

日本ネフローゼ症候群コホート研究

Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS)

研究実施計画書(プロトコール)

第 10.0 版

2020 年 9 月 9 日作成

1. 概要.....	5
1.1. 目的.....	5
1.2. 研究デザイン.....	5
1.3. 対象.....	5
1.4. 除外基準.....	5
1.5. 標的イベント.....	6
1.6. 調査項目.....	6
1.7. 目標症例数.....	6
1.8. 研究の実施および結果の公開.....	7
1.9. 問い合わせ先.....	7
2. 目的.....	7
3. 背景と試験計画の根拠.....	8
3.1. ネフローゼ症候群の診断および治療.....	8
3.2. 免疫抑制剤の効果.....	8
3.3. 前向きおよび後ろ向きコホートスタディーの必要性.....	8
3.4. 患者の利益と不利益.....	9
4. 試験デザイン・エンドポイント.....	9
4.1. デザイン.....	9
4.2. 統計解析.....	9
5. 患者選択基準.....	9
5.1. 適格基準.....	9
5.2. 除外基準.....	10
6. 研究方法.....	10
6.1. 概要.....	10
6.2. 患者登録、臨床情報収集の手順（参加施設に必要な手順）.....	10
7. 治療.....	11
8. 登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ.....	11

8.1. 登録時に収集するデータ.....	11
8.2. 治療に関して収集するデータ.....	11
8.3. 検査に関して収集するデータ.....	12
8.4. 予後に関して収集されるデータ.....	12
9. 効果判定の方法.....	12
10. 統計学的考察.....	13
10.1. 症例数の算定.....	13
10.2. 中間解析.....	13
10.3. 最終解析.....	13
11. 症例集積見込み.....	14
12. 倫理的事項・プライバシーの保護.....	14
12.1. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認.....	14
12.2. 登録に際しての患者の同意が必要であることについて.....	14
12.3. 個人情報の取り扱いについて.....	15
13. 登録に関する注意事項.....	15
13.1. 連続登録の必要性と重複登録への注意.....	15
13.2. データ登録の時期.....	15
13.3. 日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーとの関係.....	15
14. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について.....	16
15. 研究組織.....	16
15.1. 研究代表医師、事務局.....	16
15.2. 運営委員会.....	16
15.3. 共同研究者・共同研究機関.....	17
16. 文献.....	18
17. 変更履歴.....	19
17.1. 追跡期間延長後のプロトコール第1版(JNSCSプロトコール第8版に相当)の変更点.....	19
17.2. 追跡期間延長後のプロトコール第2版(JNSCSプロトコール第9版に相当)の変	

更点	24
17.3. JNSCS プロトコール第 9.1 版(追跡期間延長後のプロトコール第 2.1 版に相当) の 変更点	27
17.4. JNSCS プロトコール第 10.0 版の変更点	29

1. 概要

日本ネフローゼ症候群研究(JNSCS)は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害調査研究班が、日本腎臓学会の協力のもとに行うものである。参加施設において2009年1月1日より2010年12月31日までに、原発性ネフローゼ症候群を登録し、(1)原発性ネフローゼ症候群の発症率、(2)原発性ネフローゼ症候群の治療反応性、(3)原発性ネフローゼ症候群全体の1年、5年、10年、**15年**生存率ならびに(4)治療による副作用、(5)合併症を調査する前向き+後ろ向きコホートスタディーを実施する。

1.1. 目的

原発性ネフローゼ症候群の寛解率と治療反応性、1年、5年、10年、**15年**生存率、並びに合併症を明らかにする。

1.2. 研究デザイン

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー(J-KDR)を使用した中央登録による前向き+後ろ向きコホート研究

1.3. 対象

本試験参加施設で**2009年1月-2012年12月**に腎生検で新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。

- 1) 尿蛋白3.5g/day以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例。
ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。
- 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。(本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。)

1.4. 除外基準

- 1) 二次性ネフローゼ症候群(糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシ

ス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA 関連腎炎、HIV 関連腎炎)。

- 2) インフォームドコンセントを得られない患者(前向き研究)
- 3) 前向きコホート研究への参加を拒否した患者(後ろ向きコホート)
- 4) 2008年12月以前にステロイド・免疫抑制薬による治療が開始されていた患者

1.5. 標的イベント

- 1) ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率(1型、2型)
寛解・無効については以下のように定義する。
完全寛解 尿蛋白の消失
不完全寛解1型 尿蛋白 1g/day 未満 血清アルブミン 3.0g/dl 以上
不完全寛解II型 尿蛋白 1g/day 以上 3.5g/day 未満
無効 尿蛋白 3.5g/day 以上 血清アルブミン値 3.0g/dL 未満
頻回再発例 6ヶ月間に2回以上の再発を示す症例
ステロイド抵抗例 ステロイド療法開始後8週間以内に、蛋白尿が1g/day 未満にならない症例
- 2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率(不完全寛解1型、2型)
- 3) 腎機能低下のエンドポイント(糸球体濾過量の低下率、血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植)
- 4) 死亡

1.6. 調査項目

- 1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年、10年、15年腎生存率、生存率
- 2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性(完全寛解、不完全寛解、無反応)
- 3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症
- 4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

1.7. 目標症例数

300-1200例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

前向きコホート研究の登録期間:2009年1月1日より2010年12月31日

後ろ向きコホート研究の登録期間:2021年1月1日より2022年12月31日

追跡期間:最終登録後1015年、20202027年12月31日、総研究期間:1219年

1.8. 研究の実施および結果の公開

本研究が行われていることは腎臓学会のホームページにて公表する。また、結果も論文として発表し、学会発表も行う。

1.9. 問い合わせ先

研究事務局:大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 猪阪善隆
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2-D11
TEL 06-6879-3857 FAX 06-6879-3230
E-mail isaka@kid.med.osaka-u.ac.jp

2. 目的

ネフローゼ症候群は臨床上比較的良好に遭遇する疾患であり、平成6年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約20%、微小変化群約30%、巣状糸球体硬化症約10%、膜性増殖性糸球体腎炎約10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約10%といわれる。

ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群(膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例)に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである[1]。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている[2]。この調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20年で90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

今回、15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きおよび後ろ向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認する。

3. 背景と試験計画の根拠

3.1. ネフローゼ症候群の診断および治療

ネフローゼ症候群は大量の蛋白尿と低アルブミン血症をきたす疾患である。通常、腎生検によって確定診断し、ステロイド、免疫抑制剤などで治療する。したがって、これらのネフローゼ症候群患者のほとんどが、腎臓内科専門医にて診断・治療されているのが現状である。すなわち、腎臓専門医を対象として調査を行えば、原発性ネフローゼ症候群はほぼ網羅的に把握できると考えられる。

3.2. 免疫抑制剤の効果

わが国では、免疫抑制薬として、シクロスポリンとミゾリビンが難治性ネフローゼ症候群の保険適応を受けているが、明らかなエビデンスが示されておらず、現在、多施設共同による無作為対照試験が進行中である。これらの薬剤では、血中濃度測定による Therapeutic drug monitoring system (TDM)を考慮した治療法が検討されており、よりよい投与方法の開発が期待される。しかし、シクロスポリンについては特異的な血管障害や腎障害の危険性があり、今後さらに検討が必要である。ミゾリビンについては、血中濃度が十分に治療域に達していないことも考えられるため、難治性ネフローゼ症候群における用量設定を見直す必要がある可能性がある。

3.3. 前向きおよび後ろ向きコホートスタディーの必要性

15年間ネフローゼ症候群に関して調査が行われておらず、また、前向きのコホートは形成されていないので、原発性ネフローゼ症候群について前向きのコホートを作成し、その実態を明らかにすることが必要である。

本研究開始後5年時点での解析を行った結果、末期腎不全発症率および全死亡率が低く、それらのエンドポイントを対象にした解析を行うのは困難であると考えられた。前向きコホートとほぼ同時期に診断された一次性ネフローゼ症候群を対象にした後ろ向きコホートを作成し、対象症例を増やすことによって、末期腎不全発症および全死亡等のエンドポイントに寄与する因子を明らかにし、各種治療介入の有用性を検証する。

3.4. 患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。疾患の治療方針は通常診療として主治医と患者の意思により決定される。実地医療の結果を調べる前向き+後ろ向きコホート観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

4. 試験デザイン・エンドポイント

4.1. デザイン

試験デザインは多施設共同の中央登録による前向き+後ろ向きコホートスタディー。

エンドポイントは

- 1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年、10年、15年腎生存率、生存率
 - 2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性(完全寛解、不完全寛解、無反応)
 - 3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症
 - 4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用
- 2年間の症例登録と最終登録から+1015年間の追跡を行う。研究期間は+1219年となる。

4.2. 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、STATA、SPSS、R等の統計パッケージを用いて行う。

5. 患者選択基準

5.1. 適格基準

本試験参加施設で試験開始後2009年1月～2012年12月に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。

- 1) 尿蛋白3.5g/日以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/日未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判

断する場合は登録する。

- 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。(本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。)

5.2. 除外基準

- 1) 二次性ネフローゼ症候群(糖尿病性腎症、SLE などの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎症、C 型肝炎、B 型肝炎によるネフローゼ症候群、ANCA 関連腎炎、HIV 関連腎炎など)を除く。
- 2) 患者本人あるいは代諾者よりインフォームドコンセントを取得できない症例(前向き研究)
- 3) 前向きコホート研究への参加を拒否した患者(後ろ向きコホート)
- 4) 2008年12月以前にステロイド・免疫抑制薬による治療が開始されていた患者

6. 研究方法

6.1. 概要

参加施設に適格患者が発生すると、各施設において登録を行う。前向きコホート研究は、2009年1月1日より2010年12月31日まで登録を行う。後ろ向きコホートは、2021年1月～2022年12月に登録を行う。その後、2020年12月31日まで追跡調査を行う。登録1年後、5年後、7年後、10年後、15年後のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。また、主たるエンドポイントについて解析されたのち確定したデータシートを用いて二次的研究を行う。運営委員会において実施が承認された二次的研究においては、研究に必要なデータが事務局から担当する共同研究施設に提供される。

6.2. 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)

- 1) 各施設は本プロトコルを施設の倫理委員会(機関審査委員会)に提出し、この研究計画実施の承認を得る。
- 2) プロトコルの承認書を FAX にて腎臓病総合レジストリー事務局へ送る。プロトコルの承認を事務局で確認した後に、事務局よりキーが送付され、登録が可能となる。

- 3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第8.1版;2018年1月26日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。電子カルテから抽出したデータサイズが大きい場合、データを保存した記録媒体を事務局に郵送する。

7. 治療

本研究では治療法に関しての介入は行わない。

8. 登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ

8.1. 登録時に収集するデータ

登録時に収集するデータ項目は、(1)患者年齢、(2)性別、(3)病理分類、(4)腎生検が実施された日、~~(5)ステロイド・免疫抑制薬が開始された日、~~(6)身長、(7)体重、(8)浮腫の有無、(9)血圧、~~(10)血清総蛋白、(11)血清アルブミン値、(12)尿蛋白量、(13)血尿、(14)血清クレアチニン値、(15)BUN、(16)ヘモグロビン値、(17)血清総コレステロール値、(18)LDLコレステロール値、(19)HDLコレステロール、(20)中性脂肪~~(21) HbA1c の21項目である。記載は2週間前後のアロックスを認める。

8.2. 治療に関して収集するデータ

~~経口プレドニゾロンの有無、静注メチルプレドニゾロンの有無、シクロスポリンの有無、ミゾリビンの有無、エンドキサンの有無、タクロリムスの有無、セルセプトの有無、リツキサンの有無、ACEI/ARB使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、Ca拮抗薬・β拮抗薬、α拮抗薬の有無、ループ利尿薬・サイアザイドの有無、スタチンの有無、スタチン以外の抗高脂血症薬の有無、抗血小板薬の有無、ワファリンの有無、ビタミンDの有無、ビスホスホネートの有無、糖尿病薬の有無、LDLアフェレシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用~~

一次性ネフローゼ症候群は現疾患の治療のみならず、様々な合併症の予防・治療の目的で様々な薬物投与などの治療が行われる。本研究では、その処方実態および有効性を明らかにするため、電子カルテから抽出した、2008年1月～追跡終了までの期間の全処方データを研究対象にする。

電子カルテからデータを抽出できない施設では、以下のデータを抽出する。

経口プレドニゾロンの有無、静注メチルプレドニゾロンの有無、シクロスポリンの有無、ミゾリビンの有無、エンドキサンの有無、タクロリムスの有無、セルセプトの有無、リツキサンの有無、ACEI/ARB 使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、Ca 拮抗薬・ β 拮抗薬、 α 拮抗薬の有無、ループ利尿薬・サイアザイドの有無、スタチンの有無、スタチン以外の抗高脂血症薬の有無、抗血小板薬の有無、ワーファリンの有無、ビタミン D の有無、ビスホスホネートの有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用

8.3. 検査に関して収集するデータ

一次性ネフローゼ症候群は現疾患の治療のみならず、様々な合併症の予防・治療の目的で様々な薬物投与などの治療が行われ、様々な検査が実施される。本研究では、その実態および治療の有効性を明らかにするため、電子カルテから抽出した、2008年1月～追跡終了までの期間の全血液・尿・画像検査データ(腎病理組織標本の画像データを含む)を研究対象にする。

電子カルテからデータを抽出できない施設では、以下のデータを抽出する。
血清総蛋白、血清アルブミン、尿蛋白、尿潜血、血清クレアチニン、BUN、ヘモグロビン、血清総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、HbA1c

8.4. 予後に関して収集されるデータ

予後に関しては、(1)生死、(2)最終確認日(死亡日)、~~(3)最終確認日での寛解状態、(4)循環器疾患の合併の有無~~、(3)末期腎不全、(4)原発性ネフローゼ症候群患者の合併症、(5)ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用についての情報を収集する。

9. 効果判定の方法

本研究で用いる治療効果判定は

1) 治療による完全寛解・無効の判定

寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解	尿蛋白の消失
不完全寛解Ⅰ型	尿蛋白 1 g/日未満
不完全寛解Ⅱ型	尿蛋白 1 g/日以上 3.5g/日未満
無効	尿蛋白 3.5 g/日以上 血清アルブミン値 3.0 g/dL 未満
頻回再発例	6ヶ月間に2回以上の再発を示す症例
ステロイド抵抗例	ステロイド療法開始後8週間以内に、蛋白尿が1 g/日未満にならない症例
2) 寛解後の再発	尿蛋白の増加を認め、ネフローゼ症候群になるか、尿蛋白 3.5g/日以上になった場合

- 3) 患者の腎機能
 - 4) 患者の生死
 - 5) 治療による副作用(新規の合併症)
 - 6) 循環器疾患合併症
- である。

10. 統計学的考察

10.1. 症例数の算定

進行性腎障害調査研究班では、平成20年に統計調査を行い約3200名程度のネフローゼ症候群が発症していると推定している。日本腎臓学会の調査で平成12,13年に行われた腎生検数は5517件、5741件である[2]。腎病理標準化委員会の腎生検のレジストリーに登録される症例は2008年1年間で約1600例程度、2009年5月末までの5ヶ月間に約1000例の腎生検が登録された。この内約15%がネフローゼである。これらのデータからは腎生検を行わないものを含め、ネフローゼ症候群の新規登録症例数は1年に約300例と思われる。このうち、70%からインフォームドコンセントを得られると考えると年間約200例が登録されることになる。統計学的には全症例の10%を登録できれば正確な推計ができるため、登録期間を1.5年として、300例のネフローゼ症候群の登録が得られ、本コホートの形成は可能である。

本研究開始後5年時点でのアウトカムの集計を行った結果、全死亡23例、末期腎不全13例であり、エンドポイント発症率が低いことが示されたため[3]、2021~2022年に前向きコホートの2倍規模の後ろ向きコホート(800人)を作成する。

10.2. 中間解析

1年をめぐりに情報収集の状態を把握し、主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表する。

10.3. 最終解析

試験が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際にはエンドポイントとしてあげた全ての項目に関してデータを算出する。

11. 症例集積見込み

~~300~~1200例の症例集積を見込んでいる。

12. 倫理的事項・プライバシーの保護

12.1. 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又は IRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。腎臓学会倫理委員会で本プロトコールが承認された場合には、倫理委員会を持たない医療機関では施設長の判断のもとに、このステップを省略できる。

12.2. 登録に際しての患者の同意~~が必要であることについて~~

本研究の~~前向き研究~~は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認(インフォームドコンセント)と本研究への参加の確認(インフォームドコンセント)が必要である。腎臓学会の倫理委員会で腎疾患総合レジストリーと日本ネフローゼ症候群コホート研究の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。~~研究期間の延長および収集データの変更に関しては、各研究施設の倫理審査委員会の判断に基づき、必要に応じてホームページ等に研究の内容を公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。~~

~~本研究の後向き研究は、通常の医療において、取得された・あるいは取得される予定の診療情報を利用した研究である。ホームページ等に研究の内容を公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。~~

腎臓学会ホームページ上でも、(1)研究が実施されていること、(2)研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1)本研究が実施されていること、(2)本研究への参加施設が公開されていることを知らせる。

12.3. 個人情報の取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリーに記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理すること。

今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

13. 登録に関する注意事項

13.1. 連続登録の必要性と重複登録への注意

重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他の施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

13.2. データ登録の時期

患者登録は、まずネフローゼ症候群の臨床診断が確定しており、病理診断がついた時点で登録を行う。二次性ネフローゼ症候群を鑑別するのに必要な情報が揃う前に登録する必要はない。

13.3. 日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーとの関係

本研究において、症例登録は日本腎臓学会のレジストリーである腎臓病総合レジストリーを使用して行う。腎臓病総合レジストリーは腎生検を行わない腎臓病について、腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry, J-RBR)を拡大したものである。

腎臓病総合レジストリーに登録するには、腎臓病総合レジストリー研究への参加が必要であり、各施設での倫理委員会での承認後、腎臓病総合レジストリー事務局に連絡して、腎臓病総合レジストリーへ施設登録を行う。

14. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は原則として、運営委員会で決定する。学会発表についても同様とする。

15. 研究組織

本研究は Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) は、厚生労働省進行性腎障害調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会が運営するコホート研究であり、公正かつ円滑な運営のために運営委員会を設ける。

15.1. 研究代表医師、事務局

研究代表者:猪阪善隆

研究事務局:大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 猪阪善隆

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-D11

TEL 06-6879-3857

FAX 06-6879-3230

E-mail isaka@kid.med.osaka-u.ac.jp

日本腎臓病総合レジストリー事務局:佐藤博

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

TEL 022-717-7164

FAX 022-717-7168

統計解析:山本陵平

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター及び大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

TEL 06-6850-6038

FAX 06-6850-6040

15.2. 運営委員会

中山寺いまいクリニック 今井圓裕

総合医学研究センター＝三光クリニック 齊藤喬雄

大阪大学機能診断学関西メディカル病院 堀尾勝
福島県立医大第3内科福島労災病院 渡辺毅
金沢医科大学腎臓内科 横山仁
岡山大学腎臓内科 槇野博史
藤田保健衛生大学藤田医科大学 湯沢由紀夫
名古屋大学腎臓内科 丸山彰一

15.3. 共同研究者・共同研究機関

- 1) 西尾沙織・北海道大学第二内科
- 2) 佐藤壽伸・JCHO 仙台病院腎センター
- 3) 佐藤博宮崎真理子・東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
- 4) 今田恒夫・山形大学医学部附属病院腎臓膠原病内科
- 5) 風間順一郎・福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
- 6) 山縣邦弘・筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
- 7) 廣村桂樹・群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科
- 8) 長谷川元・埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
- 9) 岡田浩一・埼玉医科大学腎臓内科
- 10) 内田俊也藤垣嘉秀・帝京大学医学部内科
- 11) 新田孝作・東京女子医科大学病院第四内科
- 12) 鈴木祐介鈴木仁・順天堂大学腎・高血圧内科腎臓内科
- 13) 柴垣有吾・聖マリアンナ医科大学医学部・腎臓高血圧内科
- 14) 成田一衛・新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
- 15) 北川清樹・金沢医療センター腎・膠原病内科
- 16) 横山仁・金沢医科大学医学部腎臓内科
- 17) 和田隆志・金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学
- 18) 傍島裕司・大垣市民病院糖尿病・腎臓内科
- 19) 三村哲史・岐阜県立多治見病院腎臓内科
- 20) 赤堀利行・中東遠総合医療センター腎臓内科
- 21) 安田日出夫・浜松医科大学第一内科
- 22) 森典子・静岡県立総合病院腎臓内科
- 23) 木村敏樹・一宮市民病院腎臓内科
- 24) 藤田芳郎・中部ろうさい病院腎臓内科
- 25) 水谷真・半田市立半田病院腎臓内科
- 26) 丸山彰一・名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科

- 27) 石川英昭・名古屋第一赤十字病院腎臓内科
- 28) 武田朝美・名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
- 29) 両角國男・増子記念病院腎臓内科
- 30) 玉井宏史・安城更生病院腎臓内科
- 31) 坂洋祐・春日井市民病院腎臓内科
- 32) 平松武幸・江南厚生病院腎臓内科
- 33) 鈴木聡・海南病院腎臓内科
- 34) 湯澤由紀夫・~~藤田保健衛生大学医学部腎内科~~藤田医科大学医学部腎臓内科学
- 35) 長屋啓・市立四日市病院腎臓内科
- 36) 塚本達雄・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内科
- 37) 猪阪善隆・大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
- 38) ~~石村榮治~~田昌宏・大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学代謝内分泌病態内科学
- 39) 林晃正・大阪急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
- 40) 竹治正展・市立豊中病院腎臓内科
- 41) 西慎一・神戸大学大学院腎臓内科／腎・血液浄化センター
- 42) ~~赤井靖宏~~鶴屋和彦・奈良県立医科大学腎臓内科学循環器・腎臓・代謝内科
- 43) 重松隆・和歌山県立医科大学腎臓内科学
- 44) 伊藤孝史・島根大学医学部附属病院・腎臓内科
- 45) 杉山斉・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学
- 46) 柏原直樹・川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
- 47) 長井幸二郎・徳島大学医学部腎臓内科
- 48) 祖父江理・香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
- 49) 寺田典生・高知大学内分泌代謝腎臓内科
- 50) 深水圭・久留米大学医学部腎臓内科
- 51) 中野敏昭・九州大学大学院~~包括的腎不全治療学~~腎高血圧脳血管内科
- 52) 升谷耕介・福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学
- 53) ~~片瀨律子~~黒木裕介・福岡東医療センター腎臓内科
- 54) 西野友哉・長崎大学病院腎臓内科
- 55) 藤元昭一・宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座

16. 文献

1. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004; 654: 1400-7.
2. 松尾清一：腎病理標準化アンケートの結果：腎生検標本の病理診断の現況と今後の課題「腎

生検病理診断標準化への指針」日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編 p15-18、東京医学社 2005

3. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clin Exp Nephrol. 2020; 24: 526-540.

17. 変更履歴

17.1. 追跡期間延長後のプロトコール第1版(JNSCS プロトコール第8

版に相当)の変更点

2014年11月21日日本腎臓学会倫理委員会にて承認(整理番号21(1-2))

1. 対象施設の変更

変更箇所 1.概要

変更前 日本腎臓学会の専門医の存在する施設をすべて登録して行うことを目指す。

変更後 (削除)

2. 症例登録期間の変更

変更箇所 1.概要

変更前 参加施設において2009年1月1日より2009年12月31日までに、に、腎生検で確定診断された全ての原発性ネフローゼ症候群を登録し、

変更後 参加施設において2009年1月1日より2010年12月31日までに、腎生検で確定診断された全ての原発性ネフローゼ症候群を登録し、

3. 登録データベース名の変更

変更箇所 1.2 研究デザイン

変更前 日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用した中央登録による前向きコホート研究

変更後 日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による前向きコホート研究

4. 登録基準の変更

変更箇所 1.3 対象

変更前 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。

変更後 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類

されるもの。(本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。)

5. 目標症例数の設定

変更箇所 1.7 目標症例数

変更前 日本において発症する原発性ネフローゼ症例の全例登録を目指す。

登録期間:2009年1月1日より、2009年12月31日、追跡期間:最終登録後5年、2014年12月31日、総研究期間:6年

変更後 300例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

登録期間:2009年1月1日より、2010年12月31日、

追跡期間:最終登録後10年、2020年12月31日、総研究期間:12年

6. 問い合わせ先の変更

変更箇所 1.9 問い合わせ先

変更前 研究事務局:大阪大学腎臓内科 今井圓裕

〒565-0871 吹田市山田丘2-2

電話 06-6879-3857

FAX 06-6879-3859

E-mail: imai@kid.med.osaka-u.ac.jp

変更後 研究事務局:名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座 腎臓内科学 丸山彰一

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞65

TEL: 052-744-2182 Fax: 052-744-2184

E-mail: marus@med.nagoya-u.ac.jp

7. 症例登録期間の変更

変更箇所 3.1 デザイン

変更前 1年間の症例登録と最終登録から5年間の追跡を行う。研究期間は7年となる。

変更後 2年間の症例登録と最終登録から5年間の追跡を行う。研究期間は7年となる。

8. 統計解析の追加

変更箇所 3.2 統計解析

変更前 記載無し

変更後 上記エンドポイントの推定累積発症率を Kaplan-Meier 曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox 比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、STATA、SPSS、R等の統計パッケージを用いて行う。

9. 適格基準詳細の記載

変更箇所 4.1 適格基準

変更前 参加施設で新たに診断された原発性ネフローゼ症候群が対象となる。

変更後 本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性

ネフローゼ症候群。

1) 尿蛋白3.5g/day以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。

2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。(本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。)

10. 概要の変更

変更箇所 5.1 概要

変更前 参加施設に適格患者が発生すると、各施設において登録を行う。登録が進捗していることを確認するために平成21年3月末、平成21年9月末に各施設に登録状況の報告を依頼する。登録1年後、5年後のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。

変更後 参加施設に適格患者が発生すると、各施設において登録を行う。2009年1月1日より2010年12月31日まで登録を行う。その後、2020年12月31日まで追跡調査を行う。登録1年後、5年後、7年後、10年後のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。また、主たるエンドポイントについて解析されたのち確定したデータシートを用いて二次的研究を行う。

11. 登録症例のデータの登録方法の詳細な記載

変更箇所 5.2 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)

変更前 (3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。

変更後 (3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第2版; 2009年7月9日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する

12. 収集データの変更

変更箇所 治療に関して収集するデータ

変更前 ステロイド初期投与量、ステロイドパルス療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミゾリビンの使用量、その他のエンドキサンの使用量、ACEI/ARB使用の有無、スタチン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、アスピリンの使用の有無、ワーファリン使用の有無、ビタミンD使用の有無、ビスホスホネート使用の有無、治療による副作用

変更後 ステロイド初期投与量、ステロイドパルス療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミゾリビンの使用量、エンドキサンの使用量、ACEI/ARB使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、スタチン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、アスピリンの使用の有無、ワーファリン使用の有無、ビタミンD使用の有無、ビスホスホネート使用の有無、糖尿病薬の有無、LDLアフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用

13. 症例数の算定の詳細な根拠の記載

変更箇所 9.1 症例数の算定

変更前 日本で発症する腎臓内科専門医が診療する全症例をエントリーする。進行性腎障害調査研究班では、統計調査を行い約3200名程度のネフローゼ症候群が発症していると推定している。

変更後 進行性腎障害調査研究班では、平成20年に統計調査を行い約3200名程度のネフローゼ症候群が発症していると推定している。日本腎臓学会の調査で平成12、13年に行われた腎生検数は5517件、5741件である。2)腎病理標準化委員会の腎生検のレジストリーに登録される症例は2008年1年間で約1600例程度、2009年5月末までの5ヶ月間に約1000例の腎生検が登録された。この内約15%がネフローゼである。これらのデータからは腎生検を行わないものを含め、ネフローゼ症候群の新規登録症例数は1年に約300例と思われる。このうち、70%からインフォームドコンセントを得られると考えると年間約200例が登録されることになる。統計学的には全症例の10%を登録できれば正確な推計ができるため、登録期間を1.5年として、300例のネフローゼ症候群の登録が得られ、本コホートの形成は可能である。

14. 症例蓄積見込みの変更

変更箇所 10. 症例集積見込み

変更前 日本腎臓学会の調査で平成12、13年に行われた腎生検数が5517件、5741件であり2)、腎病理標準化委員会の腎生検のレジストリーから腎生検の約20%がネフローゼであるため、ネフローゼ症候群の症例の集積数は1年に最大2000例と思われる。

変更後 300例の症例集積を見込んでいる。

15. 倫理審査委員会を有さない医療機関での倫理審査に関する記載の追加

変更箇所 11.1 倫理委員会(機関審査委員会)での承認

変更前 本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又はIRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。従って、本研究へ参加する施設は、その参加について倫理委員会又はIRBの承認を受けることとする。

変更後 本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又はIRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。腎臓学会倫理委員会で本プロトコールが承認された場合には、倫理委員会を持たない医療機関では施設長の判断のもとに、このステップを省略できる。

16. J-KDRとJNSCSの一括同意の取得に関する記載の追加

変更箇所 11.2 登録に際しての患者の同意が必要であることについて

変更前 本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認(インフォームドコンセント)と本研究への参加の確認(インフォームドコンセント)が必要である。

変更後 本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認(インフォームドコンセント)と本研究への参加の確認(インフォームドコンセント)が必要である。腎臓学会の倫理委員会でJKDRとJNSCSの一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

17. 連続登録に関する記載の削除

変更箇所 12.1 連続登録の必要性和重複登録の注意

変更前 本研究では、参加施設に於いて診断された全ての対象症例を連続的に登録することが研究の根幹を成すため、各施設に於いては症例の登録漏れが無いように十分注意すること。また、重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他の施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

変更後 重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他の施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

18. モニタリングに関する記載の削除

変更箇所 13 モニタリング (第7版)

変更前 13.1 モニタリング

データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、6か月目に実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは大阪大学のデータセンター(堀尾 勝)が実施する。

13.2 モニタリングの項目

(1) 症例の集積状況

(2) 登録後6ヶ月を経過した例に関するデータの収集状況

(3) データの論理チェック

変更後 削除

19. 研究組織の母体に関する記載の追加

変更箇所 14. 研究組織

変更前 本研究はJapan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) 試験として運営委員会を設ける。

変更後 本研究はJapan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) 試験は、厚生労働省進行性腎障害調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会が運営するコホート研究であり、公正かつ円滑な運営のために運営委員会を設ける

20. 研究代表医師、事務局の変更

変更箇所 14.1 研究代表医師、事務局

変更前 研究代表者:今井圓裕(大阪大学医学部附属病院 腎臓内科)

事務局:大阪大学医学部附属病院腎臓内科

565-0871 吹田市山田丘 2-2

TEL 06-6879-3857, FAX 06-6879-3857,

腎臓病総合レジストリー事務局:横山 仁

金沢医科大学金沢医科大学腎機能治療学

TEL 076-286-2211, FAX 076-286-2786

統計解析:堀尾 勝 大阪大学大学院機能診断学

TEL 06-6879-2598 FAX 06-6879-3857

変更後 研究代表者:丸山彰一 (名古屋大学医学部腎臓内科)

研究事務局:名古屋大学大学院 医学系研究科病態内科学講座 腎臓内科学 丸山彰

一

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65

TEL: 052-744-2182 Fax: 052-744-2184

E-mail: marus@med.nagoya-u.ac.jp

腎臓病総合レジストリー事務局:横山 仁

金沢医科大学金沢医科大学腎機能治療学

TEL 076-286-2211 , FAX 076-286-2786

統計解析:堀尾 勝 大阪大学大学院機能診断学

TEL 06-6879-2598 FAX 06-6879-3857

山本陵平 大阪大学大学院老年・腎臓内科学

TEL 06-6879-3857、FAX06-6879-3857

21. 運営委員の変更

変更場所 14.2 運営委員会

変更前 大阪大学腎臓内科 今井圓裕、福岡大学腎臓内科 斉藤喬雄、大阪大学機能診断学 堀尾勝、福島県立医大第3内科 渡辺毅、金沢医科大学腎臓内科 横山仁、岡山大学腎臓内科 槇野博史、名古屋大学腎臓内科 湯沢由紀夫、名古屋大学腎臓内科 松尾清一、大阪大学腎臓内科 猪阪善隆

変更後 中山寺いまいクリニック 今井圓裕、総合医学研究センター 斉藤喬雄、大阪大学機能診断学 堀尾 勝、福島県立医大第3内科 渡辺 毅、金沢医科大学腎臓内科 横山 仁、岡山大学腎臓内科 槇野博史、藤田保健衛生大学 湯沢由紀夫、名古屋大学腎臓内科 松尾清一、大阪大学腎臓内科 猪阪善隆

17.2. 追跡期間延長後のプロトコール第2版(JNSCS プロトコール第9版に相当)の変更点

2017年8月18日大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて承認(承認番号17035-2)

1. 問い合わせ先の変更

変更箇所 1.9 問い合わせ

変更前 研究事務局:名古屋大学大学院 医学系研究科病態内科学講座 腎臓内科学 丸山彰

一

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65
TEL: 052-744-2182 Fax: 052-744-2184
E-mail: marus@med.nagoya-u.ac.jp

変更後 研究事務局:大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 猪阪善隆
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-D11
TEL 06-6879-3857 FAX 06-6879-3230
E-mail isaka@kid.med.osaka-u.ac.jp

2. 研究代表施設医師、事務局、腎臓病総合レジストリー事務局、統計解析担当者の変更

変更箇所 14.1 研究代表施設医師、事務局

変更前 研究代表者:丸山彰一 (名古屋大学医学部腎臓内科)
研究事務局:名古屋大学大学院 医学系研究科病態内科学講座 腎臓内科学 丸山彰

一

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65
TEL: 052-744-2182 Fax: 052-744-2184
E-mail: marus@med.nagoya-u.ac.jp
腎臓病総合レジストリー事務局:横山 仁
金沢医科大学金沢医科大学腎機能治療学
TEL 076-286-2211 , FAX 076-286-2786
統計解析:堀尾 勝 大阪大学大学院機能診断学
TEL 06-6879-2598 FAX 06-6879-3857
山本陵平 大阪大学大学院老年・腎臓内科学
TEL 06-6879-3857、FAX06-6879-3857

変更後 研究代表者:猪阪善隆
研究事務局:大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 猪阪善隆
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-D11
TEL 06-6879-3857 FAX 06-6879-3230
E-mail isaka@kid.med.osaka-u.ac.jp
腎臓病総合レジストリー事務局:佐藤博
東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
TEL 022-717-7164 FAX 022-717-7168
統計解析:山本陵平
大阪大学キャンパスライフ支援センター及び大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
TEL 06-6850-6038 FAX 06-6850-6040

3. 運営委員の変更

変更箇所 14.2 運営委員会

変更前 名古屋大学腎臓内科 松尾清一
変更後 名古屋大学腎臓内科 丸山彰一

4. 共同研究者・共同研究機関の追加

変更箇所 14.3 共同研究者・研究機関

変更前 記載無し

- 変更後
- 1) 西尾妙織・北海道大学第二内科
 - 2) 伊藤貞義・東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
 - 3) 佐藤壽伸・JCHO 仙台病院腎センター
 - 4) 風間順一郎・福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
 - 5) 山縣邦弘・筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
 - 6) 廣村桂樹・群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科
 - 7) 岡田浩一・埼玉医科大学腎臓内科
 - 8) 長谷川元・埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
 - 9) 内田俊也・帝京大学医学部内科
 - 10) 新田孝作・東京女子医科大学病院第四内科
 - 11) 鈴木祐介・順天堂大学腎・高血圧内科
 - 12) 柴垣有吾・聖マリアンナ医科大学医学部・腎臓高血圧内科
 - 13) 成田一衛・新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
 - 14) 和田隆志・金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
 - 15) 北川清樹・金沢医療センター腎・膠原病内科
 - 16) 横山仁・金沢医科大学医学部腎臓内科
 - 17) 三村哲史・岐阜県立多治見病院腎臓内科
 - 18) 傍島裕司・大垣市民病院糖尿病・腎臓内科
 - 19) 加藤明彦・浜松医科大学第一内科
 - 20) 森典子・静岡県立総合病院腎臓内科
 - 21) 丸山彰一・名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科
 - 22) 湯澤由紀夫・藤田保健衛生大学医学部腎内科
 - 23) 藤田芳郎・中部ろうさい病院腎臓内科
 - 24) 市田静憲・名古屋第一赤十字病院腎臓内科
 - 25) 武田朝美・名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
 - 26) 両角國男・増子記念病院腎臓内科
 - 27) 水谷真・半田市立半田病院腎臓内科
 - 28) 藤田豊・中東遠総合医療センター
 - 29) 白崎有正・一宮市民病院腎臓内科
 - 30) 玉井宏史・安城更生病院腎臓内科
 - 31) 坂洋祐・春日井市民病院腎臓内科
 - 32) 鈴木聡・海南病院腎臓内科
 - 33) 平松武幸・江南厚生病院腎臓内科
 - 34) 長屋啓・市立四日市病院腎臓内科

- 35) 石村栄治・大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
- 36) 塚本達雄・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
- 37) 林晃正・大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
- 38) 竹治正展・市立豊中病院腎臓内科
- 39) 西慎一・神戸大学大学院腎臓内科腎・血液浄化センター
- 40) 鮫島謙一・奈良県立医科循環器・腎臓・代謝内科
- 41) 重松隆・和歌山県立医科大学腎臓内科学
- 42) 伊藤孝史・島根大学医学部附属病院・腎臓内科
- 43) 杉山斉・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学
- 44) 柏原直樹・川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
- 45) 土井俊夫・徳島大学医学部腎臓内科
- 46) 祖父江理・香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
- 47) 寺田典生・高知大学内分泌代謝腎臓内科
- 48) 鶴屋和彦・九州大学大学院包括的腎不全治療学
- 49) 中島衡・福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学
- 50) 片淵律子・福岡東医療センター腎臓内科
- 51) 深水圭・久留米大学医学部腎臓内科
- 52) 西野友哉・長崎大学病院第二内科
- 53) 藤元昭一・宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座

17.3. JNSCS プロトコール第 9.1 版(追跡期間延長後のプロトコール第

2.1 版に相当) の変更点

1. 追跡期間の延長に伴う記載の変更

変更箇所 4.1. デザイン

変更前 2年間の症例登録と最終登録から5年間の追跡を行う。研究期間は7年となる。

変更後 2年間の症例登録と最終登録から10年間の追跡を行う。研究期間は12年となる。

2. 腎臓病総合レジストリー事務局の変更に伴う記載変更

変更箇所 6.2. 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)

変更前 2) プロトコールの承認書を FAX にて腎臓病総合レジストリー事務局へ送る。プロトコールの承認を事務局で確認した後に、事務局よりキーが送付され、登録が可能となる。
FAX 先 金沢医科大学腎臓内科 横山 仁先生 宛 FAX 番号:076-286-2786

変更後 2) プロトコールの承認書を FAX にて腎臓病総合レジストリー事務局へ送る。プロトコールの承認を事務局で確認した後に、事務局よりキーが送付され、登録が可能となる。

3. 症例登録用紙の更新

- 変更箇所 6.2. 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)
- 変更前 3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第2版;2009年7月9日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。
- 変更後 3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第8.1版;2018年1月26日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。

4. 登録時に収集するデータの変更

- 変更箇所 8.1. 登録時に収集するデータ
- 変更前 登録時に収集するデータ項目は、... (4) 推定罹病期間、(5) 初診日、...
- 変更後 登録時に収集するデータ項目は、... (4) 腎生検が実施された日、(5) ステロイド・免疫抑制薬が開始された日、...

5. 治療に関して収集するデータの変更

- 変更箇所 8.2. 治療に関して収集するデータ
- 変更前 ステロイド初期投与量、ステロイドパルス療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミゾリビンの使用量、エンドキサンの使用量、ACEI/ARB使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、スタチン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、アスピリンの使用の有無、ワーファリン使用の有無、ビタミン D 使用の有無、ビスホスホネート使用の有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用
- 変更後 経口プレドニゾロンの有無、静注メチルプレドニゾロンの有無、シクロスポリンの有無、ミゾリビンの有無、エンドキサンの有無、タクロリムスの有無、セルセプトの有無、リツキサンの有無、ACEI/ARB 使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、Ca 拮抗薬・β 拮抗薬、α 拮抗薬の有無、ループ利尿薬・サイアザイドの有無、スタチンの有無、スタチン以外の抗高脂血症薬の有無、抗血小板薬の有無、ワーファリンの有無、ビタミン D の有無、ビスホスホネートの有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用

6. 腎臓病総合レジストリー事務局の変更に伴う記載変更

- 変更箇所 13.3. 日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーとの関係
- 変更前 腎臓病総合レジストリーに登録するには、腎臓病総合レジストリー研究への参加が必要であり、各施設での倫理委員会での承認後、J-KDR(J-RBR) 委員長である金沢医科大学腎臓内科横山 仁教授に連絡して、腎臓病総合レジストリーへ施設登録を行う。
- 変更後 腎臓病総合レジストリーに登録するには、腎臓病総合レジストリー研究への参加が必要であり、各施設での倫理委員会での承認後、腎臓病総合レジストリー事務局に連絡して、腎臓病総合レジストリーへ施設登録を行う。

7. 共同研究者・共同研究機関の変更

変更箇所 15.3. 共同研究者・共同研究機関

変更前 伊藤貞義・東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
(記載無し)

和田隆志・金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

赤堀利行・中東遠総合医療センター

加藤明彦・浜松医科大学第一内科

白崎有正・一宮市民病院腎臓内科

市田静憲・名古屋第一赤十字病院腎臓内科

塚本達雄・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

(記載無し)

鮫島謙一・奈良県立医科循環器・腎臓・代謝内科

土井俊夫・徳島大学医学部腎臓内科

鶴屋和彦・九州大学大学院包括的腎不全治療学

中島衡・福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

西野友哉・長崎大学病院第二内科

変更後 佐藤博・東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

今田恒夫・山形大学医学部附属病院腎臓膠原病内科

和田隆志・金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学

赤堀利行・中東遠総合医療センター腎臓内科

安田日出夫・浜松医科大学第一内科

木村敏樹・一宮市民病院腎臓内科

石川英昭・名古屋第一赤十字病院腎臓内科

塚本達雄・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内
科

猪阪善隆・大阪大学大学院医学系研究科

赤井靖宏・奈良県立医科循環器・腎臓・代謝内科

長井幸二郎・徳島大学医学部腎臓内科

中野敏昭・九州大学大学院包括的腎不全治療学

升谷耕介・福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

西野友哉・長崎大学病院腎臓内科

17.4. JNSCS プロトコール第10.0版の変更点

1. 追跡期間の延長に伴う記載の変更

変更箇所	1. 概要
変更前	(3)原発性ネフローゼ症候群全体の1年、5年、10年生存率
変更後	(3)原発性ネフローゼ症候群全体の1年、5年、10年、 15年 生存率
変更箇所	1.1. 目的
変更前	原発性ネフローゼ症候群の寛解率と治療反応性、1年、5年、10年生存率、並びに合併症を明らかにする。
変更後	原発性ネフローゼ症候群の寛解率と治療反応性、1年、5年、10年、 15年 生存率、並びに合併症を明らかにする。
変更箇所	1.7. 目標症例数
変更前	追跡期間:最終登録後10年、2020年12月31日、総研究期間:12年
変更後	追跡期間:最終登録後 15年 、 2027年 12月31日、総研究期間: 19年
変更箇所	4.1. デザイン
変更前	1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率 2年間の症例登録と最終登録から10年間の追跡を行う。研究期間は12年となる。
変更前	1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年、 10年 、 15年 腎生存率、生存率 2年間の症例登録と最終登録から 15年 間の追跡を行う。研究期間は 19年 となる。
変更箇所	6.1. 概要
変更前	登録1年後、5年後、7年後、10年後のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。
変更後	登録1年後、5年後、7年後、10年後、 15年後 のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。
2. 後ろ向きコホートの追加に伴う変更	
変更箇所	1. 概要
変更前	(5)合併症を調査する前向きコホートスタディーを実施する。
変更後	(5)合併症を調査する前向き + 後ろ向きコホートスタディーを実施する。
変更箇所	1.2. 研究デザイン
変更前	日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー(J-KDR)を使用した中央登録による前向きコホート研究
変更後	日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー(J-KDR)を使用した中央登録による前向き + 後ろ向きコホート研究
変更箇所	2. 目的

変更前	今回、15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認する。
変更後	今回、15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きおよび後ろ向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認する。
変更箇所	3.3. 前向きおよび後ろ向きコホートスタディーの必要性
変更前	(記載なし)
変更後	本研究開始後5年時点での解析を行った結果、末期腎不全発症率および全死亡率が低く、それらのエンドポイントを対象にした解析を行うのは困難であると考えられた。前向きコホートとほぼ同時期に診断された一次性ネフローゼ症候群を対象にした後ろ向きコホートを作成し、対象症例を増やすことによって、末期腎不全発症および全死亡等のエンドポイントに寄与する因子を明らかにし、各種治療介入の有用性を検証する。
変更箇所	3.4. 患者の利益と不利益
変更前	実地医療の結果を調べる前向きコホート観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。
変更後	実地医療の結果を調べる前向き+後ろ向きコホート観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。
変更箇所	4.1. デザイン
変更前	試験デザインは多施設共同の中央登録による前向きコホートスタディー。
変更後	試験デザインは多施設共同の中央登録による前向き+後ろ向きコホートスタディー。
変更箇所	6.1. 概要
変更前	2009年1月1日より2010年12月31日まで登録を行う。その後、2020年12月31日まで追跡調査を行う。
変更前	前向きコホート研究は、2009年1月1日より2010年12月31日まで登録を行う。後ろ向きコホートは、2021年1月～2022年12月に登録を行う。その後、2027年12月31日まで追跡調査を行う。
変更箇所	10.1. 症例数の算定
変更前	(記載なし)
変更後	本研究開始後5年時点でのアウトカムの集計を行った結果、全死亡23例、末期腎不全13例であり、エンドポイント発症率が低いことが示されたため [3]、2021～2022年に前向きコホートの2倍規模の後ろ向きコホート(800人)を作成する。
変更箇所	11. 症例集積見込み
変更前	300例の症例集積を見込んでいる。
変更後	1200例の症例集積を見込んでいる。
変更箇所	12.2. 登録に際しての患者の同意

変更前	12.2 登録に際しての患者の同意が必要であることについて 本研究のは、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認(インフォームドコンセント)と本研究への参加の確認(インフォームドコンセント)が必要である。
変更後	12.2 登録に際しての患者の同意 本研究の 前向き研究 は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認(インフォームドコンセント)と本研究への参加の確認(インフォームドコンセント)が必要である。
変更箇所	12.2. 登録に際しての患者の同意
変更前	(記載無し)
変更後	本研究の後ろ向き研究は、通常の医療において、取得された・あるいは取得される予定の診療情報を利用した研究である。ホームページ等に研究の内容を公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。
3. 登録基準の変更	
変更箇所	1.3.対象
変更前	本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。
変更後	本試験参加施設で 2009年1月-2012年12月に腎生検で新たに診断された 、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。
変更箇所	1.4.除外基準
変更前	2) インフォームドコンセントを得られない患者
変更後	2) インフォームドコンセントを得られない患者 (前向き研究) 3) 前向きコホート研究への参加を拒否した患者(後ろ向きコホート) 4) 2008年12月以前にステロイド・免疫抑制薬による治療が開始されていた患者
変更箇所	1.7.目標症例数
変更前	300例 日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。 登録期間:2009年1月1日より2010年12月31日
変更後	1200例 日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。 前向きコホート研究の登録期間:2009年1月1日より2010年12月31日 後ろ向きコホート研究の登録期間:2021年1月1日より2022年12月31日
変更箇所	5.1. 適格基準

変更前	本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。
変更後	本試験参加施設で試験開始後 2009年1月～2012年12月 に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。
変更箇所	5.2. 除外基準
変更前	2) 患者本人あるいは代諾者よりインフォームドコンセントを取得できない症例
変更後	2) 患者本人あるいは代諾者よりインフォームドコンセントを取得できない症例 (前向き研究) 3) 前向きコホート研究への参加を拒否した患者(後ろ向きコホート) 4) 2008年12月以前にステロイド・免疫抑制薬による治療が開始されていた患者
4. 収集データの変更	
変更箇所	1.5. 標的イベント
変更前	腎機能低下のエンドポイント(血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植)
変更後	腎機能低下のエンドポイント(糸球体濾過量の低下率 、血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植)
変更箇所	6.2. 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設に必要な手順)
変更前	定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第8.1版;2018年1月26日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。
変更後	定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート(第8.1版;2018年1月26日作成)にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。 電子カルテから抽出したデータサイズが大きい場合、データを保存した記録媒体を事務局に郵送する。
変更箇所	8.1. 登録時に収集するデータ
変更前	登録時に収集するデータ項目は、(1)患者年齢、(2)性別、(3)病理分類、(4)腎生検が実施された日、(5)ステロイド・免疫抑制薬が開始された日、(6)身長、(7)体重、(8)浮腫の有無、(9)血圧、(10)血清総蛋白、(11)血清アルブミン値、(12)尿蛋白量、(13)血尿、(14)血清クレアチニン値、(15)BUN、(16)ヘモグロビン値、(17)血清総コレステロール値、(18)LDLコレステロール値、(19)HDLコレステロール、(20)中性脂肪(21)HbA1cの21項目である。記載は2週間前後のアロワンスを認める。
変更後	登録時に収集するデータ項目は、(1)患者年齢、(2)性別、(3)病理分類、(4)腎生検が実施された日、(5)身長、(6)体重、(7)浮腫の有無、(8)血圧である。
変更箇所	8.2. 治療に関して収集するデータ
変更前	経口プレドニゾロンの有無、静注メチルプレドニゾロンの有無、シクロスポリンの有無、ミゾリビンの有無、エンドキサンの有無、タクロリムスの有無、セルセプトの有無、リツキサンの有無、ACEI/ARB使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、Ca拮抗薬・β拮抗薬、α拮抗薬の有無、ループ利尿薬・サイアザイドの有無、スタチンの有無、スタチン

	以外の抗高脂血症薬の有無、抗血小板薬の有無、ワーファリンの有無、ビタミン D の有無、ビスホスホネートの有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用
変更後	一次性的ネフローゼ症候群は現疾患の治療のみならず、様々な合併症の予防・治療の目的で様々な薬物投与などの治療が行われる。本研究では、その処方実態および有効性を明らかにするため、電子カルテから抽出した、2008年1月～追跡終了までの期間の全処方データを研究対象にする。 電子カルテからデータを抽出できない施設では、以下のデータを抽出する。 経口プレドニゾロンの有無、静注メチルプレドニゾロンの有無、シクロスポリンの有無、ミゾリビンの有無、エンドキサンの有無、タクロリムスの有無、セルセプトの有無、リツキサンの有無、ACEI/ARB 使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、Ca 拮抗薬・β 拮抗薬、α 拮抗薬の有無、ループ利尿薬・サイアザイドの有無、スタチンの有無、スタチン以外の抗高脂血症薬の有無、抗血小板薬の有無、ワーファリンの有無、ビタミン D の有無、ビスホスホネートの有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用
変更箇所	8.3. 検査に関して収集するデータ
変更前	(記載無し)
変更後	一次性的ネフローゼ症候群は現疾患の治療のみならず、様々な合併症の予防・治療の目的で様々な薬物投与などの治療が行われ、様々な検査が実施される。本研究では、その実態および治療の有効性を明らかにするため、電子カルテから抽出した、2008年1月～追跡終了までの期間の全血液・尿・画像検査データを研究対象にする。 電子カルテからデータを抽出できない施設では、以下のデータを抽出する。 血清総蛋白、血清アルブミン、尿蛋白、尿潜血、血清クレアチニン、BUN、ヘモグロビン、血清総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、HbA1c
変更箇所	8.4. 予後に関して収集されるデータ
変更前	予後に関しては、(1)生死、(2)最終確認日(死亡日)、(3)最終確認日での寛解状態、(4)循環器疾患の合併の有無、についての情報を収集する。
変更後	予後に関しては、(1)生死、(2)最終確認日(死亡日)、(4)末期腎不全、(5)原発性ネフローゼ症候群患者の合併症、(6)ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用についての情報を収集する。
変更箇所	12.2. 登録に際しての患者の同意
変更前	(記載無し)
変更後	研究期間の延長および収集データの変更に関しては、各研究施設の倫理審査委員会の判断に基づき、必要に応じてホームページ等に研究の内容を公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

5. 二次研究におけるデータ提供体制

変更箇所 6.1. 概要

変更前 (記載なし)

変更後 運営委員会において実施が承認された二次的研究においては、研究に必要なデータが事務局から担当する共同研究施設に提供される。

7. 運営委員会委員の所属変更

変更箇所 15.2. 運営委員会

変更前 総合医学研究センター 斉藤喬雄

大阪大学機能診断学 堀尾勝

福島県立医大第3内科 渡辺毅

藤田保健衛生大学 湯沢由紀夫

変更前 三光クリニック 斉藤喬雄

関西メディカル病院 堀尾勝

福島労災病院 渡辺毅

藤田医科大学 湯沢由紀夫

7. 共同研究者・共同研究機関の変更

変更箇所 15.3. 共同研究者・共同研究機関

変更前 (省略)

変更後 3) 宮崎真理子・東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

10) 藤垣嘉秀・帝京大学医学部内科

12) 鈴木仁・順天堂大学腎臓内科

34) 湯澤由紀夫・藤田医科大学医学部腎臓内科学

38) 津田昌宏・大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

42) 鶴屋和彦・奈良県立医科大学腎臓内科学

51) 中野敏昭・九州大学大学院腎高血圧脳血管内科

53) 黒木裕介・福岡東医療センター腎臓内科