

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

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。2007 年以降、本疾患に対する、リツキシマブの寛解導入効果及びステロイド薬と免疫抑制薬の減量効果がケースシリーズ報告により示唆されてきた¹⁵⁻¹⁸⁾。海外の多施設コホート研究では、リツキシマブは本疾患患者 33 人に 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）1 週間間隔の 4 回投与され、6 ヶ月時の寛解割合は 48.5%（16/33 人、完全寛解 9 人、不完全寛解 7 人）、完全寛解割合は 27.3%（9/33 人）で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間（中央値）は、32 日（8～60 日）だったと報告されている¹⁹⁾。国内の多施設コホート研究では、リツキシマブは本疾患患者 19 人に 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）で平均 2.3±1.4 回（1～7 回）投与され、寛解割合は 63.2%（12/19 人、完全寛解 6 人、不完全寛解 6 人）、完全寛解割合は 31.6%（6/19 人）で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間（平均）は 6 ヶ月（1～12 ヶ月）だったと報告されている。また組織所見とリツキシマブ反応性に関連が認められなかったと報告されている²⁰⁾。

一方、海外の本疾患患者 31 人を対象としたリツキシマブ 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）の 2 回投与のランダム化比較試験（主要評価項目介入後 3 ヶ月時の蛋白尿変化率）では、リツキシマブの有効性は検証されなかったことが報告されている²¹⁾。先行研究から、リツキシマブ 2 回投与では寛解導入までに約 6 ヶ月を要すると推測され^{16,20)}、上述のランダム化比較試験では主要評価項目や目標症例数の設定に問題があった可能性が考えられる。また、海外の多施設コホート研究からリツキシマブ 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）の 4 回投与は、2 回投与よりも寛解導入までの期間を短縮できる可能性が示唆されている¹⁹⁾。

2012 年に改訂された KDIGO ガイドラインは、ランダム化比較試験で有効性が検証されていないことや投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があることから、ステロイド抵抗性に対してリツキシマブを推奨していない²²⁾。しかしながら、標準的な免疫抑制薬治療で寛解導入できない本疾患患者に対しては、リツキシマブが適応外使用されているのが現状である。国内の小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 13 人に対するリツキシマブ投与の後ろ向きコホート研究（平均観察期間 30 ヶ月、3～61 ヶ月）では、リツキシマブの投与回数は 4 回 2 人、2 回 2 人、1 回 9 人で、13 人中 8 人（61.5%）が完全寛解 [完全寛解までの期間中央値 5.5 ヶ月、1～13 ヶ月]、1 人が不完全寛解、4 人が無効で、寛解した 9 人（完全寛解 8 人、部分寛解 1 人）は全員ステロイドパルス療法が併用されており、観察期間中に末期腎不全への進行は認められなかったが、無効 4 人中 2 人は同療法が併用されておらず、末期腎不全に進行したと報告されている²³⁾。さらに無効例はリツキシマブの血中濃度上昇がみられず、高度蛋白尿が持続する状態下で免疫グロブリンと同質であるリツキシマブが尿中に排泄されてしまった可能性が示唆された。この研究により、本疾患患者に対しリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の有効性が示唆されたことから、本疾患患者に対するリツキシマブ 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）の 4 回投与＋ステロイドパルス療法の有効性と安全性を評価するために多施設臨床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：巣状メサング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) と長期投与方法 (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

2 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。

3 試験デザイン

3.1 試験デザインの設定根拠

本試験は、小児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）の寛解導入効果としての有効性と安全性を評価するための探索的臨床試験である。本疾患患者に対するリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の使用報告は限られているため、治療法を規定し、安全性を十分評価するために前向き臨床試験を行う。本疾患は、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寛解導入できず、最終的には末期腎不全に至る可能性が高く、患者数が稀少であることから、多施設，単群の試験デザインとした。

主要評価項目は、完全寛解導入の可否が治療効果の指標であり、試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合とした。国内本疾患患者を対象としたコホート研究では、リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）1～4 回投与＋ステロイドパルス療法により寛解した患者の寛解導入まで期間中央値が 6 ヶ月だったことから²³⁾、エンドポイントを 6 ヶ月とした。また観察期間は、安全性を十分評価するために、1 年間とした。

対象患者の年齢を登録時年齢 2 歳以上とした理由を述べる。対象集団は、ネフローゼ症候群発症（2～6 歳）以降 10 年で 30～40%が末期腎不全に進行し、罹病期間が全小児期にわたり、思春期から成人期まで持ちこす患者が存在する。リツキシマブの主な副作用である infusion reaction の原因は末梢血中 B 細胞であると推測されており、infusion reaction の発現と重症度は、1 回当たりの投与量よりも免疫応答や末梢血中 B 細胞数に依存すると考えられる。2 歳以上の小児の免疫応答は成人とほぼ同様であることから²⁴⁾、成人と比較して infusion reaction の重症度や頻度が高くなる可能性は低いと考えられる。

試験参加前から併用されているステロイド薬，免疫抑制薬，血漿交換療法等は、リツキシマブの治療効果及び予後に影響することが予測され、用法・用量や治療の実施時期について規定した。

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。

3.2 試験治療の設定根拠

本試験では、プレドニゾン及び免疫抑制薬併用下に、試験治療としてリツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）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ンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）の併用療法を行う。

本試験でのリツキシマブの用法・用量は、国内の成人 B 細胞性リンパ腫に対して承認されているものである。リツキシマブの小児に対する用法・用量は設定されていないものの、本疾患患者に対する先行研究でのリツキシマブの用量はすべて 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）で、用法は 1～4 回（1 週間間隔）の範囲である。海外の多施設コホート研究²⁰⁾より、リツキシマブ 4 回投与は、1～2 回投与よりも寛解導入までの期間を短縮できる可能性が示唆されている。また国内のステロイド感受性を示す小児期発症難治性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブの医師主導試験は、本用法・用量で行われ、成人と比較して末梢血中 B 細胞枯渇期間が大きく延長することや、有害事象の重症度と頻度が悪化することは報告されておらず、本用法・用量の有効性と安全性が示唆されている²⁵⁾。

国内の小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 13 人に対するリツキシマブ投与の後ろ向きコホート研究（平均観察期間 30 ヶ月, 3～61 ヶ月）では、寛解した 9 人（完全寛解 8 人, 部分寛解 1 人）は全員ステロイドパルス療法が併用されており、観察期間中に末期腎不全への進行は認められなかったが、無効 4 人中 2 人は同療法が併用されておらず、末期腎不全に進行した²³⁾。さらに無効例はリツキシマブの血中濃度上昇がみられず、高度蛋白尿が持続する状態下で免疫グロブリンと同質であるリツキシマブが尿中に排泄されてしまった可能性が示唆されている。そこで、リツキシマブ 4 回投与にステロイドパルス療法を併用することとし、ステロイドパルス療法はステロイド抵抗性に対して標準的に行われる用法・用量とした。

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 2013²⁶⁾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）
難治性ステロイド抵抗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 ステロイド抵抗性と診断され免疫抑制薬治療（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）で完全寛解しないもの ② 2年以上のカルシニューリン阻害薬投与中止後に再び、ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療（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）で完全寛解しないもの ③ カルシニューリン阻害薬による慢性腎障害を有するステロイド抵抗性患者
完全寛解	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 完全寛解確認日は完全寛解を医療機関で確認した日とする
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 不完全寛解確認日は、不完全寛解を医療機関で確認した日とする
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 未満を示すもの ネフローゼ状態確認日は、ネフローゼ状態を医療機関で確認した日とする
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 週間以内に完全寛解に至るもの
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 ステロイド抵抗性確認日は、プレドニゾロン 60 mg/m ² /日の連日投与 4 週終了後に寛解していないことを医療機関で確認した日とする

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 ① 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白定量検査 ²⁷⁾ 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 ²⁷⁾ 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 ²⁷⁾ 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 ²⁷⁾ 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
頻回再発	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
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	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
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

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) 登録前 1 年以内に、以下の 1) と 2) の両方の治療を受けている
 - 1) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）4 ヶ月以上
 - 2) ステロイドパルス療法 （3 回以上 12 回まで）
- (4) 登録時に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 3.0 g/dL 未満の患者
- (5) 末梢血中に CD20 陽性細胞を 5 / μ L 以上認める
- (6) 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 日の入院が可能で、観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (7) 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) , (4) 試験の目的に沿った難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に限定するため
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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患者
- (2) 遺伝子異常 (NPHS2, WT1) が検出されている患者又はその疑いがある患者
- (3) 登録前 2 年以内にリツキシマブを使用した患者
- (4) 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
- (5) 登録前 4 週以内に新たな免疫抑制薬 (ステロイド大量静注療法を含む) が使用された患者、又は登録前 4 週以内に使用中の免疫抑制薬又はプレドニゾンが増量されている患者
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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患者、又はこれらの既往歴がある患者
- (9) 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
- (10) 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)
- (11) メチルプレドニゾン, 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
- (12) 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²⁸⁾
- (13) 登録時に腎機能低下 (推定糸球体濾過率**が 45 mL/分/1.73m²未満) を有する
**推定糸球体濾過率²⁹⁻³¹⁾ (付録 2) を参照する
- (14) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者

- (15)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歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表³²⁾ (付録3)の基準値上限の2.5倍以上、21歳以上は、施設基準値上限の2.5倍以上
 - 5) ALT (GPT)：21歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表³²⁾ (付録4)の基準値上限の2.5倍以上、21歳以上は、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
- (16)妊娠可能な患者にあつては、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)
- (17)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
- (18)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), (2) 二次性のネフローゼ症候群を除外するため
- (3) ~ (5) 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
- (6) 症状を再発又は悪化させる可能性があるため
- (7) ~ (15) 安全性上、本試験に組み入れるのは好ましくないため
- (16), (17) 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
- (18) 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 365)	追跡期間 (観察期間終了 日から本試験全 体の終了日)
同意 取得	スクリー ニング	登録		試験治療・評価・観察	試験全体終了時 に一斉調査 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。

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

- (3) データセンターは登録完了後、登録番号、リツキシマブ投与量及びステロイドパルス投与量を記載した「登録確認票」を試験薬リツキシマブ提供者及び担当医師へ送信する。
- (4) 担当医師は、データセンターから送信された登録確認書により適格を確認し、登録日より 14 日以内に試験治療を開始する。

6.3.2 登録後の除外

登録日から 14 日以内にステロイドパルス療法を行えなかった被験者は、本試験の対象とならないため登録後の除外とし、登録後除外緊急報告書（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、再度同意を取得してからスクリーニング検査を行い、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

観察期間は、試験治療開始日（Day 1）から Day 365 までと定め、試験治療開始日（Day 1）は登録後 14 日以内にステロイドパルス療法を開始した日とする。担当医師は、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。

6.5 試験治療の中止基準

被験者が以下の(1)～(7)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。担当医師は、試験治療を中止した日付及び理由を調査し、試験治療中止緊急報告書（別紙6）に報告する。試験治療中止日は、試験治療中止と判断した日とする。

試験治療中止後も「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（9.1）に従い観察、検査、調査を継続する。

- (1) 試験治療開始後 6 ヶ月（Day169）時までネフローゼ状態が持続した場合
- (2) 推定糸球体ろ過率 45 mL/分/1.73m²未滿が 3 ヶ月間持続した場合
- (3) 試験治療中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)～(5)を使用した場合（8.2）
- (4) 寛解（完全又は不完全寛解）導入後に再びステロイド抵抗性の定義を満たした場合
- (5) 被験者（20 歳以上）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の発現等により、試験治療の継続を困難と判断した場合
- (7) その他

6.6 試験治療完了／中止後の治療

試験治療完了／中止後の治療は、担当医師が決定する。試験治療中止となった被験者に対し、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 7）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、被験者が試験治療の中止のみならず、有効性及び安全性評価を含む全ての試験スケジュール（9.1）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）、中止理由を試験治療経過報告書（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を行う（9.5）。また観察期間終了時の調査項目（9.1）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。

6.8 追跡期間

追跡期間は、観察期間終了日から本試験全体の終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）とする。試験治療の完了、中止に関わらず、観察期間を終了した被験者に対し、試験治療開始後 24 ヶ月時、36 ヶ月時、48 ヶ月時、本試験全体終了時に追跡調査を行う。

7 試験治療

7.1 試験治療の定義

本試験で行う試験治療は、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], 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), プレドニゾロン投与と定義する。

試験治療期間は、試験治療開始日をステロイドパルス療法開始日とし、試験治療開始日から 1 年間とする。

試験治療期間中は、登録前から投与されている免疫抑制薬は、規定に従って投与する (7.2.2)。

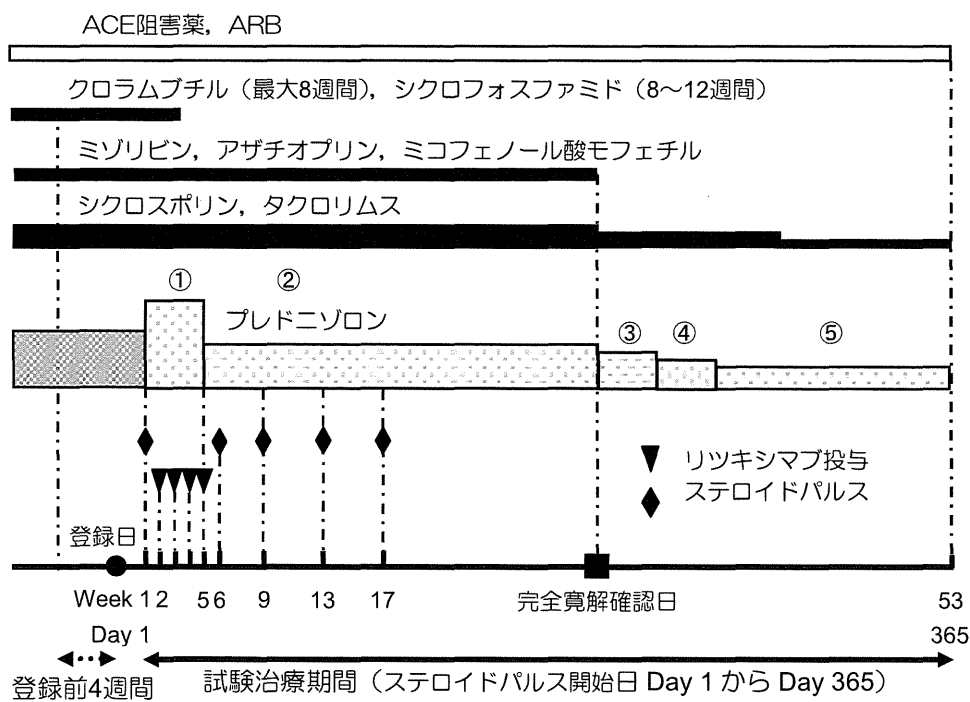


図 7-1 試験治療

7.1.1 試験薬

試験薬は、リツキシマブ (遺伝子組換え, リツキサン[®]: 全薬工業株式会社) とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール[®]40, ソル・メドロール[®]125, ソル・メドロール[®]500, ソル・メドロール[®]1000: ファイザー株式会社など) である。リツキシマブとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム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。

7.1.2 試験薬リツキシマブの取り扱い

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

7.2 登録前から行われている治療

7.2.1 プレドニゾロン

プレドニゾロンは，ステロイドパルス療法 1 クール目終了翌日から，下記に従って投与し，ステロイドパルス療法施行日は休薬する。

プレドニゾロンの投与量は，身長別投与量対応表（付録 5）に従い，直近の身長から決定する。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。

- ① 30 mg/m²/日（最大投与量 30 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 30 mg/ m²/回（最大投与量 30 mg/回） 隔日朝 1 回投与 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した日まで
- ③ 25 mg/ m²/回（最大投与量 25 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ④ 20 mg/ m²/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ⑤ 15 mg/ m²/回（最大投与量 15 mg/回） 隔日朝 1 回投与 で継続

観察期間中に再発した場合は，再発時のプレドニゾロン投与に従う（7.5）。

7.2.2 免疫抑制薬

ネフローゼ症候群の治療目的で，登録前から投与されている免疫抑制薬は，観察期間中，登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し，新たな開始や増量は禁止する。但し，免疫抑制薬による副作用や血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

クロラムブチルの総投与期間は最長 8 週間，シクロフォスファミド総投与期間は 8～12 週間とする（研究責任医師等が投与の継続を困難と判断した場合はこの限りではない）。

シクロスポリン，タクロリムスを投与している場合はステロイドパルス療法の施行日は休薬する。

試験治療期間中に，登録時の用法・用量（目標血中濃度）を超えて免疫抑制薬を増量した場合は，併用禁止薬の使用として取り扱い，試験治療を中止する（6.5）。

完全寛解導入した場合，登録前から投与されている免疫抑制薬は，下記に従って投与する。

- (1) クロラムブチル，シクロフォスファミド，ミゾリビン，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチルは，速やかに中止する。
- (2) シクロスポリン，タクロリムスは，漸減中止する。漸減中止方法は，担当医師が臨床的判断により決定する。

7.2.3 アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ネフローゼ症候群の治療目的で，登録前から投与されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬），アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は，試験治療期間中，登録時の用法・用量で投与し，新たな開始や増量は禁止する。但し，これらの副作用やモニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

7.3 ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法は，登録日から 14 日以内に開始し，下記に従って完全寛解するまで最大 5 クール行う。ステロイドパルス療法中に完全寛解した場合は，完全寛解後に 1 クールを行い，ステロイドパルス療法を終了する。

ステロイドパルス療法の施行日は，プレドニゾロンを休薬する。また，登録前からシクロスポリン，タクロリムスを投与している場合は，これらの薬剤も休薬する。

ステロイドパルス療法 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 1～2 時間で点滴静注投与，3 日間

ステロイドパルス療法の実施日 リツキシマブの最終投与日を Day29 とした場合

1 クール目：試験治療開始 1 週目（Day 1～3）登録日から 14 日以内に開始する。

2 クール目：試験治療開始 6 週目（Day 36～38）

3 クール目：試験治療開始 9 週目（Day 57～59）

4 クール目：試験治療開始 13 週目（Day 85～87）

5 クール目：試験治療開始 17 週目（Day 113～115）

7.3.1 コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与量の計算方法

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与量は，登録時の身長を元にした標準体重により計算する。

7.3.2 ステロイドパルス療法 2 クール目以降の実施日の変更

ステロイドパルス療法 2 クール目は，リツキシマブの最終投与日から 7～14 日以内に開始する。3 クール目は，2 クール目開始日から 14～28 日以内に開始する。4，5 クール目は，前クールの開始日から 21～35 日以内に開始する。

ステロイドパルス療法 2 クール目以降の開始前に grade 3 の非血液毒性の有害事象が発現した場合は，必ず実施を延期する。

担当医師が有害事象により 2 クール目以降のステロイドパルス療法を予定通り行えないと判断した場合は，開始日を+14 日まで延期してもよい。有害事象により+14 日を超える延期が必要な場合は，以降のステロイドパルス療法を中止する。

7.4 リツキシマブ投与

担当医師は、ステロイドパルス療法 1 クール目開始日から 7 日目（+7 日）に、1 回目のリツキシマブ投与を行う。

7.4.1 リツキシマブの投与量の計算方法と調製方法

(1) リツキシマブの投与量 [375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）] は、登録時の体表面積*から計算する（一の位を四捨五入）。

*体表面積は、Du Bois 式を用いて身長と身長を元にした標準体重（付録 6）から計算する。

体表面積 BSA(m²)=体重(kg)^{0.425}×身長(cm)^{0.725}×0.007184 (Du Bois)

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

7.4.2 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）、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、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 7.4.5 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 7）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 8, 15, 22, 29）

(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（7.4.3）を行う（図 7-2）。

- 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 7-2, 図 7-3）

本試験では、新投与方法でリツキシマブを投与することを推奨するが、従来投与方法で投与することも可とする。いずれの投与方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) 新投与方法

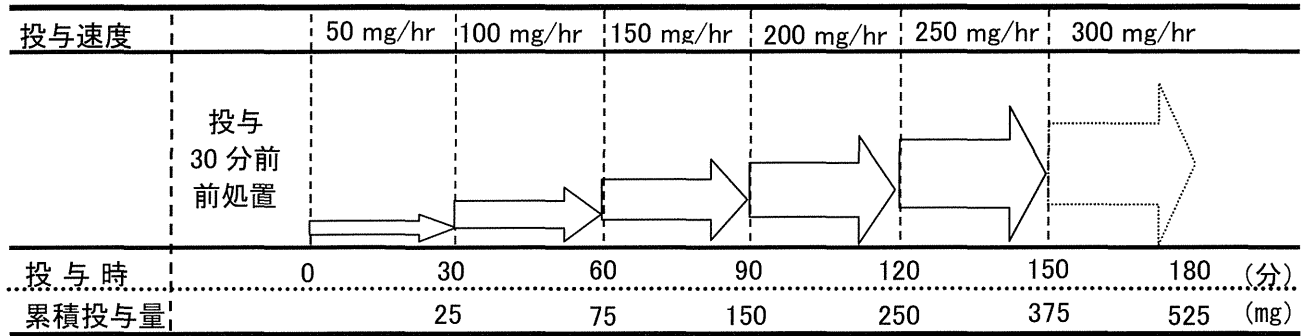
<初回投与>

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。

新投与方法 初回投与



新投与方法 2回目以降の投与

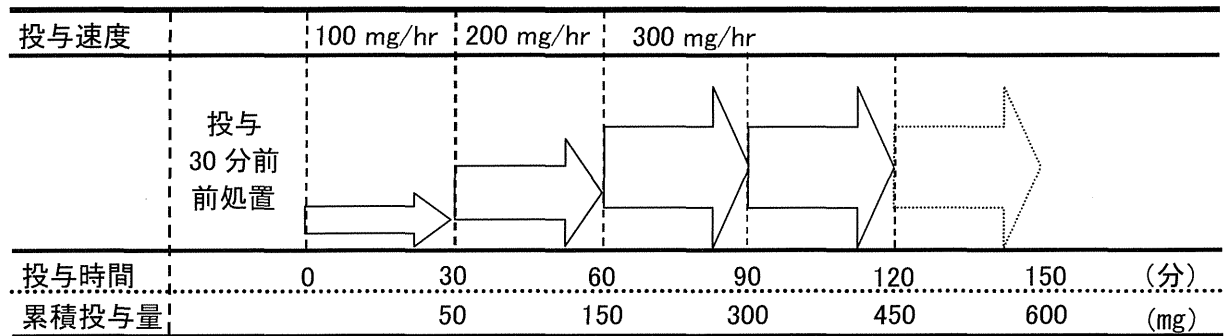


図 7-2. 新投与方法

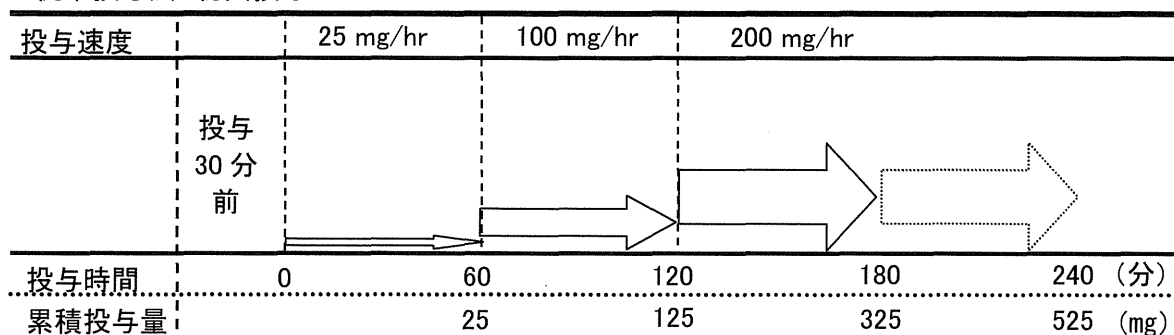
- 2) 従来投与方法
 - <初回投与>

最初 1 時間を 25 mg/hr の静注速度で開始し、被験者の状態を観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/hr、その後は 200 mg/hr で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 1 時間を 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、その後は 200 mg/hr でリツキシマブを投与する。

従来投与法 初回投与



従来投与法 2 回目以降の投与

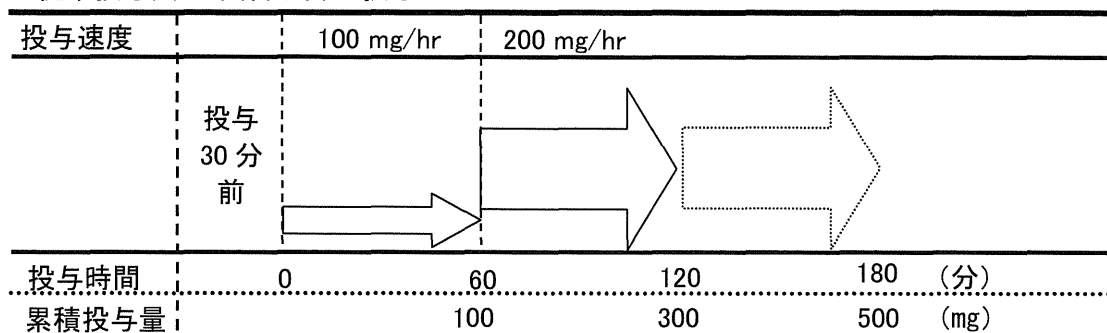


図 7-3. 従来投与法

* B 細胞リンパ腫を対象とした試験では、リツキシマブ投与に伴う infusion reaction の発現は、末梢血中の B 細胞が急激に破壊される 1 回目投与時に最も多く、2 回目以降の投与時における発現率は第 1 回目の半分以下であった。

(4) 海外におけるリツキシマブの自己免疫疾患を対象とした臨床研究では、リツキシマブによる B 細胞減少が不十分な患者において HACA 産生をきたす傾向が認められている。従って 2 回目投与以降の投与に際しても十分に被験者の状態を観察しながら行う。

(5) infusion reaction を発現するリスクの高い患者へのリツキシマブ投与
 呼吸器系疾患を合併又は既往歴を有する被験者は、呼吸困難、気管支れん縮を発現するリス