

1.2 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。

本試験では、本疾患を下記の(1)~(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる）
- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

小児特発性ネフローゼ症候群の約 20~30%が本疾患に至ると考えられている³⁾ (図 1)。本疾患患者では、乳幼児期 (2~6 歳) に発症以降思春期、成人期まで持ち越すことが少なくなく、全小児期にわたる長い罹病期間となる^{9,10)}。

本疾患では、既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、ステロイド薬を長期に継続せざるを得ない。そのため本疾患患者の大半は、ステロイド薬の有害事象 (成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など) が著明となることが多い。小児では、低身長と骨粗鬆症が問題となるが¹¹⁾、特に思春期、成人期まで持ち越した本疾患患者は、思春期前から思春期にステロイド薬が投与されていることが多く、低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び、患者の quality of life は低下し、日常生活に著しい影響を及ぼす。従って、本疾患に対する有効で安全な治療法の開発が望まれている。

1.3 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療

リツキシマブは、B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体である。国内では、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (以下、B 細胞性リンパ腫) の治療薬として承認されている。B 細胞性リンパ腫の治療薬としては、世界 100 ヶ国以上で承認されている。近年国内外で、本疾患に対するリツキシマブの有効性がコホート研究¹²⁻¹⁸⁾やランダム化比較試験^{19,20)}により示唆されている。リツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大投与量 500 mg/回) 1~2 回投与の標準治療 (ステロイド薬+カルシニューリン阻害薬) 対照オープンランダム化比較試験では、リツキシマブ群の有効性が示されているが、リツキシマブ群の 6 ヶ月時、12 ヶ月時の無再発率はそれぞれ、50%、25%と報告されている¹⁹⁾。日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験では、リツキシマブ 4 回投与の有効性が検証され (50%無再発期間:267 日 vs. 101 日 p<0.0001),

有害事象の頻度や重症度に差がなかったことが報告されている²⁰⁾。リツキシマブ (375 mg/m²/回 1～4 回投与) 治療を受けた患者 37 人の長期予後を検討したコホート研究では、投与後 12 ヶ月時の無再発期間は、投与回数 1～2 回の患者 16 人では、3～4 回の患者 11 人と比較して有意に短かった (p < 0.05) と報告されている²¹⁾。

しかしながら、リツキシマブ治療によりステロイド薬や免疫抑制薬の減量・中止が可能になるものの、リツキシマブ治療後に末梢血 B 細胞の回復とともに再発をきたす傾向があることがわかってきており、リツキシマブ治療後の再発防止が新たな治療の要点となってきた。末梢血 B 細胞の長期枯渇を目的としてリツキシマブの反復投与が検討され²²⁾、重篤な有害事象は発現しなかったことが報告されているものの、ニューモシスチス感染症予防のために ST 合剤の併用を要するなど、リツキシマブの反復投与の是非についてはさらなる検討が必要と考えられる。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、ミゾリビンと作用機序が類似するプリン代謝拮抗薬で、細胞の核酸合成経路のうち、de novo 系を選択的に抑制することで、T 細胞や B 細胞の増殖や抗体産生を抑制する。MMF は腎移植後の免疫抑制薬として使用されてきたが、近年、国内外で、コホート研究²³⁻³²⁾により、本疾患に対する有効性が検討されている。さらに、日本人患者 16 人を対象としたコホート研究では、リツキシマブ投与後の平均再発回数 (回/年) は、リツキシマブ 1 回投与 + MMF (1000～1200 mg/m²/日) 1 年間併用群 9 人のほうがリツキシマブ 1 回投与群 7 人よりも有意に少なく (0.4 回/年 vs. 2.3 回/年 p < 0.005)、リツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF (1000～1200 mg/m²/日) 1 年間投与の有効性が示唆され、軽度の infusion reaction (咳、咽頭痛、発疹、不快感) と MMF による一過性の下痢 (2 人) が発現したが、重篤な有害事象は発現しなかったと報告されている³³⁾。MMF は、リツキシマブ治療後の寛解維持療法として期待されるが、ランダム化比較試験や作用機序を検討する試験が必要である³⁴⁾。また、MMF は国内外において、ネフローゼ症候群の効能・効果で承認されておらず、適応外使用されている状況である。

そこで、本疾患患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF の有効性と安全性を評価するために、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を実施することとした。

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) を行い、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) を行っている。

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+プレドニゾロ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+プレドニゾロ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ロン国際法(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(プレドニゾロン治療)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

2 目的

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチル (MMF) の有効性と安全性を評価することである。本試験では、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象としたランダム化比較試験により、リツキシマブ治療後に経口投与される MMF がプラセボよりも寛解維持効果に優れることを検証する。

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3年間、試験実施予定期間を4.5年間として実施する。目標症例数は、MMF群、プラセボ群各40名、合計80名とする。

3.2 試験デザインの設定根拠

本試験では、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象とし、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) とプラセボにランダムに割付けて比較することによって、リツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF の有効性を検証する。

主要評価項目は、**treatment failure** 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。**treatment failure** は、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性とし、これらのうちいずれか早く起こったものをイベントとする。本疾患では、寛解を維持して①頻回再発、②ステロイド依存性から脱すること及び、③ステロイド抵抗性に移行させないことが治療上の要点であるため、これらを **treatment failure** と設定した。**treatment failure** 発生までの期間 (time to treatment failure) を十分評価するには1年以上の経過観察が必要になることから、エンドポイントの観察期間を割付日から18ヶ月以上とした。

本試験では、ステロイド感受性を有するものの、免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができない患者を小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者と定義し、対象集団に設定した。また一般的に、ステロイド依存性は、頻回再発型のより活動性の高い状態と考えられるが、国内の小児の頻回再発型の約80%はステロイド依存性である。これまでも国内の小児ネフローゼ症候群を対象に行われてきた臨床研究では頻回再発型とステロイド依存性を同一患者集団として扱っていることが多い。以上より、頻回再発型とステロイド依存性を同一患者集団とみなした。

試験治療である MMF の用法・用量は、先行研究では体表面積換算で1,000~1200 mg/m²/日と設定したものが多く^{23, 26, 28, 29, 30, 33)}、KDIGO ガイドライン⁷⁾、The Children's Nephrotic Syndrome Consensus Conference (米国)³⁵⁾に基づき、1,000~1,200 mg/m²/日 (最大2 g/日) 分2に設定した。

リツキシマブ治療は、対象患者に対しては適応外使用ではあるが、その有効性がランダム化比較試験により検証されている^{19,20)}。日常診療ではリツキシマブを適応外使用せざるを得ない実態があり、対象患者に対してリツキシマブ治療を行うことは妥当と考える。本試験で採用するリツキシマブの用法・用量 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）1 週間間隔で 4 回投与は、B 細胞リンパ腫で承認されているものである。日本人本疾患患者を対象としたリツキシマブのプラセボ対照ランダム化比較試験は、この用法・用量で行われ、その有効性が検証され（50%無再発期間：267 日 vs. 101 日 p<0.0001）、安全性プロファイリングに問題ないことが報告されている²⁰⁾。

対照群にプラセボを投与することは以下より妥当と考える。まず、対象患者に対してリツキシマブ治療を試験治療として行う。リツキシマブは適応外使用ではあるが、その有効性がランダム化比較試験により検証されている^{19,20)}。次に、対象患者への MMF 投与も適応外使用である。日常診療では MMF を適応外使用せざるを得ない実態があるが、これはまだ十分確立されたエビデンスに基づく治療ではない。対象患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF（1000～1200 mg/m²/日）1 年間投与の有効性は先行研究により示唆されているものの（平均再発回数：リツキシマブ 1 回投与群 0.4 回/年 vs. リツキシマブ 1 回投与+MMF 群 2.3 回/年 p<0.005³³⁾）、適切にデザインされた臨床試験により検証されておらず、プラセボとの *equipoise* が成り立つと考える。なお、試験デザインでは被験者の利益と安全性を考慮し、*treatment failure* と判定された時点で緊急に二重盲検を解き、研究責任医師及び担当医師が最善と判断する治療を選択できることとした。また被験者が重篤な有害事象を発現した場合も緊急に二重盲検を解き、効果安全性評価委員会が安全性を評価する。有効性の主要評価項目は *treatment failure* が発生するまでの期間であり、*treatment failure* は尿検査（客観的指標）を用いて判定されるため、*treatment failure* と判定された被験者の緊急割付コード開示は、有効性の主要評価項目の評価に影響しない。また副次評価項目は、再発やステロイド投与量、末梢血 B 細胞数という客観的指標で定義されるものであり、*treatment failure* と判定された被験者については判定日までの情報を用いるため、緊急割付コード開示は、その評価に影響しない。

登録直前の再発を認めた際の免疫抑制薬の併用の有無やステロイド薬併用の有無、疾患活動性は、治療効果及び予後に影響することが予測され、これらを割付調整因子として、ランダム割付を行い、その後に試験治療を行う。

ネフローゼ症候群に対する治療目的で試験参加前から投与されている免疫抑制薬や観察期間中の再発に対するステロイド薬治療は治療効果及び予後に影響するため、その使用方法を規定する。

安全性の評価は、有害事象名と程度（グレード）を有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v16.0）対応-2013 年 4 月 9 日】で評価することで標準化した。

4 本試験で用いる定義

本試験では小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013³⁶⁾に準じて以下のように定義する。

用語	定義
ネフローゼ症候群	高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40 mg/hr/m ² 以上）又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0 g/gCr 以上、かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）
難治性ネフローゼ症候群	以下の①～③のいずれかを満たす患者 ① 頻回再発又はステロイド依存性）と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された。 ② 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された。 ③ ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用等）治療中又は治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された。 *ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る
寛解	試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日連続して示すもの、又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 0.2 g/gCr 未満を 3 日連続して示すもの
寛解確認日	寛解を医療機関で確認した日
ステロイド感受性	プレドニゾロン 60 mg/m ² /日連日投与開始 4 週間以内に寛解に至るもの
再発	以下のいずれかを満たし、プレドニゾロン治療を要したものの ① 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 300 mg/dL 以上）を 3 日連続して示したものの ② 試験紙法で尿蛋白 2+以上（尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 100 mg/dL 以上）かつ血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を示したものの
再発：本試験直前	登録日より遡って 35 日以内に発生した再発
再発発生日	試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 300 mg/dL 以上）を 3 日連続して確認した 1 日目又は試験紙法で尿蛋白 2+以上（尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 100 mg/dL 以上）かつ血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を確認した日（登録までの直近 3 回の再発については、再発診断日も可とする）
頻回再発：通常診断	初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発

用語	定義
頻回再発 : 本試験直前	本試験直前の再発発生日より遡って 2 年以内で, 任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発
頻回再発発生日	頻回再発の定義を満たす最後の再発発生日
ステロイド依存性:通常診断	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
ステロイド依存性:本試験直前	本試験直前の再発発生日より遡って 2 年以内に診断されたステロイド依存性
ステロイド依存性発生日	ステロイド依存性の定義を満たす 2 回目の再発発生日
ステロイド抵抗性	プレドニゾロン 60 mg/m ² /日を 4 週間以上連日投与しても完全寛解しないもの
ステロイド抵抗性移行日	プレドニゾロン 60 mg/m ² /日の連日投与 4 週終了後で完全寛解していなことを医療機関で確認した日
不完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 0.2 g/gCr 以上を示し, かつ血清アルブミン 2.5 g/dL を超えるもの
ネフローゼ状態	尿蛋白クレアチニン比 2.0 g/gCr を超え, かつ血清アルブミンが 2.5 g/dL 以下を示すもの

5 対象

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) 特発性のネフローゼ症候群である（初診時の特発性ネフローゼ症候群の診断基準は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の基準を参考にする）
- (2) 特発性ネフローゼ症候群の発症時（初発時）年齢が 18 歳未満であり、かつ、登録時年齢が 2 歳以上である
- (3) 以下の 1) ~3) のいずれかを満たす
 - 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療中又は治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された

*ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る
- (4) 登録までの直近 3 回の再発発生日が確認できる
- (5) 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性を認める
- (6) 末梢血中に CD20 陽性細胞を 5/μL 以上認める
- (7) リツキシマブ初回投与予定日に、投与日から投与翌日まで 1 泊 2 日以上入院が可能で、観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (8) 20 歳以上の患者又は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（ただし 16 歳以上 20 歳未満の患者の場合は患者本人からも本試験に参加することの同意を文書で得る）

【選択基準の設定根拠】

- (1), (2) 小児期発症の特発性ネフローゼ症候群患者に限定するため
- (3) 試験の目的に沿った難治性ネフローゼ症候群患者に限定するため
- (4) 有効性評価のため
- (5) ステロイド感受性が最も重要な予後決定因子であるため
- (6) リツキシマブが CD20 抗原に特異なモノクローナル抗体であるため
- (7) リツキシマブ投与を安全に行い、投与直後の有害事象を迅速に発見し対応するため
- (8) 臨床研究に関する倫理指針に基づく

5.2 除外基準

- (1) 登録までに IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある，又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある
- (2) 登録前 2 年以内にリツキシマブを使用した患者
- (3) 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体（マウス，ラット，キメラ，ヒトの各型を問わない）を使用した患者
- (4) 以下の 1) ～6) の感染症のいずれかに該当する患者
 - 1) 入院加療が必要となる重篤な感染症（肺炎，腎盂腎炎等）を合併又は登録前 6 ヶ月以内に既往がある患者
 - 2) 日和見感染症（サイトメガロウイルス感染症，全身性真菌感染症，ニューモシスチス感染症，非結核性抗酸菌感染症等）を合併又は登録前 6 ヶ月以内に既往がある患者
 - 3) 活動性結核を合併している患者
 - 4) 結核感染の既往がある患者又はその疑いがある患者
 - 5) 活動性 B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎を合併している患者，又は B 型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者
 - 6) HIV 感染症が確認されている患者
- (5) 狭心症，心不全，心筋梗塞，あるいは高度の不整脈（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v16.0）対応-2013 年 4 月 9 日】の grade 4 に示された所見）に罹患している，又は既往歴がある患者
- (6) 自己免疫疾患（橋本病 [慢性甲状腺炎]，クローン病，潰瘍性大腸炎，関節リウマチ，特発性血小板減少性紫斑病，全身性エリテマトーデス，自己免疫性溶血性貧血，強皮症等）や血管性紫斑病に罹患している，又はこれらの既往歴がある患者
- (7) 悪性腫瘍を合併している患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする），又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- (8) 臓器移植を受けたことがある（ただし，角膜，毛移植等を除く）
- (9) メチルプレドニゾロン，アセトアミノフェン，d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者
- (10) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧*を有する患者
*小児の性別年齢別血圧基準値表（付録 1）における 99 パーセンタイル以上³⁸⁾
- (11) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率**が 60 mL/分/1.73m²未満）を有する
**推定糸球体濾過率³⁹⁻⁴¹⁾（付録 2）を参照する
- (12) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者

- (13)登録時に、以下の臨床検査項目のうち、いずれか 1 つでも当てはまる患者。測定値は、同意取得後かつ登録前 2 週間以内に測定されたものとする。
- 1) 白血球：<3,000 / μ L,
 - 2) 好中球：<1,500 / μ L
 - 3) 血小板：<50,000 / μ L
 - 4) AST (GOT)：21 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表⁴²⁾ (付録 3) の基準値上限の 2.5 倍以上, 21 歳以上の場合は, 施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 5) ALT (GPT)：21 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表⁴²⁾ (付録 4) の基準値上限の 2.5 倍以上, 21 歳以上の場合は, 施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 6) HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体：陽性
 - 7) HIV 抗体：陽性
- (14)妊娠可能な患者にあっては、観察期間に避妊することに同意が得られない患者 (スクリーニング時の血清 HCG 検査による確認を必須とする)
- (15)妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、又は授乳中である女性患者
- (16)研究責任医師等が本試験の対象として不適格であると判断した患者

【除外基準の設定根拠】

- (1) 二次性のネフローゼ症候群を除外するため
- (2) , (3) 本試験の安全性及び有効性の評価に影響を与える可能性があるため
- (4) 症状を再発又は悪化させる可能性があるため
- (5)~(13) 安全性上、本試験に組み入れるのは好ましくないため
- (14), (15)リツキシマブは免疫グロブリンと同質であり、免疫グロブリンは胎盤を通過し胎児へ移行することが知られていることから、リツキシマブを母体へ投与した場合には胎児への影響が懸念されるため
- (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。

試験参加期間（同意取得日から追跡期間終了日）				
スクリーニング期間 (同意取得日～最長 35 日間)		最長 14 日以内	観察期間 (Day 1～Day 505)	追跡期間 (観察期間終了～試験実施期間終了)
同意取得	スクリーニング		登録	試験治療・評価・観察
			試験治療・評価・観察	後治療・観察

6.2 スクリーニング期間：同意取得～登録まで（最長 35 日間）

担当医師は、本試験の対象となる可能性がある患者に、本試験の内容を説明し文書により試験参加の同意を取得する。同意取得後にスクリーニングを行い、被験者としての適格性を確認する。適格性を確認できたら速やかに登録する。寛解確認日から 7 日以内を目途に登録する。

6.3 登録

6.3.1 登録

- (1) 担当医師は、本試験参加への同意を文書により取得した患者について、選択基準（5.1）を全て満たし、除外基準（5.2）のいずれにも該当しないことを確認する。適格である場合は、症例登録票（別紙 2）に必要事項を全て記入の上、以下の連絡先に FAX 送信する。

患者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 TEL : 03-5297-6258

受付時間：平日 10～17 時（土曜・日曜、祝祭日、年末年始は受け付けない）

- (2) データセンターは受領した症例登録票（別紙 2）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（別紙 2）の記載が不十分な場合は、登録しない
 - 2) 一度登録された症例の登録は取り消さない（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のため、可能なかぎり速やかにデータセンターへ報告する

6.3.2 ランダム割付

被験者は、データセンターにて以下を割付調整因子とする動的割付により、リツキシマブ単独治療群又はリツキシマブ+MMF 併用治療におよそ 1:1 の比で登録時にランダム割付けされる。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) 実施医療機関
- 2) 登録時年齢
- 3) 治療歴（直前の再発時免疫抑制薬投与の有無，直前の再発時ステロイド薬投与の有無，リツキシマブ投与歴の有無）
- 4) 直近 3 回の再発間隔
- 5) ステロイド抵抗性の既往の有無

6.3.3 登録，割付結果の連絡

- (1) データセンターは割付完了後，登録番号，リツキシマブ及び試験薬の投与量を記載した「登録割付確認票」を試験薬提供者及び担当医師へ送信する。
- (2) 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を確認し，試験治療を行う。

6.3.4 登録後の除外

登録日から 14 日以内に 1 回目のリツキシマブ投与を行えなかった被験者，1 回目のリツキシマブ投与前に再発を認めた被験者は，本試験の対象とならないため登録後の除外とし，登録後除外報告書（別紙 3）に報告する。

- (1) 登録後の除外となった場合，担当医師は，再度同意取得後にスクリーニング検査（10.2）を行い，患者の適格性を確認する。
 - 1) 再登録直前の再発後に行った血液学検査及び血液生化学検査データ（再登録前 35 日以内のもの）がある場合には，その結果をスクリーニング時のデータとして使用可能とし，改めて検査を行う必要はない。
 - 2) 再登録前 85 日以内に実施したウイルス検査（HIV 抗体，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体）データがある場合には，改めて検査を行う必要はない。
- (2) スクリーニングの結果，適格が確認された場合は，速やかに登録を行う。

6.4 観察期間

担当医師は，登録日から 14 日以内にリツキシマブ投与を行い，試験治療の完了・中止に関わらず，試験スケジュールに従った観察，検査，調査を行う。

観察期間は 18 ヶ月間と定め，試験治療開始日（Day 1）はリツキシマブの第 1 回目投与日とする。

6.5 試験薬投与の中止基準

被験者が以下の(1)～(5)に該当する場合、担当医師は速やかに当該被験者に対する試験薬投与を中止し、被験者の安全を確保する。担当医師は、試験薬投与を中止した日付及び理由を調査し、試験薬投与中止緊急報告書（別紙7）に報告する。試験薬投与中止日は、試験薬の最終投与日とする。

試験薬投与中止後も「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は、試験スケジュール（10.1）に従い観察、検査、調査を継続する（10.6）。

- (1) 観察期間中に treatment failure（6.5.1）と判定した場合
- (2) 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(1)～(2)を使用した場合
- (3) 被験者（20 歳以上）又は法的保護者が試験薬投与の中止を申し出た場合
- (4) 担当医師が有害事象の発現等により、試験薬投与の継続を困難と判断した場合
- (5) その他

6.5.1 treatment failure

本試験では treatment failure を観察期間中に発生した①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性とし、これらのうちいずれか早く起こったものをイベントとする。

担当医師は、treatment failure と判定した時点で、当該被験者の有効性評価と安全性評価を行う。その後、割付コードの緊急開示に関する手順書に従い、割付コードの緊急開示を行う（7.3.2）。

再発	以下のいずれかを満たし、プレドニゾロン治療を要したもの ① 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白定量検査の場合は 300 mg/dL 以上）を 3 日連続して示したもの ② 試験紙法で尿蛋白 2+以上（尿蛋白定量検査の場合は 100 mg/dL 以上）かつ血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を示したもの
再発発生日	試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白定量検査の場合は 300 mg/dL 以上）を 3 日連続して確認した 1 日目又は試験紙法で尿蛋白 2+以上（尿蛋白定量検査の場合は 100 mg/dL 以上）かつ血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を確認した日（登録までの直近 3 回の再発については、再発診断日も可とする）
頻回再発	観察期間中の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすもの
頻回再発発生日	頻回再発の定義を満たす 4 回目の再発発生日
ステロイド依存性	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
ステロイド依存性発生日	ステロイド依存性の定義を満たす 2 回目の再発発生日
ステロイド抵抗性	プレドニゾロン 60 mg/m ² /日を 4 週間以上連日投与しても完全寛解しないもの
ステロイド抵抗性移行日	プレドニゾロン 60 mg/m ² /日の連日投与 4 週終了後で寛解していないことを医療機関で確認した日

6.6 後治療（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被験者については、再発を認めるまで可能な限り無治療で経過観察する。試験治療完了後の再発などに対する治療は、担当医師が決定する。

試験治療を中止した被験者については、新たな免疫抑制薬の開始など担当医師が最善と判断する治療を行う。

追跡期間中に行った治療の内容（薬剤名、治療期間）は、追跡調査書（別紙 8）に報告する。

6.7 試験の中止基準

以下の(1)～(4)に該当する理由により、被験者が試験薬投与の中止のみならず、有効性及び安全性評価を含む全ての試験スケジュール（10.1）を遵守できなくなった場合は「試験中止」となる。

- (1) 被験者（20 歳以上）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) その他、研究責任医師が試験の継続を困難と判断した場合

試験中止基準に該当する場合、担当医師は速やかに試験を中止し、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（別紙 4）に記録する。被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。

観察期間中に試験を中止する場合は、その時点で被験者の安全性を確保するための検査（10.6）を行う。また観察期間終了時の調査項目（10.1）について可能な範囲で観察、調査、検査を行う。

なお試験中止時に重篤な有害事象が発現している場合、担当医師は、重篤な有害事象に対し適切な措置を行い、本試験全体の終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）を期限としてその転帰を電話や手紙で可能な限り追跡する。

本試験自体が中止された場合は、担当医師は被験者に不利益が生じないよう適切な治療を行う。

6.8 追跡期間

本試験では、観察期間の終了から試験実施期間の終了までを追跡期間とする。追跡期間中、担当医師は全ての被験者について定められたスケジュール（10.7）に従い、日常診療データを利用した追跡調査を行う。

7 盲検化とキーオープン

7.1 盲検化

7.1.1 盲検の種類とレベル

本試験はプラセボ対照による二重盲検比較試験である。治療群の割付は登録割付担当者が実施する。

データセンターの担当者には割付けられた治療群に対応する薬剤番号のみが伝えられ、どちらの治療群かの情報にはアクセスできない。

また、各施設への試験薬交付にあたっては試験薬の個装箱に登録番号のみを付記する事で、盲検性が保たれる。

7.1.2 盲検性を確保するための手順

(1) 試験薬 MMF の識別不能性の確認

試験薬 MMF の盲検化に先立ち、試験薬割付管理者は割付に使用する製剤を用いて、MMF とプラセボの識別不能性を確認する。

(2) 割付コードの作成と保管

試験薬割付管理者は、割付表作成仕様書に基づいて「割付コード」を作成し、試験全体終了後全てのデータ及び判定が確定するまで封印して保管する。

(3) 緊急割付コードの作成と保管

試験薬割付管理者は、**treatment failure** や医療上の緊急事態の発生時に MMF かプラセボかを判別できるように、「緊急割付コード」を作成する。「緊急割付コード」はデータセンターが封印して保管する。

(4) 緊急割付コードの保管

研究責任医師は割付結果を確認後、「7.3.2 割付コードの緊急開示の手順」に従い、「緊急割付コード」を封印して保管する。

7.2 試験全体のキーオープン

盲検性を維持するため、試験全体終了後全てのデータ及び判定を固定した後に「割付コード」と「緊急割付コード」を開示する。

7.3 割付コードの緊急開示

7.3.1 割付コードの緊急開示条件

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合に、当該被験者の緊急割付コードの開示を依頼することができる。

- (1) 重篤な有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすものが発現した場合
- (2) その他の重篤な有害事象が発現し、当該被験者の治療法を検討する上で、その情報が必要不可欠と判断した場合
- (3) treatment failure (6.5.1) と判定した場合

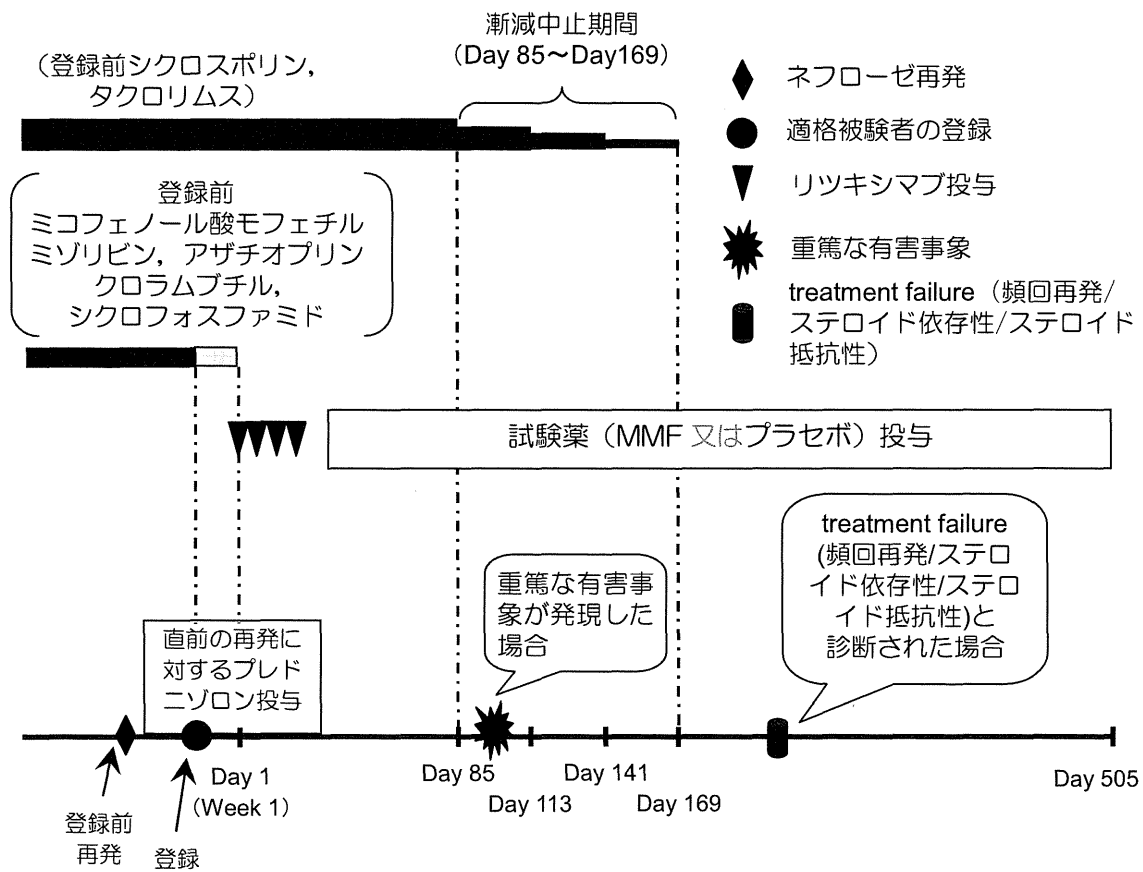


図 7-1. 割付コードの緊急開示条件

7.3.2 割付コードの緊急開示の手順

- (1) 担当医師は、緊急開示の条件を満たすと判断した場合、その理由、登録番号、当該被験者の有効性評価（treatment failure の評価）、安全性評価（重篤な有害事象の有無）を「試験薬緊急割付コード開示依頼書」（別紙 6）に記載し、データセンターに FAX 送信する。
- (2) データセンターは、緊急割付コード開示の依頼を受けた場合、当該被験者の有効性と安全性評価に関するデータを確認して固定後、JSKDC07 研究責任者（研究事務局）に速やかに連絡する。
- (3) JSKDC07 研究責任者（研究事務局）は、必要に応じ効果安全性評価委員会と協議の上、緊急割付コード開示が妥当と判断した場合は、当該被験者の緊急割付コード開示をデータセンターに要請する。
- (4) データセンターは試験薬割付管理者の許可を得て、未開封の緊急割付コードを当該実施医療機関の担当医師に郵送する。
- (5) データセンターは開示を行った場合、開示するに至った経緯及び緊急割付コード送付先を記録に残す。
- (6) 担当医師は、安全性評価（非重篤な有害事象の有無、種類と因果関係）を確定したうえで、緊急割付コードを開封する。担当医師は、割付けられた試験薬を参考にして臨床的判断により後治療を決定する。
- (7) 担当医師は、試験薬 MMF の緊急割付コードの開示に至った経緯を診療録に記録する。開示結果の通知は、当該被験者及びその法的保護者、当該施設の医療関係者に限ることとする。
- (8) 研究責任医師は、「緊急割付コード開示に関する手順書」に従い、緊急割付コードを封印して保管する。

8 治療計画

8.1 試験治療の定義

本試験で行う試験治療は、リツキシマブの点滴静注投与と試験薬の経口投与である。試験薬は、被験薬をミコフェノール酸モフェチル（MMF）とし、対照薬をプラセボとする。

観察期間は 18 ヶ月間と定め、その期間の試験薬投与を完遂した場合を試験治療完了と定義する。試験治療開始日（Day 1）は登録後 14 日以内にリツキシマブ投与を開始した日とする。試験治療中に再発した場合は、再発に対するプレドニゾン投与を行う。

観察期間中は、登録直前の再発に対するプレドニゾン投与と登録前から投与されている免疫抑制薬投与は、規定に従って行う（9.2, 9.3）。

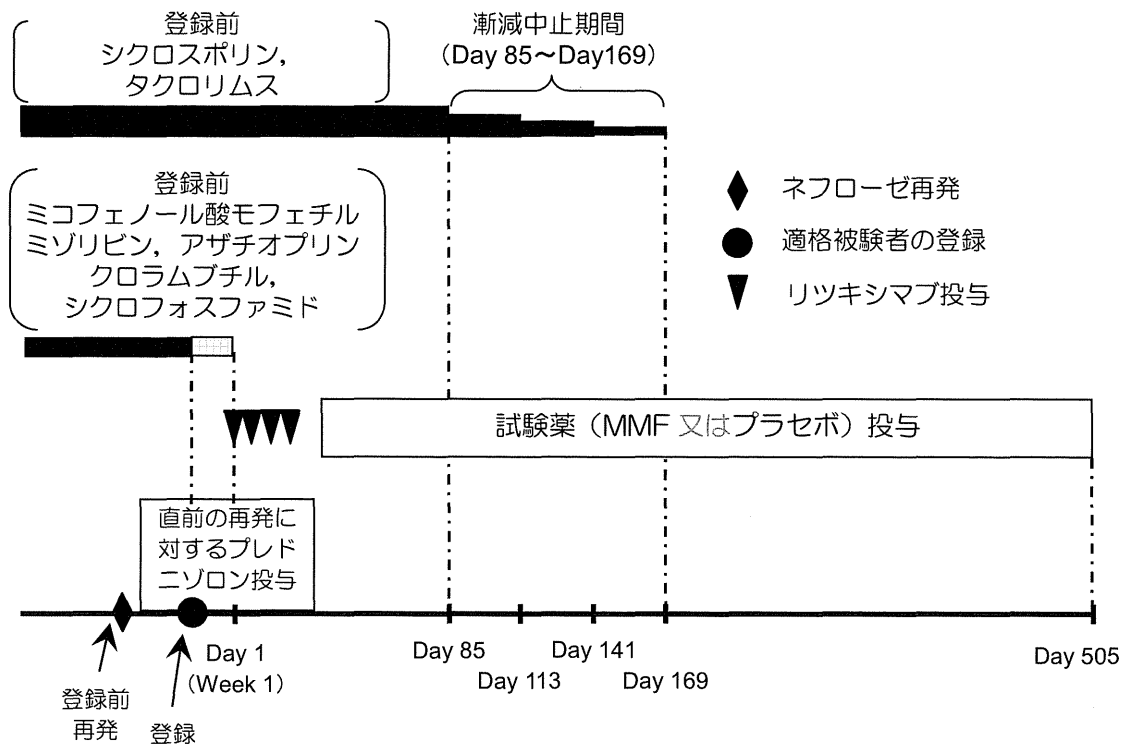


図 8-1 試験治療と併用治療

8.1.1 試験薬

試験薬は、被験薬として MMF（セルセプト®カプセル 250：中外製薬株式会社），対照薬としてプラセボを用いる。

リツキシマブと MMF の詳細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。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。

リツキシマブと試験薬の交付，保管，管理，回収は「リツキシマブの管理に関する手引き」と「試験薬の管理に関する手引き」を参照する。

8.2 リツキシマブの点滴静注投与

担当医師は、登録日から 14 日以内に第 1 回目のリツキシマブ投与を行う（リツキシマブの第 1 回目投与日を Day 1, Week 1 とする）。

8.2.1 リツキシマブの調製方法

- (1) リツキシマブは、投与直前に日局生理食塩液で 10 倍に希釈し、最終濃度を 1 mg/mL として 24 時間以内に点滴静注を終了する。
- (2) 塩分摂取制限が必要とされる被験者においては、生理食塩液に代えて 5%ブドウ糖注射液で希釈してもよい。また、希釈液には他の薬剤を混入させないこと。更に、希釈に際しては、激しく攪拌したり、泡立てたりしないこと。

8.2.2 リツキシマブの投与方法

リツキシマブの 1 回目投与は、投与日及びその翌日に被験者を入院させて行い(1泊2日以上)、外来での投与は不可とする。1 回目投与時に infusion reaction の発現なし、又は軽度(grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下)であった場合は、2 回目以降は、外来で投与してもよい。リツキシマブの投与日を変更する場合は、8.2.5 に従う。

(1) リツキシマブの投与量

リツキシマブの身長別投与量対応表（付録 6）に従い、登録時の身長から決定する。
点滴静注 1 回当たりの規定投与量の変更は不可とする。

リツキシマブの用法・用量

375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間間隔で計 4 回投与（Day 1, 8, 15, 22）

(2) 前処置

infusion reaction の予防を目的として、リツキシマブの各回投与約 30 分前に経口解熱鎮痛薬、経口抗ヒスタミン薬及び静注メチルプレドニゾロンによる前処置（8.2.3）を行う（図 8-2, 図 8-3）。

- 1) アセトアミノフェン 経口投与
- 2) d-マレイン酸クロルフェニラミン 経口投与
- 3) コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 静注投与

(3) リツキシマブの標準的な点滴静注速度（図 8-2，図 8-3）

本試験では，新投与法でリツキシマブを投与することを推奨するが，従来投与法で投与することも可とする．いずれの投与法で投与した場合でも，担当医師の判断で低速のまま投与してもよいが，調製後 24 時間以内に投与を完了させる．

1) 新投与法

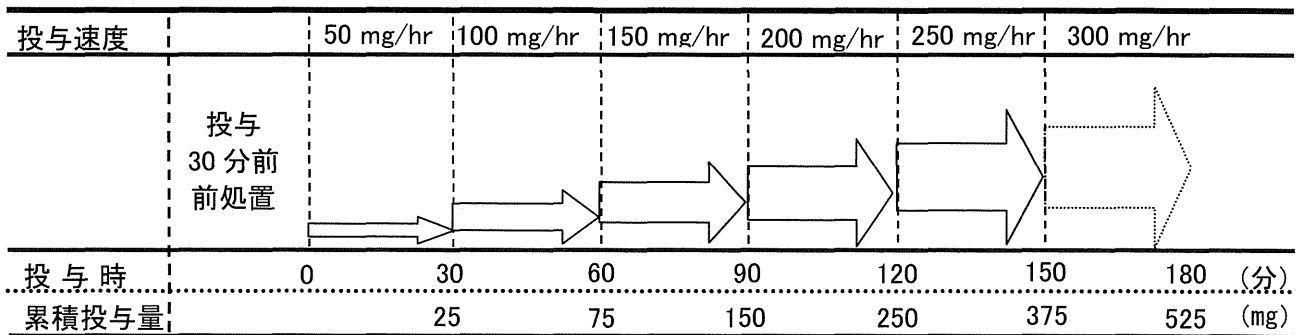
<初回投与>

最初の 30 分を 50 mg/hr の静注速度で開始し，被験者の状態を観察しながら，30 分毎に 50 mg/hr ずつ注入速度（最大静注速度 300 mg/hr）を上げてリツキシマブを投与する．

<2 回目以降の投与>

その前の回の投与時の infusion reaction が軽度（grade 1 以下，但し発熱は grade 2 以下）であった場合は，最初の 30 分を 100 mg/hr の静注速度で開始し，被験者の状態を観察しながら，30 分毎に 100 mg/hr ずつ注入速度（最大注入速度 300 mg/hr）を上げてリツキシマブを投与する．

新投与法 初回投与



新投与法 2 回目以降の投与

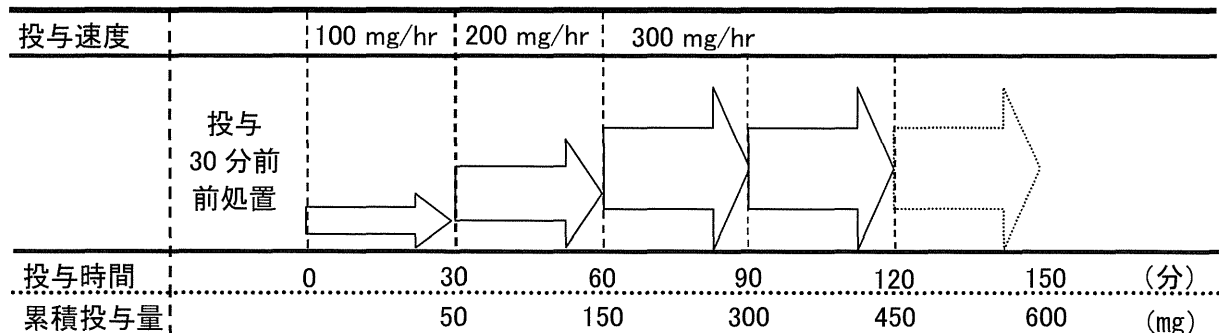


図 8-2. 新投与法