

30. Van Damme-Lombaerts R, Broyer M, Businger J, Baldauf C, Stocker H. A study of recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia of chronic renal failure in children on haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 338-342.
31. Frankenfield DL, Neu AM, Warady BA, Fivush BA, Johnson CA, Brem AS. Anemia in pediatric hemodialysis patients : results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1120-1124.
32. Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 558-561.
33. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis : prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 898-902.
34. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1055-1062.
35. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4
36. Haffner D, Wuhl E, Schaefer F, Nissel R, Tonshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1899-1907.
37. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease : lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1195-1204.
38. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 561-564.
39. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 769-776.
40. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* 1979 ; 1 : 401-403.
41. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, Ohnishi M, Yasaki T. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 122-126.
42. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 357-361.
43. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, Hayashi S, Ohta K, Momoi T, Ohshima Y, Suganuma M, Mayumi M : West Japan Cooperative Study Group of Kidney Disease in Children. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1155-1162.
44. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-1236.
45. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis : overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2183-2193.
46. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 ; in press.
47. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.
48. Bhattacharjee R, Filler G. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 302-304.
49. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, Koizumi S. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 35-40.
50. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iitaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S, Ninomiya M. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
51. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511-517.
52. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy : A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757-763.
53. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 768-776.
54. Franscini LM, Von Vigier RO, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Fossali E, Bianchetti MG. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 1057-1063.
55. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1716-1722.
56. Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, Bellingheri M, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Cusi D, Edefonti A, Ammenti A, Cecconi M, Fede C, Ghio L, La Manna A, Maringhini S, Papalia T, Pela I, Pisanello L, Ratsch IM : ItalKid Project. 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.
57. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2654-2662.
58. 本田 雅敬. 小児PD患者の腹膜炎の現状—小児PD研究会患者登録データより—。腎と透析 49 別冊腹膜炎透析 2000 : 283-286.
59. Thomas SE, Hickman RO, Tapper D, Shaw DW, Fouser LS, McDon-

- ald RA. Asymptomatic inferior vena cava abnormalities in three children with end-stage renal disease : risk factors and screening guidelines for pretransplant diagnosis. *Pediatr Transplant* 2000 ; 4 : 28-34.
60. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantage. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1358-1364.
61. Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children : the Eurotransplant experience. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 1858-1864.
62. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children : a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation* 2000 ; 69 : 1414-1419.
63. Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Hoshinaga K, Ogawa O, Hasegawa A, Honda M, Nakai H. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation in children. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1037-1042.
64. 幡谷浩史, 池田昌弘, 穴戸清一郎, 本田雅敬. 腎移植後の FSGS の再発治療. *日小児腎不全学会誌* 2007 ; 27 : 22-23.
65. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001 ; 71 : 628-633.
66. Furuse A, Ushijima T, Terashima T, Karashima S, Hattori S, Matsuda I. The influence of exercise loading for a long period on the renal function of the children with mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991 ; 33 : 1081-1087.
67. Nagasaka Y. The effect of swimming on renal function in children with renal disease. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1986 ; 28 : 1465-1470.
68. 長坂裕博, 与儀実之, 田口宏和, 吉田義幸, 藤原芳人. 水泳参加とネフローゼの再発. *日小児会誌* 1986 ; 90 : 2737-2741.
69. 伊藤加壽子. IgA 腎症患児に対する運動負荷の影響. *日誌* 1989 ; 93 : 875-883
70. 上辻秀和, 他. 小児 IgA 腎症におけるトレッドミル運動負荷の影響? 腎組織像との関係? *小児科臨床* 1995 ; 48 : 995-999.
71. 伊藤 拓, 本田雅敬, 飯高喜久雄, 筑紫一夫, 高田恒郎, 鳴海福星, 宮原 忍. 小児慢性腎不全の食事療法. 腎不全の進行に与える影響. 平成 2 年度厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防管理. 治療に関する研究」報告書. 1991 : 216-219.
72. 服部元史, 川口 洋, 伊藤克己, 門倉芳枝. 保存期小児慢性腎不全患者に対する低タンパク(低リン)食療法の試み. *日誌* 96 ; 1992 : 1046-1057.
73. Jureidini KE, Hogg RJ, van Renen MJ, Southwood TR, Henning PH, Cobiac L, Daniels L, Harris S. Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 1-10.
74. Chinali M, de Simone G, Matteucci MC, Picca S, Mastrostefano A, Anarat A, Caliskan S, Jeck N, Neuhaus TJ, Peco-Antic A, Peruzzi L, Testa S, Mehls O, Wuhl E, Schaefer F : ESCAPE Trial Group. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 593-598.
75. Mitsnefes M, Ho PL, McEneaney PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2618-2622.
76. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, Sedman AB. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2418-2426.
77. Uchiyama M, Sakai K. Studies of blood pressures in school children in northern Japan. *Public Health* 1985 ; 99 : 18-22.
78. 塩田康夫. 小児の高血圧スクリーニングに関する研究(第 2 編) 小児の高血圧・フォローアップ成績について. *日誌* 1985 ; 89 : 1885-1894.
79. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1575-1582.
80. Andreoli SP, Dunson JW, Bergstein JM. Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 206-210.
81. Waller S, Ledermann S, Trompeter R, van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1236-1241.
82. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994 ; 125 : 981-986.
83. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 141-146.
84. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1049-1056.
85. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 (Suppl 1) : S31-36.
86. Ishikura K, Ikeda M, Hattori N, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-1173.
87. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
88. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-454.
89. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-1106.
90. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-282.
91. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome : a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 543-549.
92. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 56-63.

93. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 1820-1825.
94. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326-1332.
95. Fine RN, Yadin O, Moulton L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BM. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol* 1994 ; 7 : 1-12.
96. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 456-461.
97. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JH, Pichlmayr R, Brodehl J. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1509-1517.
98. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 903-906.
99. Khwaja K, Humar A, Najarian JS. Kidney transplants for children under 1 year of age — a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2003 ; 7 : 163-167.
100. Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N. Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1062-1064.
101. Khositseth S, Askiti V, Nevins TE, Matas AJ, Ingulli EG, Najarian JS, Gillingham KJ, Chavers BM. Increased urologic complications in children after kidney transplants for obstructive and reflux uropathy. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2152-2157.
102. Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterino I, Hadj-Aissa A, Said MH, Parchoux B, Dubourg L, Pouillaude JM, Floret D, Martin X, Cochat P. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1852-1858.

## 参考にしたガイドラインなど

- a. Edelmann CM. *Pediatric Kidney Disease* 2nd ed. Boston : Little Brown, 1992.
- b. Baratt TM, et al. *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- c. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In : Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds) *Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village : American Academy of Pediatrics, 2006 : 9-103.
- d. KDOQI, National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 (Suppl 1) : S1-121.
- e. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 (Suppl 5) : 1-50.
- f. KDOQI ; National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 (Suppl 3) : S86-108.
- g. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 31-41.
- h. *Pediatric Nephrology* 5th ed. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children, 543-553.
- i. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児IgA腎症治療ガイドライン1.0版
- j. UpToDate : Treatment and Prognosis of IgA nephropathy
- k. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS ; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents : evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1416-1421.
- l. Warady BA, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE. Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 567-583.
- m. 本田雅敬. 小児末期腎不全の管理. *日児誌* 2004 ; 108 : 3-11.
- n. 第一出版編集部(編). 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準, 2005年版. 東京:第一出版, 2005.
- o. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974 ; 13 : 105-108.
- p. The Cochrane Database of Systemic Reviews. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children.

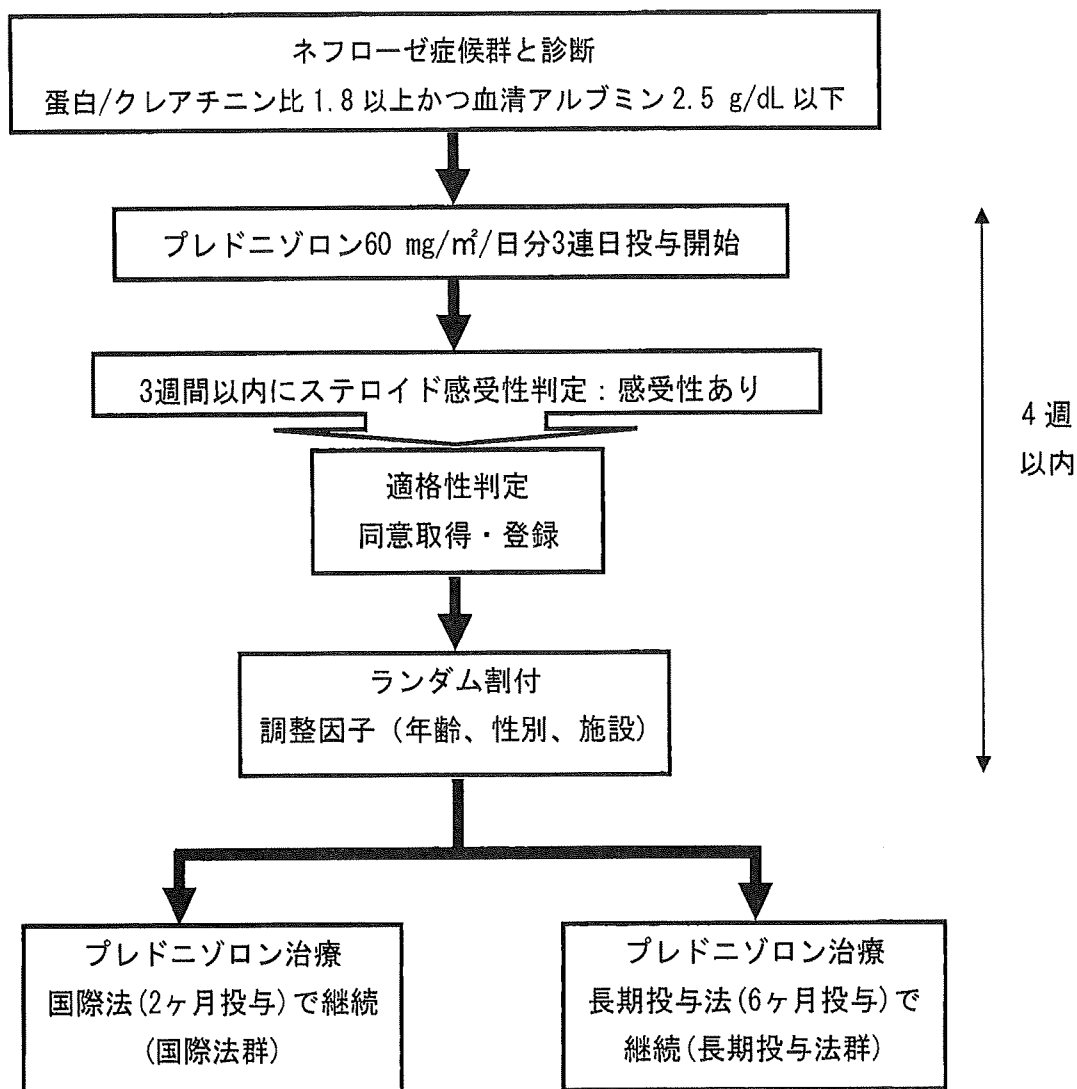
- q. The Cochrane Database of Systemic Reviews : Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children
- r. White CT, Gowrishankar M, Feber J, Yiu V. Clinical practice guidelines for pediatric peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1059-1066.
- s. Watson AR, Gartland C ; European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int* 2001 ; 21 : 240-244.
- t. Clinical practice recommendations for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kid Dis* 2006 ; 48 : S146-S158.
- u. 本田雅敬. 腎移植. *小児内科* 2002 ; 34 : 45-49.
- v. 日本透析医学会. 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン. *透析会誌* 2005 ; 38 : 1491-1551.
- y. 宍戸清一郎, 相川 厚, 大島伸一, 高橋公太, 長谷川 昭, 服部元史, 吉村了勇. 本邦における小児腎移植の現況と長期成績. *日本移植学会誌* 2007 ; 42 : 347-353.

## V. 資料

## 試験参加までの手順

1. NPO データセンターは、各施設の研究責任医師の先生に「倫理審査委員会提出用書類」を添付ファイルでお送りします。
2. 各施設の研究責任医師の先生は、「倫理審査委員会提出用書類」を倫理審査委員会に提出してください。
3. 各施設の研究責任医師の先生は、倫理審査委員会の承認が得られましたら、「倫理審査委員会提出用書類」中の「倫理審査委員会承認連絡票」を NPO データセンターに FAX 送信してください。
4. NPO データセンターは、「倫理審査委員会承認連絡票」を受信すると、各施設の研究責任医師の先生に「登録用書類」を添付ファイルでお送りします。
5. 登録の際は、「登録用書類」を御使用ください。
6. 「倫理審査委員会提出用書類」及び、「登録用書類」は適時、改訂されます。改訂されると NPO データセンターは、各施設の研究責任医師の先生に改訂のご案内をメールでお知らせします。最新の書類を御使用くださいますようお願いいたします。

## 研究実施計画書注意点



- プレドニゾン投与開始4週間以内に、同意取得及び登録・割付が完了します。
- 試験開始日は登録前のプレドニゾン治療開始日とし、試験期間は試験開始日から2年間です。登録前のプレドニゾン投与期間は、投与方法(1) プレドニゾン60 mg/m<sup>2</sup>/日分3連日投与4週間中に含まれます。
- 割付結果に従って、治療開始5週目より国際法群または長期投与法群の試験治療(7.1)を行ってください。
- プレドニゾンの投与量は、身長・投与量換算表(付録4)から選択してください。
- 試験治療が終了したら、再発するまで無治療です。
- 再発時治療は、研究実施計画書が規定する治療法で行ってください。

**JSKDC** Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究  
と拡大臨床試験体制整備」(研究課題番号19110201)

**初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象とした  
プレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と  
長期投与法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の  
多施設共同オープンランダム化比較試験**

**研究実施計画書**

第 2.0 版作成 : 2007 年 6 月 12 日

第 2.1 版作成 : 2007 年 6 月 18 日

第 2.2 版作成 : 2007 年 7 月 25 日

第 2.3 版作成 : 2008 年 6 月 10 日

第 2.4 版作成 : 2009 年 5 月 1 日

研究代表者:吉川徳茂

和歌山県立医科大学小児科

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0632

FAX : 073-444-9055

**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(担当医師, 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

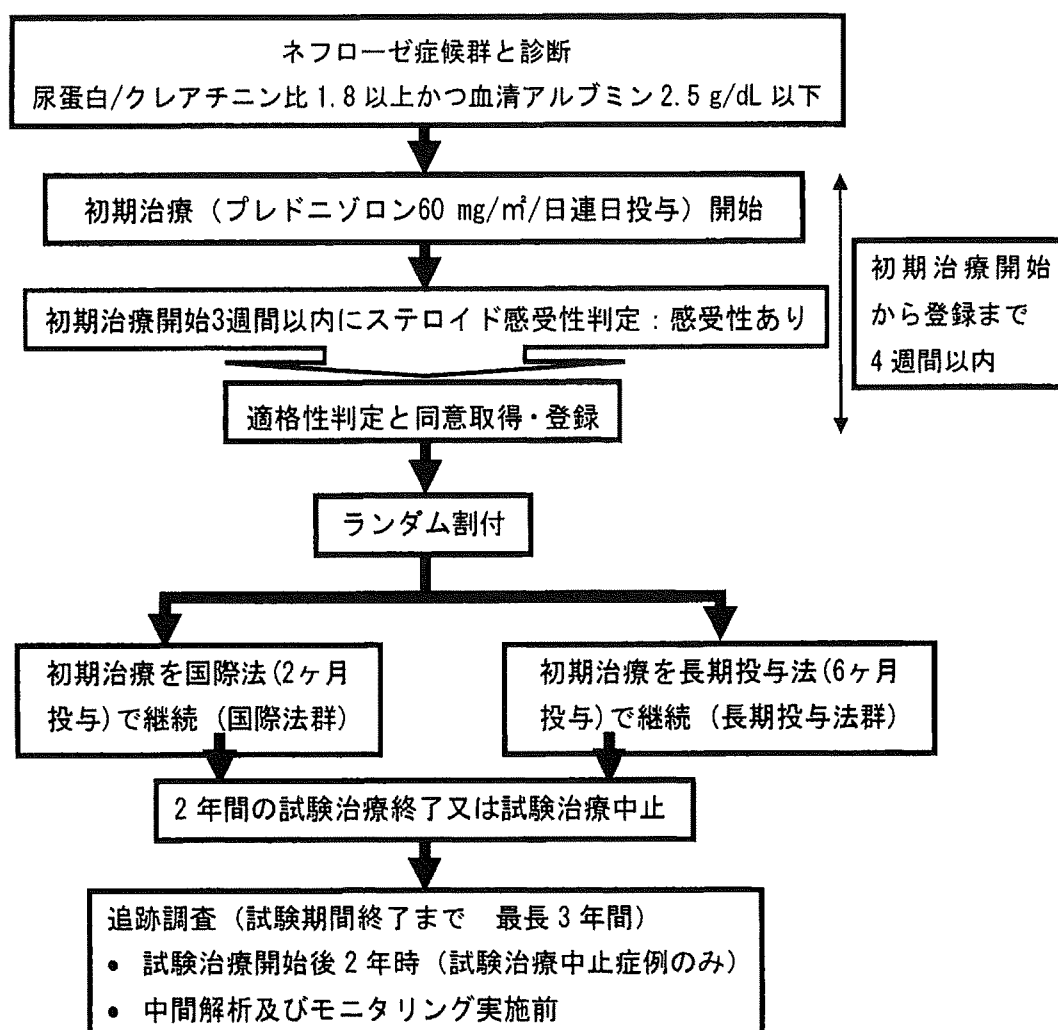
0	概要 .....	2
1	目的 .....	4
2	背景 .....	5
3	本試験で用いる定義 .....	9
4	薬剤情報 .....	10
5	患者選択規準 .....	11
6	登録・割付 .....	12
7	試験計画 .....	13
8	観察・検査項目 .....	21
9	有害事象の評価と報告 .....	25
10	データ収集 .....	29
11	エンドポイント .....	30
12	統計解析 .....	32
13	倫理 .....	35
14	患者の費用負担 .....	36
15	健康被害の補償及び保険への加入 .....	36
16	記録の保存 .....	37
17	モニタリング .....	37
18	実施計画書の変更 .....	38
19	研究結果の公表 .....	39
20	研究組織 .....	39
21	文献 .....	41
	付録 1 高血圧診断基準 .....	43
	付録 2 推定糸球体ろ過率 .....	43
	付録 3A 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表 .....	44
	付録 3B 小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表 .....	45
	付録 4 試験薬剤(プレドニゾン)投与量 .....	46
	付録 5 試験終了後の治療 .....	50
	付録 6 ヘルシンキ宣言 .....	52

## 0 概要

### 0.1 課題名

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と長期投与法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験

### 0.2 試験の構成



国際法群：プレドニゾンを規定するレジメに従い2ヶ月投与する。

長期投与法群：プレドニゾンを規定するレジメに従い6ヶ月投与する。

登録患者数が250例に近づいた時点で有効性および有害事象の評価項目に対する中間解析(12.7)を行い、試験の延長、中止、継続、実施計画書の変更について検討する。

### 0.3 目的

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者において以下を検討する。

- 1) プレドニゾン国際法(2 ヶ月投与)が長期投与法(6 ヶ月投与)に対して頻回再発までの期間において非劣性であることを検討する。
- 2) 国際法(2 ヶ月投与)と長期投与法(6 ヶ月投与)の有害事象を比較する。

#### 主要評価項目(primary endpoint)

頻回再発までの期間

#### 副次的評価項目(secondary endpoint)

無再発期間, 治療終了翌日からの無再発期間, 無再発割合, 再発回数(回/患者/観察期間), ステロイド依存性への移行率, ステロイド総投与量(mg/m<sup>2</sup>/患者), 無治療期間, 有害事象発現割合

### 0.4 対象

初期治療開始時年齢が 1 歳以上 15 歳以下の初発の特発性ネフローゼ症候群で治療開始 3 週間以内\*にステロイド感受性と診断された患者のうち, 代諾者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし, 二次性ネフローゼ症候群と診断された患者, 試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者, および妊婦, 妊娠を希望する患者は除外する。

\*適格性判断時のみ, 治療開始 3 週間でステロイド感受性を判定する。

### 0.5 試験治療

登録された患者に対し, ランダム割付結果に従い, プレドニゾン国際法群又は長期投与法群の試験治療(7.1)を行う。初期治療終了後, 再発を認めるまで無治療で経過観察し, 再発を認めた場合は再発時治療(7.2)を行う。

### 0.6 併用禁止薬剤

プレドニゾン以外の免疫抑制剤は, 試験期間中の併用を禁止する。

### 0.7 目標患者数

250例(プレドニゾン国際法群125例, 長期投与法125例)

### 0.8 試験実施予定期間

症例登録予定期間: 2007 年 9 月 ~3 年間

試験実施予定期間: 2007 年 9 月 ~5 年間

## 1 目的

初発小児特発性ネフローゼ症候群患者において以下を検討する。

- 1) プレドニゾン国際法(2 ヶ月投与)が長期投与方法(6 ヶ月投与)に対して頻回再発までの期間において非劣性であることを検討する。
- 2) 国際法(2 ヶ月投与)と長期投与方法(6 ヶ月投与)の有害事象を比較する。

### 1.1 主要評価項目(primary endpoint)

頻回再発までの期間

### 1.2 副次評価項目(secondary endpoint)

無再発期間

治療終了翌日からの無再発期間

無再発割合

再発回数(回/患者/観察期間)

ステロイド依存性への移行率

ステロイド総投与量(mg/m<sup>2</sup>/患者)

無治療期間

有害事象発現割合

## 2 背景

### 2.1 小児特発性ネフローゼ症候群

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現れる。2~6 歳の乳幼児期に好発し、発症時には眼瞼および下腿の浮腫で発見されることが多い。患者の多くは光学顕微鏡所見で糸球体にほとんど変化がみられない微小変化型を示す。病因は細胞性免疫異常の関与などが考えられているが、明らかにされていない。

欧米では、1 年間に小児 10 万人に 2 人が小児特発性ネフローゼ症候群を発症する<sup>1)</sup>。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、1 年間に小児 10 万人に 5 人が発症する。

### 2.2 初発小児特発性ネフローゼ症候群に対する標準治療

初発小児特発性ネフローゼ症候群に対する治療には、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン)の経口投与(以下、プレドニゾン治療)を最初に選択する。初発小児特発性ネフローゼ症候群患者の 90%は、ステロイド感受性ネフローゼ症候群(以下、ステロイド感受性)である<sup>2)</sup>。ステロイド感受性は、プレドニゾン治療開始後 4 週間以内に寛解するかで判定する。ステロイド感受性患者は、プレドニゾン治療に対する反応は極めて良好で、速やかな寛解が期待できる。プレドニゾン治療が終了した後は、寛解を維持し、再発をおこさないことが目標となる。

プレドニゾン治療は、1960 年代に国際小児腎臓病研究班(International study of kidney disease in children ; ISKDC)が標準的な治療法としてプレドニゾンの 2 ヶ月投与(以下、国際法)を提唱し、国内外で広く行われてきた。しかし、治療中止後 2 年間でステロイド感受性患者の約 60%が再発をおこし、約 40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する<sup>3,4)</sup>。

再発を繰り返す「頻回再発型」の場合は、長期にわたり大量のプレドニゾン投与が必要となるため、プレドニゾン特有の薬物有害反応が治療継続上の問題となる。プレドニゾンの主な薬物有害反応は、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など多様で、小児では特に成長障害と骨粗鬆症が重要である<sup>5)</sup>。従って、ステロイド感受性の初期治療では、頻回再発への移行を回避することが治療上の要点である。

ISKDC が国際法を提唱して以降、プレドニゾンの長期投与方法が検討された<sup>6-9)</sup>。コクランレビューのメタアナリシスでは、初期治療のプレドニゾン 3-7 ヶ月の長期投与方法は、ISKDC の国際法に比較して、1~2 年後の再発リスクを減少することが示され<sup>10)</sup>、海外では長期投与方法が推奨される傾向にある。しかしこれまでの試験は、症例数が少なく、成長障害や骨粗鬆症などの薬物有害反応の評価が不十分で、品質管理が不十分などの問題があり、

「このメタアナリシスの結果を確認するための適切にデザインされた十分に有効なランダム化比較試験が必要である」とコクランレビューは結論している<sup>10)</sup>。また長期投与方法によって、成長障害や骨粗鬆症などの重篤な薬物有害反応の頻度や重症度が国際法よりも増加しないというエビデンスは存在しない。

### 2.3 初発小児特発性ネフローゼ症候群に対するわが国の標準治療

わが国では、小児難治性腎疾患治療研究会がステロイド感受性患者171名を対象に実施した、漢方薬の柴苓湯2年間併用下のISKDC国際法と4.5ヶ月投与のランダム化比較試験では、両群の治療開始後2年の寛解維持率(国際法群30%、4.5ヶ月投与群35%)と頻回再発頻度(国際法群21%、88人中19人、4.5ヶ月投与群24%、83人中20人)は差を認めず、柴苓湯の併用効果である可能性が考えられた<sup>11)</sup>。そこでステロイド感受性患者269名を対象にISKDC国際法治療下で、2年間の柴苓湯投与群と非投与群のランダム化比較試験を実施したが、両群の治療開始後2年の寛解維持率(投与群32%、非投与群33%)と頻回再発頻度(投与群16%、129人中21人、非投与群23%、140人中32人)は差を認めず(未発表)、柴苓湯の併用効果は証明されず、現在柴苓湯は初期治療に使用されることは少ない。両試験の国際法の頻回再発頻度(約20%)は、国内外の他試験の国際法(約40-50%)より明らかに低値で、3~5ヶ月の長期投与方法(約20-30%)と比較しても遜色ない<sup>6,8,9)</sup>。また国際法で治療された患者の治療1年後の頻回再発頻度は20.6%(145人中30人)と報告されている<sup>12)</sup>。すなわち日本人患者は、海外の患者と病態やステロイドの感受性が異なるかもしれず、日本人患者ではISKDC国際法は、長期投与方法と同等の有効性がある可能性がある。以上より、2005年日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版では、初期治療としてISKDC国際法が標準法として推奨されている<sup>13)</sup>。一方2005年に同学会が実施した初期治療調査では、プレドニゾロンの初期投与量と期間は、ISKDCの国際法の2.0 mg/kg(60 mg/m<sup>2</sup>)分3連日投与4週間で一致しているが、国際法を実施している小児腎臓病専門医は約60%で、約40%は4-6ヶ月の長期投与方法を実施しており、必ずしも治療の均霑化がはかられているとは言えない状況にある。日本人ステロイド感受性患者において、国際法と長期投与方法について有効性と安全性を検証し、再発と薬物有害反応の少ない初期治療法を確立することは早急に実施すべき課題である。

## 2.4 試験デザイン

本試験では、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象に、プレドニゾン国際法と長期投与法(6ヶ月投与)の有効性における非劣性を検証し、安全性を評価するために、多施設共同、オープン、ランダム化比較試験を行う。

長期投与法の投与期間は、海外のランダム化比較試験と2005年日本小児腎臓病学会による初期治療調査から6ヶ月間とした。

エンドポイントは、ステロイド感受性の初期治療の目的は、頻回再発への移行を回避することであるので、主要評価項目を頻回再発までの期間とした。プレドニゾンの長期投与法は国際法に比較して、治療1～2年後の再発リスクを減少するというコクランレビューの報告を参考にし、エンドポイントを2年間とした。

副次的評価項目は、再発回数とステロイド総投与量及び治療期間を比較するために、無再発期間、治療終了翌日からの無再発期間、再発回数(回/患者/観察期間)、ステロイド依存性への移行率、ステロイド総投与量、無治療期間とした。

安全性評価項目は、有害事象発現割合とした。プレドニゾンの主な有害事象としては、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全が重要である。

本試験では、登録患者数が250例に近づいた時点で有効性および有害事象の評価項目に対する中間解析(12.7)を行い、試験の延長、中止、継続、実施計画書の変更について検討する。

## 2.5 試験参加患者に予想される利益と不利益

本試験で使用する試験薬剤(プレドニゾン)は、国内外の成人および小児のネフローゼ症候群への保険適応承認が得られている。2005年日本小児腎臓病学会による小児特発性ネフローゼ症候群の初期治療調査結果から、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われうる治療法であり、本試験に参加する場合に受ける治療は、試験に参加しない場合に受ける治療と実質上は大きく異なるものではなく、本試験参加患者に対する診療上の不利益はないと考える。また試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、本試験に参加することで得られる、経済上の利益はない。

本試験ではプレドニゾンの大量投与、長期投与による有害事象が生じる可能性があり、適切に安全性を評価するために、定期的な受診と血液検査などが必要である。試験参加患者にとって身体的、時間的負担を軽減するため、血液採取については、最小限度の回数と採血量を設定した。

## 2.6 小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築

本試験は、初発小児特発性ネフローゼ症候群初期治療において、国内で初めて実施される大規模臨床試験である。特発性初発小児ネフローゼ症候群患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により診断、治療が行われるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークの構築が必要である。一般小児科医の臨床試験への参加は、EBM (Evidence based medicine) の浸透と普及に貢献し、小児腎臓病患者に対する治療の均霑化と医療レベルの向上に貢献できると考えられる。

平成 15 年度から「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」の研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークを構築し、データマネジメント、有害事象報告、統計支援などの体制を整備した、質の高い臨床試験を実施しており、本試験ではそのノウハウを小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークの構築に活用する。



### 3 本試験で用いる定義

本試験では、国際小児腎臓病研究班 (International study of kidney disease in children : ISKDC) の定義を採用する。

#### 3.1 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 以下をしめすもの

#### 3.2 寛解

試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認したもの

#### 3.3 寛解確認日

試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した 3 日目

#### 3.4 ステロイド感受性

プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日連日投与 4 週以内に寛解に至るもの  
ただし、適格性判断時のみ、3 週間以内に寛解に至るものとする (5.1)

#### 3.5 再発

以下のいずれかを満たすものとする

- i) 試験紙法で早朝尿蛋白 2+ 以上を 3 日間以上連続して示したもの
- ii) 試験紙法で尿蛋白 2+ 以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したもの

#### 3.6 再発確認日

以下のいずれかとする

- i) 試験紙法で早朝尿蛋白 2+ 以上を 3 日間以上連続して確認した 1 日目
- ii) 試験紙法で尿蛋白 2+ 以上かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を確認した日

#### 3.7 頻回再発

初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発を起こしたもの (ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする)

#### 3.8 ステロイド依存性

プレドニゾン減量中又は中止後 2 週間以内に再発を 2 回続けて起こすもの (ただし、再発はプレドニゾン治療を要したものとする)

#### 3.9 ステロイド抵抗性

プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日連日投与 4 週以内に寛解しないもの

## 4 薬剤情報

以下に薬剤情報の概略を示す。使用する薬剤の詳細は、薬剤添付文書(別添資料)を参照し常に最新の情報を把握する。薬剤添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)にて確認できる。

薬品名：日本薬局方プレドニゾン錠(製造販売：シオノギ製薬，武田薬品工業株式会社，旭化成株式会社，他)

剤形・用量：錠 5 mg，錠 1 mg，散 1%

特徴：合成副腎皮質ホルモン剤

効能・効果：ネフローゼ及びネフローゼ症候群

重大な副作用：誘発感染症，感染症の増悪，続発性副腎皮質機能不全，糖尿病，消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血，肺炎，精神変調，うつ状態，痙攣，骨粗鬆症，骨頭無菌性壊死，ミオパチー，緑内障，後囊白内障，血栓症，心筋梗塞，脳梗塞，硬膜外脂肪腫

併用注意：サリチル酸誘導体(アスピリンなど)，抗凝血剤(ワルファリンカリウム)，経口糖尿病剤(塩酸ブホルミンなど)，インスリン製剤，利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く，フロセミドなど)，活性化ビタミン D3 製剤(アルファカルシドール)，シクロスポリン，エリスロマイシン，非脱分極性筋弛緩剤(臭化パンクロニウムなど)

## 5 患者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。なお、登録後に不適格となった患者は登録後の除外(5.3)とする。

### 5.1 適格規準

- 1) 以下のすべてを満たす初発の特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) 初期治療プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日分 3 (研究責任医師又は分担医師が必要と判断した場合分 2 も可) 連日投与(最大投与量 80 mg/日)が行われている患者
- 3) 初期治療開始 3 週間以内\*にステロイド感受性を示す(試験紙法で早朝尿蛋白陰性化を 3 日間連続して確認できた)患者
- 4) 初期治療開始時年齢が 1 歳以上 15 歳以下の患者
- 5) 説明同意文書による同意が患者の代諾者から得られた患者

\*通常、ステロイド感受性は、治療開始 4 週間以内に寛解に至るものと定義するが、本試験では、試験登録・割付を治療開始 4 週間以内に完了させる必要があるため、適格性判断時のみ、治療開始 3 週間でステロイド感受性を判定することとする(3.4)。

### 5.2 除外規準

- 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を伴う患者
- 3) 登録前に免疫抑制剤による治療歴のある患者
- 4) 登録時に薬剤治療にてコントロール不良な高血圧を有する患者\*
- 5) 登録時に腎機能低下(推定糸球体ろ過率\*\* 60 mL/分/1.73/m<sup>2</sup>未満)を有する患者
- 6) ステロイド治療により病状を増悪させるおそれのある活動性のある感染症(結核など)を有する患者
- 7) 初期治療開始時に重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が基準値上限\*\*\*の 2.5 倍以上)を有する患者
- 8) 妊娠中、又は試験治療期間中に妊娠を希望する患者
- 9) その他、研究責任医師又は分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

\*高血圧の診断基準<sup>14)</sup>(付録 1)に該当する場合、薬物有害反応あるいは合併症に対する処置及び支持療法(7.5)を参照の上、降圧薬を投与して正常血圧に戻してから初期治療を開始する。登録時に、降圧薬を投与しても高血圧の診断基準に該当する場合、登録できない。

\*\*推定糸球体ろ過率<sup>15,16)</sup>の計算は付録 2 を参照する。

\*\*\*小児の年齢別肝臓逸脱酵素基準値表(付録 3)を参照する。

本試験の目的より、二次性のネフローゼ症候群患者は除外した(以下、1-2)。ステロイド治療により、病状を増悪させるおそれのある患者は除外した(3-7)。

### 5.3 登録後の除外

登録後、プレドニゾン投与開始 4 週間以内に、試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して確認した患者は、本試験の対象とならないため、「登録後の除外」とし、登録後除外緊急報告書(別添資料)に報告する。

## 6 登録・割付

登録は、プレドニゾン投与開始 4 週間以内に行う。

### 6.1 登録・割付手順

- 1) 研究責任医師又は分担医師は、説明同意文書による代諾者および対象小児患者からの同意を取得する(13.2)。患者選択規準の適格規準(5.1)を全て満たし、除外規準(5.2)のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票(別添資料)に必要事項を全て記入の上、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット データセンターに FAX 送信する。
- 2) データセンターは、症例登録票により対象患者の適格性を確認した後に登録番号を発行する。登録にあたって国際法群又は長期投与方法群にランダムに割付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別、実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。
- 3) 登録されると、登録番号及び治療群の割付結果はデータセンターから研究責任医師又は分担医師に FAX 送信されるので、研究責任医師又は分担医師はこれを保管する。
- 4) 研究責任医師又は分担医師は、データセンターからの試験の割付結果を確認し、初期治療開始 5 週目より国際法群又は長期投与方法群の試験治療を行う。

#### 症例登録の連絡先と受付時間

NPO 日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)データセンター

FAX : 03-5298-8535 電話 : 03-5298-8531

受付時間 : 平日 9 時～17 時

土曜、日曜、祝祭日、年末年始(12 月 29 日～1 月 3 日)は受け付けない。