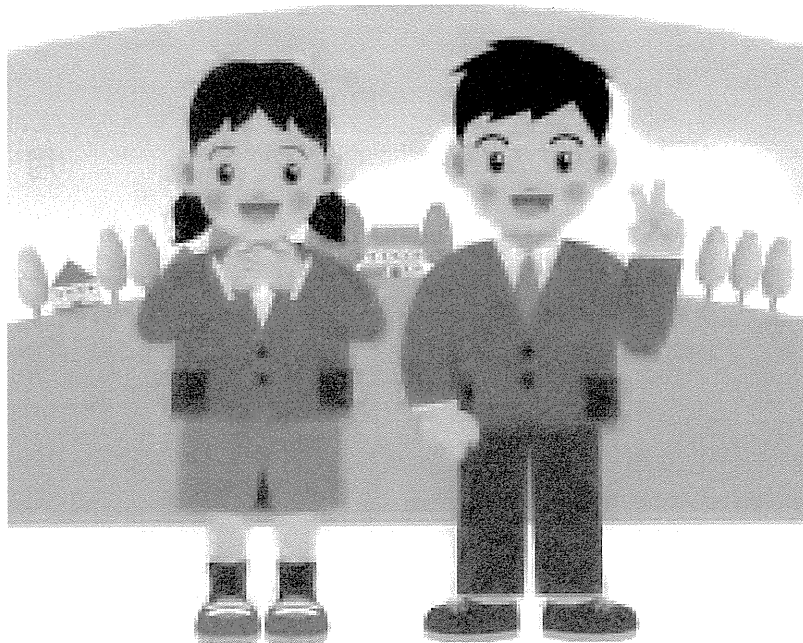


しょうこうぐん
ネフローゼ症候群の患者さんへ

りんしょうしけん
「新しい治療」の臨床試験について



1. はじめに

あなたの病気は「ネフローゼ症候群」の中でも何度も病気をくり返す（再発する）^{さいはつ}タイプです。この病気を良くするために「新しい治療」を考えています。

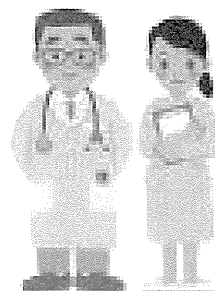
その「新しい治療」が本当に効く^きのか安心して行えるのかを、全国の色々な病院の先生が、みなさんに協力してもらって調べることにしました。

これからの説明を聞いて、「新しい治療」の臨床試験に参加してもよいか、よく考えて決めてください。

わからないことがあれば、何でも聞いてください。

2. ^{りんしょうしけん}臨床試験とは

色々な病気を治すために、多くの薬が使われています。薬や治療方法が、どれくらい効くのか、安全に使えるのかなど、沢山のの人に協力してもらって調べることを「臨床試験」といいます。



3. 新しい治療について

新しい治療で使う「リツキシマブ」は、これまで使われてきた薬とはちがう仕組みでネフローゼ症候群を治療する薬です。この薬は、子どものネフローゼ症候群の患者さんに効果があり、安全に使えることがわかってきました。しかし、薬を使用した後に効き目が弱まってくると、ネフローゼ症候群が再発してしまうことがわかり、それをどのように防止するかが重要になります。

「ミコフェノール酸モフェチル」という免疫^{めんえき}☆をおさえる薬が、「リツキシマブ」で治療した後の再発を防止することができるのではないかと考えられています。

☆免疫：細菌^{さいきん}などの悪いものから自分をまもるシステムのことです。

4. 試験の目的

この試験の目的は、ネフローゼ症候群の患者さんに協力してもらい、「リツキシマブ」による治療の後に「ミコフェノール酸モフェチル」を飲むことによって、再発を防止することができるかと、それが安全かどうかを確認することです。

5. 試験の内容

この試験には、全国で約80人の患者さんに参加してもらう予定です。
この試験に参加した場合、次の2つのグループに分かれます。

①「リツキシマブ」の治療後、「ミコフェノール酸モフェチル」を飲むグループ

②「リツキシマブ」の治療後、「プラセボ」を飲むグループ

「プラセボ」とは、「ミコフェノール酸モフェチル」の成分が含まれていない薬で、「ミコフェノール酸モフェチル」とは見分けがつかないようになっています。どちらのグループに割り当てられるかは、あなたや担当医師、病院のスタッフが選ぶことはできません。

あなたには、この2種類のどちらかを飲んでもらいますが、どちらを飲んでいるかは、あなたにも担当医師や病院のスタッフにも分からないようになっています。

プラセボを使っても、症状が「軽くなった」または「良くなった」気分になる人もいますので、グループごとに、効果と副作用を調べることで、「ミコフェノール酸モフェチル」の働きを正確に調べることができます。



《治療方法》

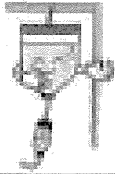
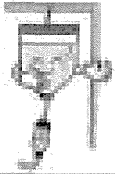
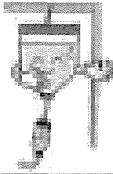
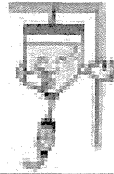
- ① 「リツキシマブ」を週1回、計4回点滴します。
- ② 「リツキシマブ」治療のあと、「ミコフェノール酸モフェチル」または「プラセボ」を毎日、朝と夜の食事の後に飲みます。

《「リツキシマブ」の点滴について》

☆ 「リツキシマブ」の点滴は約4時間かかります。

☆ 「リツキシマブ」を点滴し始めてから24時間は、「リツキシマブ」による副作用（薬による体に良くない作用）が出やすいので、あなたの体の様子をくわしく観察する必要があります。そのため、1回目の点滴は、入院して行います。

☆ 副作用（体にとって良くない作用）が出たときは、程度によっては、点滴速度を遅くする場合がありますので、予定より点滴注射にかかる時間が長くなることもあります。

1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
			

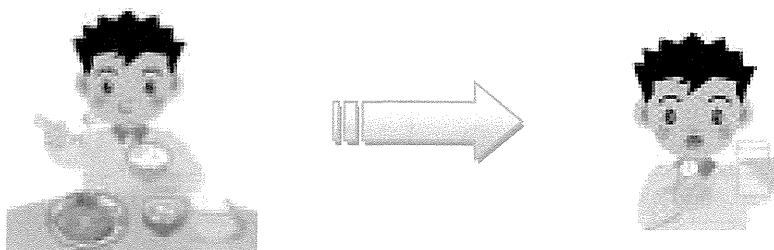
1回4時間かかるよ。
体の調子をみながら、
時間をきめるよ。

《「ミコフェノール酸モフェチル」または「プラセボ」の飲み方》

☆5週目からは、「ミコフェノール酸モフェチル」または「プラセボ」を
毎日、朝と夜の食事の後に飲みます。

☆薬は決められた量を決められた時間に、忘れずに飲みましょう。

☆薬の量や、飲む回数を、自分で変えてはいけません。



もし治療中に再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾン」
による決められた治療をおこないます。

《スケジュール》

試験に参加している間は、決められたスケジュール（表 1）で受診し、診察や検査を行います。再発した場合も受診します。

（表 1）

スケジュール	点滴前	「リツキシマブ」を点滴する期間			
		1	2	3	4
週		1	2	3	4
受診日		1	2	3	4
「リツキシマブ」		○	○	○	○
診察	○	○	○	○	○
身長、体重 血圧、脈拍、体温	○	○	○	○	○
心電図	○				
レントゲン	○				
血液検査*	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○

※：初潮以降の女性の場合は、治療前に妊娠検査も行います。

スケジュール	「ミコフェノール酸モフェチル」または「プラセボ」を飲む期間													終了後
	5	9	13	17	21	25	33	41	49	57	65	73	再発時	
週	5	9	13	17	21	25	33	41	49	57	65	73	再発時	
受診日	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
「ミコフェノール酸モフェチル」または「プラセボ」	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脈拍、体温	○					○			○			○		
心電図												○		
レントゲン												○		
血液検査	○	○	◎	○	○	○	◎	◎	◎	◎	○	○	○	□
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

□：必要時のみ検査します。

◎：血液検査のときに、血液の中の「おくすりの濃度」も調べます。

6. 予想される効果と副作用など

《予想される効果》

この試験に参加すると、ネフローゼの再発が減るという効果があらわれるかもしれません。

《「リツキシマブ」の副作用》

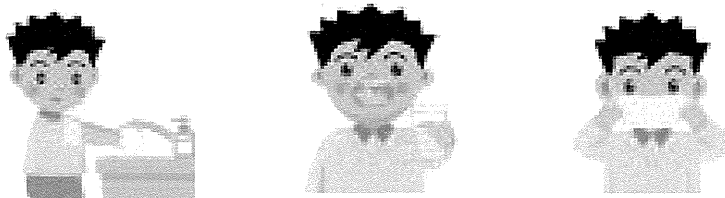
「リツキシマブ」の点滴中に、インフルエンザにかかったような症状（発熱・寒気・頭痛）やアレルギー様症状（じんましん・血圧が下がる）などの副作用が出現する可能性があります。そのため、この副作用を予防するために、毎回「リツキシマブ」を点滴する前に、熱を下げる薬とアレルギー反応をおさえる薬を飲みます。さらに、ステロイド薬を注射します。

また、「リツキシマブ」の効果があらわれている間はバイ菌に感染しやすくなるので、それを予防するために「ST合剤^{ごうざい}」という薬を飲みます。

《「ミコフェノール酸モフェチル」や「プラセボ」の副作用》

「ミコフェノール酸モフェチル」や「プラセボ」を飲んでいる間は、げりをしたり、気持ち悪くなったりすることがあります。

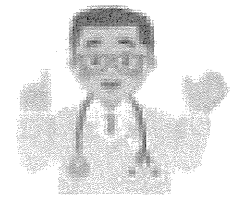
また、試験に参加して治療を受けている間は、かぜをひきやすくなるため、外から帰ったときや食事の前など、手洗いとうがいを必ずしましょう。



体の調子がいつもと違うときは、家族や担当の先生に伝えてください。

7. 守ってほしいこと

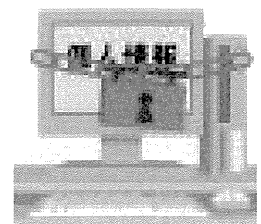
- ☆ この試験に参加している間は、担当の先生の指示に従ってください。
- ☆ 現在、別の病気などで他の病院にかかっている、他の先生の診察を受けている場合は、担当の先生に伝えてください。
- ☆ 治療期間中は、他の薬の使用を制限する場合があります。他の薬を使用するときは、必ず担当の先生に確認してください。



8. プライバシーの保護^{ほご}について

この試験がきちんと行われているか調べるために、研究責任者が指名した担当者や厚生労働省などの人たちが、あなたのカルテを見る場合がありますが、あなたの名前や住所など、あなたと特定できる情報は適切に管理されます。

この試験の結果は、医学関係の会議や雑誌に発表されることがありますが、その場合もあなたと特定できる情報が使われることはありません。



9. 試験への参加と参加のとりやめについて

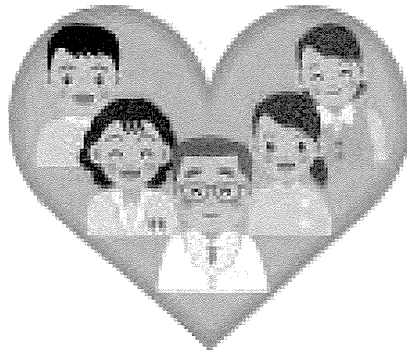
この試験に参加するかどうかは、あなた自身で考えて決めてください。
この試験に参加しなくても、他の方法で治療することもできます。

また、試験に参加している途中で気持ちが変わったら、家族や担当の先生と相談してやめることができます。この試験に参加しなくても、途中でやめても、そのことであなたがいやな思いをすることはありません。

わからないことや心配なことがあれば、何でも相談してください。

<連絡先>

病院の名前	
担当の先生の名前	
電話番号	



意思確認書

試験名： 頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブとミコフェノール酸モフェチルのランダム化比較試験

私は、この「試験」について説明を聞きました。

私は、この「試験」に参加します。

決めた日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

名 前： _____

担当医師

説明した日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

名 前： _____

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を
対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の
多施設共同単群臨床試験
(JSKDC08)

研究実施計画書

日本小児腎臓病臨床研究グループ

研究責任者：伊藤 秀一

国立成育医療センター腎臓・リウマチ・膠原病科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

e-mail: ito-shu@ncchd.go.jp

1.2 版案

機密情報の管理に関して

本試験に関する実施計画書，説明文書・同意文書，症例報告書，その他の資料（以下，本試験関連情報）は機密情報であり，本試験に直接関係する方（実施医療機関の長，研究責任/分担医師，試験協力者，試験薬管理者，倫理審査委員会，効果安全性評価委員会）に限定して提供される．本試験関連情報は，本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き，研究責任者との文書による同意が事前に得られていない限り，第三者への開示又は本試験の目的以外の使用はできない．

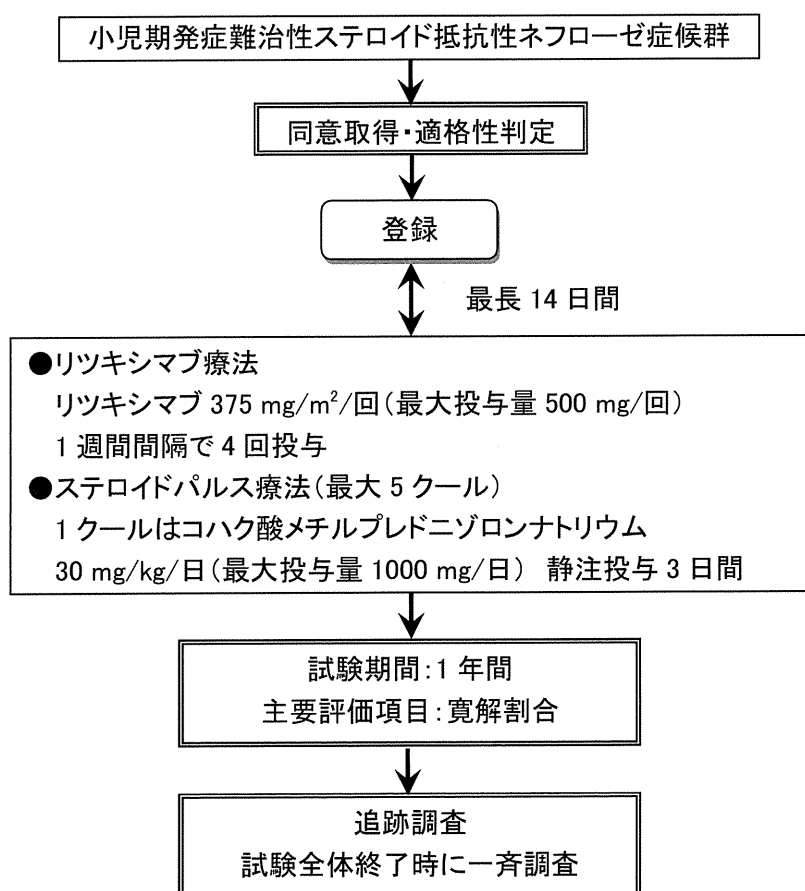
0 概要

0.1 試験名

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ+ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験 (JSKDC08)

0.2 試験の構成 (シェーマ)

本試験は、小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とした、多施設共同、オープンラベルによる単群試験である。小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブ (375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回]) を 1 週間間隔で 4 回投与) とステロイドパルス療法 [最大 5 クール, 1 クール: コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日 (最大投与量 1000 mg/日) 静注投与 3 日間] を行い、有効性と安全性を評価する。



0.3 目的

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する、リツキシマブ（375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回] を 1 週間間隔で 4 回投与）とステロイドパルス療法 [最大 5 クール, 1 クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与 3 日間] の有効性と安全性を評価する。

主要評価項目

試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合

副次評価項目

完全寛解までの期間, 不完全寛解割合, ネフローゼ状態割合, 慢性腎不全移行割合, 尿蛋白/クレアチニン比, 推定糸球体濾過率, 末梢血B細胞枯渇期間

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）

本試験で定める小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の定義を満たす患者のうち, 法的保護者（20 歳以上の患者の場合は患者本人）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, 及び妊婦, 妊娠を希望する患者は除外する。

0.5 試験治療

登録された被験者に対し, リツキシマブ療法（375 mg/m²/回 [最大量 500 mg/回] を 1 週間間隔で 4 回投与）＋ステロイドパルス療法 [最大 5 クール, 1 クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与 3 日間] を行う。再発を認めた場合は再発時治療を行う。

0.6 目標症例数と試験実施予定期間

目標症例数：20 名

登録予定期間：2014 年 9 月～2017 年 8 月（3 年間）

試験実施予定期間：2014 年 9 月～2018 年 8 月（4 年間）

目次

0	概要	1
0.1	試験名	1
0.2	試験の構成（シェーマ）	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	小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とその治療	6
1.2	小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	8
1.3	小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とその治療	9
1.4	JSKDC（Japanese Study Group of Kidney Disease in Children）の取り組み	10
2	目的	11
3	試験デザイン	11
3.1	試験デザインの設定根拠	11
3.2	試験治療の設定根拠	12
4	本試験で用いる定義	13
5	対象	15
5.1	選択基準	15
5.2	除外基準	16
6	試験計画	18
6.1	個々の被験者に対する試験のアウトライン	18
6.2	スクリーニング期間：同意取得～登録まで（最長 35 日間）	18
6.3	登録	18
6.4	観察期間	20
6.5	試験治療の中止基準	20
6.6	試験治療完了／中止後の治療	20
6.7	試験の中止基準	21
6.8	追跡期間	21
7	試験治療	22
7.1	試験治療の定義	22
7.2	登録前から行われている治療	23
7.3	ステロイドパルス療法	24
7.4	リツキシマブ投与	25
7.5	試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与	31
7.6	有害事象又は合併症に対する処置及び支持療法	32
8	併用薬剤・療法	33

8.1	併用薬剤・療法の記録	33
8.2	観察期間中の併用禁止薬・併用療法	33
8.3	その他の併用薬に関する注意事項	34
9	観察, 評価, 調査	35
9.1	スケジュールの一覧	35
9.2	登録時（スクリーニング期間）の調査	36
9.3	観察期間中の調査	37
9.4	完全寛解の判定	39
9.5	試験中止時の調査	39
9.6	追跡調査	40
10	評価項目	41
10.1	主要評価項目	41
10.2	副次評価項目	41
10.3	安全性評価項目	42
11	有害事象の評価	42
11.1	有害事象の定義	42
11.2	安全性の確保	42
11.3	有害事象の評価	42
11.4	有害事象の報告	46
12	データ収集	47
12.1	報告書類の提出	47
13	統計解析	48
13.1	被験者の特殊性に関する記述	48
13.2	解析対象集団の定義	48
13.3	目標症例数の設定根拠	48
13.4	有効性の解析	49
13.5	安全性の解析	49
14	倫理	50
14.1	倫理審査委員会	50
14.2	説明と同意取得	50
14.3	試験参加者に予想される利益と不利益	51
14.4	被験者の個人情報保護	51
14.5	研究実施計画書の遵守	52
14.6	進捗状況及び有害事象等の報告	52
15	費用負担と健康被害への対応	52
15.1	試験参加者が負担する費用	52
15.2	健康被害への対応	52
15.3	賠償保険への加入	52

16	研究実施計画書の変更	53
16.1	研究実施計画書の変更の区分	53
16.2	試験の中止又は中断	53
17	品質管理及び品質保証	54
17.1	モニタリングと監査	54
17.2	研究実施計画書からの逸脱	54
18	記録の保存	54
19	公表に関する取り決め	55
20	臨床試験登録	55
21	研究資金源と利益相反	55
22	試験実施体制	55
22.1	日本小児腎臓病臨床研究グループ JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children)	55
22.2	JSKDC08 研究責任者	55
22.3	プロトコル委員会	56
22.4	効果安全性評価委員会	56
22.5	試験統計家	56
22.6	JSKDC データセンター	56
22.7	JSKDC08 研究事務局	56
23	参考文献	57

付録 1.	小児の性別年齢別血圧基準値表
付録 2.	推定糸球体濾過率
付録 3.	小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表
付録 4.	小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表
付録 5.	プレドニゾロンの身長別投与量対応表
付録 6.	2000 度性別標準身長・体重表
付録 7.	リツキシマブの身長別投与量対応表

別紙

1	試験参加施設一覧
2	症例登録票
3	登録後除外緊急報告書
4	治療経過報告書
5	重篤な有害事象緊急報告書
6	試験治療中止緊急報告書
7	追跡調査書

1 背景

1.1 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とその治療

ネフローゼ症候群は、腎臓の糸球体毛細血管障害により蛋白が尿に漏れ出る状態で、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる病態の総称である。

小児ネフローゼ症候群は 2～6 歳の乳幼児期に好発し、発症時には眼瞼及び下腿の浮腫で発見されることが多い。小児ネフローゼ症候群の約 90%は特発性ネフローゼ症候群で、多くが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である¹⁾。

小児特発性ネフローゼ症候群に対する第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド薬）の経口投与である。ステロイド薬に対する反応性が重要な予後因子であり²⁾、この反応性に従って病型分類され、治療方針が決定される。

小児特発性ネフローゼ症候群の臨床経過を図 1³⁾に示す。小児特発性ネフローゼ症候群患者の 80～90%は、ステロイド薬により速やかに寛解する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、残りの 10～20%はステロイド薬で寛解しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下、ステロイド抵抗性）である⁴⁾。

ステロイド抵抗性に対する寛解導入療法として、コクランレビューはシクロスポリンが有効であるとしている⁵⁾。またステロイドパルス療法は、複数のコホート研究により、その有効性が示唆されている^{6,7)}。国内の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 35 人（微小変化型/メサンギウム増殖型 28 人、巣状糸球体硬化症 7 人）を対象としたコホート研究では、巣状糸球体硬化症 7 人にステロイドパルス療法 5 クール+シクロスポリン 2 年間+プレドニゾロン 2 年間で投与し、85.7%（6/7 人）と高い寛解率が報告されている⁸⁾。

しかしながら、こうした治療に寛解に至らない患者の 50%が 5 年以内に末期腎不全へと進行し、腎生検により巣状分節性糸球体硬化症と診断された場合は 10 年間で約 40%が末期腎不全へと進行し⁹⁾、ステロイド抵抗性の腎予後は不良である。

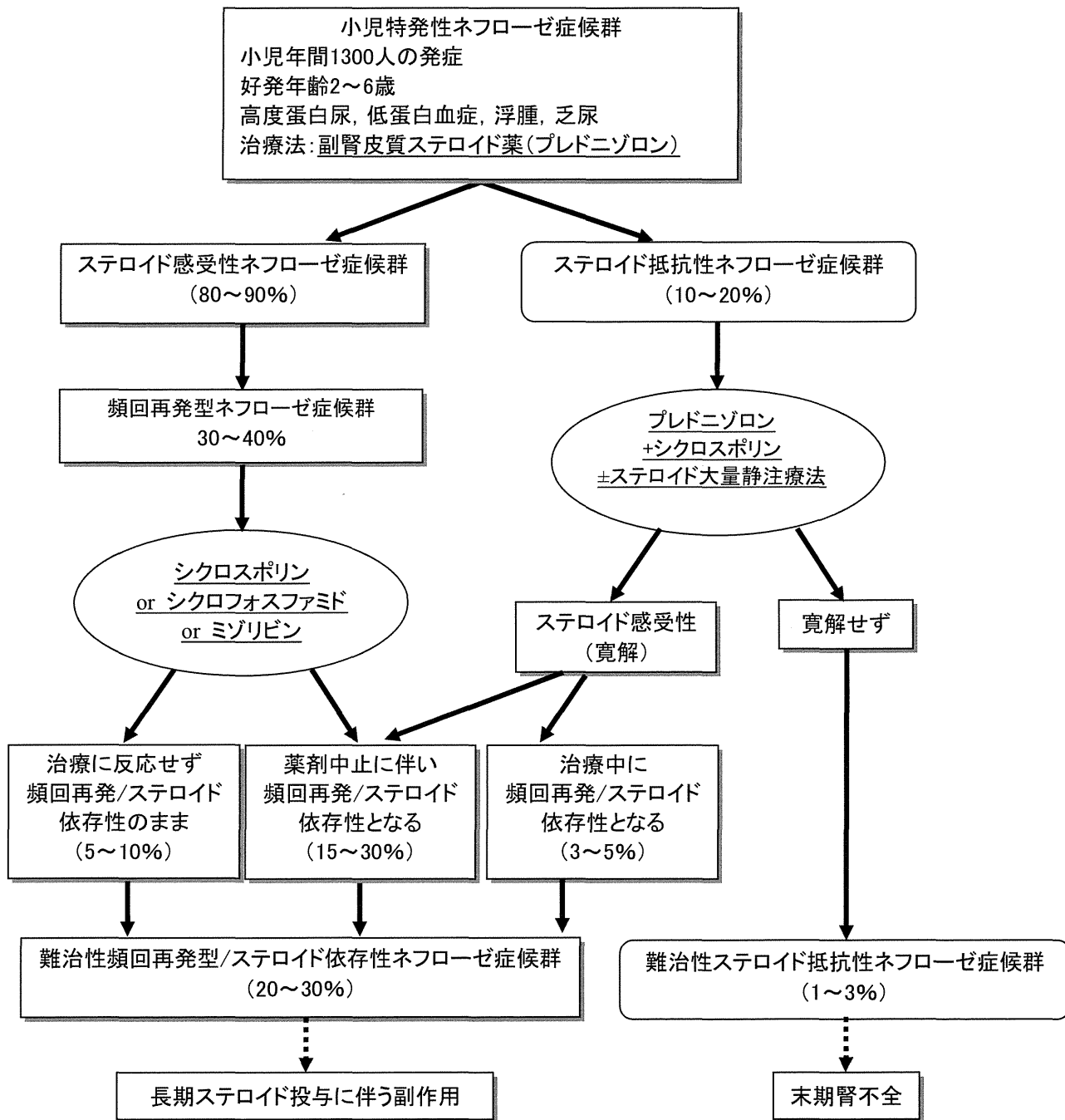


図1 小児特発性ネフローゼ症候群の臨床経過

1.2 小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド抵抗性のうちシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法等の免疫抑制薬治療では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行するものと、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) ステロイド抵抗性と診断され、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法等の免疫抑制薬治療で完全寛解しない患者
- (2) 2年以上のカルシニューリン阻害薬投与を中止後に、再びステロイド抵抗性と診断された患者
- (3) ステロイド抵抗性を示し、カルシニューリン阻害薬による慢性腎障害を有する患者

小児特発性ネフローゼ症候群のうち約1～3%が本疾患に至ると考えられている（図1）。本疾患患者では、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続している状況となり、入院管理を要することが多い。また高血圧、急性腎不全や細菌性腹膜炎などの重症感染症、血栓塞栓症などの合併に注意を要する。高血圧を合併する場合は、シクロスポリンやステロイドによる治療、いっ水により、可逆性後頭葉白質脳症を発症するリスクが高くなる。

本疾患に対しては、標準的な免疫抑制薬治療で寛解導入できないため、ステロイドパルス療法やLDL吸着療法や血漿交換療法が検討される。小児本疾患患者10人を対象としたステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム30 mg/kg/回、最大1 g/回、3日間を14回）のコホート研究では、寛解導入効果（完全寛解4/9人、部分寛解3/9人、無効2/9人）が示唆されているものの¹⁰⁾、ステロイドパルス療法は、研究数が少なく、まだ確立された治療法ではない。LDL吸着療法は、寛解導入効果や薬剤感受性の改善が示唆されているが、体外循環治療に伴う低血圧やバスキュラーアクセス感染が問題となる¹¹⁾。またLDL吸着療法は多量の血液充填量（プライミングボリューム）を要するため、体格の小さな小児（体重<30kg）に実施することは難しい。血漿交換療法は、本疾患に対する臨床研究は限られ、患者背景、免疫抑制薬併用の有無、PEの実施条件、有効率も報告によりさまざまである¹²⁻¹⁴⁾。血漿交換療法も体外循環治療に伴う低血圧や置換液に対するアレルギー反応、バスキュラーアクセス感染に注意を要する。

現時点で本疾患に対する有効で安全な寛解導入療法は確立されておらず、本疾患患者は寛解導入できないと最終的に末期腎不全に進行して透析導入・移植が必要となる。従って本疾患に対する寛解導入療法を開発することは、早急に実施すべき課題である。