

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多施設共同非盲検ランダム化比較試験

治療開始後 21 カ月時

さんならびにご家族の方へ

検査の当日朝にこの用紙に記録して、診察時に担当医師に提出してください。

- (1) 検査日は、 _____ 年 _____ 月 _____ 日です。
- (2) 検査“当日朝”のシクロスポリン（商品名：ネオーラル）服用時間は、
_____ 時 _____ 分です。
- (3) 検査“当日”の朝食を食べ終わった時間は、 _____ 時 _____ 分です。
- (4) シクロスポリン服用2時間後の採血時間は、 _____ 時 _____ 分です。
- (5) 治療開始後、グレープフルーツジュースの摂取を控えていますか？
_____ 控えている、控えていない
(どちらかに○をつけてください)
- (6) 担当医師があなた（あなたの子どもさん）に処方した薬以外で服用している薬はありませんか？
_____ ある、ない
(どちらかに○をつけてください)
- あると答えた方は、担当医師にくわしく説明してください。

以上

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多施設共同非盲検ランダム化比較試験

治療開始後 24 カ月時

さんならびにご家族の方へ

検査の当日朝にこの用紙に記録して、診察時に担当医師に提出してください。

- (1) 検査日は、 _____ 年 _____ 月 _____ 日です。
- (2) 検査“当日朝”のシクロスポリン（商品名：ネオーラル）服用時間は、
_____ 時 _____ 分です。
- (3) 検査“当日”の朝食を食べ終わった時間は、 _____ 時 _____ 分です。
- (4) シクロスポリン服用2時間後の採血時間は、 _____ 時 _____ 分です。
- (5) 治療開始後、グレープフルーツジュースの摂取を控えていますか？
控えている、控えていない
(どちらかに○をつけてください)
- (6) 担当医師があなた（あなたの子どもさん）に処方した薬以外で服用している薬はありませんか？
ある、ない
(どちらかに○をつけてください)
- あると答えた方は、担当医師にくわしく説明してください。

以上

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX: 03-5298-8535

(受付時間: 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始 12/29~1/3 を除く) TEL: 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)

「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」
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
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC02 追跡調査書

試験治療終了時から試験治療終了後 12 ヶ月時

試験治療中止時から試験治療中止後 12 ヶ月時

試験治療終了後又は中止後 12 ヶ月時に以下を記入して本紙をすみやかにデータセンターに FAX 送信して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

医療機関・診療科名		科		
登録番号				
割付群	<input type="checkbox"/> ¹ . シクロスポリン+プレドニゾン (CYA+PSL) 群 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン (MP+CYA+PSL) 群			
研究責任医師確認日	20	年	月	日
研究責任医師名				印
症例報告書作成者名				印
メールアドレス				

症例報告書作成者（研究責任医師又は分担医師）は確認欄に記名捺印または署名して下さい。研究責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名して下さい。

訂正は、訂正前の記入事項が分かるように二重線を引き、訂正箇所に訂正日および署名または捺印をして下さい。重要事項を訂正する場合には、その理由を訂正箇所の近くに記入して下さい。

原疾患の評価

評価日	20	年	月	日
寛解状態	<input type="checkbox"/> ¹ . 完全寛解 <input type="checkbox"/> ² . 不完全寛解 <input type="checkbox"/> ³ . ネフローゼ持続状態 <input type="checkbox"/> ⁴ . 慢性腎不全			
慢性腎不全の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり			
慢性腎不全発生日	20	年	月	日
「慢性腎不全あり」の場合のみ記入				
腎代替療法の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり			
腎代替療法開始日	20	年	月	日
「腎代替療法あり」の場合のみ記入				
腎代替療法の種類	<input type="checkbox"/> ¹ . 透析療法 <input type="checkbox"/> ² . 腎移植 「腎代替療法あり」の場合のみ記入			

完全寛解とは、試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認した初回確認日、あるいは尿蛋白/クレアチニン比 0.2 未満を示すものとする。

不完全寛解とは、完全寛解日以前に、血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上を示すものとする。

慢性腎不全とは、クレアチンクリアランス 60 mL/分/1.73 m²未満が 6 ヶ月以上持続したのものとする。

試験治療終了・中止後から終了・中止後 12 ヶ月時までの再発

⁰. なし ¹. あり (以下記入してください)

再発回数	回/試験治療・終了中止時から終了・中止後 12 ヶ月時		
試験治療終了・中止後 1 回目の再発	再発日 20 年 月 日	<input type="checkbox"/> ¹ . ステロイド感受性	<input type="checkbox"/> ² . ステロイド抵抗性
頻回再発化の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり		
ステロイド依存性化 の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり		
ステロイド抵抗性化 の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり		

再発 (完全寛解中) とは、試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとす。

再発 (不完全寛解中) とは、血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すものとす。

頻回再発とは、任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすものとす。

ステロイド依存性とは、以下のいずれかの期間中の再発を 2 回続けて起こすものとす。

1) プレドニゾロン減量中

2) 試験治療開始 1-17 ヶ月では、プレドニゾロン 1.0 mg/kg/回隔日投与に減量後 14 日以内

ステロイド抵抗性とは、4 週のプレドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す、あるいは、4 週のプレドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、8 週のプレドニゾロン投与までに血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すものとす。

試験治療終了/中止後から終了/中止後 12 ヶ月時までの治療

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

第 1 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 1 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾロン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロsporin+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporin療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 2 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 2 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾロン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロsporin+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporin療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 3 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 3 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾロン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロsporin+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporin療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 4 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 4 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾロン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロsporin+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporin療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 5 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 5 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾロン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロsporin+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporin療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()

臨床所見

項目	単位	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 12 カ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
身長	cm	.	.	.
	SD	.	.	.
体重	kg	.	.	.
血圧	mmHg	/	/	/

血液生化学的所見

項目	単位	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 12 カ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
血清総蛋白	g/dL			
血清アルブミン	g/dL			
血清クレアチニン	mg/dL			
推定糸球体ろ過率	mL/分 /1.73m ²			

推定糸球体ろ過率の計算は(付録2)を参照する。

追跡継続/中止

⁰. 継続 ¹. 中止 (以下記入して下さい)

追跡中止日	20 年 月 日
追跡中止に至った理由	

追跡中止又は追跡不能の場合、研究責任医師又は分担医師は患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って下さい。

試験治療期間中に発現した有害事象の持続状況

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

試験治療開始後 19-24 ヶ月時の有害事象で転帰を不変または悪化とした場合、引き続き今回記入して下さい。

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX: 03-5298-8535
 (受付時間: 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始12/29~1/3を除く) TEL: 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)
 「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」
 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
 多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC02 追跡調査書

試験治療終了後13-24ヵ月時
 試験治療中止後13-24ヵ月時

試験治療終了後又は中止後24ヵ月時に以下を記入して本紙をすみやかにデータセンターにFAX送信して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

医療機関・診療科名		科
登録番号		
割付群	<input type="checkbox"/> ¹ . シクロスポリン+プレドニゾン (CYA+PSL) 群 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン (MP+CYA+PSL) 群	
研究責任医師確認日	20	年 月 日
研究責任医師名		印
症例報告書作成者名		印
メールアドレス		

症例報告書作成者(研究責任医師又は分担医師)は確認欄に記名捺印または署名して下さい。研究責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名して下さい。訂正は、訂正前の記入事項が分かるように二重線を引き、訂正箇所(訂正日および署名または捺印)をして下さい。重要事項を訂正する場合には、その理由を訂正箇所の近くに記入して下さい。

原疾患の評価

評価日	20	年 月 日
寛解状態	<input type="checkbox"/> ¹ . 完全寛解 <input type="checkbox"/> ² . 不完全寛解 <input type="checkbox"/> ³ . ネフローゼ持続状態 <input type="checkbox"/> ⁴ . 慢性腎不全	
慢性腎不全の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	
慢性腎不全発生日	20	年 月 日 「慢性腎不全あり」の場合のみ記入
腎代替療法の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	
腎代替療法開始日	20	年 月 日 「腎代替療法あり」の場合のみ記入
腎代替療法の種類	<input type="checkbox"/> ¹ . 透析療法 <input type="checkbox"/> ² . 腎移植 「腎代替療法あり」の場合のみ記入	

完全寛解とは、試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認した初回確認日、あるいは尿蛋白/クレアチニン比0.2未満を示すものとする。

不完全寛解とは、完全寛解日以前に、血清アルブミン 2.5 g/dL をこえる、かつ試験紙法で早期尿蛋白1+以上を示すものとする。

慢性腎不全とは、クレアチニンクリアランス 60 mL/分/1.73 m²未満が6ヵ月以上持続したものとする。

試験治療終了・中止後 13- 24 ヶ月時の再発

⁰. なし ¹. あり (以下記入してください)

再発回数	回/試験治療・終了中止後 13-24 ヶ月時
試験治療終了・中止後 1 回目の再発	再発日 20 年 月 日 <input type="checkbox"/> ¹ . ステロイド感受性 <input type="checkbox"/> ² . ステロイド抵抗性 試験治療・終了中止後 13-24 ヶ月時に 1 回目再発した場合のみ
頻回再発化の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
ステロイド依存性化 の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
ステロイド抵抗性化 の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり

再発(完全寛解中)とは、試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとする。

再発(不完全寛解中)とは、血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すものとする。

頻回再発とは、任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすものとする。

ステロイド依存性とは、以下のいずれかの期間中の再発を 2 回続けて起こすものとする。

1) プレドニゾロン減量中

2) 試験治療開始 1-17 ヶ月では、プレドニゾロン 1.0 mg/kg/回隔日投与に減量後 14 日以内
ステロイド抵抗性とは、4 週のプレドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す、
あるいは、4 週のプレドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、8 週のプレドニゾロン投与までに
血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すものとする。

試験治療終了/中止後 13- 24 ヶ月時の治療

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

第 1 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 1 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . フロリダゾール単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 2 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 2 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . フロリダゾール単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 3 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 3 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . フロリダゾール単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 4 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 4 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . フロリダゾール単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 5 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 5 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . フロリダゾール単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾロン+シクロスポリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()

臨床所見

項目	単位	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 24 カ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
身長	cm	.	.	.
	SD	.	.	.
体重	kg	.	.	.
血圧	mmHg	/	/	/

血液生化学的所見

項目	単位	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 カ月時 再発時のみ記入	試験治療終了/中止 後 24 カ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
血清総蛋白	g/dL			
血清アルブミン	g/dL			
血清クレアチニン	mg/dL			
推定糸球体ろ過率	mL/分 /1.73m ²			

推定糸球体ろ過率の計算は(付録2)を参照する。

追跡継続/中止

⁰. 継続 ¹. 中止 (以下記入して下さい)

追跡中止日	20 年 月 日
追跡中止に至った理由	

追跡中止又は追跡不能の場合、研究責任医師又は分担医師は患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って下さい。

試験治療期間中に発現した有害事象の持続状況

⁰. なし ¹. あり (以下記入して下さい)

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
転帰日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> ⁰ . 消失 <input type="checkbox"/> ¹ . 軽快 <input type="checkbox"/> ² . 不変 <input type="checkbox"/> ³ . 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ . 死亡

試験治療終了/中止時から試験治療終了/中止後 12 カ月時の有害事象で転帰を不変または悪化とした場合、引き続き今回記入して下さい。

JSKDC02 有害事象緊急報告書記入の手引き

記入上の注意

1. 該当する項目の□に✓を付けてください。

2. JSKDC02 研究実施計画書または下記を参照の上記入してください。

3. 有害事象の定義

2年間の試験治療期間中に治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、検査値の異常を有害事象と定義する。治療や処置との因果関係があるもののみを指すわけではない。有害事象が出現した場合、研究責任医師及び分担医師は適切な処置を行う。研究責任医師又は分担医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した場合は試験治療を中止する。

4. 重篤な有害事象の定義

2年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは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) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来たすもの
- 6) その他の医学的に重要な状態

なお、6)については有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)における Grade 4を参考にする。

CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版は別添文書又は、
http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_shiryoutop.htmにて確認できる。

5. 重要な薬物有害反応の定義

2年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、本試験薬との因果関係が否定できないものを薬物有害反応とし、その程度が中等度で、かつ未知のものを重要な薬物有害反応と定義する。なお、中等度とは、軽微でなく重篤でもないことを示し、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3を参考にする。また、未知とは当該有害事象が本試験薬の添付文書に記載されていないことを示す。

6. 重篤な有害事象と重要な薬物有害反応の報告

- 1) 重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応が発生した場合には、研究責任医師又は分担医師は有害事象緊急報告書(別添資料)に所定事項を記入し、72時間以内にデータセンターにFAX送付を行う。
- 2) 研究責任医師又は分担医師は重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長及びデータセンターに7日以内に提出する。
- 3) 研究責任医師又は分担医師は試験継続等について当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。
- 4) 研究責任医師又は分担医師は発現した重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応について可能な限り追跡調査を行う。

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)
「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試験と臨床試験体制整備」
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
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC02 有害事象緊急報告書記入の手引き

記入上の注意

7. 有害事象の重症度の評価

有害事象の重症度の評価は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じて判定する。この基準に含まれていない有害事象が発現した場合には以下に従って研究責任医師又は分担医師が臨床的判断により分類する。

- Grade 1：軽度の有害事象
- Grade 2：中等度の有害事象
- Grade 3：高度の有害事象
- Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象
- Grade 5：有害事象による死亡

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX: 03-5298-8535

(受付時間: 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始 12/29~1/3 を除く) TEL: 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)

「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試験と臨床試験体制整備」
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
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC02 有害事象緊急報告書

チェック	発信→着信	送信先	
	研究責任医師→データセンター	FAX: 03-5298-8535	日本臨床研究支援ユニットデータセンター
	データセンター→研究代表者	FAX: 0426-22-3048	東京都立八王子小児病院 本田雅敬

重篤な有害事象または重要な薬物有害反応が発生してから 72 時間以内に、この報告書を記入の上、データセンターへ FAX 送信して下さい。重篤な有害事象又は重要な薬物有害反応の発生から 7 日以内に詳細報告書を提出して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

送信日			
医療機関・診療科名			科
研究責任医師名			
連絡先 TEL	—	—	(内線)
FAX	—	—	
登録番号			
割付群	<input type="checkbox"/> 1. シクロスポリン+プレドニゾン群 <input type="checkbox"/> 2. メチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン群		

有害事象発現日	20 年 月 日
有害事象・薬物有害反応名	
CTCAE grade	<input type="checkbox"/> 1. grade 3 <input type="checkbox"/> 2. grade 4 <input type="checkbox"/> 3. grade 5 CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版参照
重篤度(担当医師の判断)	<input type="checkbox"/> 1. 中等度(重篤でなく軽微でない)でかつ未知(添付文書に記載されていない)
	<input type="checkbox"/> 2. 重篤な有害事象
	重篤な有害事象の場合のみ記入
	<input type="checkbox"/> 1. 死に至るもの
	<input type="checkbox"/> 2. 生命を脅かすもの
	<input type="checkbox"/> 3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの
	<input type="checkbox"/> 4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
	<input type="checkbox"/> 5. 先天異常を来たすもの
	<input type="checkbox"/> 6. その他の医学的に重要な状態

有害事象・薬物有害反応の発現状況、経過、処置および転帰、薬剤の投与状況、併用薬、担当医の見解等	
発現後の薬剤投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 投与中止 <input type="checkbox"/> 2. 減量投与 () <input type="checkbox"/> 3. 継続投与 <input type="checkbox"/> 4. その他 ()
有害事象との関連が疑われる試験薬(複数選択可)	<input type="checkbox"/> 1. シクロスポリン <input type="checkbox"/> 2. プレドニゾン <input type="checkbox"/> 3. コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム
転帰	<input type="checkbox"/> 1. 回復 <input type="checkbox"/> 2. 軽快 <input type="checkbox"/> 3. 未回復 <input type="checkbox"/> 4. 後遺症あり <input type="checkbox"/> 5. 死亡 <input type="checkbox"/> 6. 不明

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX : 03-5298-8535

(受付時間 : 9:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始 12/29~1/3 を除く) TEL : 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)

「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」
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
多施設共同非盲検ランダム化比較試験

JSKDC02 試験治療中止緊急報告書

試験治療中止時以下を記入して本紙をすみやかにデータセンターに FAX 送信して下さい。

本紙はカルテに保管して下さい。

医療機関・診療科名		科		
登録番号				
割付群	<input type="checkbox"/> ¹ . シクロスポリン+プレドニゾン (CYA+PSL) 群 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シクロスポリン+プレドニゾン (MP+CYA+PSL) 群			
研究責任医師確認日	20	年	月	日
研究責任医師名				印
症例報告書作成者				印
メールアドレス				

症例報告書作成者 (研究責任医師又は分担医師) は確認欄に記名捺印または署名して下さい。

研究責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名して下さい。

訂正は、訂正前の記入事項が分かるように二重線を引き、訂正箇所、訂正日および署名または捺印をして下さい。重要事項を訂正する場合には、その理由を訂正箇所の近くに記入して下さい。

試験治療中止日	20	年	月	日
中止に至った理由	<input type="checkbox"/> ¹ . MP+CYA+PSL療法開始後 4 ヶ月時に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下 <input type="checkbox"/> ² . 試験治療中に頻回再発の定義を満たした <input type="checkbox"/> ³ . 試験治療中にステロイド依存性の定義を満たした <input type="checkbox"/> ⁴ . MP+CYA+PSL療法中にステロイド抵抗性の定義を満たした <input type="checkbox"/> ⁵ . 患者が試験治療の中止を申し出た <input type="checkbox"/> ⁶ . 白質脳症等の有害事象等により研究責任医師又は分担医師が試験治療の継続困難と判断した <input type="checkbox"/> ⁷ . 研究代表者又は各実施医療機関の倫理審査委員会から試験中止の連絡を受けた <input type="checkbox"/> ⁸ . 追跡不能 <input type="checkbox"/> ⁹ . その他			
中止に至った理由の詳細				

研究実施計画書番号：JSKDC03

第1.0版作成

2005年4月25日

第1.2版作成

2005年12月11日

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(H15-小児-002)

「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」

**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**

研究実施計画書

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、本試験の関係者(研究責任医師、分担医師、実施医療機関の関係者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会)に対して提供される。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、研究代表者による文書での事前の同意が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。

目次

0	概要	3
1	背景	7
2	目的	9
3	薬剤情報	9
4	患者選択基準	10
5	登録	11
6	治療計画	11
7	観察・検査項目	15
8	有害事象の報告	17
9	データ収集	19
10	エンドポイント	19
11	統計解析	20
12	倫理	22
13	患者の費用負担	23
14	健康被害の補償及び保険への加入	23
15	記録の保存	24
16	モニタリング	24
17	実施計画書の変更と試験の早期中止	24
18	研究結果の公表	25
19	研究組織	25
20	文献	25

本試験で用いる定義

ネフローゼ症候群

尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上で、かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの
寛解

試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認したもの、あるいは尿蛋白/クレアチニン比 0.2 未満を示すもの

ステロイド感受性

プレドニゾン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの

再発

試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間示すもの

再発確認日

試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認した 1 日目

頻回再発

初回寛解後から登録時までの 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、あるいは任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こすもの

ステロイド依存性

以下のいずれかの期間中の再発を 2 回続けて起こすもの

- 1) プレドニゾン減量中
- 2) プレドニゾン中止後 14 日以内

ステロイド抵抗性

4 週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す、あるいは、4 週のプレドニゾン連日投与において不完全寛解の場合、8 週のプレドニゾン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの

0 概要

0.1 課題名

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

0.2 試験治療各群

高値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 (C_2) 600-700 ng/mL に調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から C_2 450-550 ng/mL に調節して 18 ヶ月間投与を行う。

低値調節群：シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 (C_2) 450-550 ng/mL に調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から C_2 300-400 ng/mL に調節して 18 ヶ月間投与を行う。

0.3 目的

頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、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高値調節法と低値調節法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

0.4 対象

以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の対象患者とする。

0.4.1 適格基準

- 1) 以下のいずれも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者
 - i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上
 - ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下
- 2) ISKDC*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者
- 3) 以下のいずれかを満たす頻回再発型を示す患者
 - i) 初回寛解後から登録時までの 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発**
 - ii) 任意の時期から登録時までの 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発**
- 4) 登録前 12 ヶ月以内の腎生検で微少糸球体変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者
- 5) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者
- 6) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

*ISKDC : The International Study of Kidney Disease in Children

**初発は再発回数に含めない。

0.4.2 除外基準

- 1) IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断された患者
- 2) 血管性紫斑病、全身性エリテマトーデス等の全身性疾患を伴う患者
- 3) ステロイド抵抗性*の既往歴のある患者
- 4) シクロスポリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者**
- 6) 慢性腎機能障害(推定糸球体ろ過率***60 mL/分/1.73 m²未満)を有する患者
- 7) 活動性のある感染症を有する患者
- 8) 重篤な肝機能障害(GOT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上又は GPT が測定施設基準値上限の 2.5 倍以上)を有する患者
- 9) 登録前にシクロスポリンによる治療歴がある患者
- 10) 妊娠中、又は試験治療期間中妊娠を希望する患者
- 11) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験対象として不相当と判断した患者

*ステロイド抵抗性：4 週の前ドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す、あるいは、4 週の前ドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、8 週の前ドニゾロン投与以内に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示すもの

**高血圧の診断基準(付録 1)に該当する場合、薬物有害反応に対する対処及び併用療法(6.3)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから登録する。

***推定糸球体ろ過率^{18, 19)} (付録 2)を参照する。

0.5 治療計画

登録された患者は、以下の 2 年間の試験治療が行われる。2 年間の試験治療終了後 1 年間の追跡が行われる。

0.5.1 試験開始直前の再発に対するプレドニゾン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾロンは下記に従って投与法 1) から順次投与法 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで*
(最大投与量 80 mg/日)
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 40 mg/回)
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

*2.0 mg/kg/日分 3 連日投与は、試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまでを推奨する。
ただし、2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 28 日間以内の投与例も登録可能とする。

0.5.2 高値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリンは初回投与後実施医療機関で測定した投与 2 時間後血中濃度値に基づき投与量を調節し、下記に従って投与 2 時間後血中濃度値の目標値に可能な限り速やかに達するようにする。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて 1 日 2 回内服する。シクロスポリン投与 2 時間後の採血は測定誤差 ±15 分以内、可能な限り ±5 分以内とする。

治療期間	シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値の目標値
1-6 カ月目	600-700 ng/mL
7-24 カ月目	450-550 ng/mL
25-27 カ月目	3 カ月以内に漸減中止

6.1.3 低値調節群シクロスポリン投与計画

シクロスポリンは初回投与後実施医療機関で測定した投与 2 時間後血中濃度値に基づき投与量を調節し、下記に従って投与 2 時間後血中濃度値の目標値に可能な限り速やかに達するようにする。シクロスポリンは朝夕食前 15 分以上あけて 1 日 2 回内服する。シクロスポリン投与 2 時間後の採血は測定誤差±15 分以内、可能な限り±5 分以内とする。

治療期間	シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値の目標値
1-6 ヶ月目	450-550 ng/mL
7-24 ヶ月目	300-400 ng/mL
25-27 ヶ月目	3 ヶ月以内に漸減中止

0.5.3 シクロスポリン投与中の再発に対するプレドニゾン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾンは下記に従って投与方法 1) から開始し、順次投与方法 4) まで漸減して中止する。再発は試験紙法で早朝尿蛋白 2+ を 3 日間示したものとする。

- 1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで
(最大投与量 80 mg/日)
4 週の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次 2) 3) 4) まで漸減する。
- 2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)
- 3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 40 mg/回)
- 4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

0.6 エンドポイント

- 1) 有効性評価項目
主要評価項目：無再発率
副次的評価項目：頻回再発及びステロイド依存性・再発・無再発症例割合、再発回数(回/患者/日)
- 2) 安全性評価項目：腎生検組織障害発生割合、その他有害事象発現割合

0.7 目標症例数

100 症例 (各群 50 例)

0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間：2005 年 4 月～2009 年 3 月 4 年間

試験実施予定期間：2005 年 4 月～2012 年 3 月 7 年間

1 背景

1.1 頻回再発型小児ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で、その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1 年間に小児 10 万人に 2 人がネフローゼ症候群を発症する¹⁾。わが国では、1 年間に約 1300 人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると 1 年間に小児 10 万人に 5 人が発症する。その多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微少変化群を示し、この原因は不明である。

原発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第 1 選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 90%が寛解に至る(ステロイド感受性ネフローゼ症候群)²⁾。しかし、80%は再発を起こし³⁾、そのうち半数が頻回に再発し、初回寛解後 6 ヶ月間に 2 回以上再発又は任意の 12 ヶ月間に 4 回以上の再発を起こす(頻回再発型ステロイド感受性ネフローゼ症候群)⁴⁾。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。

1.2 頻回再発型小児ネフローゼ症候群と免疫抑制剤

頻回再発型小児ネフローゼ症候群において、免疫抑制剤は長期間の寛解と、副腎皮質ステロイド薬からの離脱の目的で用いられ、シクロホスファミドが第 1 選択薬とされてきた⁵⁾。しかし、シクロホスファミドの薬物有害反応として発癌性、性腺障害、骨髄抑制が発現する可能性があり、特に思春期男児では無精子症をきたし、不妊症の原因となるので安易に使用しづらい⁶⁾。ミゾリピンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行った、プラセボ対照ランダム化比較試験により 10 歳以下で再発回数を減少し、また高い安全性を認めたが、全年齢では再発抑制効果は認めなかった⁷⁾。

1.3 頻回再発型小児ネフローゼ症候群とシクロスポリン

シクロスポリンは、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったクロラムブシル(わが国では販売されていないが欧米でシクロホスファミドとほぼ同等の効果があるとされている)とのランダム化比較試験で、6 ヶ月間投与終了時の寛解維持においてほぼ同等の有効性を示した⁸⁾。また、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に行ったシクロホスファミドとのランダム化比較試験では、投与開始後 9 ヶ月時でシクロスポリンはシクロホスファミドとほぼ同等の有効性を示した⁹⁾。しかし、いずれも 6 ヶ月と 12 ヶ月のシクロスポリン投与中止後すぐに再発した。シクロスポリンのより長期の使用が必要であるが、シクロスポリンは間質線維化や細動脈病変等の器質的な腎障害が出現する可能性があり¹⁰⁾、細動脈病変はシクロスポリンを一時的に中止することにより改善する可能性があるが、間質線維化は不可逆的であるとされている¹¹⁾。