

| Grade | 1 軽度 | 2 中等度 | 3 高度 | 4 生命を脅かす又は 活動不能とする | 5 死亡 |
|-------|--|---|--|--------------------------|---------|
| 下痢 | ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加 | ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加 | ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加; 身の回りの日常生活動作の制限 | 生命を脅かす; 緊急処置を要する | 死亡 |
| 悪心 | 摂食習慣に影響のない食欲低下 | 顕著な体重減少, 脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少 | カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する | - | - |
| 嘔吐 | 24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする) | 24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする) | 24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする); TPN又は入院を要する | 生命を脅かす; 緊急処置を要する | 死亡 |

*LLN：（施設）基準値下限, **ULN：（施設）基準値上限

- (2) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に含まれない有害事象の重症度
担当医師が以下を参考に評価する。

| | |
|-------------|---|
| Grade 1：軽度 | 日常的な活動に支障をきたさない；一過性；有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない |
| Grade 2：中等度 | 日常的な活動に支障をきたす；一定期間（数日）継続；試験薬剤の減量，中断を検討する |
| Grade 3：高度 | 日常的な活動ができない；長期間継続；慢性的な有害事象で，臨床的判断を要する；有害事象に対する治療を要する；試験治療の中止を検討する |
| Grade 4 | 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象，死亡のリスクがある有害事象 |
| Grade 5 | 致死的な有害事象（有害事象による死亡） |

12.3.3 重篤性

観察期間中に観察された有害事象のうち，以下のいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」と定義する。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) その他の医学的に重大な状態（CTCAE v4.0-JCOG における Grade4 を参考にする）

12.3.4 処置

有害事象に対する処置を以下の5段階で評価する。

- (1) 処置なし
- (2) 試験治療の中断（リツキシマブ投与中の減速も含む）
- (3) 投与中止
- (4) 薬物治療
- (5) その他

12.3.5 転帰

有害事象の転帰を以下の6段階で評価する。

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 不変
- (4) 悪化
- (5) 死亡
- (6) 不明

12.3.6 試験治療との関連性

試験治療（リツキシマブ投与と試験薬（MMF，プラセボ）投与）との関連性を以下の3段階で評価する。

(1) 関係あり

試験治療との時間的関連性がみられ、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが否定され、かつ投与中止・減量により症状の消失・軽減がみられる場合

(2) 関係が否定できない

試験治療との時間的関連性がみられるが、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により発現することが考えられる場合

(3) 関係なし

試験治療との時間的関連性がみられず、患者の既往、患者の受けた他の治療、環境により容易に発現することが考えられる場合

12.4 有害事象の報告

観察期間中に評価対象有害事象（12.3.1）が発現した場合、担当医師は治療経過報告書（別紙 4）に記録し、被験者が有害事象発現前の状態に回復するか追跡不要と判断するまで、可能な限り追跡する。

12.4.1 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告

観察期間中に重篤な有害事象（12.3.3）が発現した場合、担当医師は緊急報告した上で、当該有害事象を治療経過報告書（別紙 4）に記録する。

- (1) 緊急報告の対象となる重篤な有害事象（12.3.3）が発生した場合、担当医師は速やかに研究責任医師に伝える。当該施設の研究責任医師に連絡が取れない場合、担当医師は研究責任医師の責務を代行しなければならない。
- (2) 研究責任医師は、直ちに当該施設の長に通知する。また重篤な有害事象緊急報告書（別紙 5）に所定事項を記入し、速やかにデータセンターに FAX 送信（FAX：03-5297-6259）する。
- (3) データセンターは、重篤な有害事象の発生について研究責任者に FAX などで緊急報告する。
- (4) 当該施設の担当医師は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、データセンターに 10 日以内に FAX 送信する。
- (5) データセンターは詳細報告書を緊急報告と同様に、研究責任者に報告する。
- (6) 研究責任者は、重篤な有害事象に対する緊急性、重要性及び影響の程度等について見解を添えて、研究グループ及び試験実施施設の研究責任医師に文書で報告する。さらに効果安全性評価委員会にも文書で報告し、必要に応じて審査を依頼する。
- (7) 効果安全性評価委員会は、研究責任者から審査の依頼を受けた場合、試験の中止、実施計画書の改訂及び各実施施設への連絡の必要性について検討を行い、研究責任者に文書で勧告する。

研究責任者は、予期しない重篤な有害事象又は重要と判断される有害事象が発生した場合、厚生労働大臣に文書で報告する。

13 データ収集

13.1 報告書類の提出

本試験では，症例登録票（別紙 2），治療経過報告書（別紙 4）等の報告書類は，すべて FAX 送信によりデータセンターに提出する．担当医師は，本試験に登録された全ての症例を対象として試験の進捗にあわせてデータを提出する．提出するデータの内容，提出の手段及び提出時期を以下に示す．

| 別紙 | 種類 | 送付手段・時期 | 提出手段・時期 |
|----|---------------------|-------------------|--|
| 2 | 症例登録票 | 参加施設へ予め email で配付 | 登録時 FAX 送信 |
| 3 | 登録後除外報告書 | 参加施設へ予め email で配付 | 速やかに FAX 送信 |
| 4 | 治療経過報告書 | 症例毎に冊子を郵送 | 6 ヶ月毎に写しを郵送 |
| 5 | 重篤な有害事象緊急報告書 | 参加施設へ予め email で配付 | FAX 送信 重篤有害事象発現を知ってから速やかに |
| 6 | 試験薬緊急割付コード 開示依頼書 | 参加施設へ予め email で配付 | FAX 送信 割付コードの緊急開示 依頼時 |
| 7 | 試験薬投与中止緊急報告書 | 参加施設へ予め email で配付 | FAX 送信 試験薬投与中止を 判断してから速やかに |
| 8 | 追跡調査書 | 症例毎に冊子を郵送 | 試験治療開始後 36 ヶ月時， 48 ヶ月時，本試験全体終了 時に写しを郵送 |

14 統計解析

解析の実施に先立ち、下記事項を含む解析計画書を作成する。試験終了後、事前に作成した解析計画書に従って解析を行い、解析結果を記載した解析報告書を作成する。

14.1 被験者の特殊性に関する記述

本試験の被験者の特徴を明らかにするため、リクルートから登録に至るまでの患者選択過程を記述する。

試験治療終了後、最終的な登録施設、登録期間、被験者の試験参加期間を明示する。適格基準を満たした症例数、除外基準に抵触するために除外された症例数、同意拒否症例数、その理由等に関する集計を可能な限り行う。

14.2 解析対象集団の定義

本試験の統計解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。原則として、有効性の評価項目に関しては FAS を、安全性の評価項目に関しては SAS を解析対象集団として用いる。必要に応じて PPS を解析対象集団とした解析を行う。

- (1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS)
登録症例のうち、試験治療が開始され、有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団
- (2) 実施計画書に適合した解析対象集団；Per Protocol Set (PPS)
FAS のうち、研究実施計画書に関する違反症例を除いたすべての症例からなる集団
- (3) 安全性解析対象集団；Safety Analysis Set (SAS)
登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例からなる集団
- (4) 薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetic analysis set (PK)
登録症例のうち、試験治療が開始され、薬物動態検体が採取され、薬物濃度の測定値が評価可能と考えられる症例からなる集団

14.3 目標症例数の設定根拠

treatment failure までの期間が指数分布に従う確率変数であり，リツキシマブ 4 回投与+プラセボ投与（対照治療）に対するリツキシマブ 4 回投与+MMF 投与（試験治療）の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。

先行研究から，リツキシマブ 4 回投与+プラセボ投与の 1 年 treatment failure 割合を 40%と仮定する²⁰⁾。臨床的側面からリツキシマブ 4 回投与+MMF 投与の効果がリツキシマブ 4 回投与+プラセボ投与よりも 20%程度高ければ，小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群において標準治療となり得る考えられる。

リツキシマブ 4 回投与+MMF 投与の 1 年 treatment failure 割合を 20%と想定し，登録期間を 3 年，追跡期間を 1.5 年，両側有意水準 $\alpha=5\%$ の logrank 検定を行う場合，検出力 80%を確保するには各群 37 人の被験者が必要である。試験参加後の同意の撤回や追跡不能例を考慮して，各群 40 例，全体で 80 例を目標症例数とする。

| 試験治療群（MMF 群） 1 年 treatment failure 割合 | 対照治療群（プラセボ群） 1 年 treatment failure 割合 | ハザード比 | 検出力 | サンプル数/群 |
|--|--|-------|-----|---------|
| 20% | 40% | 0.44 | 0.7 | 29 |
| 20% | 40% | 0.44 | 0.8 | 37 |
| 20% | 40% | 0.44 | 0.9 | 50 |
| 15% | 40% | 0.32 | 0.7 | 17 |
| 15% | 40% | 0.32 | 0.8 | 22 |
| 15% | 40% | 0.32 | 0.9 | 29 |

14.4 有効性の解析

14.4.1 主要評価項目

time to event の群間差に関して，有意水準両側 5% の logrank 検定を行う。また，Cox 比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定を行う。必要に応じて予後因子を含めた Cox 比例ハザードモデルによる解析を行う。

割付群ごとに Kaplan-Meier 推定量を用いた累積無イベント率曲線，イベント発生までのメディアアン期間を作成・算出する。

14.4.2 副次評価項目

再発までの期間，頻回再発までの期間，ステロイド依存性までの期間，末梢血 B 細胞枯渇期間は，主要評価項目と同様の手法で解析する。

再発率（回/観察人年）は，群内の総再発回数と総観察期間（人年）の比を算出し，群間比較及び 95%信頼区間の算出は並べ替え検定によって行う。

ステロイド総投与量（mg/m²/患者・日）は個人ごとに算出し，t 検定を用いて群間比較を行う。

14.5 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を用いて、母集団薬物動態解析を行う。非線形混合効果モデル (Non Linear Mixed Effect Model) 解析による血漿中 MPA の薬物動態関連パラメータ (Clearance/F, Distribution volume/F, Ka 等) を算出する。また、変動等が大きい場合には、その変動要因解明のため、薬物動態パラメータに関する共変量を探索する。共変量には体表面積や体重、年齢などを用い、小児における薬物動態特性を検討する。

14.6 安全性の解析

14.6.1 有害事象・副作用

本試験では観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。試験薬投与中止症例に関しても有害事象に関する追跡を行う。必要に応じて、関心のある部分集団に対する解析、試験薬投与中止症例・追跡不能症例を考慮した解析を行う。

有害事象別・重症度別の発生症例数及び発現割合 (発現被験者数/SAS) の集計を行い、一覧表を作成する。また有害事象について群別の発現被験者数及び発現割合 (発現被験者数/SAS) を集計する。同一個人において同一有害事象が複数回発生した場合、より重度な重症度を用いて集計する。

群間比較は必要に応じて Fisher の直接検定を用いて行う。各事象の集計は全期間で行なう。有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。副作用についても同様の解析を行う。

14.6.2 臨床検査値

- (1) 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査) 測定値の集計
治療群別に調査時期ごとの要約統計量を算出する。
- (2) 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査) 異常値の集計

14.7 中間解析

14.7.1 安全性の中間解析

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ治療 [375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) 1 週間間隔で 4 回投与] 及びリツキシマブ+MMF 併用治療の経験は稀少であることから、安全性を確認するために、試験治療開始後 3 ヶ月が経過した被験者が 20 名に達した時点で安全性に関する中間解析を行う。

15 倫理

本試験に関係する全ての研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（2008年厚生労働省告示第415号）」を遵守し、ICH-GCPに準拠して本試験を行う。

15.1 倫理審査委員会

本試験実施前及び試験実施期間中を通じて、各試験実施施設にて開催される倫理審査委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究責任者及び各試験実施施設の研究責任医師は、研究実施計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

15.2 説明と同意取得

担当医師は同意取得に当たり、倫理審査委員会で承認された本試験の説明文書を手渡すとともに、その内容を十分に説明し、試験参加について自由意思による同意を文書で取得する。同意取得に際しては、説明文書の内容とその他試験に関する事項について十分に検討する時間及び質問する機会を与え、当該質問に十分に答える。

- (1) 患者が20歳以上の場合は患者本人に対して説明と文書による同意取得を行う。患者が20歳未満の場合は、代諾者（法的保護者）から文書による同意を取得する。ただし患者が16歳以上20歳未満の場合は、患者本人からも文書による同意を取得する。
- (2) 説明文書（大人用）と同意書は16歳程度の理解力を想定し、小児用の説明文書及びアセント文書は7歳～12歳程度、及び12歳～15歳程度の理解力を想定した2種類を作成する。
- (3) 7歳以上16歳未満の患者の場合は、アセント文書の内容を十分に理解した上で、アセント文書に署名し、日付を記入することによりアセント取得とする。但し、患者が7歳以上12歳未満の場合は、口頭でアセントを取得することも可能とし、代諾者（法的保護者）が署名した同意文書に本人から了解が取れたことを記載する。
- (4) 同意書には、説明をした医師、同意した患者本人（20歳以上）又は代諾者（法的保護者）がそれぞれ記名捺印又は署名し、同意した日付を記入する。併せて、被験者と代諾者との関係を記録する。
- (5) 担当医師は同意書の写しを患者本人（20歳以上）又は代諾者（法的保護者）に渡し、研究責任医師はその原本を保存する。
- (6) 同意を取得した場合、同意取得年月日などを「症例登録票」（別紙2）に記録する。またスクリーニング期間中及び試験期間中に代諾者（法的保護者）又は患者本人（20歳以上）から試験の参加を撤回したい旨が伝えられた場合、その時期及び理由を「試験薬投与中止緊急報告書」（別紙7）に記録する。
- (7) 患者本人（20歳以上）と代諾者（法的保護者）は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

15.3 試験参加者に予想される利益と不利益

リツキシマブ及び被験薬（MMF）は、本試験の対象患者に対しては適応外使用であるものの、日常診療では使用されている実態がある。

本試験で行うリツキシマブ治療は、本試験の対象患者と同じ患者を対象に、国内で適応拡大のために行われた医師主導治験と同じ投与方法で行われ、再発抑制効果が期待できる。

本試験で使用する被験薬（MMF）は、先行研究より対象患者において再発抑制効果が示唆され、他の免疫抑制薬と比べ安全性に優れることが期待されている。またリツキシマブ治療後に被験薬（MMF）を投与することで、リツキシマブ単独治療よりも高い再発抑制効果が期待される。本試験では被験薬（MMF）は、先行研究や小児腎移植で使用される投与量の範囲で使用され、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。しかし、リツキシマブ治療後に被験薬（MMF）を投与する治療方法はまだ十分確立されておらず、また、対照薬としてプラセボを用いることから、試験治療では十分な効果を得られない可能性や有害事象が発現する可能性がある。この場合の治療上の不利益を最小限とするために、本試験では *treatment failure* を設定し、*treatment failure* と判定された時点で緊急に二重盲検を解き、担当医師が最善と判断する治療に移行できるようにした。また、感染症を予防するために ST 合剤を予防投与するとともに、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。

本試験では、リツキシマブと試験薬は無償で提供されるが、それ以外は試験参加に対する謝礼や金銭的な補助は予定されていない。また、本試験で行われる検査等は、被験薬（MMF）の薬物濃度測定及び末梢血 B 細胞数検査を除いて日常診療で行われるものと基本的に同様である。試験参加者の負担を軽減するために、被験薬（MMF）の薬物濃度測定及び末梢血 B 細胞数検査のための血液採取は最小限度の採血量と回数を設定し、定期受診時の血液検査と同時にを行うこととした。本試験で得られる試料（血液検査や尿検査の検体）は、研究用に保存することはない。

15.4 被験者の個人情報保護

本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。試験実施にかかわる生データ類及び同意書等を取り扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、実施施設外に提出する症例調査票の作成、取り扱い等においても、被験者を登録番号により特定し、そのプライバシー保護について配慮する。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た登録患者のプライバシーに関する情報を第三者に漏えいしない。各実施施設の研究責任医師は、本試験及びデータ解析終了後も原資料を安全に保管する。

15.5 研究実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

15.6 進捗状況及び有害事象等の報告

研究責任医師は、毎年 1 回本試験の進捗状況、有害事象等の発生状況を当該実施施設の長に報告する。

16 費用負担と健康被害への対応

16.1 試験参加者が負担する費用

試験治療に用いるリツキシマブは全薬工業株式会社より、試験薬は中外製薬株式会社より無償で提供される。試験治療を行うことで必要になる末梢血 B 細胞数及び薬物血中濃度の検査費用は、研究グループが負担する。本試験参加中に行われるその他の治療費と検査費はすべて患者の保険及び自己負担によって支払われる。

16.2 健康被害への対応

本試験で有害事象が発現した場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険及び自己負担によって支払われる。

16.3 賠償保険への加入

本試験の実施に伴い、各試験実施施設の担当医師は、試験開始前に医師賠償責任保険に加入する。また研究代表者は、臨床試験賠償責任保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害（身体障害）が生じた場合に、被保険者が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。

17 研究実施計画書の変更

17.1 研究実施計画書の変更の区分

研究実施計画書の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。

17.1.1 改正 (Amendment)

試験参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目に関連する研究実施計画書の部分的変更。

効果安全性評価委員会、中央及び施設の倫理審査委員会の審査承認を要する。

カバーページに効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

17.1.2 改訂 (Revision)

試験の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない研究実施計画書の変更。

効果安全性評価委員会及び中央倫理審査委員会の審査は不要だが、研究責任者の承認と効果安全性評価委員会への報告を要する。試験実施施設の倫理審査委員会の審査・承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに研究責任者の承認日を記載する。

17.1.3 研究実施計画書の改正、改訂時の試験実施施設の倫理審査委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書もしくは被験者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書及び説明文書が試験実施施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、試験実施施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する試験実施施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の研究責任医師は試験実施施設の倫理審査委員会の承認文書のコピーを研究責任者へ送付する。試験実施施設の倫理審査委員会の承認文書原本は研究責任医師が保管する。

17.2 試験の中止又は中断

試験を早期に中止する場合は、研究責任者がプロトコル委員会と協議の上、効果安全性評価委員会の承認を得るものとする。この場合、研究責任者は速やかに研究責任医師にその旨を文書で通知する。研究責任医師は各試験実施施設の倫理審査委員会にその旨を文書で通知するとともに、被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

18 品質管理及び品質保証

研究責任者は、試験の実施ならびにデータの作成、記録及び報告が研究実施計画書に従って実施されるように品質管理及び品質保証を行う。本試験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階（試験の依頼、モニタリング、症例調査票の内容の確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析、及びそれらに伴う記録・報告等）を研究責任者の指名する担当者が実施する。

18.1 モニタリングと監査

18.1.1 モニタリング

試験が安全にかつ研究実施計画書を遵守して実施されているか、データが正確に収集されているかを確認するために、本試験では中央モニタリングを行う。中央モニタリングは、データセンターに収集された症例調査票のデータを対象として行う。データセンターが試験実施施設及び担当医師に対して実施するモニタリングの内容及び手順は、作業手順書に別途定める。なお、施設訪問によるモニタリングは予定していない。

18.1.2 監査

試験の科学的・倫理的信頼性、試験の管理体制を評価するために施設訪問監査を実施する。監査の内容及び手順は、作業手順書に別途定める。監査結果は、当該施設の長、研究責任者及びプロトコル委員会にのみ報告される。

18.2 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、研究責任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。研究責任医師及び実施施設が実施計画書を遵守していない場合には、研究責任者は遵守を確保するべく迅速な措置を講じる。担当医師又は実施施設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、研究責任者は当該担当医師又は実施施設の参加を打ち切ることができる。

19 記録の保存

本試験に参加する試験実施施設は、研究責任者及び各試験実施施設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後 5 年間保存しなければならない。

20 公表に関する取り決め

主たる研究結果は、最終解析終了後に学術雑誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任者が決定する。共著者は、International Committee of Medical Journal Editors の Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals に従い、研究責任者が決定する。

全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、研究責任者はその研究者を共著者に含めないことができる。

21 臨床試験登録

本試験は、UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) 及び ClinicalTrial.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>) に登録し、情報公開する。登録は、最初の患者が本試験に登録されるまでに行う。

22 研究資金源と利益相反

本試験は、厚生労働科学研究費補助金を研究資金として行う。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は本研究の研究責任者及びプロトコル委員会が行う。リツキシマブと試験薬を製造販売する企業等が、本研究の計画、実施、発表に関する意思決定に関与することはなく、本試験の計画、実施、発表に関して科学的な成果に影響するような利害関係は想定していない。

23 試験実施体制

23.1 日本小児腎臓病臨床研究グループ JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)

本試験は JSKDC 研究組織を用いて計画、実施される。

23.2 JSKDC07 研究責任者

飯島 一誠

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-1

TEL : 078-382-6080 FAX : 078-382-6098

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理及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。

23.3 プロトコル委員会

石倉 健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

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

中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

小児期発症難治性ネフローゼ症候群の臨床的背景調査，治療方法，評価方法の提案を行う。

中村 秀文 国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センター
開発企画部臨床試験推進室

試験実施体制に対する助言を行う。

佐古まゆみ 国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センター
開発企画部臨床試験推進室

試験デザイン立案，研究実施計画書の作成を行う。

23.4 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 国立成育医療研究センター

吉村 健一 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科

23.5 試験統計家

大庭 真梨 横浜市立大学 医学研究科 臨床統計学・疫学

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

23.6 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

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-5 湯島 D&A ビル 2F

TEL：03-5297-6258 FAX：03-5297-6259 E-mail：jskdc_admin@crsu.org

治療経過報告書（別紙 4）の作成補助，治療経過報告書（別紙 4）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を行う。

23.7 JSKDC07 研究事務局

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

事務局責任者：野津 寛大

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-1

TEL：078-382-6080 FAX：078-382-6098

研究責任者の補助（試験実施施設間の連絡調整，試験実施施設への説明・準備会議時期の設定，研究計画書解釈上の疑義調整など）を行う。

24 参考文献

1. Robert M. Nephrotic syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders 2007, 2190-2195.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003; 362: 629-639.
3. 日本小児腎臓病学会. 特発性ネフローゼ症候群. 小児腎臓病学. 東京 : 診断と治療社 2012, 215-221.
4. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982; 57: 544-8.
5. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988; I: 380-383.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM 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; 8: 769-776.
7. KDIGO. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Kidney International Supplements 2012; 2: 163-171.
8. 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 他. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 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. 日本小児科学会雑誌 2005; 109: 1066-1075.
9. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis 2003; 41(3): 550-7.
10. 早川広史, 冠木直之, 奥川敬祥. 小児期発症特発性ネフローゼ症候群の長期予後 成人期キャリアオーバーについての検討. 小児科(0037-4121) 1998: 359-68.
11. 幡谷浩史, 本田雅敬, 長秀男. 二次性骨粗鬆症 小児におけるステロイド療法と骨病変 成長障害を含めて. Clinical Calcium 1994; 9: 658-660.
12. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1269-1279.
13. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2009; 24: 1321-1328.
14. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 461-468.
15. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1109-1115.
16. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2207-2212.
17. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr

Nephrol 2010; 25: 539-544.

18. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 235-241.
19. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1308-1315.
20. Iijima K, Sako M, Tsuchida N, Ohashi Y. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rituximab for the Treatment of Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome. *American Society of Nephrology*. 2012年11月3日, San Diego.
21. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27: 1910-1915.
22. Sellier-Leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, Macher MA, Guérin V, Lapillonne H, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27: 1083-1089.
23. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1114-1120.
24. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 833-837.
25. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101-114.
26. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 482-485.
27. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 914-919.
28. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1173-1178.
29. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2059-2065.
30. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007; 49: 933-937.
31. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 71-76.
32. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 2009; 72: 268-273.

33. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1823-1828.
34. Filler G, Huang SH, Sharma AP. Should we consider MMF therapy after rituximab for nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1759-1762.
35. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747-757.
36. 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013. 東京 : 診断と治療社 ; 2013.
37. JCCLS尿検査標準化委員会・尿試験紙検討委員会 (作業部会) : 「尿試験紙検査法」JCCLS提案指針 (追補版) 日本臨床検査標準協議会誌 2004 ; 19 : 53 -65.
38. 佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 岡田 知雄, 小川 俊一, 鈴木 康之, 他. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011年度合同研究班報告) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン2012. 東京:2012.167-187.
39. Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, et al. The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD, Tokyo, Japan. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013 (in press).
40. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.
41. 日本小児腎臓病学会編. CKD診療ガイド2012. 日腎会誌 2012 ; 54 : 1031-1189.
42. 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.

付録 1. 小児の性別年齢別血圧基準値表³⁸⁾

| | 男児 | | | 女児 | | |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 90th | 95th | 99th | 90th | 95th | 99th |
| 1 歳 | 99/52 | 103/56 | 110/64 | 100/54 | 104/58 | 111/65 |
| 2 歳 | 102/57 | 106/61 | 113/69 | 101/59 | 105/63 | 112/70 |
| 3 歳 | 105/61 | 109/65 | 116/73 | 103/63 | 107/67 | 114/74 |
| 4 歳 | 107/65 | 111/69 | 118/77 | 104/66 | 108/70 | 115/77 |
| 5 歳 | 108/68 | 112/72 | 120/80 | 106/68 | 110/72 | 117/79 |
| 6 歳 | 110/70 | 114/74 | 121/82 | 108/70 | 111/74 | 119/81 |
| 7 歳 | 111/72 | 115/76 | 122/84 | 109/71 | 113/75 | 120/82 |
| 8 歳 | 112/73 | 116/78 | 123/86 | 111/72 | 115/76 | 122/83 |
| 9 歳 | 114/75 | 118/79 | 125/87 | 113/73 | 117/77 | 124/84 |
| 10 歳 | 115/75 | 119/80 | 127/88 | 115/74 | 119/78 | 126/86 |
| 11 歳 | 117/76 | 121/80 | 129/88 | 117/75 | 121/79 | 128/87 |
| 12 歳 | 120/76 | 123/81 | 131/89 | 119/76 | 123/80 | 130/88 |
| 13 歳 | 122/77 | 126/81 | 133/89 | 121/77 | 124/81 | 132/89 |
| 14 歳 | 125/78 | 128/82 | 136/90 | 122/78 | 126/82 | 133/90 |
| 15 歳 | 127/79 | 131/83 | 138/91 | 123/79 | 127/83 | 134/91 |
| 16 歳 | 130/80 | 134/84 | 141/92 | 124/80 | 128/84 | 135/91 |
| 17 歳 | 132/82 | 136/87 | 143/94 | 125/80 | 129/84 | 136/91 |

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)

18 歳以上の患者については、17 歳の基準値を準用する。

付録 2. 推定糸球体濾過率

<2～11 歳の患者の場合>

身長, 血清 Cr 値 (酵素法) から以下の計算式 (日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会)³⁹⁾ を使用する.

$$\text{推定糸球体濾過率} = 0.35 \times \text{身長 [cm]} / \text{血清Cr値 (酵素法) [mg/dL]}$$

<12～17 歳の患者の場合>

身長, 血清 Cr 値 (酵素法) から以下の計算式 (CKiD study)⁴⁰⁾ を使用する.

$$\text{推定糸球体濾過率} = 0.413 \times \text{身長 [cm]} / \text{血清Cr値 (酵素法) [mg/dL]}$$

<18 歳以上の患者の場合>

身長, 血清 Cr 値 (酵素法) から以下の計算式 (日本腎臓病学会)⁴¹⁾ を使用する.

血清 Cr 値は小数点以下2桁表記を使用する.

$$\text{男性 推定糸球体濾過率} = 194 \times \text{血清Cr値 (酵素法) [mg/dL]}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287}$$

$$\text{女性 推定糸球体濾過率} = 194 \times \text{血清Cr値 (酵素法) [mg/dL]}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \times 0.739$$

付録 3. 小児の年齢別肝臓逸脱酵素（GOT）基準値表⁴²⁾

<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 |

21 歳以上の患者については、20 歳の基準値を準用する。