

図2 検討の対象となったACEIの種類およびその回数

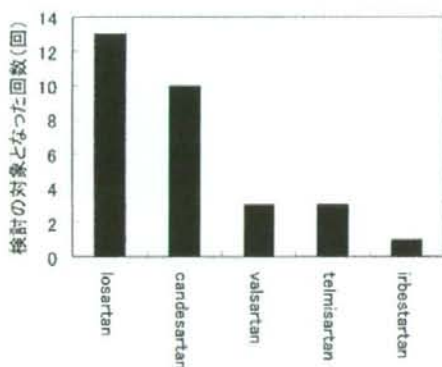


図3 検討の対象となったARBの種類およびその回数

結語

成人では糖尿病性腎症以外のCKDに対しても、ACEIとARBの有効性がエビデンスを持って多くの報告がなされている。小児のCKDに対するACE-IやARBなど薬物療法について適切にデザインされたランダム化比較試験の実施が期待される。

文献

- 1) Elung-Jensen T, Heisterberg J, Sonne J, et al. Enalapril dosage in progressive chronic nephropathy: a randomised, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 87-96.
- 2) Pisoni R, Ruggenenti P, Sangalli F, et al. Effect of high dose ramipril with or without indomethacin on glomerular

selectivity. *Kidney Int* 2002; 62: 1010-1019.

- 3) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364.
- 4) Shūgai T, Hattori K, Iwamoto H, et al. Long-term enalapril therapy in patients with chronic renal failure on a low-protein diet. *Nephron* 1998; 79: 148-153.
- 5) The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
- 6) Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
- 7) MacGregor MS, Deighan CJ, Rodger RS, et al. A prospective open-label randomised trial of quinapril and/or amlodipine in progressive non-diabetic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: c139-149.
- 8) Cinotti GA, Zucchelli PC. Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 961-966.
- 9) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
- 10) Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337-345.

- 11) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-1165.
- 12) Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1074-1079.
- 13) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res* 2005; 28: 865-870.
- 14) Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, et al. Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 221-230.
- 15) Matsuda H, Hayashi K, Homma K, et al. Differing anti-proteinuric action of candesartan and losartan in chronic renal disease. *Hypertens Res* 2003; 26: 875-880.
- 16) 熊谷裕生, 佐方克史, 松浦友一, 他. 慢性腎炎における ARB と ACEI の腎保護効果の比較. *日本臨床*. 2002; 60: 2005-2013.
- 17) 熊谷裕生, 佐方克史, 松浦友一, 他. 中等度腎障害患者におけるカンデサルタンの ACE 阻害薬よりすぐれた尿蛋白減少効果と腎保護作用. *血圧*. 2001; 8: 553-559.
- 18) 熊谷裕生, 猿田享男. 中等度腎機能障害を伴う高齢者高血圧患者における, 腎機能と尿蛋白に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の ACE 阻害薬と同等の効果. *代謝異常治療研究基金研究業績集*. 2001; 28: 14-20.
- 19) 熊谷裕生, 今井正樹, 大波敏子, 他. 慢性腎炎における, カンデサルタンのエナラプリルより良好な尿蛋白減少とアルドステロン低下作用. *腎と透析*. 2003; 54: 157-162.
- 20) Osawa H, Nakamura N, Shirato K, et al. Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, retards the progression of advanced renal insufficiency. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 7-13.
- 21) Mora-Macia J, Cases A, Calero F, et al. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 82-84.
- 22) Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, et al. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005; 28: 415-423.
- 23) Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res* 2004; 27: 963-970.
- 24) Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F863-869.
- 25) Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-1880.
- 26) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
- 27) Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001; 59: 2282-2289.

## 日本小児臨床薬理学会雑誌

第21巻 第1号

平成20年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 21 No. 1

2008

巻頭言	松倉 誠	
特別講演 小児期睡眠障害と薬物療法	三池 輝久	1
小児肝移植における免疫抑制療法と課題	猪股裕紀洋	6
教育講演 小児在宅医療 —我国の小児在宅ケアの現状と課題について—	前田 浩利	15
小児の緩和医療におけるトータルケア ～薬物療法とチーム医療～	稲田 浩子	21
シンポジウム I : 適応外使用改善への取り組み —さらなる協力体制を考える—	座長 石川 洋一・村山純一郎	25
厚生労働省各検討会の進捗	大澤真木子	26
適応外使用改善への取り組み —さらなる協力体制を考える—	伊藤 進	27
—日本小児科学会理事委員会および厚生労働省班研究での取り組み—	榎田 賢次・石川 洋一	33
小児薬物療法ネットワークの取り組み		
シンポジウム II : 臨床研究の現状と今後 —個人レベルの研究から多施設臨床試験まで—	座長 中村 秀文・本田 雅敏	39
研究者主導臨床試験をいかに行うか：統計的側面と品質保証	大橋 靖雄	40
厚生労働省の小児臨床研究の推進に向けた取組について	林 憲一	41
MELAS に対する L-アルギニン、自主臨床試験から医師主導治験へ	古賀 靖敏	48
シンポジウム III : 新生児薬物治療の臨床試験を進めよう	座長 河田 興・近藤 裕一	49
免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法臨床試験デザインの検討	久保井 徹・他	50
新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に対する血管拡張薬物治療の現状と今後の課題	豊島 勝昭・他	57
胎便関連性腸閉塞症に対するガストログラフィン胃内投与	寺田 明佳・市場 博幸	61
シンポジウム IV : 移植医療	座長 三淵 浩・井 清司	65
造血幹細胞移植と薬物療法	高木 一孝	66
小児腎移植の現状	西 一彦	67
生体肝移植医療における薬剤管理指導の実際	藤井 淳子・齋藤 秀之	73
シンポジウム V : チーム医療に貢献する薬剤師育成を目指して	座長 入江 徹美・瀬尾 量	79
6年制薬学教育への期待	関野 秀人	80
6年制薬学教育が目指すところ	入江 徹美	81

日児臨薬誌

Jpn J Dev  
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS



当院における薬学実務実習への取り組みの現状	本郷 文教	86
薬剤師職能領域拡大の必要性	瀬尾 量	92
<b>原著論文</b>		
医療者側から見た治験参加のモチベーション	大野 雅樹・他	95
学会の要望で開発した医薬品の医療機関採用時の“一増一減ルール”の実態について	板橋家頭夫	99
添付文書への予防薬記載について(ビタミンK <sub>2</sub> シロップ, ケイツーN 静注)	中村 信嗣・他	101
小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点 ~服薬指導の立場から~	藤田 彩子・他	105
WHO 小児のためのエッセンシャルメディシンについての日本の適応調査	米子 真記・他	108
バルプロ酸による神経分化作用に関与する新規誘導遺伝子 NF2 の同定	宮本 幸・他	114
Methimazole (メルカゾール) embryopathy の一例 ~新しい所見の提案~	竹下 絵里・他	119
タバコ主流煙抽出物は Aryl hydrocarbon receptor を介して神経堤細胞遊走を抑制する	水谷 玲子・他	123
神経幹細胞を用いたアルコールの中樞神経系初期形成に及ぼす毒性評価	藤田 裕子・他	128
Chronic kidney disease に対する angiotensin-converting enzyme inhibitor と angiotensin receptor blocker の腎保護作用 ~成人に関する文献レビュー~	藤田 直也・他	134
小児高血圧や慢性腎臓病に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果について ~過去10年の review から~	山田 拓司・他	138
持続性心室頻拍に対してβ遮断薬が有効であった2症例	川越 信・他	143
<b>大西記念小児臨床薬理学会賞</b>		
マウス胚性幹細胞を利用した SSRI の発毒性評価	草川 森士・他	147
<b>一般演題(抄録)</b>		
母乳中ビタミンE 濃度調節機能の解明	洪 真紀・他	151
血中濃度を参考にした小児 MRSA 感染症に対するリネゾリドの至適投与量の検討	加藤 竜一・他	152
ゾニサミドの体内動態に影響を及ぼす因子の検討	岡田 祐輔・他	153
NICU における血清クレアチニン値に基づく塩酸バンコマイシンの投与設計	入倉 誠・他	154
妊婦の抗うつ剤服用と新生児不適応症候群	田中 敏博・伊藤 真也	155
二重盲検法を用いたメチルフェニデートの多施設共同研究の経緯と問題点	宮島 祐・他	156
抗てんかん薬治療における SCN1A 遺伝子多型の影響	安部 智英・他	157
Cytochrome P450 2C19 遺伝子多型のクロバザム治療への影響に関する薬物動態・薬力学的検討	瀬尾 亨志・他	158
低酸素血症動物モデルにおけるアミノフィリンの中樞神経系に及ぼす影響	石塚 洋一・他	159
<b>市民公開講座</b>		
妊娠, 授乳, 赤ちゃんどくすり	田中 敏博・伊藤 真也	161
<b>ランチョンセミナー</b>		
Stimulants and Developing Brain	Susan L. Anderson	169
<b>第36回日本小児臨床薬理学会のお知らせ</b> 175		
平成20年度論文審査協力者への謝辞		
会 則		
投稿規定		
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		
編集後記		

# 小児高血圧や慢性腎臓病に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果について

～過去10年のreviewから～

山田 拓司<sup>1,2)</sup>, 上村 治<sup>1,2)</sup>, 藤田 直也<sup>2)</sup>, 永井 琢人<sup>2)</sup>, 矢田 菜穂子<sup>2)</sup>,  
幡谷 浩史<sup>2)</sup>, 関根 孝司<sup>2)</sup>, 松山 健<sup>2)</sup>, 飯島 一誠<sup>2)</sup>, 本田 雅敬<sup>2)</sup>

1) あいち小児保健医療総合センター 腎臓科, 2) 小児慢性腎臓病対策小委員会

Effectiveness of the Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Children with Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Review of the Literature

Takuji Yamada<sup>1,2)</sup>, Osamu Uemura<sup>1,2)</sup>, Naoya Fujita<sup>2)</sup>, Takuhiro Nagai<sup>2)</sup>, Nahoko Yada<sup>2)</sup>,  
Hiroshi Hataya<sup>2)</sup>, Takashi Sekine<sup>2)</sup>, Ken Matsuyama<sup>2)</sup>, Kazunari Iijima<sup>2)</sup>, Masataka Honda<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center

2) the Subcommittee of Measures for Pediatric CKD in the Japanese Society for Pediatric Nephrology

## 要旨

目的: 小児に対するangiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) やangiotensin receptor blockers (ARBs) の効果についての過去の報告を明らかにする。対象と方法: 過去10年間で小児慢性腎臓病 (CKD) と高血圧に対するACE-Is/ARBsの効果に関する文献検索を行った。結果: 小児に対するACE-IsとARBsの治療効果に関する文献は過去10年で29検索された。小児高血圧に対しては、多施設ランダム化比較試験やmeta-analysisは存在せず、randomized controlled trialsが4報告のみ存在し、その使用薬剤はACE-Isのenalapril, lisinopril, fosinopril, ARBsのlosartanであった。小児のCKDに対してはACE-Is/ARBsの有効性が示唆されているが、規模の小さなcase seriesやcohort studyのみであった。結論: 小児CKDに対する効果について根拠となりそうな文献は存在せず、今後質の高い多施設臨床試験が望まれる。

## 緒言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: 以下CKD) は「尿蛋白陽性などの腎疾患の存在を示す所見」、もしくは「腎機能低下 (糸球体濾過量が60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)」が3ヶ月以上続く状態と定義される。CKDは末期腎不全や心血管疾患の大きな危険因子とされるため、その対策の重要性が大きく注目を集めている。Angiotensin-converting enzyme inhibitors (以下ACE-Is) やangiotensin receptor blockers (以下ARBs) は成人のCKDでの腎保護作用が証明されており<sup>1-6)</sup>、また、CKDの高血圧に対する第一選択薬となっている<sup>7)</sup>。しかし小児に対するACE-Is/ARBsについては効果、用量、安全性など不明な点が多いため、CKDに加え高血圧に対するACE-Is/ARBsの小児への効果についての過去10年間の文献検索を行った。

## 対象と方法

医学中央雑誌とPub medでkey wordをACE-Is, ARBs, Children, hypertension, CKDとし、1996年～2007年秋までの、小児のCKDと高血圧に対するACE-Is/ARBsの効果に関する文献検索を行った。

## 結果

医学中央雑誌での文献は検索されなかった。

Pub medでは、小児高血圧やCKDに対する過去10年のACE-Is/ARBsの治療効果に関するものは29文献存在し、そのうちACE-Isに関するものは18文献、ARBsに関するものは7文献、ACE-Is/ARBs両方に関するものは4文献存在した。

ACE-Isに関する文献<sup>8-20)</sup> (表1) では、適切にコントロールされたrandomized controlled study (以下RCT) は高血圧に対する3文献のみであった。薬剤としてはenalapril, lisinopril, fosinoprilの3剤についてであり、全て有意に降圧作用が確認された。高血圧に対してのRCT以外の文献はcase seriesやcohort studyのみであったがほとんどが有用性を示唆していた。CKDに対しては、2004年397人を対照に行ったESCAPEグループのcase seriesが最も大規模なもので、ramiprilを6ヶ月使用し、有意に降圧作用と蛋白尿減少効果が見られたとある<sup>21)</sup>。

ARBsに関する文献<sup>26-32)</sup> (表2) は、新しい薬剤でもあり7文献と少なかった。そのうちRCTが1文献で、高血圧に対するlosartanの効果について述べたもので、有意な降圧作用が見られたと報告されている。その他6文献 (CKDに対する3文献、高血圧に対する1文献、CKD/高血圧に対する2文献) はACE-Is同様全てcase seriesやcohort studyであった。

ACE-Is/ARBs両方に関するもの<sup>33-36)</sup> (表3) は4文献検索された。RCTは存在せず、4文献ともCKDに対する蛋白尿減少効果が見られたというcase seriesやcohort studyであった。ACE-IsとARBsを比較したものや併用効果などを示した文献はなかった。

表1 ACE-Isに関する論文

	design	対象疾患	症例数	方法	結果	参考文献
Giuliana L et al (1997)	Case series	逆流性腎症	15	Captoprilを6m投与	GFRを安定させる	8
Sivous GI et al (1997)	Case series	糖尿病性腎症	28	Ramiprilを12-24w投与	尿中微量Albの減少効果あり	9
Sasinka M et al (1999)	cohort	CKD	48	Enalaprilを8w投与	蛋白減少効果あり	10
Angela D et al (2000)	cohort	Nephrotic rangeの蛋白尿	13	PSL併用下でEnalaprilを24-84w投与	蛋白尿減少効果あり	11
Lama I et al (2000)	Case series	SRNS+Alport症候群	7	Enalaprilを2y投与	蛋白尿減少効果あり	12
PHCS Group (2002)	RCT	高血圧	110	Enalaprilを量により3つに分け2週間投与	量依存性に降圧作用あり	13
Liora A et al (2002)	Case series	早期Alport症候群	11	Enalaprilを14d投与	尿所見変化せず	14
Jeffrey L et al (2003)	Case series	CKD	24	quinapril	Cmaxは1-2h, 半減期は2.3h	15
PHCS group (2003)	RCT	高血圧	115	lisinoprilを量により3つに分け2週間投与	量依存性に降圧作用あり	16
Jennifer S et al (2004)	RCT	高血圧	238	Fosinoprilを量により3つに分け4週間投与	降圧作用見られたが9群間に有意差無し	17
Willem P et al (2004)	Case series	Alport 症候群	10	Enalaprilを5y投与	蛋白尿減少傾向も多様性あり	18
Tomas S et al (2004)	Case series	CKD	31	Ramiprilを6m投与	降圧作用あり	19
Klaus A et al (2004)	cohort	腎移植後の高血圧	45	Enalapril投与群と非投与群	Enalapril投与群は全例降圧作用あり	20
ESCAPEtrial group (2004)	Case series	CKD	397	Ramiprilを6m投与	降圧, 蛋白尿減少効果あり	21
Arvind B et al (2004)	cohort	SRNS	25	Enalaprilを量により8wづつ投与	enalaprilはSRNSに対し量依存性に蛋白減少効果がある	22
Zhuwen Y et al (2006)	cohort	SRNS	45	PSL+fosinopril投与群と非投与群	fosinopril投与群で有意に蛋白尿減少効果あり	23
Ann R et al (2007)	Case series	CKD+高血圧	123	Lisinopril投与患者を後方視的に考察	Lisinopril0.1mg/kg/dayで降圧作用が期待できる	24
ItaiKid Project (2007)	cohort	低形成腎によるCKD	164	ACE-Is投与群と非投与群を比較	Crの変化率変わらず	25

表2 ARBsに関する論文

	design	対象疾患	症例数	方法	結果	参考文献
Rodo O et al (2000)	Case series	CKD	20	Irbesartanを投与	降圧作用と蛋白尿減少効果あり	26
Lorenzo M et al (2002)	Case series	CKD	44	Irbesartanを18w投与	降圧作用と蛋白尿減少効果あり	27
Demetrius E et al (2003)	Case series	CKD	52	Losartanを1y以上投与	蛋白減少効果あり	28
Abdullah S et al (2001)	Case series	高血圧	23	Irbesartanを2-4w投与し血中濃度を測定	12歳以下と13歳以上では血中濃度の変化は同様	29
Anne C et al (2003)	cohort	CKD+高血圧	26	Irbesartan13人, amlodipine13人計16w投与し比較	降圧作用は同等, 蛋白減少効果はCa-blocker以上にある	30
Demetrius E et al (2004)	Case series	CKD+高血圧	45	Losartanを1y以上投与	降圧作用あり	31
Shahnaz S et al (2005)	RCT	高血圧	177	Losartanを投与量により3つに分け3w投与	量依存性に降圧作用あり	32

表3 ACE-Is/ARBsに関する論文

	design	対象疾患	症例数	方法	結果	参考文献
Colin T et al (2003)	Case series	CKD	12	EnalaprilとLosartanをそれぞれ8mづつ投与	どちらも有意に蛋白尿減少	33
Tanaka H et al (2004)	cohort	重症IgA-N	9	Enalaprilとlosartanを1y投与し非投与群と比較	ACE-IとARBの併用はIgA-Nの組織学的進行を遅める	34
Riccardo L et al (2005)	cohort	CKD	10	Enalaprilとlosartanを単独あるいは併用	有意に蛋白尿減少	35
Jayanthi C et al (2007)	cohort	CKD	17	ACE-Is, ARBs単独もしくは併用	蛋白尿減少効果や腎保護作用あり 併用時はより有効	36



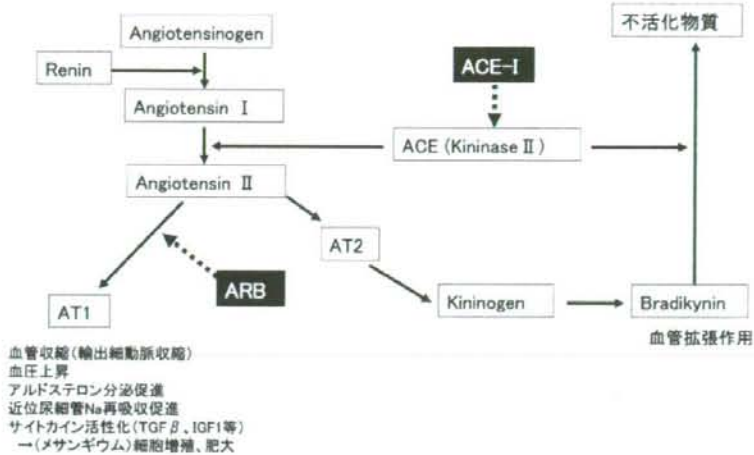


図1 Renin-angiotensin system (RAS) とACE-I, ARB

考察

ACE-Is/ARBsはrenin-angiotensin system (以下RAS)に作用する薬剤である(図1)。Angiotensinogenはreninの刺激を受けangiotensin Iに、さらにangiotensin converting enzyme (ACE)の刺激を受けAngiotensin IIへ変換される。Angiotensin IIはAT1, AT2という2つのreceptorをもち、それぞれ拮抗的に作用する。AT1は血管収縮(輸出細胞脈収縮)や血圧上昇、アルドステロン分泌促進、近位尿管Na再吸収促進、サイトカイン活性化(TGFβ, IGF1等)などの作用があり、最終的にメサンギウム細胞の増殖や肥大を引き起こす。ARBsはAT1receptorを直接抑制する。ACE-IsもAngiotensin IからAngiotensin IIの変換を抑制し、最終的にAT1作用を抑制するが、Angiotensin I→Angiotensin IIの変化を3割しか抑制しない。ただしACEはKinase IIと同一酵素であり、ACE-IsはBradykininの分解作用を抑え、そのプロスタグランジン産生やNO放出刺激による血管拡張作用により血圧を低下させるという効果も併せ持つ。一般的に長期間の高血圧の暴露は腎臓にとっても糸球体内圧亢進からメサンギウム細胞増殖、基質増生を進め、最終的に糸球体硬化から腎障害を進行させる。

ACE-Is/ARBsは主にAT1の作用を抑制し、輸出細胞脈収縮を抑え糸球体内圧を下げ、その結果メサンギウム細胞増殖作用を弱めることにより腎保護作用につなげる。そのため腎機能障害予防のため降圧薬による血圧コントロールが重要となるが、ACE-Is/ARBsはCa拮抗薬などと比べ蛋白尿減少効果や腎保護作用が強いことが知られ、大人のCKD時の降圧作用の第一選択薬となった。

CKD対策が叫ばれている中、成人のACE-Is/ARBsの腎保護作用が確立されており、それを小児領域にも応用する必要がある。透析医療は小児でも目覚ましい進歩があるが、多くの精神的、肉体的制限を齎げられるため、小児CKD患者に対してACE-Is/ARBsを使用することにより、末期腎不全

になる時期を少しでも遅らせることが可能になれば、児の生活面に加え成長・発達面においても非常に大きな長所となりうる。しかし今回の検索により、小児CKDと高血圧に対するACE-Is/ARBsの効果について、多施設ランダム化比較試験やmeta-analysisは存在せず、根拠となりそうなRCTが4文献のみ存在し(全て二重盲目法)、それらは全て高血圧児に対するものであり、CKDに対するものは存在しなかった。これら高血圧に対するRCTで使用されていた薬剤はACE-Isのenalapril, lisinopril, fosinopril, ARBsのlosartanのみであった。またCKDに対しても多くがACE-IsとARBsの効果を示唆しているが規模の小さなcase seriesやcohort studyのみであった。エンドポイントを血圧と蛋白尿減少とするとOxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://cebim.jr2.ox.ac.uk/>)で評価した場合、前者はエビデンスのレベルIbで推奨度分類はA(行うよう強く勧められる)、後者エビデンスのレベルIIIbで推奨度分類はD(行うよう、または行わないよう勧めるだけの根拠が無い)になると思われる。つまり小児CKDに関してのACE-Is/ARBsの効果についての根拠となりうる文献は皆無といえる。

2006年6月に日本小児腎臓病学会の小児CKD対策小委員会が発足された。この小委員会において、今後解決しなければならない課題として、I. クレアチニンやシスタチンCの基準値など小児の腎機能簡易評価法の確立、II. 小児のCKDの実態調査(疫学調査、縦断的)、III. 運動制限について、IV. 栄養について(蛋白制限など)、V. 腎機能に影響する泌尿器科疾患の治療システムの確立、などととくにVI. ACE-IsやARBsなどの薬物療法のエビデンスを挙げた。小児CKDにおける質の高い多施設臨床試験が存在しないため、ACE-Is/ARBsの有効性・安全性を評価し、用法・用量を確立することは重要課題と考えられ、現在対策が思案されている。しかし小児におけるACE-Is/ARBsの適応は、国内外で腎疾患に対して無く、日本では高血圧に対してすらな

表4 小児高血圧に対するACE-Is/ARBsの薬理学治療(文献37を一部改変)

	Drug	Proprietary name	Study status	Exclusivity granted	Starting dose	Interval	Maximum dose
ACEIs	Benazepril	Gibacen	Completed	Yes	0.2mg/kg/day up to 10mg/day	QD	0.6mg/kg/day up to 40mg/day
	Captopril	Captopril			0.3-0.5mg/kg/dose	BID-TID	6mg/kg/day up to 450mg/day
	Enalapril	Renivace Enalart	Completed	Yes	0.08mg/kg/day	QD	0.6mg/kg/day up to 40mg/day
	Fosinopril		Completed	Yes	0.1mg/kg/day up to 10mg/day	QD	0.6mg/kg/day up to 40mg/day
	Lisinopril	Longes Zestril	Completed	Yes	0.07mg/kg/day up to 5mg/day	QD	0.6mg/kg/day up to 40mg/day
	Quinapril		Completed	Yes	5-10mg/day	QD	80mg/day
	Ramipril		Completed	(-)	2.5mg/day	QD	20mg/day
ARBs	Irbesartan		Completed	Yes	75-150mg/day	QD	300mg/day
	Losartan	Nu-Lotan	Completed	Yes	0.75mg/kg/day up to 50mg/day	QD	1.4mg/kg/day up to 100mg/day
	Candesartan	Blpress	In progress	(-)	4mg/day	QD	32mg/day
	Valsartan	Diovan	In progress	(-)			
	Olmesartan	Olmotec	Planned	(-)			

い。このため米国PDRが小児高血圧症に対して設定した用量を参考に(表4)、今後適切にデザインされたランダム化比較試験を施行していかざるを得ない。

## 結語

小児CKDに対するACE-Is/ARBsの効果については依然不明な点が多く、根拠となりそうな文献は存在しなかった。その効果が確立されれば小児CKD患者にとって非常に有益であるため、今後質の高い多施設臨床試験が望まれる。

## 文献

- Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi Z, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.
- 社会法人日本腎臓学会. CKD診療ガイド. 所版, 東京医学社, 2007; pp.62-64.
- Lama G, Salsano ME, Pedulla M, Grassia C, Ruocco G, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 714-718.
- Sivous GI, Kasatkina EP, Samsonova LN, Voichik EA, Gerasimov NP, et al. The effectiveness of ramipril in the treatment of diabetic nephropathy in normotensive children and adolescents. *Klin Med* 1997; 75: 52-54.
- Sasinka MA, Podracka L, Boor A, Jurkovic I, Mitro A, Kovacs L, et al. Enalapril treatment of proteinuria in normotensive children. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100: 476-480.
- Delucchi A, Cano F, Rodriguez E, Wolff E, Gonzalez



- X, Cumsille MA, et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1088-1091.
- 12) Lama G, Luongo I, Piscitelli A, Salsano ME, et al. Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2000; 53: 432-436.
  - 13) Adler L, Mathew R, Futterweit S, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in children with Alport syndrome: effect on urinary albumin, TGF-beta, and nitrite excretion. *BMC Nephrol* 2002; 3: 2.
  - 14) Blumer JL, Daniels SR, Drever WJ, et al. Pharmacokinetics of quinapril in children: assessment during substitution for chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 128-132.
  - 15) Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 271-275.
  - 16) Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V, et al. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45-50.
  - 17) Yi Z, Li Z, Wu XC, He ON, Dang XO, He XJ, et al. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 967-972.
  - 18) Ardissino G, Viganò S, Testa S, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy—report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2525-2530.
  - 19) Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 870-880.
  - 20) Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795-800.
  - 21) Li JS, Berezny K, Kilari R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension* 2004; 44: 289-293.
  - 22) Arbeiter K, Pichler A, Stemberger R, et al. ACE inhibition in the treatment of children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 222-226.
  - 23) Seeman T, Dusek J, Vondrák K, Flogelova H, Geier P, Janda J, et al. Ramipril in the treatment of hypertension and proteinuria in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2004; 17: 415-420.
  - 24) Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group, et al. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 768-776.
  - 25) Raes A, Malfait F, Van Aken S, et al. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 3-12.
  - 26) Von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Blanche Hi MG, et al. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 590-593.
  - 27) Franscini LM, Von Vigier RO, Pfister R, et al. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1057-1063.
  - 28) Ellis D, Vats A, Moritz ML, Beitz S, Grosso MJ, Janosky JE, et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.
  - 29) Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 742-749.
  - 30) Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18: 183-190.
  - 31) Gartenmann AC, Fossali E, Von Vigier RO, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64: 1450-1454.
  - 32) Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE, et al. Anti-hypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens* 2004; 17: 928-935.
  - 33) White CT, Macpherson CF, Hurley RM, Matsell DG, et al. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1038-1043.
  - 34) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, et al. Combined therapy of enalapril and losartan attenuates histologic progression in immunoglobulin A nephropathy. *Pediatr Int* 2004; 46: 576-579.
  - 35) Lubrano R, Soscia F, Elli M, et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. *Pediatrics* 2006; 118: e833-838.
  - 36) Chandar J, Abitbol C, Montane B, Zilleruelo G, et al. Angiotensin blockade as sole treatment for proteinuric kidney disease in children. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1332-1337.
  - 37) Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 2006; 149: 746-754.

## V. 資料

日本小児腎臓病学会 小児 CKD 対策小委員会

保存期の小児慢性腎臓病患者を対象とした  
バルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関する  
ランダム化比較試験  
研究実施計画書

Renoprotective Effect of Valsartan versus Spherical Carbon in  
Children in the Conservative Phase of Chronic Kidney Disease:  
A Randomized Controlled Trial  
(P-CKD Trial)

研究代表者：上村 治

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田 1-2

TEL : 0562-43-0500

FAX : 0562-43-0513

E-mail : osamu\_uemura@mx.achmc.pref.aichi.jp

第 1.0 版 : 2009 年 3 月 3 日作成

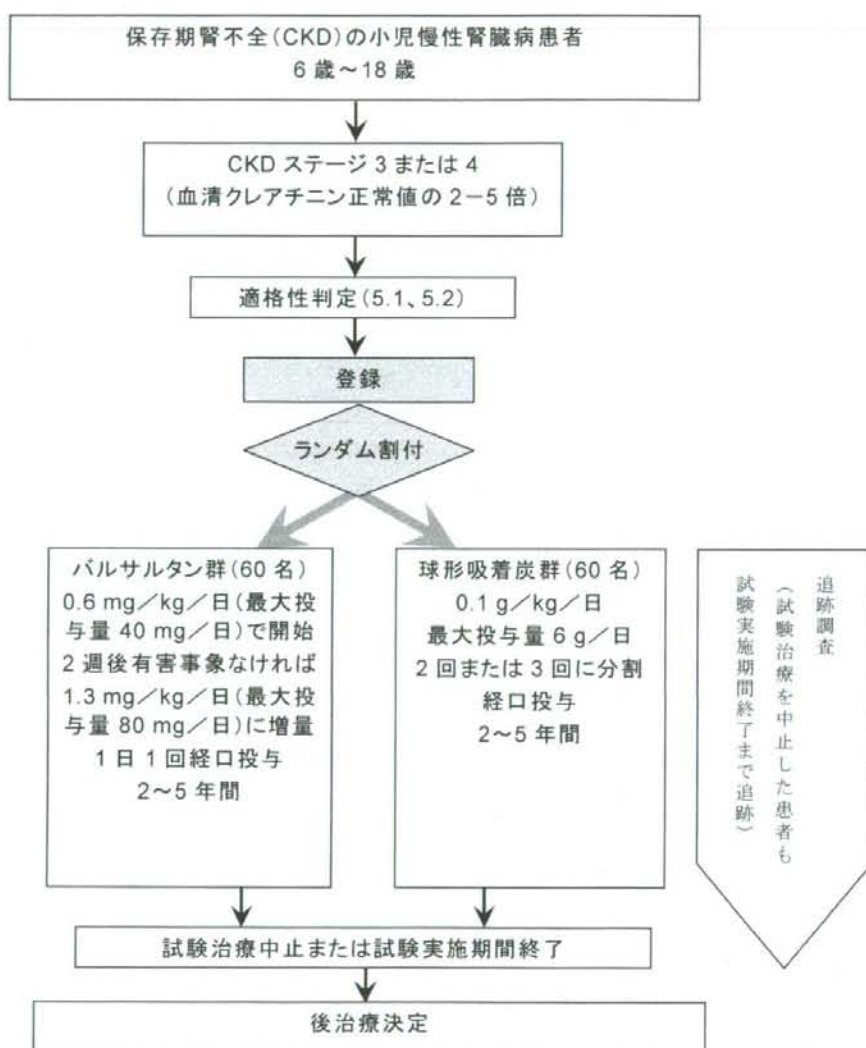


## 0 概要

### 0.1 試験名

保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験

### 0.2 試験の構成（シエーマ）



### 0.3 目的

小児 CKD 患者に対するバルサルタンの有効性と安全性を評価する。

<主要評価項目>

以下のイベントのうちいずれかが発現するまでの期間 (time to event)

- ① 血清クレアチニン値のベースライン値から 1.5 倍以上の上昇
- ② 透析導入
- ③ 腎移植施行

<副次評価項目>

- 1) 登録日を起算日とし、以下のいずれかの理由による治療中止までの期間 (time to treatment failure)
  - ① 最長 5 年間の試験治療期間中に試験薬の内服が 25%以下であることを連続する 2 回の観察時に確認した。
  - ② 担当医師が試験薬の内服が困難と判断した。
  - ③ 担当医師が試験治療の効果不十分により治療変更が必要と判断した。
  - ④ 被験者または法的保護者が試験治療の中止を申し出た。
  - ⑤ 担当医師が有害事象により試験治療の継続困難と判断した。
- 2) 透析導入または腎移植施行となるまでの期間
- 3) 推定糸球体濾過率
- 4) 血清クレアチニン値逆数傾斜
- 5) 尿蛋白/クレアチニン比
- 6) CKD ステージ移行割合
- 7) 試験治療中の有害事象
- 8) 薬物動態 (バルサルタン群の患者の一部のみ)

### 0.4 対象

<選択基準>

- (1) CKD ステージ 3 または 4 (血清クレアチニン値が正常値の 2~5 倍) である。
- (2) 登録時の年齢が 6~18 歳である。
- (3) 本試験に参加することの同意を患者の法的保護者から文書で得られている (12.2.1)。患者が 16 歳以上の場合は、本人からも文書同意が得られている (12.2.2)。

<除外基準>

- (1) 腎移植の既往がある。
- (2) 登録時に透析療法を受けているまたはすぐに透析療法が必要である。
- (3) ALT あるいは AST あるいは総ビリルビン値が施設基準値の 2 倍を超える。
- (4) 白血球数  $3000/\text{mm}^3$  未満あるいは血小板数  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  である。

- (5) 血清カリウム値が施設基準値の上限を超える。
- (6) 両側腎動脈狭窄があるまたは片腎で腎動脈狭窄がある。
- (7) 消化管に通過障害を有する。
- (8) バルサルタンや他の ARB あるいは球形吸着炭の成分に対し過敏症の既往歴がある。
- (9) 登録前 30 日以内に ACE 阻害薬や ARB の投与が行われている。
- (10) 登録前 30 日以内に試験薬または治験薬の投与が行われている。
- (11) 登録時に他の臨床試験に参加している。
- (12) 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある、または授乳中である。
- (13) その他、担当医師により対象患者として不適切と判断された。

## 0.5 試験治療

試験薬（バルサルタンまたは球形吸着炭）の経口投与（2～5年間）

## 0.6 目標症例数と試験実施予定期間

目標症例数：バルサルタン群、球形吸着炭群各 60 名、合計 120 名

試験実施予定期間：2009 年 4 月～2014 年 3 月までの 5 年間



## 目次

0	概要	1
0.1	試験名	1
0.2	試験の構成 (シエーマ)	1
0.3	目的	2
0.4	対象	2
0.5	試験治療	3
0.6	目標症例数と試験実施予定期間	3
	目次	4
1	背景	6
2	試験の目的	8
3	試験デザイン	9
3.1	試験期間と目標症例数	9
3.2	試験デザインの設定根拠	9
3.3	試験参加者に予想される利益と不利益	10
4	本試験で用いる基準	10
5	対象 (選択基準、除外基準)	11
5.1	選択基準	11
5.2	除外基準	11
6	試験計画	13
6.1	個々の患者に対する試験のアウトライン	13
6.2	登録	13
6.3	ランダム割付	14
6.4	試験治療	14
6.5	併用療法	15
6.6	試験治療の中止	16
6.7	試験治療中止後の手順	16
7	観察、評価	17
7.1	スケジュールの一覧	17
7.2	試験治療開始前の調査	17
7.3	追跡期間中の調査	18
7.4	試験治療中止後の調査	18
7.5	追跡調査中止時の調査	19
7.6	薬物血中濃度の測定と薬物動態の解析	19
8	評価項目	20
8.1	主要評価項目	20
8.2	副次評価項目	20
9	有害事象の評価	22
9.1	有害事象の定義	22
9.2	安全性の確保	22
9.3	有害事象の評価	22
9.4	有害事象の報告	24
10	データ収集	25
10.1	報告書類の提出	25
11	統計解析	26

2009年3月3日

11.1	登録症例の特殊性に関する記述	26
11.2	解析対象集団の定義	26
11.3	主要評価項目の解析	26
11.4	副次評価項目の解析	26
11.5	安全性の解析	27
11.6	予定登録症例数	27
11.7	症例登録期間・追跡期間・試験実施期間	28
11.8	中間解析と試験の早期登録中止 ..... エラー! ブックマークが定義されていません。	
12	倫理	29
12.1	倫理審査委員会	29
12.2	説明と同意	29
12.3	被験者の個人情報保護	30
12.4	プロトコルの遵守	30
13	費用負担と健康被害への対応	31
13.1	試験参加者が負担する費用	31
13.2	健康被害への対応	31
14	研究実施計画書の改訂	32
14.1	研究実施計画書の改訂	32
14.2	試験期間の延長	32
14.3	試験の中止または中断	32
14.4	新たな情報の報告	32
15	品質管理および品質保証	33
15.1	モニタリングと監査	33
16	記録の保存	33
17	公表に関する取り決め	33
18	臨床試験登録	33
19	利益相反と研究資金源	34
20	試験実施体制	35
20.1	研究代表者	35
20.2	プロトコル委員会	35
20.3	効果安全性評価委員会	35
20.4	データセンター	35
20.5	研究事務局	35
20.6	薬物動態検査および被検薬の提供	36
21	参考文献	37

## 付録

1. 高血圧診断基準
2. ヘルシンキ宣言

## 1 背景

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、尿蛋白陽性などの腎疾患の存在を示す所見が認められる状態、もしくは腎機能低下 (糸球体濾過量が  $60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$  未満) が3ヶ月以上続く状態と定義されている<sup>1)</sup>。CKDは糸球体濾過量によりステージ (病期) 分類がされており、ステージが進行して末期腎不全に至ると、血液透析、腹膜透析や腎移植といった腎代替療法が必要となる。末期腎不全患者数は、世界的に年々増加傾向にあり、CKDは人々の健康を脅かす疾患群として大変重要であるとして、CKD対策への取り組みが進んでいる。日本でもCKD対策は全国的な取り組みとして効果的かつ持続的に推進されていく必要があると考えられている。

CKD治療の目的は末期腎不全への進行を阻止あるいは抑制することである。CKD対策は健全な医療経済を維持するためにも必須である。小児CKDでは、腎機能低下を抑制するために、蛋白制限食のほか、球形吸着炭、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme; ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) といった薬剤による治療が行われているが、日本ではこれらの薬剤の小児に対する保険適応はない。

蛋白制限食については、レトロスペクティブな検討では蛋白制限食導入前後でクレアチニン逆数傾斜の改善をみとめている<sup>2,3)</sup>が、小児保存期腎不全患者を対象としたランダム化比較試験では腎機能低下を抑制する効果はみとめられていない<sup>4)</sup>。小児の正常な成長・発達のためには十分なエネルギー摂取が必要であるが、蛋白制限食は長期間にわたるため患者に対する心理的配慮も必要となり、本人の自覚の得られる思春期以後でないとは実施は難しい。

球形吸着炭は、尿毒症毒素を消化管内で吸着し便とともに排泄されることにより、保存期腎不全患者での尿毒症症状の改善や透析導入を遅らせる効果をもたらすとされている内服薬で、日本では、1991年から成人患者で保険適応となっている。小児保存期腎不全患者のレトロスペクティブな調査でも、球形吸着炭の服用開始前後で血清クレアチニン逆数傾斜が緩やかになる傾向が認められ、慢性腎不全の進行抑制効果と安全性が報告されている<sup>5)</sup>。しかしながら、球形吸着炭は同時に服用した薬剤も吸着する可能性があるため、他の薬剤と服用時間をずらす必要があり、成人では細粒あるいは200 mgのカプセルで1日6 gを3回に分割して(カプセルの場合は1日30カプセル)服用しなければならず、服薬コンプライアンスの点から治療の継続に困難を伴う。

ACE阻害薬やARBは、成人の末期腎不全の最大の原因である糖尿病性腎症で腎保護効果が証明されている<sup>6)</sup>。非糖尿病性腎症でも、成人ではACE阻害薬やARBによる腎保護効果が報告されている<sup>7-10)</sup>。小児領域では、Nelson Textbook of Pediatrics<sup>11)</sup>では小児CKD患者に対してACE阻害薬やARBの使用を推奨しており、Pediatric



2009年3月3日

Nephrology<sup>12)</sup> では小児の保存期腎不全に対して両剤が広く使用されているという記載があるものの、その有効性は症例報告として報告されている程度である<sup>13)</sup>。

小児 CKD 患者を対象にバルサルタンおよび球形吸着炭の有効性・安全性を検討する臨床試験はこれまで行われておらず、両剤の有効性・安全性に関するエビデンスは得られていない。日本では、ARB や ACE 阻害薬は小児高血圧に対する保険適応さえ取得していないが、アメリカでは小児高血圧に対する両剤の適応が承認されている<sup>14)</sup>。バルサルタンは日本でも販売されている 5 剤の ARB のうちの 1 剤で、アメリカでは 2007 年 12 月に適応を取得している。そこで、保存期の小児 CKD 患者に対するバルサルタンおよび球形吸着炭の有効性と安全性を評価するための多施設共同ランダム化比較試験を実施することとした。

なお、本研究実施計画書は、厚生労働科学研究費補助金を受けて作成された。

## 2 試験の目的

本試験の目的は、小児 CKD 患者に対するバルサルタンの有効性と安全性を評価することである。小児 CKD 患者のうちステージ 3 および 4 の患者を対象としたランダム化比較試験により、バルサルタン内服が球形吸着炭内服よりも腎保護作用に優れることを検証する。

主要評価項目としては、①試験期間中に血清クレアチニン値がベースライン値の 1.5 倍以上となること、②透析導入、③腎移植をイベントとし、①～③いずれかのイベント発現までの期間 (time to event) を評価する。副次評価項目としては、time to treatment failure、透析導入または腎移植施行となるまでの期間、推定糸球体濾過量、血清クレアチニン値逆数の傾斜、尿蛋白/クレアチニン比、CKD ステージ移行割合を評価する。また、安全性として有害事象を評価する。さらに、バルサルタン群の一部の患者を対象として薬物血中濃度を測定し、バルサルタンの薬物動態を明らかにする。

### 3 試験デザイン

#### 3.1 試験期間と目標症例数

本試験は登録期間を3年間、試験実施予定期間を5年間とし、小児腎臓内科専門医が在籍し、小児CKD患者を多く診療している国内の医療施設14施設で実施する。目標症例数は、バルサルタン群、球形吸着炭群各60名、合計120名とする。

登録予定期間：3年間（2009年4月～2012年3月）

試験実施予定期間：5年間（2009年4月～2014年3月）

#### 3.2 試験デザインの設定根拠

本試験では、保存期腎不全の小児CKD患者を対象とし、バルサルタン群と球形吸着炭群にランダムに割付けて比較することによって、バルサルタンの腎保護効果の優越性を検証する。主要評価項目は、①血清クレアチニン値のベースライン値から1.5倍以上の上昇、②透析導入、③腎移植施行のうちいずれか早く起こったイベントとし、イベントが発生するまでの期間（time to event）について生存時間解析を行う。試験治療・観察期間は2～5年間とした。

対象患者の選択基準の1つであるCKDステージ3または4には、血清クレアチニン値が正常値の2～5倍であることが相当するため、本試験では血清クレアチニン値をもとに対象患者を選択することとした（4章）。対象患者の年齢は、アメリカでのバルサルタンの小児高血圧に対する適応年齢が6歳以上であることから6～18歳とした。

被験薬にバルサルタンを選択した理由を以下に述べる。ACE阻害薬が腎排泄型であるのに対し、バルサルタンを含めたARBは肝排泄型であるため腎臓に対する負荷が少なく、本試験の対象となる小児CKD患者ではより負担が少ない治療薬となる。アメリカで小児高血圧に対する適応を取得しており、小児の用量用法が設定されているARBはバルサルタンとロサルタンであるが、この試験の実施にあたってノバルティスファーマ株式会社よりバルサルタンの無償提供および薬物動態検査への協力を得られることとなったため、本試験ではバルサルタンを使用することとした。

一方、球形吸着炭は日本で成人の保存期腎不全患者に対する適応を取得しているため、対照薬としての使用は妥当と考える。球形吸着炭は、服用量が多いことや食間の服用を要することから小児患者のコンプライアンスの確保が難しく、治療上の問題となる。このため、コンプライアンス不良を考慮した試験治療中止基準を設定するとともに、治療継続性を評価するためにtime to treatment failureを副次評価項目とした。

本試験では、バルサルタンをアメリカで小児高血圧を対象に承認されている用量・用法で使用する。球形吸着炭は、小児慢性腎不全に関する使用実態調査<sup>8)</sup>に基づく用量・用法で使用する。