

研究計画書

沖縄一般住民コホートをを用いた早期慢性腎臓病における腎臓病エンドポイントの検討

作成：2020年3月10日（初版）

1. 研究課題名

沖縄一般住民コホートをを用いた早期慢性腎臓病における腎臓病エンドポイントの検討

2. 研究の概要

(1) 研究機関

登録期間／対象期間：1993年01月01日～2011年12月31日まで

研究期間：承認日～2023年03月31日まで

(2) 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

研究実施責任者

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

教授 南学正臣

研究実施者

名嘉村クリニック 臨床研究支援センター

センター長 井関邦敏

一般社団法人 沖縄心臓腎臓機構

理事長 井関千穂

学校法人川崎学園川崎医科大学 医学部

特任教授 神田英一郎

東京大学 保健・健康推進本部

助教 碓井知子

3. 研究の背景・目的

医薬品の早期開発を促進するためには、長期予後等を予測する適切な代替エンドポイントなどの治療薬の臨床的有用性の評価方法の作成が必須である。慢性腎臓病の治療満足度は低く、新薬の開発が求められており、進行した慢性腎臓病については2～3年での推算糸球体濾過量 eGFR の30～40%の低下が代替エンドポイントとして国際的に認められ、本邦でも我々の研究班が日本人データを解析して同様の代替エンドポイントが適切であることを示すガイドラインを作成した(1-4)。しかしながら、早期の慢性腎臓病に対しての代替エンドポイントについては当時のガイドラインでは確定できておらず、その後欧米において議論が進んできた(5-10)。

この状況を踏まえ、本研究では早期の慢性腎臓病として沖縄県一般住民健診コホート

と沖縄透析研究レジストリを用いて末期腎不全発症と1～3年間の腎機能及び蛋白尿変化量との関連を検討する。

4. 研究の方法及び期間

(1) 研究の分類

コホート研究

(2) 研究対象者

1) 研究対象者数：全体 69248 例

2) 対象者数の設定根拠：1993 年度の沖縄県総合保健協会の健診受診者 (N=69, 248) を対象として 1994～1996 年度の再受診者が特定された。これらの健診受診者がその後透析導入に至ったか否かが、沖縄透析研究レジストリで同定された。沖縄心臓腎臓機構にて対応表を持たない匿名化が行われた。

・被験者登録：沖縄県一般住民で1993年健診受診者で1994～1996年健診のいずれかを再受診したもの

3) 選択基準

①組み入れ基準：1993年健診時年齢満20歳以上

②除外基準：1993年及び1994～1996年度のいずれかの年度の腎機能データ欠損者

(3) 侵襲と介入

なし

(4) 研究と診療の線引き

健診データと透析導入レジストリを用いた観察研究であり、診療行為がないため該当しない

(5) 研究方法

2015年日本腎臓学会に設立された腎臓病エンドポイント検討ワーキンググループは、eGFR 変化率及び尿蛋白の推移が透析導入の代替エンドポイントとなるかの検討を行う目的で本データセットを作成した。2016年11月15日日本腎臓学会倫理審査委員会にて承認され、1993年度の沖縄県総合保健協会の健診受診者 (N=69, 248) を対象として1994～1996年度の再受診者が特定された。これらの健診受診者がその後透析導入に至ったか否かが、沖縄透析研究レジストリで同定された。

匿名化データセットには、年齢、性別、健診受診日、身長、体重、血圧、血液データ (総コレステロール値、中性脂肪値、尿素窒素値、クレアチニン値、尿酸、総蛋白値、アルブミン値、血糖値、ヘモグロビンA1c値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値)、検尿データ (尿蛋白、尿潜血、尿糖)、透析導入日が含まれている。

解析の概要

1～3年間の健診受診時腎機能変化が末期腎不全発症 (維持血液透析導入で定義) を予測するか、比例ハザードモデルを用いて検討する。

5. 研究対象者の実体験と安全の確保

5. 1. 研究対象者の実体験

二次データを用いた研究のため対象者の実体験はない

5. 2. 研究対象者への負担やリスク・利益および対応策等

(1) 身体的・心理的負担や潜在的なリスクの内容（費用負担や時間、情報漏洩を含む）

研究対象者に生じる負担やリスクはない。

(3) 研究対象者の利益がある場合の内容

該当しない

(3) (1) が研究成果を得るために不可避なことの説明

該当しない

(4) (1) を最小限にするための対応策

該当しない

6. 情報開示

6. 1. 研究対象者への情報開示

(1) 研究対象者に対する個別の開示

開示しない（理由：該当しない）

6. 2. 研究内容の登録・結果の開示

開示：学会発表、論文

7. インフォームド・コンセント等

7. 1. 同意取得

(1) 同意取得の方法

情報公開のみ

(2) 同意取得・撤回の詳細

「既存資料・情報を他機関から取得する場合」に相当する。本解析の対象は過去の一定期間（1993～2011年）に渡って収集された2つのレジストリより複合した既存のデータに基づいたデータベースであり、データの提供を行う沖縄心臓腎臓機構の理事長がデータ内容を把握している。当時の参加者からインフォームド・コンセントを受けることは困難であるが、すでに個人情報に連結不可能匿名化されており個人の同定は不可能であるため、インフォームド・コンセントを受けることを要しない。東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科ホームページ上に本学でこれらのデータを用いた研究を行っていることの情報公開をする。

7. 2. 特別な配慮を要する研究対象者

(1) 要配慮対象者の参加

なし

7. 3. 研究対象者からの問い合わせへの対応者

研究実施責任者

8. 試料・情報の取扱い

8. 1. 試料・情報の入手

(1) 入手区分

既存の情報を利用

(2) 入手・授受経路

提供元：沖縄心臓腎臓機構

(3) 入手・授受の詳細

沖縄心臓腎臓機構より暗号によりロックされた電子媒体により取得する。本研究で使用する資料及びデータは、東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科、学校法人川崎学園川崎医科大学 医学部の施錠された所定の場所に保管し、第三者に資料及びデータを譲渡、貸与、又は閲覧させないこととする。

(4) 資料・情報の内容

情報（内容：匿名化データセットには、年齢、性別、健診受診日、身長、体重、血圧、血液データ（総コレステロール値、中性脂肪値、尿素窒素値、クレアチニン値、尿酸、総蛋白値、アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値）、検尿データ（尿蛋白、尿潜血、尿糖）、透析導入日が含まれている。）

8. 2. 匿名化等

(1) 匿名化等の区分

入手前から匿名化され個人をたどれない試料・情報のみを収集する

(2) 個人情報を扱う理由と匿名化について

該当しない

9. 実施機関の長への報告

日本腎臓学会倫理委員会 審査手順書に従い、申請・報告を行う。

10. 研究対象者への謝礼および負担軽減費

なし

11. 研究によって生じた健康被害に対する補償・賠償

なし

12. 研究資金源等および利益相反に関する状況

12. 1. 資金源

公的機関からの資金

課題名：日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「早期の慢性腎臓病治療薬開発に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究」

代表者名：南学正臣

1 2. 2. 資金以外の提供

なし

1 2. 3. 利益相反に関する状況

開示すべき利益相反関係はない

1 3. 参考文献

- 1) Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(2):318-327.
- 2) Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(9):821-829.
- 3) 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班. 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン. *日本腎臓学会誌*、2018年60巻2号67-100.
- 4) Japanese Society of Nephrology. Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1):1-15.
- 5) Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, Black C, Brunskill NJ, Carrero JJ, Feldman HI, Fox CS, Inker LA, Ishani A, Ito S, Jassal S, Konta T, Polkinghorne K, Romundstad S, Solbu MD, Stempniewicz N, Stengel B, Tonelli M, Umesawa M, Waikar SS, Wen CP, Wetzels JFM, Woodward M, Grams ME, Kovesdy CP, Levey AS, Gansevoort RT28; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115-127.
- 6) Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, Chan TM, Hou FF, Lewis JB, Locatelli F, Praga M, Schena FP, Levey AS, Inker LA; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):128-139.

- 7) Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, Chang AR, Inker LA, Kenealy T, Kovesdy CP, Lee BJ, Levin A, Naimark D, Pena MJ, Schold JD, Shalev V, Wetzels JFM, Woodward M, Gansevoort RT, Levey AS, Coresh J. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1746-1755.
- 8) Greene T, Ying J, Vonesh EF, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Herrick JS, Imai E, Jafar TH, Maes BD, Perrone RD, Del Vecchio L, Wetzels JFM, Heerspink HJL, Inker LA. Performance of GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical Simulation. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1756-1769.
- 9) Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1735-1745.
- 10) Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):84-104.