歴（ありの場合、試験名と登録番号）

(2) 同意取得日

(3) ネフローゼ症候群 病歴・治療歴

頻回再発診断日（登録前 3 ヶ月以内）、登録直前の再発：診断日、ステロイド依存性の有無、免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シクロフォスファミド、ミゾリビンなど）の治療歴

(4) 患者選択基準に関わる血液検査

登録時（登録直前の再発診断日以降で登録前 4 週間以内）の血清クレアチニン、GOT、GPT、血糖（空腹時または随時）、HbA1c

(5) 患者選択基準に関わるその他の項目

登録時（登録直前の再発診断日以降で登録前 4 週間以内）の身長、体重、血圧

<以上は症例登録票（別添資料）に記入>

(6) 既往歴、腎疾患の家族歴、合併症、腎生検実施日（登録前に実施ありの場合）

(7) ステロイド感受性診断時の尿検査

早朝尿蛋白定性

(8) 登録時（登録直前の再発発生日以降で登録前 4 週間以内）の血液検査

総蛋白、BUN、T.Chol、TG、アミラーゼ

<以上は治療経過報告書（別添資料）に記入>

7.3 試験治療期間中の調査

試験治療期間中は、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）に記録する。

また試験治療期間中の再発診断時に（1）身長、体重、血圧、（6）尿検査を調査し、調査日と調査結果を治療経過報告書（別添資料）に記録する。ただし、再発の判定に血清アルブミン値を使用した場合は、治療経過報告書（別添資料）に記録する。

- (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，投与量変更理由，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，試験薬剤との因果関係（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（白血球分画），総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，尿酸，GOT，GPT，T.Chol，TG，アミラーゼ，CK，血糖，マグネシウム，HbA1c（マグネシウムと HbA1c は試験治療開始後 3，6，12，18，24 ヶ月時に測定）
- (8) 薬物血中濃度（7.5.1）：血中トラフ値（C0）
- (9) 薬物動態検査（7.5.2）：AUC0-8*（*：ベイズ推定により算出する）
試験治療開始後 3 ヶ月時（±4 週間）：試験薬内服前，登録時に指定された 1 時点の 2 時点
- (10) 腎生検（試験治療開始後 22～27 ヶ月時）：実施日，所見
- (11) 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，試験治療開始時～3 ヶ月時，20～24 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（4.5）。

7.5 薬物血中濃度検査及び薬物動態検査

7.5.1 薬物血中濃度検査

薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）検査は，スケジュールに従って行う（7.1）。担当医師が血中トラフ値を目標値に調節するために必要と判断した場合は，薬物血中濃度検査を追加して行ってよい。

トラフ値（C0）採血は，前日夕の試験薬内服後 12 時間（±2 時間）かつ試験薬の内服前に行う。前日夕の試験薬内服時間，採血時間を調査し，治療経過報告書（別添資料）に報告する。

(1) タクロリムス治療群

タクロリムス薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）はすべて中央測定する（ELISA法）。採取した検体は指定の容器に注入し，よく混和させ血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付する。

(2) シクロスポリン治療群

試験治療開始後3ヶ月時，12ヶ月時のシクロスポリン薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）は，中央測定する（RIA2抗体法）。採取した検体は指定の容器に注入し，よく混和させ血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付する。

その他の観察日に行うシクロスポリン薬物血中濃度（血中トラフ値，C0）は，各施設で測定する。検体の取り扱いは，各施設の検査室の取り決めに従う。

7.5.2 薬物動態検査

本試験では試験治療開始後3ヶ月時（±6週間）に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1時点（試験薬内服後1，2，3，4，6，8時間のいずれか）の2時点で採血を行う（2時点の採血は，同日に行わなくてもよい）。なお，試験治療開始後3ヶ月時（±6週間）に再発に対するプレドニゾン投与が行われている場合は，プレドニゾン投与が終了してから試験治療開始後6ヶ月時（±4週間）までに，薬物動態検査を行う。

トラフ値（C0）採血は，前日夕の内服時間の12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。前日夕の試験薬内服時間，採血日の朝食終了時間，採血時間を調査し，治療経過報告書（別添資料）に報告する。

採取した検体は，指定の容器に採血し，よく混和させ，血液のまま凍結保存する。検体は株式会社 SRL に送付し，中央測定する（タクロリムス：ELISA法，シクロスポリン：RIA2抗体法）。

7.6 腎生検

本試験では，試験治療開始後 22～27 ヶ月時に実施した腎生検病理組織標本の中央判定を行う。中央判定は，割付群や再発の有無等の診療情報を含む患者情報の盲検下で行う。検体送付の詳細は腎生検病理組織標本送付状（別添資料）を参照する。

7.7 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）に記録する。

- (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：試験治療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：血中トラフ値（C0）

以下の項目は可能な範囲で調査する。

- (7) 血液検査：血算（白血球分画），総蛋白，血清アルブミン，BUN，血清クレアチニン，尿酸，GOT，GPT，T.Chol，TG，アミラーゼ，CK，血糖，マグネシウム

7.8 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治療開始後 48 ヶ月時までと定義する。試験治療開始後 36，48 ヶ月時（試験治療を中止した場合は試験治療開始後 24 ヶ月時）に、担当医師は、可能な範囲で、以下の項目について調査を行い、追跡調査報告書に記録する。

- (1) 身長，体重，血圧
(2) 慢性腎不全への移行の有無（ありの場合病期ステージ）
(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，免疫抑制薬の投与状況など
(5) 尿検査：早朝尿蛋白定性
(6) 有害事象の持続状況（試験治療期間中に発現した有害事象*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記録する。患者が転居などで、自施設で追跡不能となった場合は、可能な限り本試験実施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

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。

8.2 副次評価項目

(1) 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症例、併用禁止薬 (1) を使用した症例はイベントとして取り扱う。

(2) 無再発割合

2 年間の試験治療期間中に再発と診断され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)

2 年間の試験治療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。

(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、2 年間の試験治療期間中に、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症例、観察期間中に併用禁止薬 (1) を使用した症例は、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、2 年間の試験期間中に、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。観察期間中に併用禁止薬 (1) を使用した症例は、イベントとして取り扱う。

(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、2 年間の試験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

薬物動態は、以下のパラメータを算出して評価する。

- (1) 試験薬の薬物血中濃度：トラフ値 (C₀)
- (2) 試験薬の薬物動態
 - 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する)
 - 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、それぞれ試験期間中の最悪 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 (6.11.1) の観察期間中に発現した有害事象の転帰は、追跡不能以外は試験治療開始日から 2 年間追跡する。

(2) 慢性腎障害発現割合 (腎生検所見)

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、慢性腎障害を認めた患者数の割合。

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、試験治療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。