

**「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  
を対象とした標準治療（再発時プレドニゾン治療）と標準治療＋高用量  
ミゾリピン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験」への  
参加のお願い**

**はじめに**

**1) 説明文書について**

この「説明文書」は、「臨床試験」について説明したものです。担当医師による説明をおぎない、患者さんの保護者の方の理解を助けるためのものです。この説明文書だけで医師の説明のかわりにはなりません。必ず担当医師の説明をうけてください。

この文書やお話しする内容にわからないところや疑問があれば、担当医師におたずねください。また説明をうけたその場で参加するかどうかを決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、御家族などと相談してから決めていただくこともできます。

**2) 臨床試験について**

「臨床試験」とは、実際に子どもの患者さんを含む一般の方々にご協力いただき、新しい治療法やおくすりが人の病気に対して安全で効果があるかどうか、科学的に調べる研究のことです。

今回、ご参加をお願いするのは「自主臨床試験」と呼ばれるもので、実際の診療にたずさわる医師が医学的必要性・重要性から計画しておこなうものです。

現在の医療でうけられる治療の多くは、世界中の臨床試験により長い年月をかけて少しずつ進歩してきました。しかし、現在の治療も完成されたものではなく、多くの患者さんによりよい治療をうけていただくためには、まだ明らかにされていないことを調べる必要があります。臨床試験をおこなって、よりよい治療法を確立することは、医療機関の使命でもあり、患者さんのご協力によって成し遂げることができるものです。

注：この説明文書では臨床試験のことを「臨床試験」または「研究」と呼びます。

### 3) 研究への参加について

今回、あなたのお子さんの病状が、これから説明する研究の参加基準にあっていますので、ご紹介させていただきました。しかし、あなたのお子さんがこの研究に参加するかどうかは、保護者の方で決めていただくことであり、患者さんの自由です。また試験が始まった後でもいつでも自由にやめることができます。研究への参加をことわっても、担当医師と気まずくなることや、診療が受けられなくなるなどの不利益をうけることは一切ありません。

### 4) 同意について

あなたのお子さんがこの研究に参加して下さるかどうかは、担当医師による説明の最後にお聞きします。この説明書は差し上げますので、よく読んでご検討ください。研究に参加して下さる場合は、最終ページの同意書にご署名をお願いします。この説明書と同意書の控えは大切に保管してください。

# 「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標準治療（再発時プレドニゾン治療）と標準治療＋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」

## 比較試験」

## 説明文書

### 1. この研究で対象とする病気と行われる治療について

この研究で対象とする病気は、「ステロイド感受性ネフローゼ症候群」です。ネフローゼ症候群とは、腎臓の糸球体において、タンパクが血液から尿にもれ出る状態で、その結果、低タンパク血症と全身のむくみがおこる病気のことをいいます。「ステロイド感受性ネフローゼ症候群」とは、副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾン）に対する反応が良く、速やかに寛解する（タンパク尿が消失する）タイプのことです。

子どもの「ステロイド感受性ネフローゼ症候群」の治療は、再発した時点でのプレドニゾン投与（「標準治療」）です。しかし、子どもの患者さんの多くが再発し、何度も再発をくり返す「頻回再発型ネフローゼ症候群」となる場合も少なくありません。「頻回再発型ネフローゼ症候群」になると、プレドニゾンをのむ機会が多くなり、プレドニゾンによる副作用がでる可能性が高くなります。そのため、再発回数をできるだけ減らして、プレドニゾンをのむ機会を少なくするような治療法が望まれています。

ミゾリビンは、子どものネフローゼ症候群に保険適応がないものの、日本では、子どもの頻回再発型ネフローゼ症候群の治療薬のひとつとして使われる免疫抑制薬です。他の免疫抑制薬に比べて、安全性が高いことが知られています。ミゾリビンは、血中濃度が高いほど作用が強くなるので、ミゾリビンののむ量を増やして使う治療（「高用量ミゾリビン治療」）が検討され、再発抑制効果と安全性が報告されています。

私たちは、ステロイド感受性ネフローゼ患者さんのうち、早期に再発した、頻回再発型ネフローゼ症候群になる可能性が高い患者さんに、「標準治療」に加えて「高用量ミゾリビン治療」を行うことで、再発回数を減らし、頻回再発型ネフローゼ症候群になるのを防げるのではないかと考えています。しかし、「標準治療」に加えて「高用量ミゾリビン治療」を行うほうがよいかどうかは、まだ明らかにされていません。そこで、「標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療」が、「標準治療」と比較して効果が優れているかを調べるための研究を行うことになりました。

これからあなたのお子さんが治療をうける選択肢のひとつとして、この研究へ

の参加を考えて頂くことをお願い致します。

## 2. 研究の目的

この研究では、「標準治療+高用量ミゾリビン併用治療」が、「標準治療」と比較して、再発回数を減らし、頻回再発型ネフローゼ症候群になるのを防ぐ効果が高いかどうかを調べます。また、副作用の程度についても調べます。子どものステロイド感受性ネフローゼ症候群のよりよい治療法を確立するのが、この研究の目的です。

## 3. 研究の方法

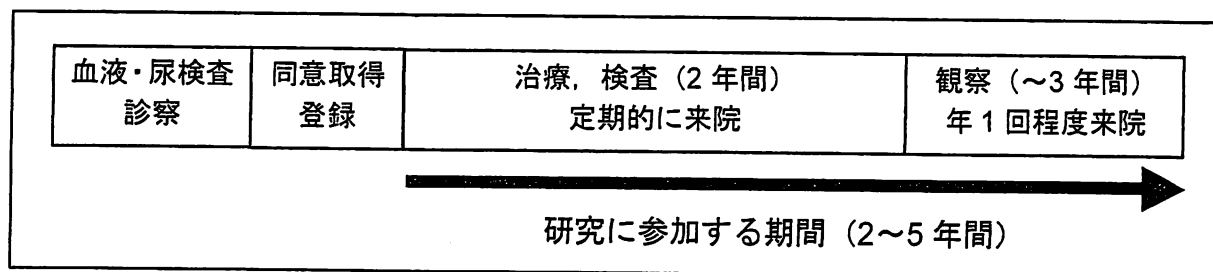
この研究は、日本全国の約 160 施設の医療機関でおこなわれ、合計 120 人の患者さんにご参加いただく予定です。

研究への参加をお願いするのは、2 歳以上 11 歳未満で、ステロイド感受性ネフローゼ患者さんのうち、早期に再発したお子さんです。年齢以外にも、ネフローゼ症候群の治療歴、現在の健康状態など、参加基準が細かく定められています。

### (1) 研究への参加予定期間

研究への参加予定期間は、2～5 年間です（図 1）。どちらの治療をうけても同じように、参加予定期間が終了するまで決められたスケジュールで治療・観察を行う予定です。

（図 1）研究のスケジュール



治療を終了した後や治療を続けられなくなった後の診察や尿検査にご協力いただけないときは、担当医師にお知らせ下さい。

## (2) 治療

この研究では「標準治療」と「標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療」のどちらかの治療をうけていただきます。

### 「標準治療」

研究に参加したあと、再発するまで無治療で経過観察します。再発した場合はプレドニゾロンを約 2 ヶ月間のみです。

### 「標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療」

研究に参加したあと、ミゾリビン（10 mg/kg/日、1 日に体重あたり 10 mg、最大 300 mg/日）を毎日 1 日 1 回朝食後に 2 年間のみ、3 ヶ月かけてのむ量をへらして中止します。再発した場合はプレドニゾロンを約 2 ヶ月間のみです。

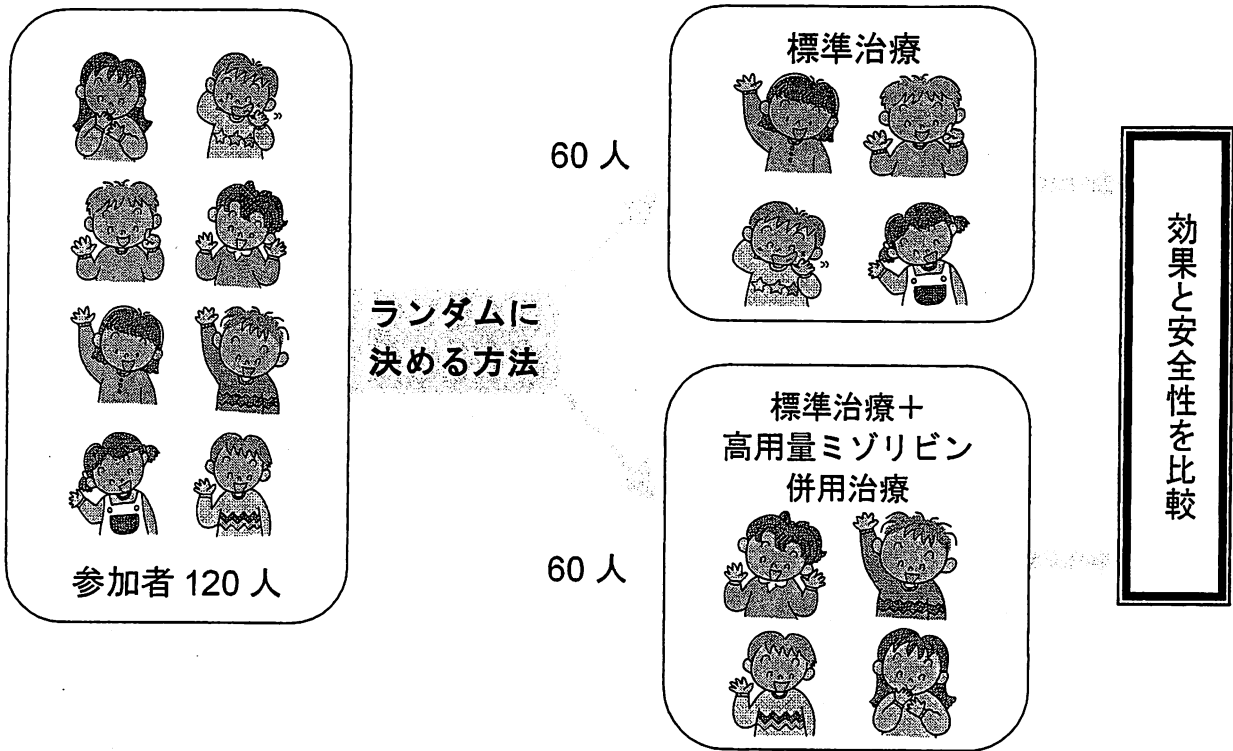
プレドニゾロンとミゾリビンののむ量やのみ方は、担当医師が決めます。病気の状態や治療の時期、副作用の出かたにより調整することがありますので、必ず担当医師の指示に従って治療を受けてください。

治療が続けられなくなった場合や治療への参加期間終了後の治療は、担当医師が、あなたのお子さんの症状や全身状態、あなたのご希望を考慮して最善の治療を決定しますので、よく相談してください。

## (3) 治療の決め方

研究に参加した患者さんが、治療としてどちらをうけるかは、あなたがたや担当医師が選ぶのではなく、ランダムに決まります。

この「ランダムに決める方法」では、「標準治療」をうける患者さんと「標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療」をうける患者さんがおよそ 1:1 になるような確率でわりふります（図 2）。データセンターでわりふるため、どちらの治療になるかは事前には誰にもわかりません。



(図2) ランダムに決める方法

(4) 検査・調査の内容とスケジュール

研究参加中は、定められたスケジュール（表 1）で受診し、検査や調査をうけます。再発した場合も受診し、検査をうけます。

<表1 スケジュール>

	登録前	治療期間（2年間）	調査期間（～3年間）
		登録後～治療中止/終了まで （登録後 1, 2, 4, 6ヶ月, 6ヶ月以降3ヶ月毎）	治療中止/終了後～研究全体 終了まで
説明・同意取得	○		
背景の調査	○		
治療内容の調査	○	○	○
診察	○	○（再発時も）	△（年に1回程度，再発時）
再発の評価	○	○	○
身長・体重・血圧	○	○（再発時も）	△（年に1回程度，再発時）
血液・尿検査	○	○（再発時も）	尿検査のみ △（年に1回程度，再発時）
薬物血中濃度検査		◎（登録後1ヶ月）	
薬物血中濃度集中測定		◎（登録後9ヶ月）	
骨密度検査		△	

◎：「標準治療+高用量ミゾリビン併用治療」をうける患者さんだけ△：実施可能な場合

治療期間中は、受診時に次のような検査をうけます。

- 血液検査：腎臓の働き、健康状態について調べます。
- 尿検査：尿にタンパクが漏れていないか調べます。  
血液検査では採血（血液をとること）が、尿検査では朝一番の尿をとって持参していただく必要があります。
- 骨密度検査：骨の強さについて調べます。この検査が可能な医療機関の患者さんだけに行います。

「標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療」をうける場合、ミゾリビンの血中濃度検査を行います。検査の日は、病院に来て採血をしてからミゾリビンをのんでいただきます。担当医の指示に従って検査をうけてください。

- 薬物血中濃度検査  
研究に参加して 1 ヶ月後に行います。のんだおくすりが適切な量体に取り込まれているか調べます。この検査では、ミゾリビンをのむ前、のんで 3 時間後の 2 回採血します。総採血量は 2 ml（1 回 1 ml）です。
- 薬物血中濃度集中測定  
研究に参加して 9 ヶ月後（再発している場合は、再発に対する治療が終了してから研究に参加して 12 ヶ月後まで）に行います。のんだミゾリビンの正確な血中濃度のピークを調べるためです。この検査では、ミゾリビンをのむ前、のんで 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 時間後のいずれか 3 時点の計 4 回採血します。総採血量は 4 ml（1 回 1 ml）です。採血時点はデータセンターで決めますので、担当医師の指示に従ってください。4 回の採血は同じ日に行うことも、別の日に分けて行うこともできますので、担当医師に相談してください。

通常の診療と比べて、この研究のために追加する検査は、「薬物血中濃度検査」だけです。（標準治療をうける患者さんには、この検査はありません。）

#### 4. 研究に参加しない場合の治療について

この研究に参加しない場合、お子さんの病状に対しては、再発時にプレドニゾン投与をおこなう治療が考えられます。再発を繰り返す場合は、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の免疫抑制薬による治療が検討されま  
す。治療法については、担当医師とよく相談してください。

## 5. 副作用について

この世にあるほとんどの治療には、効果だけでなく「副作用」があります。この研究でのむおくすりにも副作用がありますが、副作用のあらわれ方は個人差が大きいです。また薬と関係なく他の病気になることもあります。そのため、治療はお子さんの状態をみながら慎重にすすめられ、血液検査によっても副作用をチェックします。

この研究でのむおくすりには、おもに次のような副作用が知られていますが、これら以外のものもあります（説明文書の参考資料をご参照ください）。高用量のミゾリビンを内服した場合、ごくわずかなお子さんに高尿酸血症を認めましたが、一過性で自然に回復しました。プレドニゾンと高用量のミゾリビンの併用による副作用の頻度は不明ですが、重い副作用は、今までに報告されていません。

### <プレドニゾン>

- ・成長障害：身長がのびにくくなる
- ・高血圧：血圧が高くなり、頭が痛くなったりすることがある
- ・骨粗鬆症：骨の量が減って骨が弱くなる
- ・満月様顔貌：顔が丸くなる

### <ミゾリビン>

- ・白血球減少：血液中の白血球が減り、風邪などをひきやすくなったりする
- ・高尿酸血症：血液中の尿酸値が上昇する
- ・腎機能異常：尿中に蛋白がもれる、血液中のクレアチニン値（腎機能の指標）が上昇するなど
- ・間質性肺炎：発熱、咳、息苦しさなどを伴う肺炎があらわれることがある

おくすりをのんでいるあいだは、風邪などをひきやすくなることがあります。外から帰ったときや、食事の前などは、お子さんに手洗い、うがいをさせてください。

治療を受けている間になにか症状をみとめたとき、お子さんの体調が何かいつもとちがうときは、担当医師にお知らせ下さい。お子さんの症状の治療やおくすりの調節など、担当医師が対応します。



## 6. 研究に参加することによる利益，起こりうる不利益（危険や不便）について

この研究では，どちらの治療をうけていただくかはほぼ 2 分の 1 の確率で決まり，あなたや担当医師が選ぶことはできません。

標準治療は，通常の診療でも広く行われている治療法ですので，期待する効果や起こりうる危険などは，通常の診療と同じです。また診察・尿検査・血液検査の回数は，研究に参加しない場合とほとんど変わりません。

標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療は，再発回数が減る，プレドニゾロンをのむ量が減り，その副作用が減るなどの効果が標準治療よりも高くなることが期待されますが，必ず効果が高くなるとは限りません。また「5. 副作用について」の項に書かれているミゾリビンの副作用が起こる可能性があります。研究に参加する場合の診察・尿検査・血液検査の回数は，研究に参加しない場合とほとんど変わりませんが，ミゾリビンの血中濃度検査のために，採血の回数が増える，時間が長くかかるなどお子さんの負担になることが考えられます。

この研究は，子どものステロイド感受性ネフローゼ症候群のよりよい治療をめざすものです。あなたのお子さんがこの研究に参加することは，今後の医療の発展に貢献していただくこととなります。

## 7. 研究への参加は保護者の方の自由意思で決められます

研究への参加は，保護者の方に決めて頂くことであり，保護者の方の自由です。研究への参加に同意した後でも，何らかの事情で続けられなくなった場合は，いつでもやめることができますので，担当医師に相談してください。

この研究に参加しない場合や，途中で参加をとりやめた場合でも，その後のお子さんの治療に支障がでることは一切ありません。

参加を取りやめる前までに得られたデータは，秘密保持のうえこの研究に使用させていただくことをご了承ください。

## 8. この研究への参加が中止される場合について

研究への参加に同意をいただいた後でも，次のような場合には研究への参加を中止することがありますので，ご了承ください。

- (1) あなたのお子さんの健康状態が研究へ参加する基準に合わないことがわかった場合
- (2) あなたやあなたのお子さんが研究参加の中止を申し出た場合
- (3) 研究全体が中止された場合
- (4) その他の理由により、担当医師が研究の継続が好ましくないと判断した場合

## 9. お子さんのプライバシー保護について

あなたのお子さんの治療や検査の結果などから得られる個人情報の保護には十分配慮いたします。この研究に関する記録は、あなたの子どもさんのお名前や連絡先が完全にわからない状態にされ、情報が個人ごとに利用されることはありません。得られた情報は研究グループのデータセンターで秘密保持のうえで外部にもれないように管理し、担当医師、研究の管理者、専任のデータ管理者以外の目に触れることはありません。

採血で得られたお子さんの血液は検査終了後に破棄され、保存されません。

## 10. この研究に参加された場合のカルテなどの医療記録の調査について

この研究が行われているかどうかを確認するために、研究関係者（病院の職員、倫理審査委員、研究代表者が指名した担当者や厚生労働省の関係者）があなたのお子さんのカルテなどの医療記録を見ることがありますが、あなたのお子さんの個人を特定できる情報は適切に管理され守られます。研究への参加に同意された場合は、あなたのお子さんの医療記録を研究関係者が閲覧することについても承諾していただいたこととなりますので、ご了承ください。

## 11. 研究成果の取り扱いについて

この研究の結果および得られたデータの一部は、医学論文や学会などで報告される予定ですが、その場合も名前など個人を特定できる情報が使われることはありません。

## 12. 費用について

この研究に参加してうけるプレドニゾン治療、血液検査や尿検査は、通常の診療で行われるもののため、研究で使われるプレドニゾンの薬剤費や検査費は、通常通り患者さんの健康保険と自己負担によってお支払いいただきます。

研究で使われるミゾリビンは製薬会社から無償で提供されるため、ミゾリビンの薬剤費を患者さんが負担することはありません。またミゾリビンの血中濃度検査にかかる費用も製薬会社が負担します。

通院の交通費なども通常通り患者さんのご負担になります。なお、研究参加に対する特別な謝礼などはありません。

## 13. 健康上の被害があった場合の治療と補償について

この研究での治療を受けた結果、患者さんに何らかの健康被害が生じたときは、適切な治療を行います。この場合の費用も、通常の診療と同じように健康保険と自己負担によって支払われることになります。病院や製薬会社などからの補償はありません。

## 14. 研究に関する情報の提供について

この研究に参加する間に、患者さんの試験参加への意思に影響を与えるような新しい情報がわかったときはお知らせします。担当医師がお子さんとあなたに説明し、この試験への参加を続けるかどうかを話し合っ、あなたがたのご希望を確認します。

## 15. 研究に参加している間の注意

- (1) 治療、来院、検査の予定を守ってください。決められた日に来院や検査ができない場合はお知らせ下さい。日程を変更するなど対応します。
- (2) あなたのお子さんに現在受けている治療がありましたら、担当医師にその内容をお知らせください。
- (3) 治療期間中は、他のおくすりの使用を制限する場合があります。他のおくすりを使用するときは、必ず担当の先生に確認してください。

(4) 引っ越しなどで連絡先が変わるときや、病院に通えなくなるときは、必ず担当医師までご連絡をお願いします。

## 16. 研究の組織，資金源，利益相反について

この研究は、全国の病院や医療機関で構成される共同研究グループ（研究代表者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科）がおこなう自主研究です。研究責任者は、中西浩一（和歌山県立医科大学 小児科，電話：073-441-0633）です。本研究に関するすべての意思決定は、本研究のプロトコル委員会が行います。

また、ミゾリビンは製薬会社から無償で提供されますが、本研究は厚生労働省科学研究補助金により行われます。研究成果に影響するような利益相反は想定していません。

この研究は、研究に参加していない中立な立場の専門家による委員会（効果安全性評価委員会）が、研究計画や実施状況を監視しています。

## 17. この研究の倫理審査について

研究は、実施前にその計画内容が研究に参加される方の人権の保護や安全性の確保および科学性において問題がないかどうかについて、倫理審査委員会の審査を受け、承認された研究のみが実施されることとなります。

この研究は、あなたのお子さんの病院をはじめ、各研究実施施設の倫理審査委員会で承認され、実施しています。

## 18. この担当医師があなたを担当します

この研究についてわからないことや相談したいことがあれば、お気軽にご連絡ください。あなたの担当医師，研究責任医師の氏名と連絡先（電話番号）は次の通りです。

	名前	職名	連絡先（電話）
研究責任医師	荒木 義則	小児科医長	011-611-8111
担当医師	荒木義則 長岡由修	小児科医長 小児科医師	011-611-8111

## 参考資料

## プレドニゾロン(添付文書より抜粋)

## (1) 重大な副作用

1) 誘発感染症、感染症の増悪 2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血 4) 膵炎 5) 精神変調、うつ状態、痙攣 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー 7) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症 8) 血栓症 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤 10) 硬膜外脂肪腫

## (2) その他の副作用

過敏症	発疹等
内分泌系	月経異常等
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等
精神神経系	多幸福感、不眠、頭痛、めまい等
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
眼	網膜障害、眼球突出等
血液	白血球増多等
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線状、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎等
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石

## プレディニン(添付文書より抜粋)

## (1) 重大な副作用

1) 骨髄機能抑制 2) 感染症 3) 間質性肺炎 4) 急性腎不全 5) 肝機能障害、黄疸 6) 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔 7) 重篤な皮膚障害 8) 膵炎 9) 高血糖、糖尿病

## (2) その他の副作用

腎臓	腎機能異常(蛋白尿、血尿、BUN、クレアチニンの上昇等)
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、LAP、ビリルビンの上昇等)
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、腹部膨満感、軟便、舌苔
過敏症	発疹、そう痒感、発熱
代謝異常	尿酸値の上昇、ALP上昇
皮膚	脱毛
精神神経系	めまい、頭痛、味覚異常、しびれ、眠気、耳鳴、四肢異常知覚
その他	全身けん怠感、浮腫、口渇、ガンマグロブリン低下、動悸、悪寒、ほてり、月経異常、胸痛、眼球充血