

試験治療終了/中止

⁰. 終了 ¹. 中止 (以下記入して下さい)

試験治療終了日	20	年	月	日
試験治療中止日	20	年	月	日
中止に至った理由	<input type="checkbox"/> ¹ . 試験治療中に頻回再発の定義を満たした <input type="checkbox"/> ² . 試験治療中にｽﾀｲﾄﾞ 依存性の定義を満たした <input type="checkbox"/> ³ . 試験治療中にｽﾀｲﾄﾞ 抵抗性の定義を満たした <input type="checkbox"/> ⁴ . 患者又は代諾者が試験治療の中止を申し出た <input type="checkbox"/> ⁵ . 白質脳症等の有害事象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"/> ⁶ . 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"/> ⁷ . 追跡不能 <input type="checkbox"/> ⁸ . その他 ()			

試験治療終了日とは、2年間の試験治療後シクロスポリンの投与量減量を開始した日とする。
 試験治療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。試験治療中止症例では中止日以後の1年間について追跡調査書に記入して下さい。

試験治療開始後 19-24 ヶ月時の有害事象

(試験治療開始後 18 ヶ月時継続中の有害事象を含む)

高血圧	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	多毛	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
ざ瘡	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	皮膚線状	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
副腎機能不全	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	満月様顔貌	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
中心性肥満	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	歯肉腫脹	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
消化管出血	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	低身長	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
感染	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	浮腫	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
GPT 上昇	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	GFR 低下	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
高血糖	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	血清カリウム値上昇	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
血清カリウム値低下	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	骨頭壊死	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
骨粗鬆症	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	気分変動	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
白質脳症	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	白内障	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
緑内障	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	血栓症	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり
その他()	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり	その他()	<input type="checkbox"/> ⁰ . なし <input type="checkbox"/> ¹ . あり

「有害事象あり」の場合、以下記入して下さい

有害事象名	
発現日	20 年 月 日
重症度(最悪時)	<input type="checkbox"/> ¹ . Grade1 <input type="checkbox"/> ² . Grade2 <input type="checkbox"/> ³ . Grade3 <input type="checkbox"/> ⁴ . Grade4
試験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ⁰ . 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ . 関係が疑われる <input type="checkbox"/> ² . 関係あり
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
重症度(最悪時)	<input type="checkbox"/> ¹ . Grade1 <input type="checkbox"/> ² . Grade2 <input type="checkbox"/> ³ . Grade3 <input type="checkbox"/> ⁴ . Grade4
試験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ⁰ . 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ . 関係が疑われる <input type="checkbox"/> ² . 関係あり
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
重症度(最悪時)	<input type="checkbox"/> ¹ . Grade1 <input type="checkbox"/> ² . Grade2 <input type="checkbox"/> ³ . Grade3 <input type="checkbox"/> ⁴ . Grade4
試験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ⁰ . 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ . 関係が疑われる <input type="checkbox"/> ² . 関係あり
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
重症度(最悪時)	<input type="checkbox"/> ¹ . Grade1 <input type="checkbox"/> ² . Grade2 <input type="checkbox"/> ³ . Grade3 <input type="checkbox"/> ⁴ . Grade4
試験薬との因果関係	<input type="checkbox"/> ⁰ . 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ . 関係が疑われる <input type="checkbox"/> ² . 関係あり
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

重症度はCTCAE v3.0日本語訳 JCOG/JSCO版(別添文書)を参照する。

試験治療開始後13-18ヵ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「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(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

JSKDC03 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 . 高値調節群 <input type="checkbox"/> ² . 低値調節群	
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 . 初回 [*] 持続状態 <input type="checkbox"/> ⁴ . 慢性腎不全	

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

試験治療終了/中止時から終了/中止後12ヵ月時までの再発

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ヵ月時
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。

頻回再発とは、任意の12ヵ月以内に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

ステロイド抵抗性とは、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2.5g/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までに血清アルブミン2.5g/dL以下を示すものとす。

試験治療終了後の治療

⁰. なし ¹. あり (以下に記入して下さい)

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 . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 回治療薬剤	<input type="checkbox"/> ¹ . プレドニゾン単独療法 <input type="checkbox"/> ² . メチルプレドニゾン+シロスタリン+プレドニゾン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シロスタリン療法 <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 12 カ月時
		20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
身長	cm			
	SD			
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			
クレアチニン クリアランス	mL/分 /1.73m ²			

クレアチニンクリアランスは推定糸球体ろ過率(付録 4)により計算する。

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「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(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

JSKDC03 追跡調査書

試験治療終了後 13-24 ヶ月時

試験治療中止後 13-24 ヶ月時

試験治療終了後又は中止後 24 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 . 高値調節群 <input type="checkbox"/> ² . 低値調節群	
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。研究責任医師は記載内容を点検し、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 . 初回持続状態 <input type="checkbox"/> ⁴ . 慢性腎不全	

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
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。

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) プレドニゾロン中止後 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。

試験治療終了後の治療

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sporリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 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sporリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 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sporリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 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sporリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロsporリン療法 <input type="checkbox"/> ⁴ . エントキサン療法 <input type="checkbox"/> ⁵ . その他 ()
第 回治療期間	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
第 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sporリン+プレドニゾロン療法 <input type="checkbox"/> ³ . シクロspor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			
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			
クレアチニン クリアランス	mL/分 /1.73m ²			

クレアチニンクリアランスは推定糸球体ろ過率(付録4)により計算する。

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。

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「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(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

JSKDC03 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:03-5298-8531	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:03-3416-2222	国立成育医療センター腎臓科 飯島一誠

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 . 高値調節群 <input type="checkbox"/> ² . 低値調節群		

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 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 . プレドニゾロン
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

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
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
分担研究報告書

“悪くない治療法の選択”を可能にする臨床試験デザインに関する考察

分担研究者 川村 孝 京都大学保健管理センター教授

研究要旨

小児難治性腎疾患に対して本研究班で計画された一連の臨床試験では、ランダム化第二相試験に準じ、将来の研究を視野に入れて他の治療法と比べ悪くないと確信できる治療法を選択することを目的としている。その中で従来の選択方式にはない「ある治療法の有害性がより低いと合理的に期待できるという前提の下、その有効性が他の治療法と比べてたとえ劣ったとしてもその差が一定以内の許容可能な範囲に収まっている場合には、その治療を選択する」というアルゴリズムが取り入れられている。Simonの方法に基づく従来の選択方式とは特性が異なるが、現実の臨床試験の一つの方法として有用と思われた。

A. 研究目的

小児難治性腎疾患に対して本研究班で計画された一連の臨床試験では、症例の集積に困難が伴うこと、標準的治療が確立していないことなどの状況を踏まえ、ランダム化第二相試験の考え方に準拠し、将来の研究を視野に入れて他の治療法と比べ悪くないと確信できる治療法を選択することを目的としている。治療法の性質上、有効性における優越性のみを判断基準とする従来の選択方式になじまない二群を比較する必要が生じたことから、本研究班に参加している大橋靖雄教授より選択方式の修正が提案され、「ある治療法の有害性がより低いと合理的に期待できる前提の下、その有効性が他の治療法と比べてたとえ劣ったとしてもその差が一定以内の許容可能な範囲に収まっている場合には、その治療を選択する」というアルゴリズムが取り入れられることとなった。本報告では、Simonによる原法との違いを中心にその特性について考察する。

B. 研究方法

Simonの方法は有効性における優越性のみを判断基準とする選択アルゴリズムであり、治療法 A の真の有効率が治療法 B と比べて臨床

的に意義があると考えられる $_1$ 以上高い場合、臨床試験で A が少しでも勝っていればそれを選択するとして、正しく A を選択する確率 P_1 (P_c) を求める。SAS ver.8 プログラムを用い、必要症例数計算プログラムを記述した。

今回検討した修正版は所定のマージンを設けて観察された差がそれ以上か以下かで二者択一するものであり、①治療法 A の真の有効率が治療法 B と比べて臨床的に意義があると考えられる $_1$ 以上高い場合、臨床試験で D 以上の差が観察されれば A を選択するとして、正しく A を選択する確率 P_1 、②治療法 B の真の有効率が、治療法 A より劣るもののその差が許容範囲と考えられる $_0$ 未満の場合、臨床試験で D 未満の差しか観察しなければ B を選択するとして、正しく B を選択する確率 P_0 を算出した。

(倫理面への配慮)

本報告では解析に個人情報を使用せず、倫理面における問題はない。

C. 研究結果

Simonによる方法の必要症例数計算プログラムは以下の通りである。

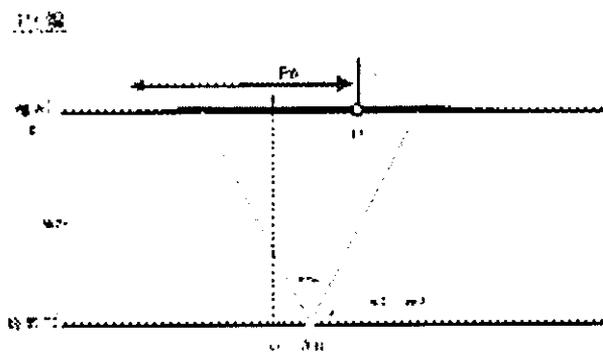
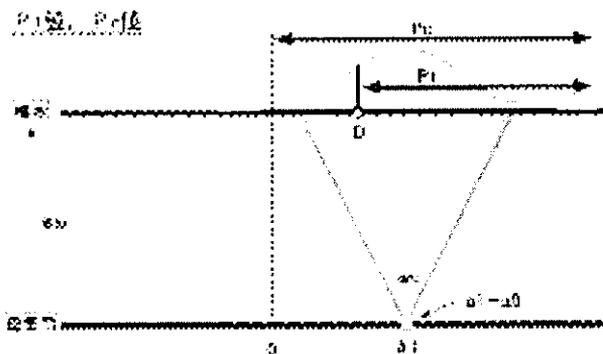
$p_0=0.6$; $_1=0.15$; $n_{min}=1$; $n_{max}=100$;
 $P_1=0.9$; $s=0$;

```

do n=nmin to nmax ;
  m1=0 ; m2=0 ;
  do i=0 to n ;
    a=probbnml(p0+_1,n,i) ;
    b=probbnml(p0,n,i) ;
    if i=0 then c=0 ; else c=probbnml(p0,n,i-1) ;
    e=b-c ; f=b-c ;
    if i=0 then g=0 ; else
g=probbnml(p0+_1,n,i-1) ;
    h=a-g ;
    m1=m1+e*(1-a) ;
    m2=m2+h*f/2 ;
  end ;
  if m1+m2>=P1 and s=0 then output ;
  if m1+m2>=P1 then s=1 ;
end ;

```

probbnml(p0,n,i)は累積二項確率関数を表す。ここでは治療法 B の真の有効率を 60%、有効率の差 $_1$ を 15%としている。m1 はこの条件下で実際の臨床試験において A の有効率が B を上回る確率であり、m2 は A と B が全く同じ有効率であった場合に実際の臨床試験において A を選択する確率である。正しく A を選択する確率 P1 が 90%以上となるのに必要な症例数は、各群 32 例以上と計算される。



これに対し、修正された選択アルゴリズムでは、シナリオが①と②の 2 通りあることに対応して P1、P0 の 2 つが計算される。必要症例数

では、修正された選択アルゴリズムにおいて確率 P1 を同様に 90%以上を保とうとした場合、Simon の原法と比べて多くなるのは避けられない。マージン D の具体的人数 K を $\text{int}((n-1)*D)$ と設定して (例えば各群 50 例のサンプルでは、A が B より 5 例以上有効例が多い場合のみ正しく A を選択できる) プログラムを修正し、再度計算すると各群 269 例となってしまふ。これはマージンの分だけ実際の臨床試験において A が不利となるためであり、P1 をあまり下げずに症例数を抑えるには $_1$ を大きく設定しなければならない。

一方シナリオ②における P0 は $\sum \text{probbnml}(p0+_0,n,i+K)*(\text{probbnml}(p0,n,i)-\text{probbnml}(p0,n,i-1))$ により表され、治療法 B の真の有効率が A より劣るもののその差 ($_0$) が 5%未満ならば B を選択したい場合、各群 32 例、269 例での P0 は各々 69%、99% と算出された。

また、修正された選択アルゴリズムを用いて仮に各群 50 例のランダム化第二相試験を行った場合の検出力を、上記修正プログラムを用いて計算すると、治療法 B の真の有効率を 60%、 $_1$ を 20%、 $_0$ を 0%、D を 10%とした場合 P1=89%、P0=82%、治療法 B の真の有効率を 60%、 $_1$ を 25%、 $_0$ を 5%、D を 15%とした場合、P1=88%、P0=85% と算出された。

D. 考察

本研究班の臨床試験計画に用いられた修正ランダム化第二相試験の治療法選択方式は、具体的には効果は十分期待できるものの副作用が問題となる 4 剤併用療法に対して、副作用の軽減が期待できる 2 剤併用療法で効果の減少が許容範囲内といえるか、また同じ薬剤の組み合わせにおいて、高用量群と比べて低用量群で効果の減少が許容範囲内かといった判断を行う際、従来のランダム化第二相試験の治療法選択方式が利用できないことから提案されたものである。

実際の適用に当たってはいくつかの注意が

必要である。あくまで治療法のスクリーニング段階である第二相試験において投入が許容される症例数は事実上決まっており、必要症例数計算において原法よりもさらに現実から離れた仮説設定を余儀なくされる可能性がある。またマージンの具体的人数の変動があるため、原法のように症例数を増やしても単調に検出力が増加するわけではない。それと一部関連して、現実の臨床試験では各群とも予定した症例数ちょうどで終了することはきわめて非現実的であり、厳密なエラー制御のもとで必要症例数を計算するというよりは、むしろ試験を行うにあたって「これくらいの症例数を集めればこの程度の検出力が期待できる」という記述をするという考え方のほうが妥当かもしれない。

こうした限界はあるものの、この修正ランダム化第二相試験の治療法選択方式が提案されたことにより、第三相試験へ進む治療法を選ぶための新しい道具が提供されたことは疑いない。新しい薬剤の組み合わせによる治療が現実

に行われていても、耐用性に関するデータが乏しく用量がまちまちであったり、海外と比較して日本では低い用量で使用されているなど、有望な治療法と考えられ従来の治療法との第三相試験を実施したい場合に直ちにレジメンが決定できないケースも現実には少なからずあると思われる。そうした場合に試験治療のレジメン一本化の手段として便宜的に用いるなど、潜在的な適用範囲は小児難治性腎疾患領域を超えて広いといえる。

E. 結論

本研究班の臨床試験で初めて用いられた修正ランダム化第二相試験の治療法選択方式について、原法との違いを中心にその利点・欠点を考察した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
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
分担研究報告書

薬剤の用量と安全性の検討

分担研究者	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室長
研究協力者	大橋 靖雄	東京大学大学院医学研究科教授
	矢田 菜穂子	和歌山県立医科大学小児科学教室

研究要旨

主にシクロスポリンについて、既存の論文報告、小児難治性腎疾患治療研究会における過去の臨床試験成績、また全国の複数施設からの薬物動態データ等を総合的に評価し、頻回再発型小児ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の臨床試験における目標血中濃度をどのように設定すべきかについて検討し、各分担研究者との意見交換の上で、プロトコルに反映された。臨床試験インフラについては、引き続き研究協力者とともに、体制整備を行った。セントラルモニタリング、データマネジメントを行い、重篤な副作用報告についても迅速な報告体制を敷いた。本研究班の成立以前の臨床試験と比べて格段にプロトコルの質も高く、品質管理をしっかりと行った臨床試験体制をしていると考えている。来年度の本格的試験実施を踏まえて、その体制等を評価する予定である。

キーワード：薬物動態、データマネジメント、生物統計

A. 研究目的

海外での承認用量、国内外での論文報告や未公開データ等を参考に、生物統計専門家の協力を得て、シクロスポリンの血中濃度と有効性・安全性について評価し、頻回再発型小児ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の臨床試験における目標血中濃度について検討した。また症例数設定方法の検討も行った。

さらに、小児臨床試験のインフラ整備も本研究の大切な課題のひとつであることから、臨床試験のプロトコルの作成支援（メディカルライティングなど）、データマネージャーや統計家との連携体制の確立、データマネジメント・セントラルモニタリング体制などの整備を引き続き継続した。

B. 研究方法

海外での承認用量、国内外での論文報告等を元に、生物統計家である大橋研究協力者のご協力を得て、シ

クロスポリンの血中濃度と有効性・安全性について評価し、比較試験の目標血中濃度の設定を行った。また、対象疾患が極めて少ない医薬品での臨床試験を実施するために、より少ない症例数で評価し、かつ臨床的に意味のある内容とするための新たな統計学的手法を大橋研究協力者が考案し、それを用いて症例数設定を行った。これらの作業の多くに矢田研究協力者が関与した。

インフラ整備については、日本臨床研究支援ユニット等と連携し、矢田研究協力者の全面的協力を得て、がん領域などの先行する医師主導臨床試験と中村が中心となって実施している医師主導治験のノウハウを可能な限り活用した。

（倫理面への配慮）

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、

上記指針に則って臨床試験を実施することとしている。

C. 研究結果

小児難治性腎疾患治療研究会による全国多施設ランダム化対照試験によると、頻回再発型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン投与では、サンディミュン投与後のトラフ値を、最初の6ヶ月は80-100 ng/ml、その後の18ヶ月は60-80 ng/mlに維持する場合、約半数の患者が2年間再発せず、副作用も比較的軽微であったという。また、より吸収が安定するとされるマイクロエマルジョン製剤であるネオールにおいても同じ傾向がみられている。

腎移植領域では、シクロスポリンAUC0-4(投与後4時間までの血中濃度と時間を掛け合わせた面積)がより正確に効果(急性拒絶反応の抑制)と相関することが最近明らかになっており、AUC0-4との相関が良いとされるC2(投与後2時間の血中濃度)のモニタリングに基づいた投与量設定が行われている。これまで頻回再発型ネフローゼ症候群で用いられてきたトラフ値測定では、測定値自体もばらつき、AUC0-4との相関が明らかに悪い。そこでより効果を高め副作用を最低限に押さえるために、C2モニタリングを行い投与量を調節するべきであると考えた。また食後投与に比べて食前投与(食前30分以上空ける)の方が食事の影響が少なく吸収が安定し、より高い血中濃度を得ることが出来るとの研究結果も出ていることより、今回は全て食前投与とするべきであるとの飯島分担研究者の判断であった。

そこでまず、小児難治性腎疾患治療研究会における頻回再発型ネフローゼ症候群患者の再発率とAUC0-4の関係についてロジスティックモデルを用いて解析を行った結果、AUC0-4が1500ng/ml・hrを超えれば再発率は20%を切るという推定を行うことが出来た。このAUC0-4と相関するC2については公表データがなかった。そこで全国での複数施設のデータより、C2値とAUC0-4の間の相関についての評価を行い、十分な効果が得られ安全性も高いと考えられるAUC0-4の1500-2500ng/ml・hrに相当するC2値は400-700ng/mlであると推定された。そこで飯島分担研究者との意見交換の結果、現場での実態も踏まえて、この中で高めの群と低めの群を設定し、C2の目標値を、

高値調節群で最初の6ヶ月は600-700 ng/ml、その後の18ヶ月を450-550 ng/ml、また低値調節群では最初の6ヶ月は450-550 ng/ml、その後の18ヶ月を300-400 ng/mlとすることとした。

症例数の設定方法は、サイモンらの手法を修正し、優越性仮説の検証試験としてではなく、治療法選択試験として設計を行うことを大橋研究協力者が考案した。これは、1)より毒性の強い治療法S+が、S-より(たとえば8-10%)だけ優れていればS+を選択、2)S+とS-が真には同等に有効な場合、S-を選ぶ確率を保証、3)S+が真に(たとえば15-20%)だけ優れていれば、S+を選ぶ確率を保証、という考え方を経て症例数設定を行う方法であり、これにより通常の優越性試験あるいは非劣勢と比べて、症例数を1/2から1/3に減らすことが出来、かつ実際の臨床現場における意思決定により直結した設定を行うこともできる。この詳細については大橋研究協力者が論文化する予定である。有効性の差の8-10%という数値については、実際に臨床試験参加施設の医師に、どの程度の有効性の差があれば有効性の高いという結果の出た治療法を選択するか、というアンケート調査を行い、その結果をもって選択した。

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群についても、同様の検討を行った上で、それまでの国内外での使用経験も踏まえて、シクロスポリンのC2目標濃度は、治療開始から3ヶ月は600-700 ng/ml、その後の9ヶ月間は450-550 ng/ml、次の12ヶ月間は350-450 ng/mlとすることとした。またプレドニゾロンについては、1.0mg/Kg/日分3連日投与4週間、1.0mg/Kg/回隔日朝一回投与を17ヶ月、そして投与開始18ヶ月から1ヶ月以外に漸減中止することとした。この際、双方の薬の臨床的意義をある程度評価できるよう、シクロスポリンの減量時期とプレドニゾロンの漸減中止の時期をずらすことを提案した。こちらの試験でも症例数の設定方法は頻回再発型ネフローゼ症候群と同じく大橋研究協力者の新しい統計手法を用いて行った(詳細は本田及び飯島分担研究者の臨床試験計画書参照)。

臨床試験の体制整備については、引き続き矢田菜穂子研究協力者を中心に、大橋研究協力者、臨床研究

支援ユニットと連携して行った。症例登録、データマネージメントについては臨床研究支援ユニットを中心にを行うこととした。副作用報告については、重篤な有害事象について全て報告することとし、また効果安全性評価委員会は臨床試験と直接関係しない3名の先生方で独立して構成することとした。プロトコルは、大橋及びに矢田研究協力者、プロトコル担当分担研究者と中村が頻回に意見交換をした上でほぼ完成案となり、全体で検討すべき大きな問題点のみに整理した上で、全体班会議にて検討した。この繰り返しを経て初めてプロトコルやその他必要文書は完成した。これら一連の準備には、大橋研究協力者と臨床研究支援ユニットの持つノウハウ及びに中村が別に小児臨床疾患研究事業で主任研究者として実施している「小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価」におけるノウハウをフルに活用した。

D. 考察

小児腎領域は、小児科領域の中では臨床試験が盛んな領域であり、これまでも国際的ジャーナルにその成果が多く発表されている。今回は、さらに小児薬理学専門家、生物統計家、データマネージャー等が協力し、より洗練されたプロトコル作成を行った。症例数の検討手法やプロトコルの内容自体も論文化が検討できるレベルに来ており、本研究で実施する3本の臨床試験結果についても国際的ジャーナルに投稿可能な質のものとなると信じている。小児腎臓病領域の先生方は大橋研究協力者や私のコメントに真摯に耳を傾けられ、積極的にプロトコル作成に取り組んで来られた。このように臨床試験に理解を示す先生方が多く居られることから、今後本邦の小児腎臓病領域は臨床試験と薬物治療のEBMについて世界をリードして行くであろうと期待している。今年度は頻回再発型小児ネフローゼ症候群およびにステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群のプロトコル作成及びにIgA腎症の臨床試験の開始に向けての体制整備に関与したが、来年度は、さらに実際の臨床試験の開始と実施、これまでの作業へのフィードバック、体制の評価と必要であれば見直しを行いたいと考えている。

このようなインターアクティブなプロトコル作成と体制整備の活動は、同時に小児腎領域の先生方への、

臨床試験立案についての考え方や臨床試験体制整備のあり方についての啓発となつていていると考えており、今後より多くの小児腎臓科医が質の高い臨床試験を行えるようになるのではないかと期待している。

E. 結論

シクロスポリンの血中濃度と有効性・安全性について評価し、頻回再発型小児ネフローゼ症候群およびにステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群の臨床試験における目標血中濃度について検討し、また症例数設定方法の検討も行った。さらに、小児臨床試験のインフラ整備を引き続き継続した。

1 プロトコルについて臨床試験を開始し、また他の2 プロトコルについても完成し、現在臨床試験開始中である。本研究班により、3つの質の高い臨床試験に実施が実現したのみならず、小児腎臓病領域における臨床試験に関する意識を根本的に変え、EBMに関して世界のリーダーシップを取れるべき体制確立に向けての啓発と体制整備も行われているということがいえよう。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 中村秀文：「小児のくすり」の開発と治験の現況- 医師主導体制の重要性 -。小児内科。2004;36;707-712.
- ・ 中村秀文：治験と臨床試験：適応外使用を含めて。小児外科。2004;36;839-845.
- ・ 荻原正嗣、中島研、中村秀文：妊婦および小児の薬の not to do. レジデントノート 2004;6;1299-1303.
- ・ 中村秀文：適応外使用を解決しよう。メディカル朝日。2005 Jan, 42-43.

2. 学会発表

- ・ 中村秀文：TDM 研究、現状の留意点(倫理性)。第20回日本TDM学会学術集会(シンポジウム)。大阪。2004.6.5.
- ・ 中村秀文：治験と臨床試験-小児医療の質の向上のために-。第39回日本小児腎臓病学会学術集会(特別講演)、熊本、2004.7.1

- Hidefumi Nakamura: Pediatric Research in Children. International Course on Research Ethics. 長崎 2004.7.27
- 中村秀文：EBM と治験・臨床試験を通じた小児医療の改善-科学から臨床へ。第 34 回 JAEPO 特別講演。東京。2004.8.12
- 中村秀文：EBM と治験・臨床試験を通じた適応外使用の解決と小児医療の改善。第 31 回日本小児臨床薬理学会年会(会長講演)。静岡。2004.9.18.
- 中村秀文、土田尚：小児薬物治療適正化のための方向性。第 20 回新薬審査部門定期説明会。東京。2004.10.22
- 中村秀文：小児適応外使用の現状と解決のための方策。第 36 回日本小児感染症学会(ワークショップ「オフラベルの薬をどうするか」。2004.11.13.
- 中村秀文：成育領域における治験と臨床試験-適応外使用解決と医療レベルの向上のために。成育医療研修会 2004.11.18.
- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- 中村秀文：小児科学会薬事委員会アクションプランと今年度の大西班の活動について。適応外使用からの脱却の道 その 3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.
- 中村秀文：医師主導治験取り組みの現状：フェンタニル。適応外使用からの脱却の道 その 3：本格的解決の開始に向けて。東京。2005.1.28.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉川徳茂	ネフローゼ症候群の診断・小児における問題点	内科	94	35-40	2004
吉川徳茂	腎炎・ネフローゼ そこが知りたい「IgA腎症に対する治療方針を教えてください。」	小児内科	36	342-343	2004
飯島一誠、野津寛大、吉川徳茂	目でみる症例 小児IgA腎症	内科	93	960-963	2004
Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T	Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state	Clin Nephrol	61	231-237	2004
Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T	The W258X mutation in SLC22A is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia	Pediatr Nephrol	19	728-733	2004
小林靖明、長谷川理、本田雅敬	小児MPGNtypeIにおけるterminal complement complexの臨床的意義	日腎誌	46	19-25	2004
本田雅敬	小児末期腎不全の管理	日本小児科学会雑誌	108	3-11	2004
関常司、小林豊、内田俊也、飯島一誠	【座談会】ネフローゼ症候群の治療と問題点	内科	94	133-148	2004

野津寛大、飯島一誠	【腎炎・ネフローゼ：そこが知りたい】 Cyclosporineはトラフ値の測定がこれまで重要とされていましたが、最近はいかがですか？	小児内科	36	330-333	2004
中村秀文	「小児のくすり」の開発と治験の現況-医師主導体制の重要性-	小児内科	36	707-712	2004
中村秀文	治験と臨床試験：適応外使用を含めて	小児外科	36	839-845	2004