

クが高く、心疾患の合併又は既往歴を有する被験者は、心筋梗塞や不整脈を発現するリスクが高いので、注意深く頻繁に被験者の状態を観察しながら投与する。

重篤な infusion reaction の発現が予測される被験者においては、点滴静注速度を上昇することなく、低速 (<200 mg/hr) のまま投与してもよい。

7.4.3 リツキシマブ投与の前処置

infusion reaction の予防を目的として、リツキシマブの各回投与 30 分前 (±15 分) 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を行う。静注メチルプレドニゾロンは、SLE の臨床試験にならって HACA 産生の抑制目的として投与する。

(1) 経口解熱鎮痛薬；アセトアミノフェン（カロナール®など）

- 1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者
アセトアミノフェン 1 回 300 mg（錠剤）
- 2) 1) に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者
アセトアミノフェンとして 1 回あたり 10-15 mg/kg（シロップ剤の場合 0.5 ml/kg, 最大投与量 300 mg/回）を目安とする。

(2) 経口抗ヒスタミン薬；d-マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン®など）

- 1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者
1 回 2.0 mg（錠剤）を経口投与する。
- 2) 1) に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者
シロップ（含量 0.04%）を以下の用量で投与する。

年齢	1 回用量	年齢	1 回用量
2～3 歳未満	1.0 mL	8～12 歳未満	2.5 mL
3～5 歳未満	1.5 mL	12～15 歳未満	3.0 mL
5～8 歳未満	2.0 mL		

(3) 静注副腎皮質ステロイド薬；メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール®など）

- 1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者
メチルプレドニゾロン 125 mg, 静注
- 2) 1) に該当しない患者
小児気管支喘息に対する用量, メチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg

7.4.4 リツキシマブ点滴静注投与によるinfusion reactionへの対処

点滴静注中にinfusion reactionが発現した場合は、下記の通りその程度に応じて点滴静注速度を減

速又は中断し、必要に応じて支持療法を施行する。

(1) grade 1 の場合

点滴静注を一時中断するか、点滴速度を減速して続行するかそのまま続行するかは、担当医師が臨床的判断により決定する。点滴静注を一時中断した場合は、症状が回復したら中断時の半分以下の点滴速度で再開する。

(2) grade 2 の場合

点滴速度を減速して続行するか、点滴静注を一時中断するかは、担当医師が臨床的判断により決定する。点滴静注を一時中断した場合は、症状が grade 1 以下に改善したら中断時の半分以下の点滴速度で再開する。

一時中断後の点滴再開、点滴再開時及び中断時の半分以下の点滴速度で再開後の点滴速度の増加は、担当医師が図 7-2 又は図 7-3 を参考に臨床的判断により決定する。なお、点滴中断から点滴再開までの時間については規定を設けないが、調製後のリツキシマブは 24 時間以内に投与を完了することとし、投与が完了しない被験者については以降のリツキシマブ投与は中止する (7.4.6)。

(3) grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常を除く）が発現した場合

点滴静注を中止し、必要に応じて支持療法を行う。当該被験者に対するそれ以降のリツキシマブ投与を中止する。

支持療法としては、①非ステロイド解熱鎮痛剤（発熱、鎮痛など）、②抗ヒスタミン剤（アレルギー症状）、③抗生物質製剤・抗ウイルス剤、④降圧剤・昇圧剤・血管拡張剤、⑤制吐剤、⑥健胃剤・止瀉剤・緩下剤、⑦酸素吸入⑧その他、担当医師の判断で必要と認められた薬剤を使用する。血清病様の症状が認められた場合にはステロイド剤による対症療法を行う。

7.4.5 リツキシマブ投与日の変更

2 回目以降のリツキシマブ投与は、前回投与日から 5～14 日以内に行う。

2 回目以降のリツキシマブ投与開始前に grade 3 以上の非血液毒性の有害事象が発現した場合は、必ず投与を延期する。

担当医師が有害事象により 2 回目以降のリツキシマブ投与を予定通り行えないと判断した場合は、前回投与日から 21 日以内に次回投与を行う。延期の当日が祝休日に当たる場合には、さらに+2 日（計 9 日）までの延期を可とするが、有害事象により前回投与日から 21 日以内に次回投与を行えない場合は、リツキシマブ投与を中止する。

7.4.6 リツキシマブの投与中止基準

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合、当該被験者に対するリツキシマブ投与を中止し、

被験者の安全を確保する。リツキシマブ投与中止後も「6.5 試験治療の中止基準」及び「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、担当医師は規定のスケジュール（9.1）に従い、試験治療、観察、調査、検査を継続する。

- (1) リツキシマブの点滴静注中に Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常は除く）を認めた場合（7.4.4）
- (2) 規定スケジュールに従ってリツキシマブを投与できなかった場合
 - 1) 調製後 24 時間以内にリツキシマブ投与を完了できなかった場合（7.4.4）
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合（7.4.2）
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合（7.4.5）

7.5 試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与

本試験では、再発と再発発生日を以下のように定義する。

担当医師は、診察時に当該医療機関で実施した尿蛋白検査により再発を評価する。

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）

試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に準じた下記の方法に従う。

プレドニゾン投与は、再発発生日から、14 日以内に開始する。プレドニゾンの投与量は、身長別投与量対応表（付録5）に従い、再発診断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。

<完全寛解した後に再発した場合>

- (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 日間連続して確認した日まで

- (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 回投与で継続(7.2.1)

4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は、担当医師の判断で行う。

<完全寛解する前に再発した場合>

- (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 回投与で継続(7.2.1)
- 4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は、担当医師の判断で行う。

7.6 有害事象又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及び支持療法について、以下に参考を示す。

(1) 高血圧

収縮期血圧を性別年齢別血圧基準値表 (付録 1) に示す基準値の 90%パーセンタイル以下を血圧管理目標値とする。高血圧と診断した場合、可能な限り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) 以外の降圧薬 (カルシウム拮抗薬, α ブロッカー等) を使用することを推奨する。シクロスポリンを使用している被験者にカルシウム拮抗薬を使用する場合は、血中濃度を参考にシクロスポリン投与量を調節する。重症高血圧の場合には、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) 続発性副腎皮質機能不全予防

プレドニゾン内服中のやむを得ない事故又は手術等の場合には、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。

8 併用薬剤・療法

8.1 併用薬剤・療法の記録

観察期間中は、併用禁止薬（8.2）以外の薬剤を使用することができる。観察期間中に使用した薬剤及び療法のうち、免疫抑制薬（外用薬は除く）、抗菌薬・抗生物質・抗ウイルス薬、抗高脂血症薬、降圧薬（カルシウム拮抗薬、 α ブロッカー等）、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）、併用禁止薬について、名称（薬剤の場合薬剤名）・期間・使用目的を治療経過報告書（別紙 4）に報告する。

8.2 観察期間中の併用禁止薬・併用療法

観察期間中は、以下の薬剤・療法の併用を禁止する。試験治療期間中に併用禁止薬・療法を使用した場合は、全て治療経過報告書に記録する。ネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)～(5)を使用した場合は試験治療を中止する（6.5）。

(1) 市販のリツキシマブ

(2) プレドニゾロン以外の免疫抑制薬（試験薬コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを除く）
又は免疫抑制作用を有するアルキル化剤等
ただし、以下の場合を除く

- 1) 登録前から投与されている免疫抑制薬
- 2) 試験治療を中止した場合

(3) LDL 吸着療法

(4) 血漿交換療法

(5) ACE 阻害薬, ARB

ただし、以下の場合を除く

- 1) 登録前から投与されている ACE 阻害薬, ARB
- 2) 高血圧の治療目的で使用された場合
- 3) 試験治療を中止した場合

(6) 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）

ただし、観察期間中に末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復した被験者を除く。

8.3 その他の併用薬に関する注意事項

8.3.1 末梢血B細胞枯渇期間中の予防投与

本試験では、ニューモシチス・カリニ感染予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を末梢血 B 細胞枯渇期間中（CD19 $<$ 5 μ L）投与する。

以下に ST 合剤の投与方法を参考として示す。

(1) バクタ[®]、バクトラミン[®]

1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者

1 日 1 回 1~2 錠（顆粒の場合は 1~2g）を週 3 日経口投与する。

2) 1) に該当しない患者

0.05~0.10 mg/kg/日（最大 2g/日）を週 3 日経口投与する。

ただし、ST 合剤による副作用が発現したと判断した場合は、担当医師の判断で投与量の変更は可とする。

8.3.2 ワクチン接種

本試験では、観察期間中の生ワクチン接種は、二次感染の危険性があるため、登録前 4 週以内に生ワクチンを接種した患者を除外し、末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復するまで観察期間中の生ワクチン接種を禁止とする。末梢血 B 細胞数回復後に生ワクチン接種を接種する場合、また観察期間中に不活化ワクチンを接種する場合は、ワクチン接種に対する応答が不明であること、免疫抑制薬及びプレドニゾロンの投与量を考慮の上使用する。

9 観察，評価，調査

9.1 スケジュールの一覧

担当医師は，以下のスケジュールに従って観察を行い，治療経過報告書（別紙 4）に記録する。

試験薬投与が行われる Visit 1（Day 1）から Visit 9（Day 113）は，試験治療実施日の規定に従い，試験治療開始前に観察，評価，検査を行う。Visit 10（Day 141）以降は，ステロイドパルス療法開始日（Day 1，Visit 1）を起点とし，「±14 日以内」の変更までを可とするが，次回評価日との間隔は 14 日以上あけることとする。

なお，試験薬投与の延期に伴い Visit 9 までの評価日が Visit 10 以降の評価日（±14 日）と重なる場合は，当該 Visit を省略してよい。また，試験治療を中止した場合は「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り，スケジュールに従い観察，検査，調査を継続する（6.5）。

項目	スクリーニング期間	観察期間（試験治療期間）																		追跡期間
		1	8	15	22	29	36	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365 (試験中止時)	
日目	35 以内	1	8	15	22	29	36	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365 (試験中止時)	24, 36, 48ヶ月後 試験全体終了時
ヶ月後		0				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
同意取得	○																			
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(○)
試験薬投与		○	○	○	○	○	○	○	○	○										(○)
背景調査	○																			
併用薬・療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(○)
身長，体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(△)
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(△)
脈拍，体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○										○(△)
妊娠検査	○																			
HIV, HBV	○																			
心電図	○																			○(△)
胸部 X 線	○																			○(△)
原疾患評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(○)
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(○)
後治療																				○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(○)
血液検査	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○(△)
免疫グロブリン		○			○		○		○		○		○		○		○		○	○(△)
eGFR	○				○		○		○		○		○		○		○		○	○(△)
末梢血 B 細胞数†	○	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○	○(○)
採血量 (mL)	8.5	9.5	7.5	4.5	4.5	9.5		9.5	4.5	9.5	9.5	4.5	9.5	4.5	9.5	4.5	9.5	4.5	9.5	

△：可能な範囲で行う，□：観察期間中に末梢血 B 細胞数が回復していない場合は回復するまで測定する

†：スクリーニング期間は CD20 陽性細胞数，観察期間は CD19 陽性細胞数を測定する

9.2 登録時（スクリーニング期間）の調査

担当医師は、スクリーニング期間中に以下の項目を調査する。

項目	内容	調査時期	調査票	
			登録票	治療経過報告書
被験者背景	性別，生年月日	スクリーニング期間	○	
同意取得	同意取得日		○	
ネフローゼ症候群病歴	ネフローゼ症候群と初めて診断された日 ステロイド抵抗性と診断された日（直近）		○	
	腎組織所見・腎生検実施日（直近）			○
ネフローゼ症候群治療歴	登録前1年以内のカルシニューリン阻害薬及びステロイドパルス療法の投与歴 免疫抑制薬の投与歴		○	
	登録前4週前から使用している免疫抑制薬（薬剤名，用法・用量，投与期間） LDL 吸着療法・血漿交換の有無			○
既往歴，合併症	過去のワクチン接種歴及び感染症の既往歴の確認		○	
身体所見	身長，体重	○		
バイタルサイン	脈拍数，体温，血圧（収縮期及び拡張期血圧）	登録前2週以内	○	
血液学検査	白血球数，好中球数，血小板数		○	
	赤血球数，ヘモグロビン			○
血液生化学検査	AST，ALT，CRP，血清クレアチン（推定糸球体ろ過率），血清アルブミン	○		
	BUN，尿酸，総蛋白，Na，K，Ca，P，Cl	スクリーニング期間		○
末梢血 B 細胞数	CD20 陽性細胞数	登録前2週以内	○	
ウイルス検査	HIV 抗体，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体		○	
妊娠検査	血清 HCG（初潮以降の女性のみ必須）		○	
尿検査	早朝尿蛋白定性，早朝尿潜血定性，早朝尿蛋白定量，早朝尿クレアチン定量	登録前2週以内	○	
心電図		スクリーニング期間		○
胸部 X 線				○

9.3 観察期間中の調査

9.3.1 リツキシマブ投与日・ステロイドパルス療法各クール第 1 日目

担当医師は、リツキシマブ投与日・ステロイドパルス療法各クール第 1 日目の試験治療開始前に被験者の観察，評価，検査を行う。

項目	内容
試験治療状況	リツキシマブ：投与日，用量，用法（点滴静注投与中における点滴静注速度の減速又中断の有無） ステロイドパルス療法：各クールの開始日，終了日，用量，用法 プレドニゾロン：用量，用量ごとの開始日，終了日，用法
併用薬剤・療法	薬剤名，投与量，投与経路，投与期間
身体所見	身長，体重，血圧（収縮期及び拡張期血圧），脈拍，体温
原疾患評価	寛解状態（完全寛解，不完全寛解，ネフローゼ状態），再発の有無
有害事象の評価	診断名，重症度，重篤度，発現日，転帰確認日，転帰，因果関係
血液学検査*	赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画（好中球数，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球），血小板数
血液生化学検査*	BUN，血清クレアチニン，尿酸，総蛋白，血清アルブミン，AST，ALT，Na，K，Ca，P，Cl，CRP
免疫グロブリン	IgG，IgM，IgA
末梢血 B 細胞数	CD19 陽性細胞（中央測定）
尿検査	早朝尿蛋白定性，早朝尿潜血定性，早朝尿蛋白定量，早朝尿クレアチニン定量 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン（Visit 1 のみ）
推定糸球体濾過率	

*：Visit 6 は可能な範囲で行う

9.3.2 リツキシマブ点滴静注中

担当医師は、リツキシマブ点滴静注投与時は以下の項目を確認し治療経過報告書（別紙 4）に記録する。各回のリツキシマブ投与を終了した後，少なくとも 30 分間は被験者を安静に保つ。

infusion reaction の発現について頻繁に観察し，発現を認めた場合は，点滴静注速度の減速や支持療法の施行など適切な処置を行う（7.4.4）。

(1) リツキシマブ投与量

(2) リツキシマブ投与状況（点滴静注投与中における点滴静注速度の減速又中断の有無）

(3) 点滴静注投与中における有害事象発現の有無

Infusion reaction 等の有害事象が発現した場合は，その日時及び種類と重篤度，リツキシマブとの因果関係，支持療法施行の有無（施行した場合，種類と投与量，投与経路），必要に応じてバイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）を測定し，治療経過報告書（別紙 4）に記録する。

(4) リツキシマブを投与中止した場合は，理由及びその日時

9.3.3 観察期間中の調査：リツキシマブ投与・ステロイドパルス療法の終了・中止以降

担当医師は、定められたスケジュール (9.1) に従って、以下の項目を調査し、調査結果を治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。

項目	内容
試験治療状況	プレドニゾロン：用量，用量ごとの開始日，終了日，用法
併用薬剤・療法	薬剤名，投与量，投与経路，投与期間
身体所見	身長，体重，血圧（収縮期及び拡張期血圧），脈拍，体温
原疾患評価	寛解状態（完全寛解，不完全寛解，ネフローゼ状態），完全寛解確認日又は不完全寛解確認日，慢性腎不全の有無，再発の有無，再発発生日，ステロイド感受性又は抵抗性，再発時治療実施状況
有害事象の評価	診断名，重症度，重篤度，発現日，転帰確認日，転帰，因果関係
血液学検査	赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画（好中球数，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球），血小板数
血液生化学検査	BUN，血清クレアチニン，尿酸，総蛋白，血清アルブミン，AST，ALT，Na，K，Ca，P，Cl，CRP
免疫グロブリン	IgG，IgM，IgA
末梢血 B 細胞数	CD19 陽性細胞（中央測定）
尿検査	早朝尿蛋白定性，早朝尿潜血定性，早朝尿蛋白定量，早朝尿クレアチニン定量 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン（Visit 11，18 のみ）
推定糸球体濾過率	
心電図・胸部 X 線	
後治療	試験治療中止後は，後治療（薬剤名，投与期間）を調査

9.3.4 観察期間中の調査：再発時

担当医師は、観察期間中に再発と診断した場合、以下の項目を調査し、調査結果を治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。

項目	内容
身体所見	身長，体重，血圧
再発評価	再発発生日，ステロイド感受性又は抵抗性，再発時治療実施状況
末梢血 B 細胞数	CD19 陽性細胞数（可能な場合）
臨床検査・尿検査	再発診断に用いた検査結果（血清アルブミン，早朝尿蛋白定性，早朝尿蛋白定量，早朝尿クレアチニン定量）

9.4 完全寛解の判定

担当医師は、患者の来院間の早朝尿蛋白定性検査結果については診察時に患者又は保護者（代諾者）から聴取し、当該医療機関で尿検査を実施して完全寛解を評価する。

ただし、以下の場合も、早朝尿蛋白陰性とみなす。

- 1) 当該医療機関で実施した早朝尿蛋白定性検査結果（±）の場合
- 2) 当該医療機関で実施した早朝尿蛋白定量検査値が 30 mg/dL 未満の場合
- 3) 患者の早朝尿蛋白定性検査結果に（±）が含まれるときは、当該医療機関で実施した早朝尿蛋白/クレアチニン比が 0.2 未満の場合

9.5 試験中止時の調査

担当医師は、試験中止となった場合は、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（末梢血 B 細胞数）と有害事象の評価を行う。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。

9.6 追跡調査

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。担当医師は、以下の項目について日常診療データを利用した調査を行い、追跡調査報告書に記録する。追跡期間の終了まで追跡調査を継続できない場合は追跡調査中止とし、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。被験者が転居などで、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調査の継続を依頼し、その旨データセンターに報告する。被験者又は法的保護者が試験参加に対して同意撤回した場合は、追跡調査を終了する。

項目	内容
追跡調査日	
身体所見	身長、体重、血圧
慢性腎不全への移行の有無	ありの場合病期ステージ
原疾患評価	寛解状態（完全寛解、不完全寛解、ネフローゼ状態）、完全寛解確認日又は不完全寛解確認日、慢性腎不全の有無、再発の有無、再発発生日、ステロイド感受性又は抵抗性、再発時治療実施状況
後治療	プレドニゾロン、免疫抑制剤（薬剤名、投与期間）、ステロイドパルス療法、LDL 吸着療法・血漿交換
尿検査	早朝尿蛋白定性
推定糸球体濾過率	
有害事象*の持続状況	観察期間中に発現した有害事象の持続状況

*有害事象は、原疾患又は試験治療とは明らかに因果関係のないもの（例事故等）は除く。

10 評価項目

10.1 主要評価項目

10.1.1 試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合

試験治療開始後 6 ヶ月時に完全寛解の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

10.2 副次評価項目

10.2.1 完全寛解までの期間

リツキシマブの最終投与日を起算日とした，完全寛解確認日までの期間。完全寛解しなかった被験者では，完全寛解しなかったことが確認された最終日，完全寛解と診断されていない追跡不能例及び死亡例については，追跡不能となる以前で完全寛解しなかったことが確認された最終日を持って打ち切りとする。参考までに完全寛解率も算出する。

10.2.2 不完全寛解割合

試験治療開始後 6 ヶ月時に不完全寛解の定義を満たしている被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時の不完全寛解割合も算出する。

10.2.3 ネフローゼ状態割合

試験治療開始後 6 ヶ月時にネフローゼ状態の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時のネフローゼ状態割合も算出する。

10.2.4 慢性腎不全移行割合

観察期間中に慢性腎不全移行した被験者の割合。慢性腎不全移行とは，推定糸球体ろ過率 60 mL/分/1.73m²未満が 3 ヶ月間持続したものとする。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

10.2.5 尿蛋白クレアチニン比

登録時からの変化率を算出する。

10.2.6 推定糸球体濾過率

登録時からの変化率を算出する。

10.2.7 末梢血 B 細胞枯渇期間

末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間。追跡不能例及び死亡例については、追跡不能あるいは死亡以前で末梢血中 B 細胞枯渇が確認された最終日をもって打ち切りにする。また、末梢血中 B 細胞枯渇が観察期間を通じて確認されなかった被験者は 0 日をもって正常化が起きたとして扱う。

10.3 安全性評価項目

10.3.1 観察期間中の有害事象

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除いた患者数（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、それぞれ観察期間中の最悪 Grade を用いる。

11 有害事象の評価

11.1 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療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）した場合に有害事象とする。なお、有害事象のうち、試験治療との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。

11.2 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査・処置等を行い、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え、救急処置ができる体制を整えておく。

11.3 有害事象の評価

観察期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は以下の基準に基づいて評価し、規定（11.4）に従って報告する。

11.3.1 評価対象有害事象

本試験では、観察期間中に発現したすべての有害事象を評価対象とする。なお、原疾患の悪化は評価対象有害事象から除く。

11.3.2 診断名と重症度

有害事象の診断名と重症度は、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】 に準じて評価する。CTCAE v4.0-JCOG は「日本臨床腫瘍研究グループホームページ」 (<http://www.jcog.jp/>) にて確認できる。

(1) 主な有害事象の重症度

CTCAE v4.0-JCOG から抜粋した主な有害事象の重症度を以下に示す。

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
高血圧	前高血圧状態(収縮期血圧120-139mmHg又は拡張期血圧80-89 mmHg)	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159 mmHg又は拡張期血圧90-99 mmHg); 内科的治療を要する; 再発性又は持続性(≥24時間); 症状を伴う>20 mmHg(拡張期)の上昇又は以前正常であった場合は>140/90 mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要する 小児: 再発性又は持続性(≥24時間)の>ULN**の血圧上昇; 単剤の薬物治療を要する	ステージ2の高血圧(収縮期血圧≥160 mmHg又は拡張期血圧≥100 mmHg); 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する 小児: 成人と同じ	生命を脅かす(例: 悪性高血圧, 一過性又は恒久的な神経障害, 高血圧クリーゼ); 緊急処置を要する 小児: 成人と同じ	死亡
注入に伴う反応 Infusion related reaction	軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療又は点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液)には速やかに反応する; 24時間前の予防的投薬を要する	遷延(例: 症状に対する治療及び/又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
貧血	ヘモグロビン<LLN*-10.0 g/dL; <LLN*-6.2 mmol/L; <LLN*-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
白血球数減少	<LLN*-3,000 /mm ³ ; <LLN*-3.0 × 10e9 /L	<3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0-2.0 × 10e9 /L	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0-1.0 × 10e9 /L	<1,000 /mm ³ ; <1.0 × 10e9 /L	
好中球数減少	<LLN*-1,500 /mm ³ ; <LLN*-1.5 × 10e9 /L	<1,500-1,000 /mm ³ ; <1.5-1.0 × 10e9 /L	<1,000-500 /mm ³ ; <1.0-0.5 × 10e9 /L	<500 /mm ³ ; <0.5 × 10e9 /L	-
血小板数減少	<LLN*-75,000 /mm ³ ; <LLN*-75.0 × 10e9 /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0 × 10e9 /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0 × 10e9 /L	<25,000 /mm ³ ; <25.0 × 10e9 /L	-

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
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(SGPT)増加*	>ULN** - 3.0 × ULN**	>3.0 - 5.0 × ULN**	>5.0-20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(SGOT)増加*	>ULN** - 3.0 × ULN**	>3.0 - 5.0 × ULN**	>5.0-20.0 × ULN**	>20.0 × ULN**	-

*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）

11.3.3 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 Grade 4 を参考にする）

11.3.4 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

11.3.5 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

11.3.6 試験治療との関連性

リツキシマブ，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム，プレドニゾロン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

11.4 有害事象の報告

観察期間中に評価対象有害事象（11.3.1）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。

11.4.1 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（11.3.3）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（11.3.3）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。
- (8) 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。

12 データ収集

12.1 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	登録後除外緊急報告書	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 重篤な有害事象発現を 知ってから速やかに
6	試験治療中止緊急報告書	参加施設へ予め email で配付	FAX 送信 試験治療中止を判断して から速やかに
7	追跡調査書	症例毎に冊子を郵送	<u>試験治療開始 24, 36, 48 ヶ 月後</u> , 試験全体終了後に写し を郵送

13 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。

13.1 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。

13.2 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

13.3 目標症例数の設定根拠

検定に基づく症例数設計を行う。国内で実施された後ろ向きコホート研究（13人、3～61ヶ月）では、完全寛解割合は61.5%（8/13人）、完全寛解に至るまでの期間の中央値は5.5ヶ月と報告されている²³⁾。完全寛解までの期間が指数分布に従う確率変数であると仮定すると、治療開始後6ヶ月時の完全寛解率は約53%になることから、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を50%と仮定する。海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19%（3/16人）で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから²¹⁾、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」の臨床的意義があると考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を50%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力80%を確保するために必要な総症例数は19人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。