

# 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

AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業

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

## 総合研究報告書

<研究班> (50音順、\*研究代表者)

井関邦敏	豊見城中央病院 臨床研究支援センター
植木浩二郎	国立国際医療研究センター 分子糖尿病医学研究部
碓井知子	京都大学大学院医学系研究科 薬剤疫学
岡田浩一	埼玉医科大学病院 腎臓内科
柏原直樹	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学
神田英一郎	東京共済病院 腎臓高血圧内科
田中哲洋	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
南学正臣*	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／内分泌病態学
松下邦洋	Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Department of Epidemiology
美上憲一	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系 腎臓内科学
綿田裕孝	順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌学

<システムティックレビューチーム> (50音順、\*チームリーダー)

碓井知子	京都大学大学院医学系研究科 薬剤疫学
岡田浩一*	埼玉医科大学病院 腎臓内科
友利浩司	埼玉医科大学病院 腎臓内科
渡辺裕輔	埼玉医科大学国際医療センター 腎臓内科

## ＜研究要旨＞

医薬品の開発において、適切なエンドポイントを置くことは重要である。死亡等のハードエンドポイントの検証には一般に長期にわたって多数の被験者が必要となり、治験期間の長期化を余儀なくされるため、医薬品の早期開発を促進するためには、長期予後など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（CKD）、糖尿病性腎臓病などの腎領域における慢性疾患の治療満足度は低く、新薬の開発が強く求められている領域であり、これらの領域の疾患における代替エンドポイントの使用について欧米において議論が進んでいる。

この状況を踏まえ、AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業として「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」が設立され、日本腎臓学会・日本糖尿病学会の合同チームが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の方々の協力を得て、腎領域における慢性疾患を対象に、日本人コホートのデータを解析・利用し、日本人におけるエビデンスを基にするとともに、システムティックレビューを行い、国際基準と矛盾することなく新たに開発される薬剤の承認審査が、さらに適切かつ迅速に行えるようになるための治療薬の臨床評価ガイドラインの策定を行った。

本研究の結果、腎領域における慢性疾患に関する治療行為の有効性を示すための ESRD に代わるサロゲートエンドポイントとして、欧米人で有用である可能性が示されている eGFR 変化率が、日本人においても同様に有用である可能性が示された。糖尿病性腎症においてもそれ以外の腎領域における慢性疾患においても、2 年間ないし 3 年間に eGFR が 30% ないし 40% 低下することをサロゲートエンドポイントとして、採用することができる可能性がある。しかしながら、研究デザイン（対象者特性、原疾患、被験薬など）により適切な eGFR 変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があり、研究をデザイン・実施する際に適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。

アルブミン尿・蛋白尿の変化を ESRD に代わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用するためのエビデンスは、現時点では十分ではない。疾患によっては、アルブミン尿・蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に代わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるが、今後もエビデンスを蓄積し検討していく必要がある。

また、早期の CKD に対する臨床評価方法も重要な課題である。現時点ではこれを設定するためのエビデンスが不十分であるが、アルブミン尿・蛋白尿と GFR の変化などを用いた臨床評価方法が注目されており、今後そのための研究を行いエビデンスを蓄積していくことが必要である。

## <ガイドライン策定にあたって>

### 目的

医薬品の開発において、適切なエンドポイントを置くことは重要である。死亡等のハードエンドポイントの検証には一般に長期にわたって多数の被験者が必要となり、治験期間の長期化を余儀なくされるため、医薬品の早期開発を促進するためには、長期予後など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（CKD）、糖尿病性腎臓病などの腎領域における慢性疾患の治療満足度は低く、新薬の開発が強く求められている領域であり、これらの領域の疾患における代替エンドポイントの使用について欧米において議論が進んでいる。

この状況を踏まえ、AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業として「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」が設立され、日本腎臓学会・日本糖尿病学会の合同チームが、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の方々の協力を得て、腎領域における慢性疾患を対象に、日本人コホートのデータを解析・利用し、日本人におけるエビデンスを基にするとともに、国際基準と矛盾することなく新たに開発される薬剤の承認審査が、さらに適切かつ迅速に行えるようになるための治療薬の臨床評価ガイドラインの策定を行うこととなった。

本研究においては、新たに開発される薬剤の最終的な効果判定のためのエンドポイントに関する臨床評価ガイドラインの作成を目的とした。薬剤の研究・開発においては、具体的な試験デザインや、第二相試験における評価項目としてのバイオマーカーの選択なども重要であるが、これらについては、本研究においては解析・検討対象とはしなかった。

### 策定作業

本ガイドラインの策定経過について、以下にまとめる。期間全体を通じ、常に頻回のメール審議と意見交換を行っている。また、日本腎臓学会学術総会においても、関連したセッションが設けられ、そこにおいても意見交換を行っている。

2016年9月8-11日にフランスのパリで開催された KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) の Controversies Conference "Challenges in the Conduct of Clinical Trials in Nephrology" に南学正臣が参加し、国際的な動向に関する情報収集と意見交換を行った。

2016年9月27日に第一回班会議を開催し、それまでに予備的なメール審議にて予定していた解析の方法と担当を確認。以後、神田英一郎、松下邦洋、碓井知子が中心となり、当初予定されていた日本人CKD患者コホート CKD-JAC (Chronic Kidney Disease Japan Cohort) および井関邦敏がデータを収集した沖縄健常人健康診断コホートのデータの解析を行い、特に eGFR の低下および蛋白尿／アルブミン尿の代替エンドポイントの適切性について検討を行った。更に神田英一郎が日本人糖尿病性腎臓病患者コホートの解析を追加で施行し、並行して岡田浩一が中心となり碓井知子らとともにこれまでの論文のシステムティ

ックレビューを行った。また、その結果が糖尿病性腎臓病に外挿可能かどうか、植木浩二郎、綿田裕孝、和田隆志の協力を得て検討を行った。解析作業の取りまとめについては南学正臣、柏原直樹、田中哲洋が担当し、美上憲一とともに以上の解析結果に基づいてガイドラインの素案を作成した。

2017年2月5日に公開セミナーを開催して広く意見を求め、その結果に基づき同日第二回班会議を開催。上記セミナーおよび本班会議には海外有識者として Vlado Perkovic (Australia) と Prabir Roy-Chaudhury (U.S.A.) を招聘し、海外での動向との異同についても議論。その結果に基づき、ガイドライン案を作成した。

2017年5月26-28日の第60回日本腎臓学会学術総会においてガイドライン案を発表し、参加者と議論を行った。

2017年8月2-14日に日本腎臓学会、日本糖尿病学会を通じて、学会員に限定せず幅広くパブリックコメントを収集。

メールにてパブリックコメント対応を審議し、2017年10月8日に第三回班会議を開催し、以後メール審議を行いながらガイドラインの最終版を作成した。

#### 策定費用

本ガイドラインの策定費用としては、AMED 研究費を使用した。会合の費用の一部は日本腎臓学会および日本糖尿病学会が支出した。企業からの資金提供はない。

#### 利益相反

委員の利益相反については、各所属学会の規定に沿って申告し、学会事務局で管理し、適正にマネジメントしている。具体的な利益相反について、以下に記載する。

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬
2. 株の保有と、その株式から得られる利益
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
4. 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
8. 企業などが提供する寄附講座への所属
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）

井関邦敏：1無し、2無し、3無し、4無し、5無し、6無し、7無し、8無し、9無し  
植木浩二郎：1無し、2無し、3無し、4 MSD 株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・武田薬品工業株式会社・日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社・ノボノルディスクファーマ株式会社・田辺三菱製薬株式会社・小野薬品工業株式会社・日本イ

一ライリリー株式会社、5無し、6アステラス製薬株式会社、7アステラス製薬株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・武田薬品工業株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社・サノフィ株式会社、8ノボ・ノルディスクファーマ株式会社・MSD株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社、9無し

碓井知子：無し

岡田浩一：1無し、2無し、3無し、4アレクシオンファーマ合同会社・協和発酵キリン株式会社、5無し、6無し、7アステラス製薬株式会社・MSD株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・武田薬品工業株式会社・中外製薬株式会社・鳥居薬品株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社、8無し、9無し

柏原直樹：1無し、2無し、3無し、4アステラス製薬株式会社・MSD株式会社・大塚製薬・シオノギ製薬株式会社・第一三共株式会社・大日本住友製薬株式会社・武田薬品工業株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社・ノバルティスファーマ株式会社、5無し、6三和化学研究所株式会社・富士薬品、7アステラス製薬株式会社・アストラゼネカ株式会社・アレクシオンファーマ合同会社・MSD株式会社・大塚製薬株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・大日本住友製薬株式会社・武田薬品工業株式会社・中外製薬株式会社・帝人ファーマ株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社・バイエル薬品株式会社・ファイザー株式会社、8無し、9無し

神田英一郎：無し

田中哲洋：無し

南学正臣：1無し、2無し、3無し、4アステラス製薬株式会社・アストラゼネカ株式会社・アレクシオンファーマ合同会社・MSD株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・田辺三菱製薬株式会社・中外製薬株式会社・日本たばこ産業株式会社、5協和発酵キリン株式会社、6無し、7アステラス製薬株式会社・アレクシオンファーマ合同会社・株式会社クレハ・キッセイ薬品工業株式会社・協和発酵キリン株式会社・第一三共株式会社・武田薬品工業株式会社・中外製薬株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社・バイエル薬品株式会社・持田製薬株式会社、8無し、9無し

松下邦洋：1無し、2無し、3無し、4協和発酵キリン株式会社、5無し、6協和発酵キリン株式会社、7無し、8無し、9協和発酵キリン株式会社（渡航費・宿泊費）

美上憲一：無し

和田隆志：1無し、2無し、3無し、4無し、5無し、6資生堂株式会社、7協和発酵キリン株式会社・三和化学研究所株式会社・中外製薬株式会社・武田薬品工業株式会社・ファイザー株式会社、8無し、9無し

綿田裕孝：1無し、2無し、3無し、4キッセイ薬品工業株式会社・田辺三菱製薬株式会社・富士フィルムファーマ株式会社、5無し、6無し、7アステラス製薬株式会社・第一三共株式会社・田辺三菱製薬株式会社・ファイザー株式会社、8小野薬品工業株式会社・興和株式会社・田辺三菱製薬株式会社・日本ベーリンガーイングルハイム株式会社

## 謝辞

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医薬品等規制調和・評価研究事業の支援によって行われた。

本ガイドラインの策定にあたっては、国立医薬品食品衛生研究所 川西徹所長、昭和大学医学・医療振興財団 安原一常務理事、日本糖尿病学会 門脇孝理事長、医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部・第二部の關野一石様、西岡絹恵様、伊熊睦博様、村上裕之様、篠原加代様、雛元紀和様、田中基嗣様、浅野淳一様、岩田知子様、山田博章様、中村龍太様、本多基子様、小室美子様、鈴木貴彰様、沖縄心臓腎臓機構 井関千穂様、日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 井上貴雄様、中島麗子様、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 山田雅信様、杉山恵梨様に多大なるご指導、ご支援を頂いた。

## <1> 緒言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は国際的にも大きな問題となっており<sup>1</sup>、その患者数は本邦では 1 3 3 0 万人と推定され、国民病とも言える<sup>2</sup>。CKD 患者が腎代替療法を必要とする末期腎不全(end stage renal disease, ESRD)に至ることを防ぐためには、CKD の進行因子を明らかにし、腎臓を保護する治療法を確立する必要がある。腎領域における慢性疾患に対する治療法の開発は、患者の予後改善、Quality of Life の改善の面からも、医療経済的観点からも、急務となっている。特に、透析導入原因の第一位となっている糖尿病性腎臓病に対する治療法の開発も、重要である。しかしながら、CKD に対する治療法の開発は遅れており、CKD 患者を対象に認可されている治療法は、その合併症に対するものがほとんどである。実際に、腎領域においては治療法の承認に必要であるランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の数が、他分野に比べ圧倒的に少ない<sup>3</sup>。この理由としては、腎臓病の病態生理が複雑であり適切なモデル動物がないことに加え、臨床試験の実施が難しいことが問題となっていることが認識されている<sup>4</sup>。

適切な臨床試験の実施のためには、アウトカム評価に十分な患者数を組み入れ、試験期間中の脱落を防ぎ、評価に適切なエンドポイントを用いて正しい統計学的解析を行うことが必要である。CKDに対する治療薬の薬効評価の臨床試験においては、これまで腎死(透析導入あるいは腎移植)あるいは血清クレアチニン値の倍化というハードエンドポイントが用いられてきたが、このエンドポイントをみるために多くの患者を組み入れて長期間にわたってフォローアップする必要があり、このことが臨床試験の実施を困難にしてきた。

CKDの臨床試験においては、腎臓に特異的なアウトカムがエンドポイントとして適切であることは言うまでもない。総死亡をアウトカムとすることについては、感度・一般化可能性ともに低いため、CKD の臨床試験のエンドポイントとして適切に採用できることはほとんどない<sup>5</sup>。また、様々な原因の死亡について、その直接原因を臨床試験の対象としている CKD に関連付けることも難しい。CKDにおいては、これまでさまざまな臨床研究で ESRD が真のエンドポイントとして用いられてきた。ESRD の定義は研究によって異なり、透析導入、腎移植、血清クレアチニン値の倍化などが含まれることが多い。しかしながら、イベント発生が少ないと、長期の観察期間と大規模なサンプルサイズが必要であった。研究を効率的に行うためには、有用なサロゲートエンドポイントの開発が不可欠である。

National Institutes of Health (NIH) メンバーを中心とした米国の Biomarkers Definitions Working Group によると、バイオマーカーとは「A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.」と定義されている<sup>6</sup>。また、サロゲートエンドポイントの定義は、「A biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint. A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit (or harm or lack of benefit or harm) based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other scientific evidence.」とされている<sup>6</sup>。つまり、サロゲートエン

ドポイントは、バイオマーカーであり、真のエンドポイントと強く結びついていなくてはならない。

日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)による臨床試験のための統計的原則」(E9)では、サロゲートエンドポイントを代替変数と表現しているが、適切な代替変数には、(i)代替変数と臨床的結果の関連に生物学的合理性が認められること、(ii)代替変数が臨床的結果の予後を予測するうえで有益であると疫学研究によって示されていること、そして(iii)試験治療の代替変数に対する効果が臨床的効果に対応していること、が求められるとされている<sup>7</sup>。

有用なサロゲートエンドポイントが存在すれば、臨床研究のサンプルサイズを小さくし、かつ期間を短くすることが可能になる場合がある。ただし、サロゲートエンドポイントを用いた腎臓に特異的なアウトカム評価についても、適切なエンドポイントは疾患の進行速度や病期によって変わってくることが予想される。KDIGO は 2016 年に開催した Controversy Conference の結果、表のようなエンドポイントを提案している<sup>5</sup>。

表：KDIGO による腎臓病のエンドポイントの提案<sup>5</sup>

	進行の遅い CKD	進行の速い CKD <sup>a</sup>
Early stage: CKD G1-G3a (eGFR $\geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )	Slope of mGFR or eGFR or Surrogate outcome <sup>b</sup> or Combinations of outcomes	30%~40% decline in eGFR using repeat measurements to rule out transient acute effects <sup>c</sup>
Late stage: CKD G3b-G5 (eGFR $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )	End-stage kidney disease or 30%~40% decline in eGFR <sup>c</sup>	End-stage kidney disease or doubling of serum creatinine level (or 40%~57% decline in eGFR) <sup>c</sup>

a For example, in patients with macroalbuminuria.

b Surrogates may include measures of activity of disease (e.g., in lupus nephritis) or kidney structure (e.g., in adult polycystic kidney disease).

c The added value of eGFRs outside the routine study visit schedule has not yet been demonstrated and they may be unnecessary.

(文献 5 より引用)

臨床試験の最適化のために、2014 年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation: NKF) と米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が主催する国際ワーキンググループが、臨床試験のための ESRD のサロゲートエンドポイントとして、推定糸球体濾過量 (eGFR) の低下を使用する可能性を検討した一連の論文を発表した<sup>8-11</sup>。これらの論文の総合的な結論は、ESRD のサロゲートエンドポイントとして、eGFR の 30%～40% 低下を支持するものであった<sup>12</sup>。これらの結論は、研究者および医薬品規制当局から前向きに受け止められた<sup>13-15</sup>。

しかし、NKF-FDA ワーキンググループの論文は、主にヨーロッパと北アメリカの研究データを用いているという制限があった<sup>8-11</sup>。例えば、Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium のデータを使用した同ワーキンググループの主要論文では、ESRD 発症リスクに関する研究に用いたデータのうち、わずか 0.5% がアジア人種のデータであった<sup>8</sup>。ESRD の有病率と発症率には大きな地域差があることや（本邦や台湾などの東アジアの国・地域は世界上位にランクされている）<sup>1,16</sup>、腎疾患のパターンがアジア地域で独特であることなどから（IgA 腎症の占める割合が相対的に高いなど）<sup>17</sup>、eGFR の 30%～40% 低下が日本人においてもサロゲートエンドポイントの条件を満たしていることが十分に示されたとは言い難い。日本人 CKD 症例では、701 名の患者を解析して eGFR の 2 年間での 30% 低下が最もよく ESRD 発症リスクと相關することを示した論文がある<sup>18</sup>が、より大規模な複数の日本人コホートを用いた解析で、適切な ESRD のサロゲートエンドポイントを検討する必要がある。また、臨床試験のエンドポイントとして、アルブミン尿・蛋白尿の減少も多用されているが、ESRD への進展抑制に代わるサロゲートエンドポイントとしての妥当性は、十分に検討されているとは言い難い。

そこで、本研究では疫学研究として本邦における代表的な CKD 症例コホートである CKD-JAC および沖縄県における健康診断データを、臨床試験として糖尿病性腎症を対象とした RCT のデータを検討した。また、日本人コホートのデータ解析とは独立して、既存のエビデンスに関するシステムティックレビューを行い、それらの結果を併せて検討し、ガイドラインを作成した。解析の結果、全ての事例に対して臨床評価方法を一律に規定することが適切でないことが判明し、ガイドラインは幅を持たせたものとなっている。また、eGFR を算出するための血清クレアチニンの適切な測定回数については、エビデンスに基づいて算出することが出来ないため、ガイドラインに盛り込んでいない。条件を細分化していく場合にはガイドラインの記載をより限定的なものに出来る可能性はあるが、細分化に伴う検討対象の症例数の減少によりエビデンスが成立しなくなるため、このような記載となっている。研究により適切なエンドポイントは異なる可能性があるため、研究をデザインする際には、対象者特性、原疾患、被験薬などを考慮し適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。また、糖尿病性腎臓病は CKD の原疾患として重要で、本邦でも 1998

年以来透析導入原因疾患の第一位を占めているため、本研究では CKD におけるサロゲートエンドポイントが糖尿病性腎臓病においても適応可能かどうかを、特異的に検証した。なお、糖尿病性腎臓病においては、血糖・血圧などの管理が重要であることは言うまでもなく(19)、新規薬剤の臨床試験を行う際にもそれらの管理を厳格に行うことが大前提であることを認識する必要がある。

## 参考文献

- (1) Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, Kasiske B, Köttgen A, Kretzler M, Levey AS, Luyckx VA, Mehta R, Moe O, Obrador G, Pannu N, Parikh CR, Perkovic V, Pollock C, Stenvinkel P, Tuttle KR, Wheeler DC, Eckardt KU; ISN Global Kidney Health Summit participants. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017 Apr 20. pii: S0140-6736(17)30788-2.
- (2) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13: 621–30.
- (3) Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 335-7.
- (4) Archdeacon P, Shaffer RN, Winkelmayer WC, Falk RJ, Roy-Chaudhury P. Fostering innovation, advancing patient safety: the kidney health initiative. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1609-17.
- (5) Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, Pfeffer MA, Rossing P, Walsh M, Wanner C, Wheeler DC, Winkelmayer WC, McMurray JJV; KDIGO Controversies Conference on Challenges in the Conduct of Clinical Trials in Nephrology Conference Participants. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 92: 297-305.
- (6) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 89-95.
- (7) 日・米・EU 三極医薬品規制調和国際会議. 臨床試験のための統計的原則. 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
- (8) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban

- SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. **JAMA**. 2014;311: 2518-2531.
- (9) Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, Coresh J, Greene T, Levey AS. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 848-859.
- (10) Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 860-866.
- (11) Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 867-879.
- (12) Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 821-835.
- (13) Floege J, Mak RH, Molitoris BA, Remuzzi G, Ronco P. Nephrology research-the past, present and future. **Nat Rev Nephrol.** 2015; 11: 677-687.
- (14) Mol PG, Maciulaitis R, Vetter T. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a view from Europe. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 838-840.
- (15) Thompson A, Lawrence J, Stockbridge N. GFR decline as an end point in trials of CKD: a viewpoint from the FDA. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 836-837.
- (16) Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet.** 2013; 382: 260-272.
- (17) Wen CP, Matsushita K, Coresh J, Iseki K, Islam M, Katz R, McClellan W, Peralta CA, Wang H, de Zeeuw D, Astor BC, Gansevoort RT, Levey AS, Levin A; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. **Kidney Int.** 2014; 86: 819-827.
- (18) Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the subsequent risk of end-

stage renal disease - usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. **PLoS One.** 2015; 10: e0132927.

- (19) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadokawa T. Effect of intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes in J-DOIT3, a multicenter, randomized parallel-group trial. **Lancet Diabetes Endocrinol.** *in press*

## < 2 > 日本人 CKD 症例における推定糸球体濾過量の低下と末期腎不全リスクとの関連：CKD-JAC の解析

### 1. 方法

#### 研究対象者

本研究では、本邦における代表的な CKD 症例コホートである CKD-JAC のデータを用いて、eGFR の変化とその後の ESRD 発症リスクについて調査を行った。当該研究結果の詳細は、Kidney International 誌（2016 年 11 月号）に報告されているが、本項ではその概要を示す<sup>1</sup>。

CKD-JAC のデザインやデータの収集方法に関する詳細は、他の論文に発表されているが<sup>2,3</sup>、同研究は日本人 CKD 症例における CKD 進行の危険因子を調査するために実施された<sup>2</sup>。同研究には 2007 年 4 月から 2008 年 12 月の間に日本全国 17 施設から 2966 例の日本人 CKD 症例（年齢 20-75 歳、ベースライン eGFR 10-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）が登録された<sup>3</sup>。多発性囊胞腎、HIV 感染症、肝硬変、臓器移植、慢性透析、妊娠中の症例は除外された。ベースライン時に、年齢などの基本特性に加え、血清クレアチニンとアルブミン尿、および既往歴などが調査された。今回の調査では、中央検査機関でベースラインに加え 1 年後（2410 例の参加者）または 2 年後（2079 例の参加者）血清クレアチニンが測定された症例を対象とした。

#### eGFR 変化率

血清クレアチニンは、LSI Medience Corporation (東京、日本) で酵素法を用いて測定した。血清クレアチニンは CKD-JAC の研究期間全体にわたって、同じ検査機器および試薬を用いて測定され、松尾らが日本人用に提唱した推測式を用いて eGFR を算出した<sup>4</sup>。NKF-FDA ワーキンググループから発表された一連の論文と同様に、eGFR の変化率は次式で算出した：（最終観察時 eGFR - 観察開始時 eGFR）/（観察開始時 eGFR）\* 100<sup>5,6</sup>。NKF-FDA ワーキンググループの研究で、1、2、3 年それぞれの eGFR 変化率が検討されたが、CKD-JAC では研究全体の追跡期間中央値が 3.9 年間だったので、当該研究では、1 年および 2 年間のベースライン期間内の eGFR 変化率とその後の ESRD 発症リスクを調べた。1 年および 2 年間のベースライン期間後の ESRD 発症のイベント観察期間はそれぞれ中央値で 2.9 年および 2.0 年であった。

#### 末期腎不全 (ESRD : end-stage renal disease)

6 ヶ月に 1 回の各参加施設における診察を通じて、対象者の追跡調査を行った。必要に応じて電話インタビューも補完的に実施した。本研究において、ESRD は 2013 年 3 月 31 日までに各参加施設で同定された血液透析または腹膜透析または腎臓移植の開始と定義した。ESRD を発症しなかつた対象者は、最後の診察、死亡、または 2013 年 3 月 31 日まで追跡した。

## 共変量

年齢、性別、喫煙状況は自己申告の情報に基づいた。糖尿病は、ヘモグロビン A1c $\geq 6.5\%$ 、糖尿病の診断歴、または糖尿病薬の使用と定義した。冠動脈疾患、脳卒中、心不全いずれかの既往がある場合を心血管疾患の既往と定義した。血圧は3回測定し、それらの平均を解析に使用した。総コレステロール、ヘモグロビン、ならびに尿中アルブミンおよび尿中クレアチニンは LSI Medience Corporation で測定した。総コレステロールの測定には酵素法を用いた。ヘモグロビンは、SLS-Hb 法により測定した。尿中アルブミンおよび尿中クレアチニンは、それぞれトリプシンインヒビター活性法および酵素法で評価した。

## 統計分析

対象者の基本・臨床特性は、eGFR 変化率の 4 群間で比較した（血清クレアチニン値の倍化に相応する $\leq -53\%$ 、 $> -53\%$ から $-30\%$ 、 $> -30\%$ から $0\%$ 、 $> 0\%$ [すなわち、eGFR の増加]）。Cox 比例ハザードモデルを使用して、eGFR の変化率（ $-53\%$ 、 $-25\%$ 、 $-10\%$ 、 $10\%$ 、 $25\%$ にノットを置き、スプライン項としてモデルに投入した）とその後の ESRD リスクの調整ハザード比 (adjusted hazard ratio: aHR) を推定した。NKF-FDA ワーキンググループの解析の場合と同様に、主要解析では、年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病、心血管疾患の既往、ならびに観察開始時の eGFR で補正した。感度分析として、アルブミン尿と血中ヘモグロビン濃度の追加調整も行った。また、ベースライン時の年齢、性別、および CKD の原因別にサブグループ解析を実施した。統計的な交互作用の有無については、各サブグループと eGFR 変化率の交互作用項を含むモデルと含まないモデルを、尤度比試験によって比較することで検討した。また、eGFR 変化率とベースライン eGFR 別の 1、2 および 3 年間の ESRD の予測リスクも算出した。この際に、共変量を 60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5 mmol/l、糖尿病ならびに心血管疾患の既往歴なしに設定し、死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用した<sup>7</sup>。

## 2. 結果

ベースライン eGFR に加え 1 年後に eGFR を再測定した 2410 例の対象者のうち、1.4% (34 例) が血清クレアチニンの倍加に相当する eGFR の 53% 以上の低下 (すなわち $\leq -53\%$  の eGFR 変化率) を示した。40% 以上ならびに 30% 以上の eGFR 低下はそれぞれ 4.3% (104 例) 及び 9.7% (233 例) で認められた (図 1A)。2 年間の変化率を評価できた 2079 例の対象者では、53% 以上、40% 以上、30% 以上の低下は、それぞれ 4.2% (87 例)、10.9% (227 例)、19.3% (401 例) であった (図 1B)。2 年間の eGFR 平均変化率は $-13\%$  (SD 22%) であり、1 年間の平均変化率は $-7\%$  (SD 19%) であった。eGFR の変化が軽度の群 ( $> -30\%$  から $0\%$  変化) と比較して、eGFR が 30% 以上低下した群には、女性、喫煙者、糖尿病または心血管疾患の既往を有する症例がより多く認められた。また、eGFR が 30% 以上 53% 未満低下した群では、総コレステロール値、血圧、尿アルブミン/クレアチニン比が高く、ベースライン eGFR およびヘモグロビン濃度が低い傾向を認めた (表 1、表 2)。

1 年間の eGFR 変化率と ESRD 発症リスクを検討した解析の対象者 2410 例のうち 498 例 (20.7%) は、1 年間のベースライン期間後、中央値の 2.9 年の観察期間中に ESRD を発症した。2 年間の eGFR 変化率の解析では、2079 例の対象者のうち、365 例 (17.6%) が中央値 2.0 年の観察期間中に ESRD を発症した。図 2 に示すように、1 年および 2 年間の eGFR 低下はその後の ESRD 発症リスクと強く関連していた。1 年間と 2 年間の eGFR の 53% 低下 (血清クレアチニンの倍化に相

当) の、ESRD 発症の相対リスクは、それぞれ 21 倍と 17 倍であった (aHR 20.72 [95%CI、14.27-30.09] と 17.27 [11.80-25.30])。53% 低下ほどでないものの、eGFR の 40% 低下、30% 低下とともに、ESRD 発症リスクと強く関連していた。具体的には 1 年間の変化では、aHR が eGFR の 40% 低下で 9.61 [95%CI、7.42-12.46]、eGFR の 30% 低下で 5.32 [4.14-6.85] であった。2 年間の変化の場合、aHR は、eGFR の 40% 低下で 6.53 [4.70 から 9.05]、30% 低下で 3.09 [2.15 から 4.42] であった。1 年間の変化の解析では、eGFR 増加も ESRD 発症リスクの上昇に関連していたが (図 2A)、同様の傾向は 2 年間の変化の解析では認められなかった (図 2B)。

主要解析に引き続きいくつかの感度分析も行った。まず、アルブミン尿と血中ヘモグロビン濃度を追加補正したが、eGFR 低下と ESRD 発症リスクの関連は同様の結果であった (図 3)。次に年齢、性別、原腎疾患別 (糖尿病性腎症、高血圧性腎症、糸球体疾患など) のサブグループ解析を行った (図 4-図 6)。eGFR 変化率と ESRD 発症リスクの関連は、女性よりも男性で有意に強かったものの (交互作用  $p < 0.001$ 、図 5)、基本的に eGFR 低下が強く ESRD 発症リスクと関連しているパターンは、いずれのサブグループでも同様であった。

最後に、ベースライン時の eGFR と eGFR 変化率及びその後 1-3 年間の ESRD 発症のリスクの予測結果を図 7 と図 8 にまとめた。ベースライン eGFR が GFR ステージ G3A に相当する 50ml/分/1.73m<sup>2</sup> であった場合、たとえ eGFR が 1 年間または 2 年間で 53% 低下しても、その後 3 年間の ESRD 発症リスクは約 4%~5% と予測された。しかし、ベースライン eGFR が GFR ステージ G3B に相当する 35 ml/分/1.73m<sup>2</sup> であった場合、1 年間で eGFR が 53% 低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは 35% と予測された (2 年間で eGFR が 53% 低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは 30%)。1 年間で eGFR が 40% 及び 30% 低下した後の、その後 3 年間の ESRD 発症リスクはそれぞれ 19% 及び 11% と予測された (2 年間で eGFR が 40% 及び 30% 低下した場合のその後 3 年間の ESRD 発症リスクはそれぞれ 14% 及び 7%)。ベースラインの eGFR がステージ G4 に相当する 25mL/分/1.73m<sup>2</sup> であった場合には、1 年間で eGFR が 53%、40%、30% 低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは、それぞれ 86%、61%、42% と予測された (2 年間で eGFR が 53%、40%、30% 低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは、それぞれ 77%、45%、26%)。

### 3. 考察

本研究では、日本人 CKD 症例において、主要交絡因子およびベースライン eGFR で補正後も、1 年および 2 年にわたる eGFR の変化がその後の ESRD 発症リスクと強く関連することを確認した。クレアチニン値倍化が ESRD のサロゲートエンドポイントとして既に受け入れられているという事実に即し、1 年または 2 年にわたる eGFR の 53% の低下 (クレアチニン値倍化に相当) は、eGFR の変化しなかった場合と比較して ESRD 発症のリスクが 17~21 倍高かった。53% の低下ほどではなかったものの、1 年間または 2 年間の eGFR の 40% または 30% の低下も ESRD 発症リスクの上昇に関連していた (相対リスクがそれぞれ 7-10 倍と 3-5 倍)。eGFR の 30% 以上の低下は、53% 以上の低下と比較して 5-7 倍多くの対象者で認められたことは、臨床試験のイベント数や統計検出力を考慮すると重要な知見であろう。年齢、性別、および原腎疾患に関わらず、基本的に eGFR 低下はその後の ESRD 発症リスクの上昇と一貫して関連していた。

今回の解析で、eGFR 低下と ESRD 発症リスクとの間に連続的な関連を認めたもの (図 2)、サロゲートエンドポイントとして推奨される eGFR 低下の閾値を 1 つに絞るのは容易ではない。eGFR 低下の閾値をクレアチニン値倍化に近づけると、その後の ESRD 発症リスクが極めて高い例を同定することにつながるが、イベント数が限定されてしまう。一方で、より軽度の eGFR 低下を閾値として

選択すると、より多数の症例をイベントとして捉えうるが、その代償として、ESRD 発症リスクが若干低い症例もイベント例に含めることになる。NKF-FDA ワーキンググループは、eGFR 低下と ESRD 発症リスクの関係、ESRD とサロゲートエンドポイントを用いた場合の治療効果判定の違い、ならびに多数のシミュレーション解析を包括的に評価した上で、eGFR の 30% 以上の低下または 40% 以上の低下を CKD 進行のサロゲートエンドポイントとして提案しているという事実は重要であろう。具体的には、NKF-FDA ワーキンググループは、ベースライン GFR が 30 ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満で、薬物の急性効果がないまたは僅かに正の影響がある場合に限って、適切なサロゲートエンドポイントとして eGFR の 30% 以上の低下を提案している<sup>8</sup>。ただし、正の急性効果が長期間持続するような薬剤の場合には、eGFR の 30% 以上の低下もサロゲートエンドポイントとして、用いることは妥当と評価されている。また同ワーキンググループは、サロゲートエンドポイントとして eGFR の 40% 以上の低下が、より幅広い薬物の急性効果とベースライン eGFR に適していると結論付けている<sup>8</sup>。適切なサロゲートエンドポイントの閾値について、本研究のみで結論を導くことはできないが、NKF-FDA ワーキンググループの解析と併せ、日本人 CKD 症例においても、eGFR の 53% 以上の低下より軽度の低下を、CKD 進行のサロゲートエンドポイントとして考慮するのは合理的と考えられる。

本研究では、女性に比べ、男性において eGFR 低下が ESRD 発症リスクと統計学的により強く関連していた。この結果は、男性の方が女性よりも GFR が速く低下することを示した過去の研究と一致しているかもしれない<sup>9,10</sup>。しかし、この GFR 低下率に関する性差については、異論もある<sup>11</sup>。いずれにせよ、関連の強さの違いこそあれ、男女ともに eGFR の低下と ESRD 発症リスクが一貫して関連していたことは重要である。同様に、本研究では、糖尿病性腎症を含む CKD の原疾患別、年齢別の各サブグループで、概ね一貫した関連を認めた。糖尿病は、先進国における ESRD の主要な原因であり、CKD の進行予防のための臨床試験をデザイン・実行する上で肝心な疾患なので、本知見は重要と考えられる。

本研究の主目的は eGFR 低下の予後への影響を評価することであったが、1 年間の eGFR 変化を検討した解析において、eGFR 増加と ESRD 発症リスクの上昇との関連を認めた。NKF-FDA ワーキンググループのメタ解析では、eGFR 増加と死亡リスクの関連は観察されたが、ESRD 発症リスクについては関連が認められなかった<sup>5</sup>。しかし、いくつかの過去の研究が、eGFR 増加と ESRD 発症リスクとの関連を報告している<sup>12,13</sup>。eGFR 増加が ESRD 発症リスクを上昇させる背景として、いくつかの機序が提案されている。eGFR が増加したグループには、急性腎障害のエピソードから腎機能が回復した症例が含まれている可能性がある。また、eGFR の増加即ち血清クレアチニンの低下は、筋肉量の減少または循環血漿量の増加といった他の病態を反映している可能性もある<sup>5,14</sup>。ただし、本研究において、ベースライン期間が 2 年間の解析では eGFR の増加は必ずしも ESRD 発症リスクの上昇と関連を示さなかつたので、eGFR 増加と ESRD 発症リスクとの関連が確実なものとは断定できない。

本研究の結果は、日本人の CKD 症例を超えて、比較的類似した生活様式を持ち（高食塩摂取など）、ESRD や心血管疾患の発症率が近い<sup>15-17</sup>他の東アジアの国や地域へも一般化できる可能性がある。NKF-FDA ワーキンググループのメタ解析と本研究における日本人 CKD 症例において、eGFR 低下と ESRD 発症リスクの結果が同様であったことから、国際共同試験を実施する場合でも、共通したサロゲートエンドポイントを使用できる可能性が示唆された。

本研究における、いくつかの限界についても述べる必要がある。第一に、観察期間が比較的短く、NKF-FDA ワーキンググループのように 3 年間の eGFR 変化に関する解析を行うことができなかつた。本研究において、1 年間の eGFR 低下と比較して、ESRD 発症の相対リスクが 2 年間の eGFR

低下で、若干低かったのは、イベント観察期間の短さの影響があった可能性がある。第二に、ESRD 発症後のイベントについての情報がないため、eGFR の変化と死亡リスクとの関連を調査することはできなかった。ただし、ESRD 発症前の死亡に関する記録はあるので、全死亡による競合リスクについては、検討することが可能であった。最後に、上述のように本研究の外的妥当性に関して、重大な懸念がある可能性は低いと考えられるが、他のアジアの国または地域、eGFR 低下と ESRD 発症リスクの関連を確認することが重要である。

#### 4. 結論

確立されたサロゲートエンドポイントである血清クレアチニン値の倍化 (=eGFR の 53% 減少に相当) よりも軽度な eGFR の低下であっても、日本人 CKD 症例において、その後の ESRD 発症リスクとの関連がみられることが確認された。この関連は、糖尿病性腎症を含む CKD の原疾患別、年齢別の各サブグループでも一貫して認められた。NKF-FDA ワーキンググループは、サロゲートエンドポイントとして、特定の状況（例えば、薬剤の急性効果がない場合）では eGFR の 30% 以上の低下、そしてより幅広い状況では eGFR の 40% 以上の低下を用いることを推奨しているが、本研究結果は、日本人 CKD 症例でも、同様のアプローチが合理的であることを示している。

## 参考文献

- (1) Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2016; 90: 1109-1114
- (2) Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, Iimuro S, Ohashi Y, Hishida A; CKD-JAC Study Group. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study: Design and Methods. *Hypertens Res.* 2008; 31: 1101-1107
- (3) Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, Iimuro S, Ohashi Y, Hishida A. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14: 558-570
- (4) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 982-992
- (5) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014; 311: 2518-2531
- (6) Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 860-866
- (7) Grams ME, Coresh J, Segev DL, Kucirka LM, Tighiouart H, Sarnak MJ. Vascular disease, ESRD, and death: interpreting competing risk analyses. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1606-1614
- (8) Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 821-835
- (9) Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006; 69: 375-382
- (10) Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 319-329
- (11) Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenenti P, Marcantoni C, Becker G, Shahinfar S, De Jong PE, De Zeeuw D, Kamper AL, Strangaard S, Levey AS.. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2047-2053
- (12) Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, Matsushita K, Hemmelgarn BR. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3835-3843
- (13) Rebholz CM, Grams ME, Matsushita K, Selvin E, Coresh J. Change in novel filtration markers and risk of ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 47-54

- (14) Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, Woodward M, Levin A, Naimark DM, Nally J, Rothenbacher D, Stengel B, Iseki K, Matsushita K, Levey AS; CKD Prognosis Consortium. Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 2447-55.
- (15) Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382: 260-272
- (16) Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, Lim S, Danaei G, Ezzati M, Powles J; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 624-634
- (17) Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation.* 2008; 118: 2702-2709

図1. 1年間(A)および2年間(B)のベースライン期間におけるeGFRの変化率の分布。eGFRの変化率は次式で求めた：(最終観察時eGFR - 観察開始時eGFR) / (観察開始時eGFR) \* 100。

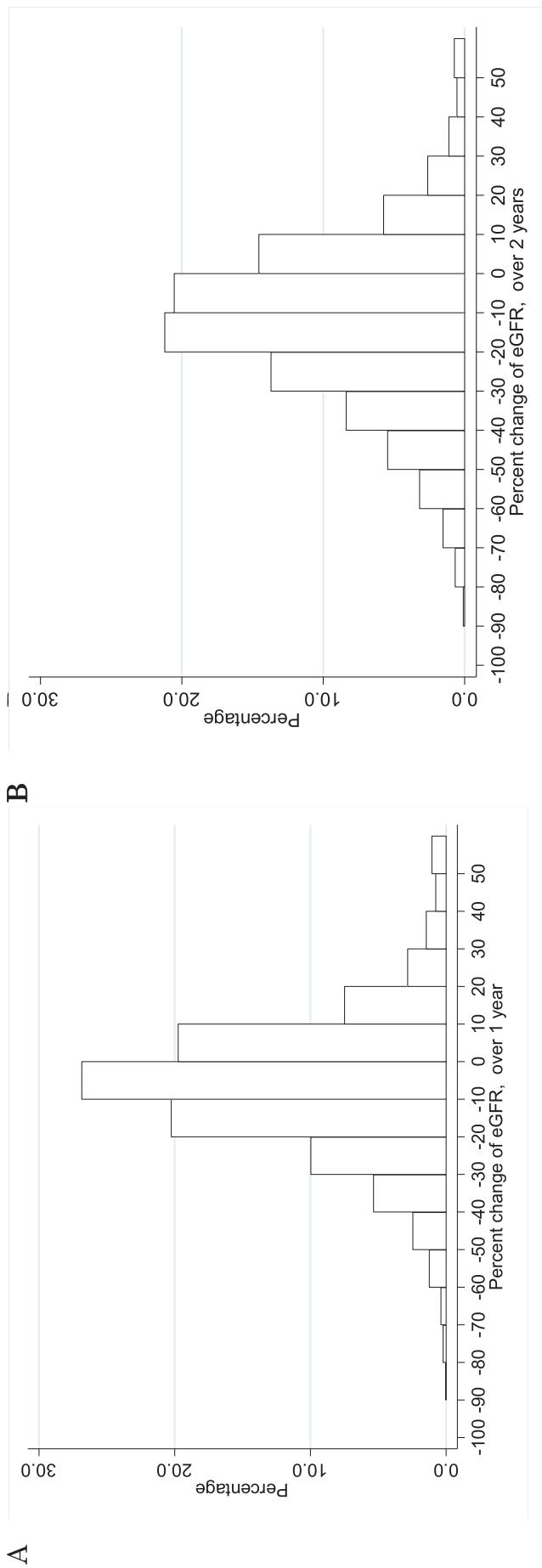


図2. 1年間（A）および2年間（B）のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比。  
年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時eGFRで調整。

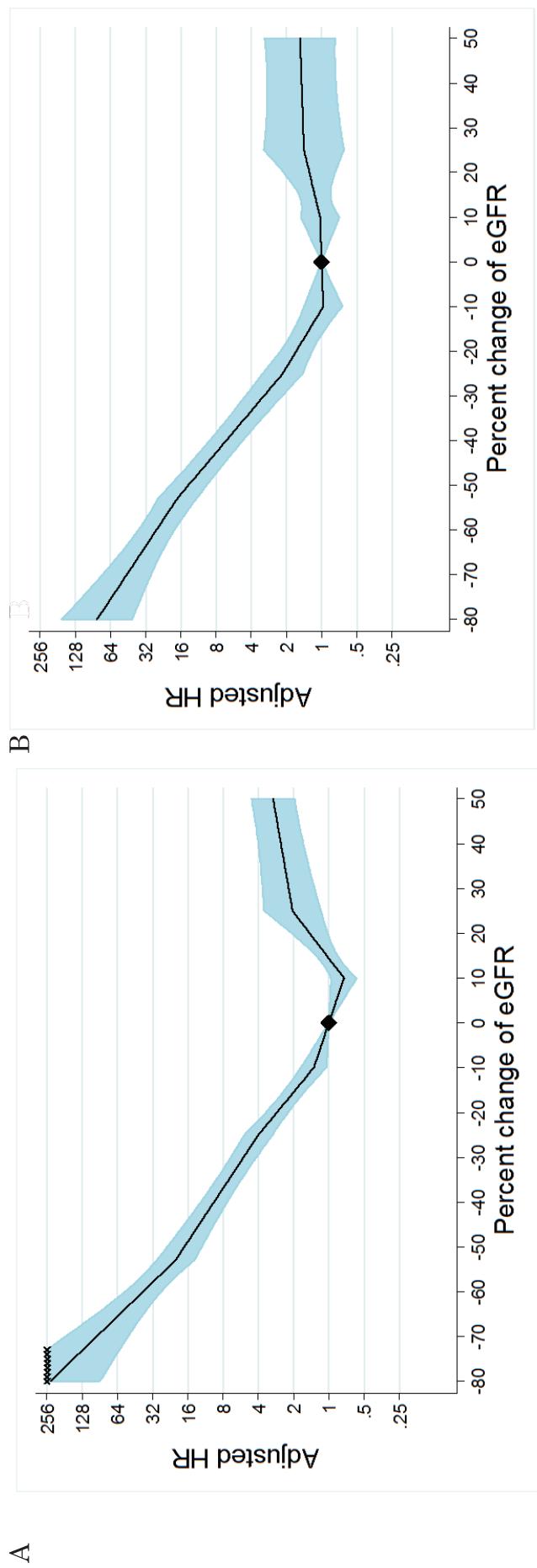


図3. 1年間(A)および2年間(B)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、総コリニン濃度で調整。

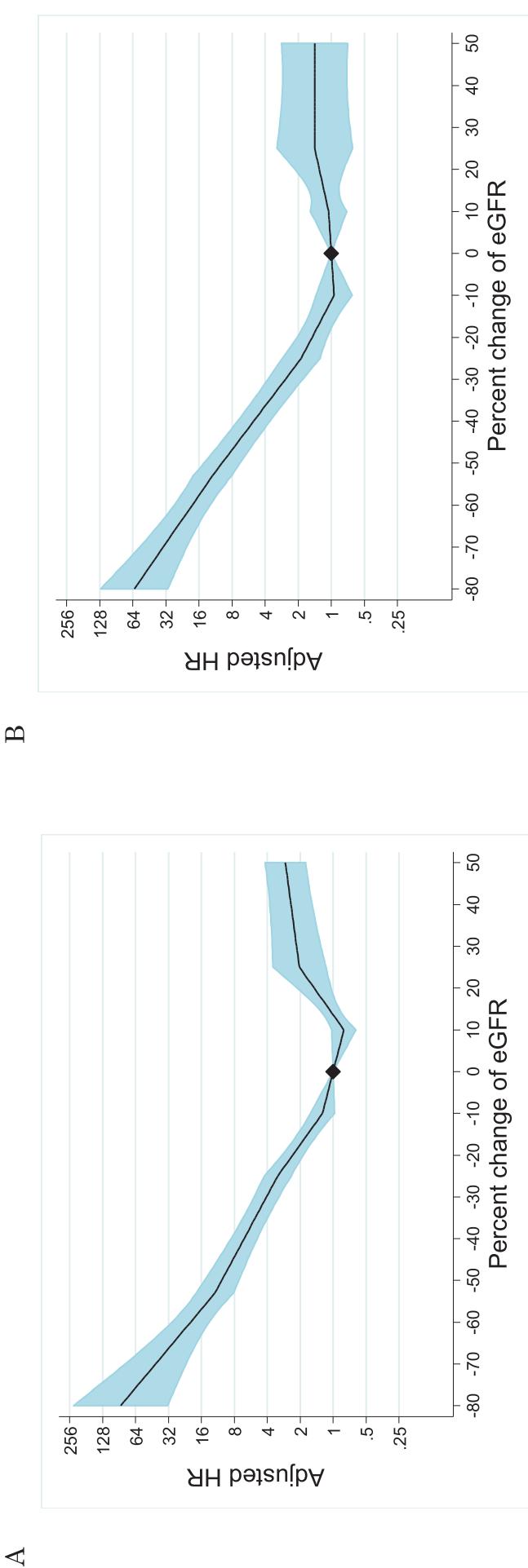


図4. 年齢別（65歳未満[上段]、65歳以上[下段]）の1年間（左）および2年間（右）のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時eGFRで調整。

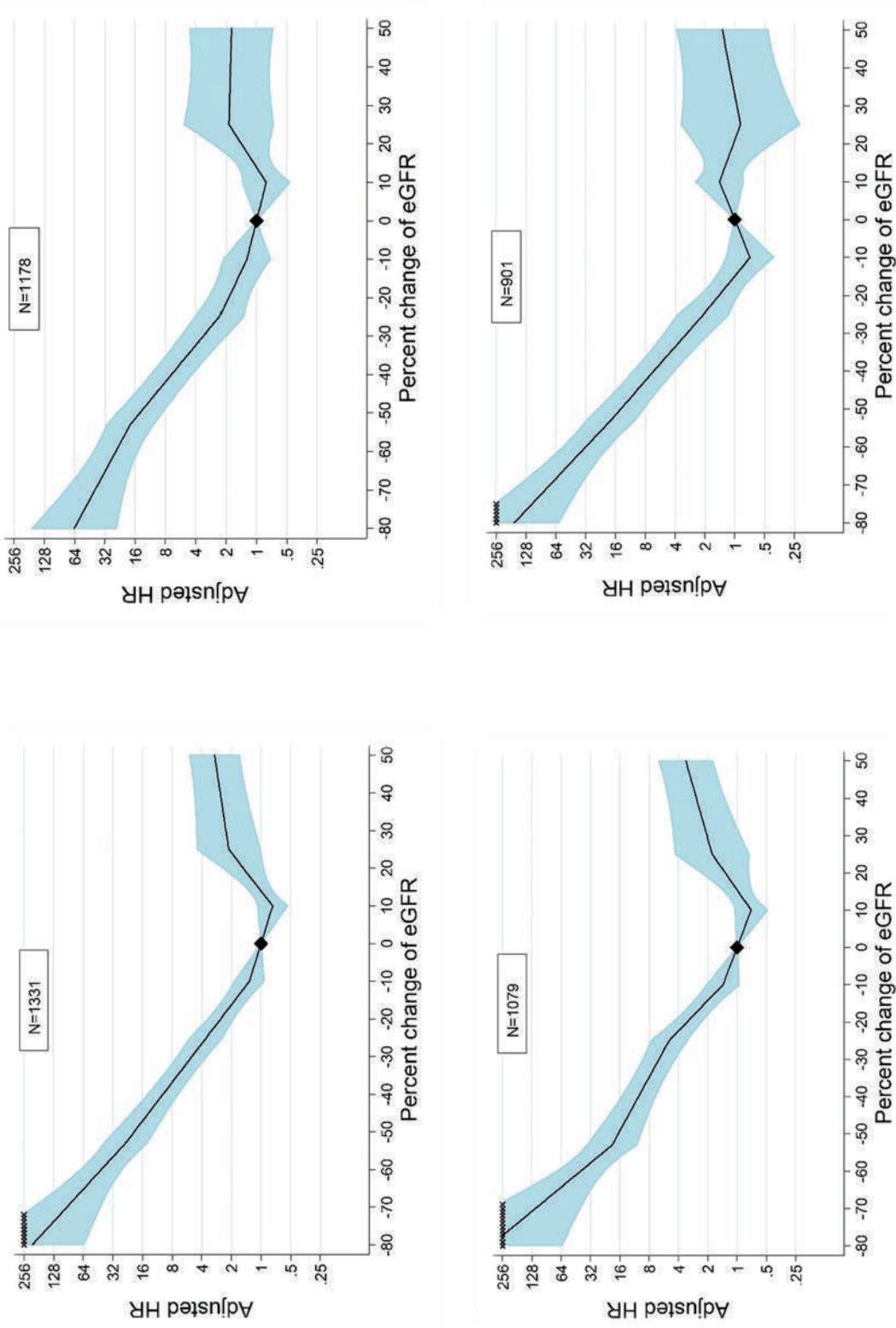


図 5. 男女別（男性[上段]、女性[下段]）の1年間（左）および2年間（右）のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時eGFRで調整。

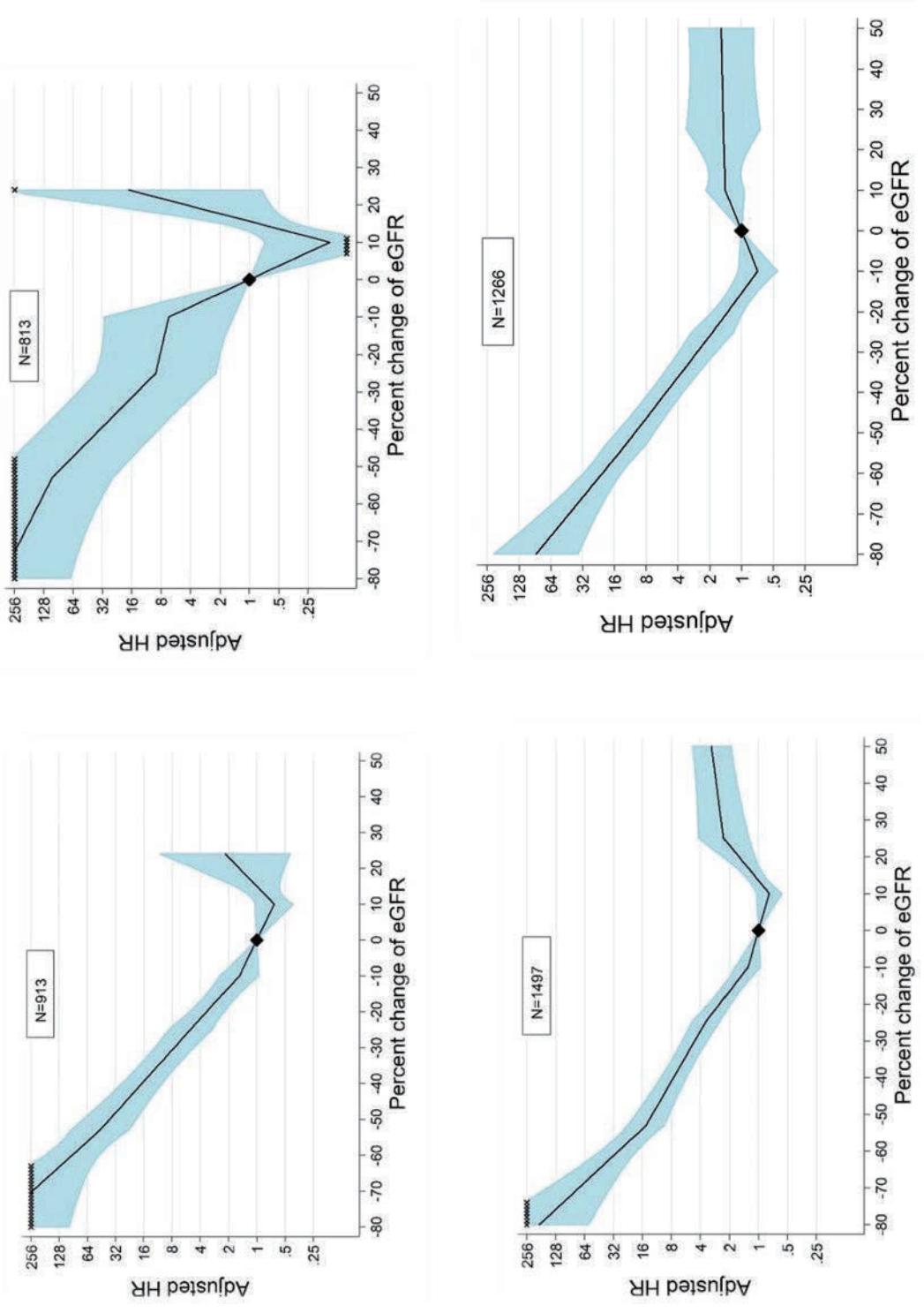
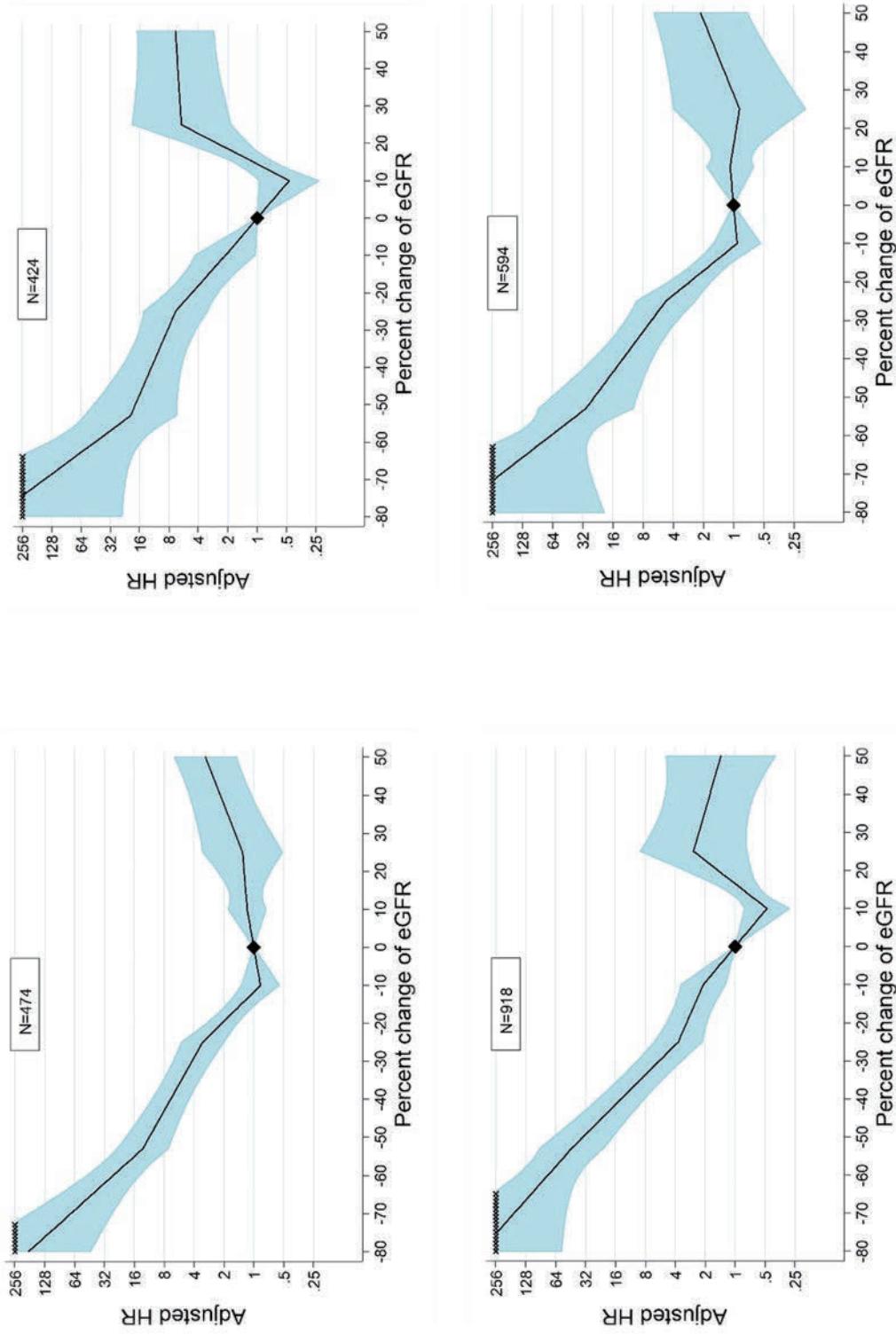


図 6. 原腎疾患別（糖尿病性腎症[左上段]、高血圧性腎症[右上段]、その他[右下段]、糸球体疾患[左下段]、その他の[右下段]）の1年間（現頁）および2年間（次頁）のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRDリスクの調整ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時eGFRで調整。



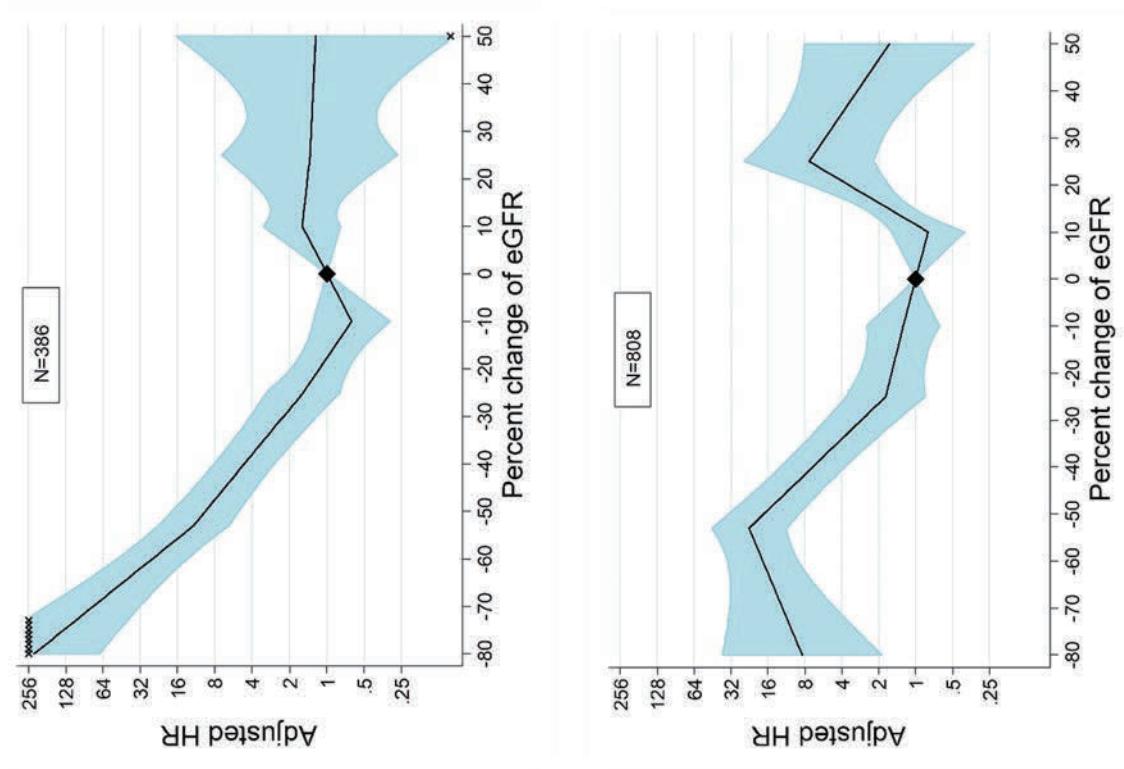
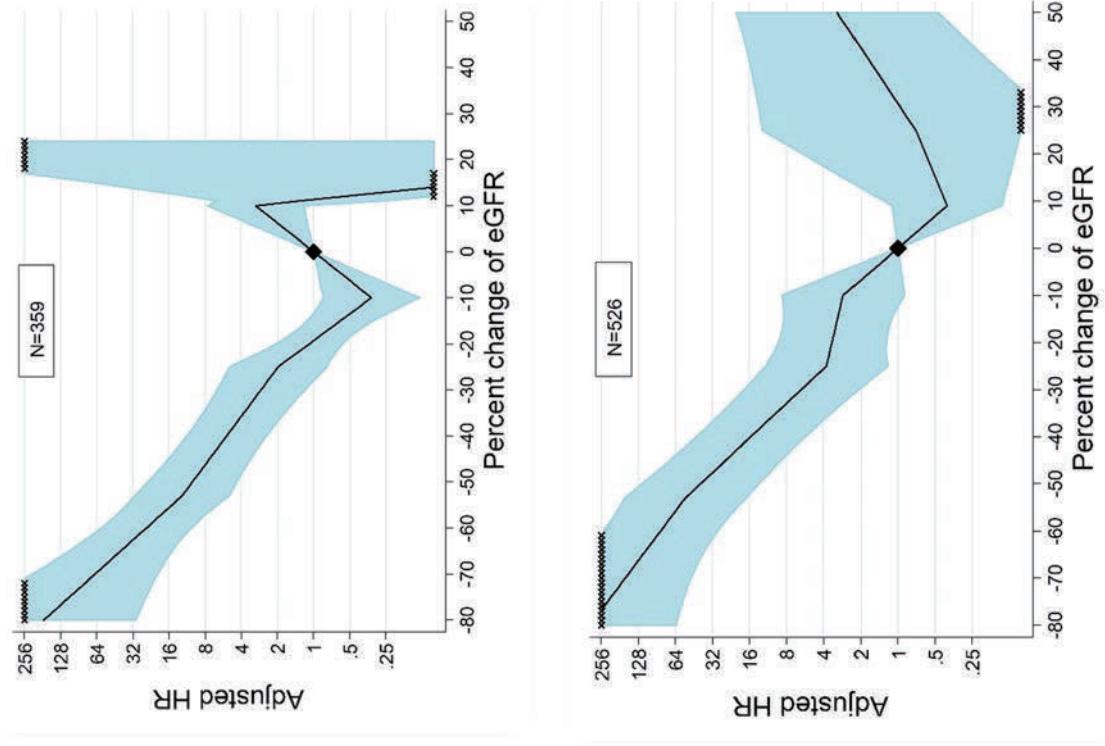


図 7.ベースライン時 eGFR および 1 年間の変化率とその後 1-3 年間の ESRD 発症予測リスク。他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5mmol/l、糖尿病または心血管疾患の既往なしと設定。全死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用。(コレステロール 1mmol/l は 38.67 mg/dL に相当)

Baseline eGFR <sup>1</sup> during 1-year baseline period	Follow-up after last eGFR <sup>1</sup> , y	Change in eGFR <sup>1</sup> during 1-year baseline period, %							
		-53	-40	-30	-25	-20	-10	0	10
20	1	61(45, 74)	37(28, 45)	23(18, 30)	18(14, 24)	13(10, 17)	6.8(5.2, 9.4)	5(3.7, 6.7)	3.7(2.2, 6.2)
	2	90(79, 96)	67(57, 78)	47(39, 58)	38(30, 49)	29(23, 36)	16(13, 21)	12(8.9, 15)	8.8(5.2, 13)
	3	98(94, 100)	87(79, 94)	69(58, 79)	58(48, 72)	46(39, 56)	27(22, 34)	20(16, 25)	15(9.8, 24)
25	1	36(24, 49)	19(14, 26)	12(8.7, 16)	8.9(6.6, 13)	6.4(4.9, 8.7)	3.2(2.4, 4.3)	2.4(1.7, 3.1)	1.8(1.2, 2.9)
	2	66(49, 81)	41(31, 51)	26(20, 35)	20(15, 28)	15(11, 19)	7.8(6, 10)	5.7(4, 7.4)	4.2(2.5, 6.7)
	3	86(71, 95)	61(49, 74)	42(33, 56)	34(26, 47)	25(20, 34)	14(10, 18)	10(7.3, 13)	7.5(4.5, 12)
30	1	19(11, 27)	9.6(6.4, 14)	5.6(3.9, 8.3)	4.3(3, 6.4)	3.1(2.2, 4.6)	1.5(1.1, 2.6)	1.1(0.76, 1.6)	.83(.46, 1.5)
	2	40(25, 55)	22(15, 30)	13(9.4, 18)	10(7.1, 15)	7.3(5.3, 9.9)	3.7(2.7, 5.2)	2.7(1.8, 3.6)	2(1.2, 3.4)
	3	60(41, 77)	36(24, 48)	23(16, 32)	18(13, 26)	13(9.4, 18)	6.7(4.9, 9.2)	4.9(3.4, 6.7)	3.6(2.1, 6.2)
35	1	9.4(4.9, 15)	4.7(2.8, 7.2)	2.7(1.8, 4.2)	2(1.3, 3.3)	1.5(1, 2.4)	.73(.49, 1.3)	.54(.32, .79)	.39(.2, .75)
	2	21(12, 33)	11(6.6, 17)	6.5(4.2, 9.8)	4.9(3.2, 7.4)	3.5(2.4, 5.6)	1.8(1.2, 3)	1.3(0.8, 1.8)	.96(.51, 1.7)
	3	35(21, 52)	19(11, 28)	11(7.6, 18)	8.8(5.7, 14)	6.3(4.4, 9.2)	3.2(2.2, 4.8)	2.4(1.4, 3.5)	1.7(.94, 3)
40	1	4.5(2.3, 8.1)	2.2(1.2, 3.8)	1.3(.78, 2.4)	.97(.6, 1.9)	.69(.44, 1.2)	.35(.22, .67)	.25(.14, .42)	.18(.09, .38)
	2	11(5.4, 18)	5.3(3, 8.7)	3.1(1.9, 4.9)	2.4(1.4, 3.8)	1.7(1.1, 2.9)	.84(.54, 1.5)	.62(.34, .94)	.45(.22, .82)
	3	19(10, 30)	9.5(5, 15)	5.6(3.3, 8.8)	4.2(2.5, 7.1)	3(1.9, 4.7)	1.5(.97, 2.6)	1.1(.63, 1.8)	.82(.4, 1.5)
45	1	2.2(1, 4.2)	1.1(.55, 2)	.61(.34, 1.2)	.46(.26, .96)	.33(.2, .6)	.16(.1, .34)	.12(.061, .22)	.087(.038, .17)
	2	5.2(2.4, 9.6)	2.6(1.3, 4.5)	1.5(.82, 2.6)	1.1(64, 23)	.79(.48, 1.4)	.4(.24, .78)	.29(.15, .48)	.21(.093, .41)
	3	9.2(4.2, 16)	4.6(2.3, 7.8)	2.7(1.5, 4.5)	2(1.1, 3.6)	1.4(.84, 2.6)	.72(.43, 1.4)	.53(.29, .92)	.39(.17, .76)
50	1	1(.41, 2.2)	.5(.24, 1)	.29(.15, .61)	.22(.12, .49)	.15(.084, .3)	.077(.043, .17)	.056(.027, .11)	.041(.016, .087)
	2	2.5(1.1, 5.2)	1.2(.58, 2.4)	.7(.36, 1.3)	.53(.27, 1)	.37(.21, .73)	.19(.1, .4)	.14(.065, .25)	.1(.041, .2)
	3	4.5(1.8, 8.6)	2.2(1, 4.1)	1.3(.67, 2.3)	.96(.5, 1.9)	.68(.38, 1.3)	.34(.19, .72)	.25(.13, .47)	.18(.075, .37)
予測リスクに応じたカラースケール		100	80	60	40	20	10	5	2.5
									1
									0.05
									0.01

図 8.ベースライン時 eGFR および 2 年間の変化率とその後 1-3 年間の ESRD 発症予測リスク。他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5mmol/l、糖尿病または心血管疾患の既往なしと設定。全死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用。

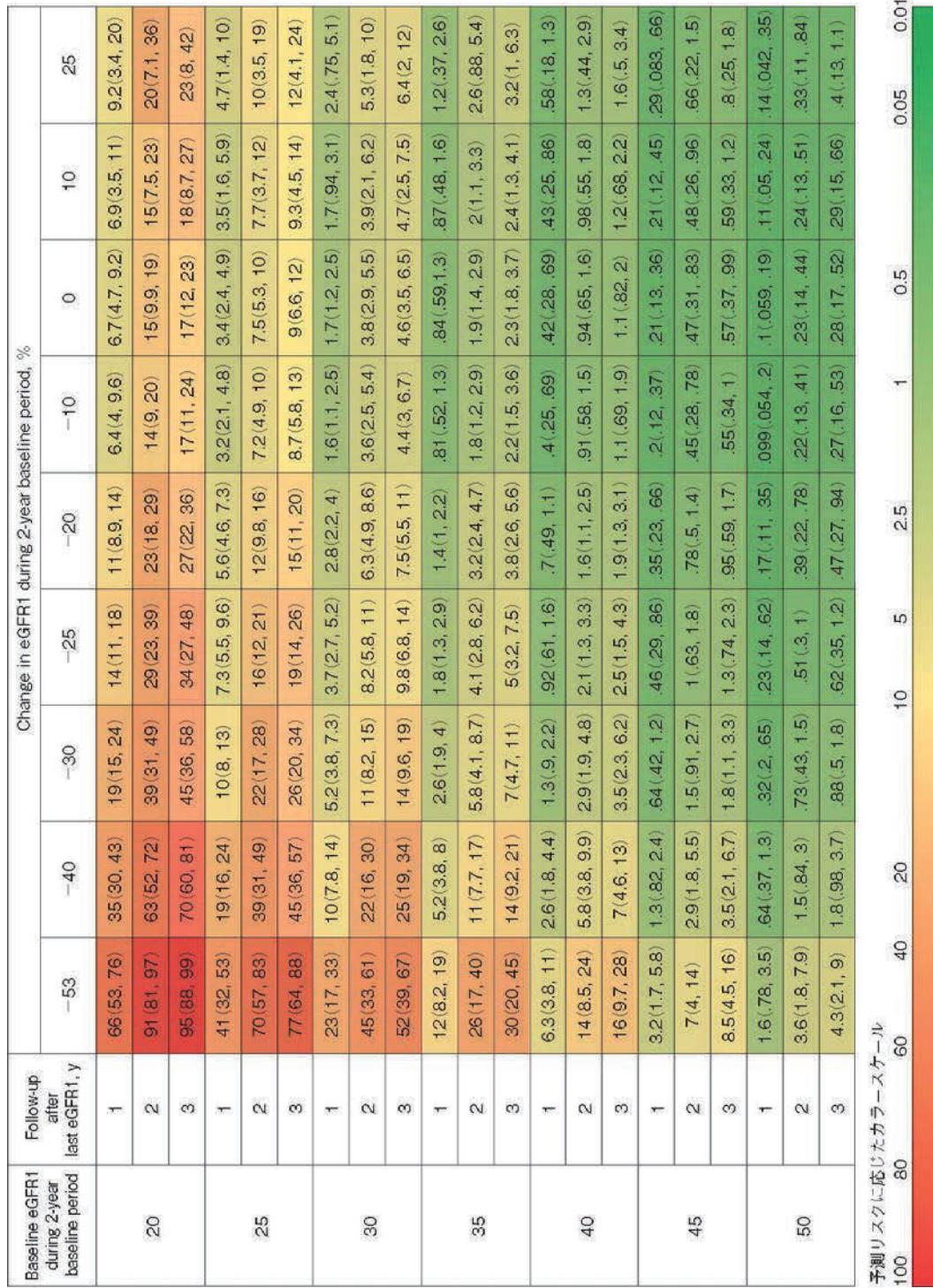


表 1.1 年間の eGFR の変化率による対象者の基本・臨床特性

	1年間のeGFR変化率(%)					
	≤-53	>-53から	≤-30	>-30から	≤0	>0
対象者数	34	199	133 (66.8)	256 (18.6)	79 (9.9)	802
ESRD イベント, n (%)	30 (88.2)					
年齢, 平均 (SD), 歳	60.1 (11.8)	61.3 (11.4)	60.9 (11.5)	61.5 (11.1)		
女性, n (%)	21 (61.8)	135 (67.8)	840 (61.1)	501 (62.5)		
喫煙者, n (%)	3 (8.8)	39 (19.6)	202 (14.7)	102 (12.7)		
糖尿病, n (%)	18 (52.9)	107 (53.8)	498 (36.2)	268 (33.4)		
心血管疾患の既往, n (%)	6 (17.6)	53 (26.6)	285 (20.7)	190 (23.7)		
総コレステロール, 平均 (SD), mmol/L	5.5 (1.8)	5.1 (1.3)	5 (1.1)	4.9 (1.1)		
収縮期血圧, 平均 (SD), mmHg	140.1 (21.5)	138.1 (18.6)	132.1 (17.9)	127.6 (17.7)		
拡張期血圧, 平均 (SD), mmHg	76.6 (10.2)	76.9 (12.3)	76.9 (12)	74.7 (11.5)		
降圧薬の使用, n (%)	34 (100)	197 (99)	1316 (95.7)	741 (92.4)		
eGFR, 平均 (SD), ml/min/1.73m <sup>2</sup>	22.3 (10.7)	20 (12.2)	28.2 (14.9)	28.5 (14.8)		

アルブミン尿, 中央値 (四分位範囲), Alb mg/gCr	1688.7 2663.3 (1205.5, 4070.9)	(849.4, 3241.2)	627.4 1298.2)	(180.2, 186.7 (41.4, 559.5)
血中ヘモグロビン, 平均 (SD), g/dL	10.5 (1.4)	11.1 (1.6)	12.2 (1.8)	12.2 (1.8)

表2. 2年間のeGFRの変化率による対象者の基本・臨床特性

	2年間のeGFR変化率(%)				
	≤-53	>-53から	≤-30	>-30から	≤0
対象者数	87	314	1153	525	
ESRDイベント, n (%)	71 (81.6)	154 (49)	104 (9)	36 (6.9)	
年齢, 平均 (SD), 歳	59.9 (10.6)	61.3 (11.6)	60.7 (11.2)	60.9 (11.4)	
女性, n (%)	54 (62.1)	210 (66.9)	670 (58.1)	332 (63.2)	
喫煙者, n (%)	16 (18.4)	56 (17.8)	153 (13.3)	65 (12.4)	
糖尿病, n (%)	44 (50.6)	145 (46.2)	378 (32.8)	173 (33)	
心血管疾患の既往, n (%)	25 (28.7)	82 (26.1)	221 (19.2)	117 (22.3)	
総コレステロール, 平均 (SD), mmol/L	5.2 (1.4)	5.1 (1.1)	5 (1.1)	5 (1.1)	
収縮期血圧, 平均 (SD), mmHg	137.8 (19.7)	136.5 (16.5)	130.5 (17.3)	125.5 (17.8)	
拡張期血圧, 平均 (SD), mmHg	76.7 (12.2)	77.3 (12)	76.5 (11.4)	74.4 (11.9)	
降圧薬の使用, n (%)	86 (98.9)	312 (99.4)	1092 (94.7)	481 (91.6)	
eGFR, 平均 (SD), ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.4 (11.1)	22.2 (11.2)	30 (14.9)	30 (15)	

尿中アルブミン/クレアチニン比, 中央値 (四分位範囲), mg/g	1602.8 (956.7, 3262.3)	1292.4 (604, 2291.6)	482.1 (130.1, 1049.8)	128.3 (29.9, 408.9)
血中ヘモグロビン, 平均 (SD), g/dL	11.2 (1.7)	11.6 (1.6)	12.3 (1.7)	12.4 (1.9)

## < 3 > 末期腎不全のサロゲートエンドポイントとしての eGFR 変化率の検討：沖縄県における健康診断データおよび ORIENT 研究の解析

### 1. 痘学研究での検討

#### 1・1. 方法

##### データ

1993 年から 1996 年に Okinawa General Health Maintenance Association (OGHMA) によって行われた健康診断のスクリーニング調査の 69,727 例のデータを使用した<sup>1</sup>。そのうち、研究開始時の背景因子データに欠測値のない 69,238 例のデータを解析した。最終観察時の血清クレアチニン値の補完は行っていない。エンドポイントを ESRD 発症（透析導入）として、15 年間の追跡調査を行った。死亡のデータは得られなかった。血清クレアチニン値は Jaffé 法で測定されていたため酵素法値に準ずるように変換した<sup>1</sup>。eGFR は日本腎臓学会の作成した式に基づいて算出した<sup>2</sup>。

$$eGFR (\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$$

注) 女性では 0.739 倍する。Cr は血清クレアチニン値(mg/dl)とする。

eGFR 変化率は以下の式で求めた<sup>3</sup>。

$$\text{eGFR 変化率} (\%/\text{観察期間}) = \frac{(\text{eGFR 最終観察時} - \text{eGFR 開始時})}{\text{eGFR 開始時}} \times 100$$

注) eGFR 開始時と eGFR 最終観察時はそれぞれ観察開始時と最終観察時の eGFR を表わす。観察期間は 1 年間から 3 年間であった。

##### 解析

研究開始時に eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上である対象を高 eGFR 群とし、eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満である対象を低 eGFR 群と定義した。10%ごとの eGFR 変化率をカットオフ値とした<sup>3</sup>。eGFR 変化率と ESRD 発症までの時間の関係を、Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。このモデルでは、eGFR 変化率を連続変数として投入し、研究開始時の背景因子として、性別、年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR、尿蛋白量(試験紙法)によって調整して、調整ハザード比 (adjusted hazard ratio, aHR) と 95% 信頼区間 (confidence interval, CI) をスプライン曲線を用いて得た。次に、各カットオフ値での ESRD 発症の陽性的中率 (positive predictive value, PPV) を、感度および特異度が一定とし、有病率が変化すると仮定して計算した。

$$PPV (\%) = \frac{\text{感度} \times \text{有病率} \times 100}{\text{感度} \times \text{有病率} + (1 - \text{有病率}) \times (1 - \text{特異度})}$$

当該研究結果の詳細は、Clinical and Experimental Nephrology 誌に報告しているが、以下にその概要を示す<sup>4</sup>。

## 1 – 2. 結果

各群の特徴を表 1 にまとめ、eGFR 変化率の分布を図 1 に示す。高 eGFR 群は 58292 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 47688 例、43381 例、42061 例から得られた。また、低 eGFR 群は 10946 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 8991 例、8017 例、7787 例から得られた。1 年間から 3 年間の eGFR 変化率が 40% 以上低下した対象は、高 eGFR 群では 319 例(0.67%)、338 例(0.78%)、601 例(1.43%) であり、低 eGFR 群では 70 例(0.78%)、59 例(0.74%)、55 例(0.71%) であった。

eGFR 変化率と ESRD 発症の関係を検討したところ、高 eGFR 群では、2 年間の eGFR 変化率が -30% 以上低下した場合または 3 年間の eGFR 変化率が 30% 以上低下した場合、ESRD 発症のリスクが高い傾向にあった(図 2)。低 eGFR 群では、2 年間の eGFR 変化率が 20% 以上低下した場合または 3 年間の eGFR 変化率が 30% 以上低下した場合、ESRD 発症のリスクが高い傾向にあった(図 3)。高 eGFR 群および低 eGFR 群いずれも 1 年間の eGFR 変化率の低下と ESRD 発症のリスクの上昇の相関は示されなかった。PPV は、高 eGFR 群では eGFR 変化率 -30% で最も高く、低 eGFR 群では eGFR 変化率 30% および 40% で高かった(図 4)。

## 2. 臨床試験での検討

### 2 – 1. 方法

#### データ

Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) 試験では、顕性腎症を伴う 2 型糖尿病患者 566 例が対象として 5 年間追跡され、オルメサルタンの腎症進行の抑制効果が評価された<sup>5</sup>。本研究ではこのデータを解析した。

#### 解析

真のエンドポイントを全研究期間における ESRD(透析導入) 発症とした。観察期間 1 年間から 3 年間の eGFR 変化率を前述の方法で同様に求めた。10% ごとの eGFR 変化率をカットオフ値とし、これらをサロゲートエンドポイントとした。サロゲートエンドポイントを評価する際には、サロゲートエンドポイントまたは観察期間内の真のエンドポイントの発生をイベント発生とする time-to-event データとして解析した。まず、eGFR 変化率と真のエンドポイント発生までの時間の関係を、Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。この Cox 比例ハザードモデルでは、eGFR 変化率を連続変数として投入し、先行論文を参考にオルメサルタンの使用および背景因子[eGFR、尿中アルブミン量(urinary albumin/creatinine ratio, UACR) および施行国]で調整して、aHR と 95%CI をスプライシング曲線を用いて得た<sup>6</sup>。次に、背景因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、真のエンドポイントに対するオルメサルタンの aHR とサロゲートエンドポイントに対するオルメサルタンの aHR

をそれぞれ求めた。続いて、ブートストラップ法を用いて、背景因子で調整した Cox 比例ハザードモデルにおけるオルメサルタンの真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントに対する aHR をそれぞれ求め、それらの比および 95%CI を得た<sup>7</sup>。

$$\text{aHR の比} = \frac{\text{真のエンドポイントでの aHR}}{\text{サロゲートエンドポイントでの aHR}}$$

なお、この aHR の比は 1 に近いほど、真のエンドポイントにおける aHR とサロゲートエンドポイントにおける aHR が一致することを示す。

## 2 – 2. 結果

各群の主な特徴を表 2 にまとめ、eGFR 変化率の分布を図 5 に示す。オルメサルタン群は 282 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 248 例、205 例、135 例から得られた。また、対照群は 284 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 252 例、193 例、126 例から得られた。1 年間から 3 年間の eGFR 変化率が 60% 以上低下した対象は、オルメサルタン群では 8 例(3.2%)、16 例(7.8%)、14 例(10.4%)であり、対照群では 6 例(2.4%)、13 例(6.7%)、16 例(12.7%)であった。1 年間から 3 年間の eGFR 変化率が 50% 以上低下した対象は、オルメサルタン群では 17 例(6.9%)、35 例(17.1%)、29 例(21.5%)であり、対照群では 13 例(5.2%)、32 例(16.6%)、29 例(23.0%)であった。

eGFR 変化率と ESRD 発症の関係を検討したところ、aHR の信頼区間は広く、評価には限界があるものの、1 年間または 2 年間の eGFR 変化率の低下が大きいほど、ESRD 発症のリスクは高かった(図 6)。3 年間の eGFR 変化率では明らかな相関が認められなかった。

オルメサルタンのサロゲートエンドポイントに対する効果は、1 年間または 2 年間の eGFR 変化率が 20% 以上低下した場合、真のエンドポイントと同様に aHR が 1 未満である傾向が示された(図 7)。ただし、1 年間の eGFR 変化率が -40% の場合のみ 1 以上であった。次に、真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの aHR の比を検討したところ、2 年間の eGFR 変化率 -20% から -40% は 1 に近い値を示し、-40% が最も近かった(図 8)。

## 3. 考察

本研究では、疫学研究と臨床試験のデータを用いて、真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの関係を評価した。これまで、疫学研究としては、我が国の CKD 患者を対象としたコホート研究にて、eGFR 変化率と ESRD 発症の相関が報告されている<sup>8,9</sup>。CKD 患者を対象とした Chang らの研究によると、30% 以上低下した 2 年間の eGFR 変化率が ESRD と強く相関した<sup>8</sup>。また、CKD-JAC 研究では、1 年間または 2 年間の eGFR 変化率による患者分布と ESRD 発症の関係から、-30% または -40% がサロゲートエンドポイントとして提示された<sup>8</sup>。この研究では、年齢、性別、CKD の原疾患による患者背景の違いについて検討され、それぞれ同様な eGFR 変化率と ESRD 発症の相関

が示されている<sup>9</sup>。本研究ではこれらの研究とは異なった対象を検討するため、沖縄県における健康診断のデータを解析した。

ESRD のサロゲートマーカーとして eGFR 変化率と ESRD 発症の関係について検討した。高 eGFR 群と低 eGFR 群のいずれも、eGFR 変化率が 40%以上低下した eGFR 変化率の対象者数は非常に少なかった。また、両群とも、2 年間または 3 年間の eGFR 変化率の低下が 30%より大きいほど ESRD 発症のリスクが高い傾向にあった。しかしながら、1 年間の eGFR 変化率は、そのような傾向は認められなかった。Coresh らは、高 eGFR 群と低 eGFR 群とともに、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率と ESRD 発症の相関を報告している<sup>3</sup>。本解析において 1 年間の eGFR 変化率と ESRD 発生の相関が示されにくかった原因には、Coresh らの研究と比べ 40%以上低下した eGFR 変化率を示した対象が少なく ESRD の発症数が少なかった可能性があった。

次に、観察期間 2 年間または 3 年間の eGFR 変化率のカットオフ値を検討した。PPV を検討したところ、高い PPV を示したカットオフ値は、高 eGFR 群では -30%、低 eGFR 群では -30% または -40% であった。以上から本解析では、高 eGFR 群および低 eGFR 群とともに、2 年間または 3 年間の eGFR 変化率 -30% または -40% がサロゲートエンドポイントの候補となった。

我々は進行する糖尿病性腎症を対象とした ORIENT 試験のデータを解析した。真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの関係について 37 の RCT のメタ解析を行った研究では、ESRD 発症と 1 年間の eGFR 変化率の関係のみが検討され、0% の eGFR 変化率と比べ、-30% は aHR 9.6 (95%CI 7.3-12.6)、-40% では aHR 20.3 (95%CI 14.1-29.3) であり、eGFR 変化率と ESRD 発症の相関が認められた<sup>10</sup>。本研究では、eGFR 変化率と ESRD 発症の関係を検討した。1 年間および 2 年間の eGFR 変化率はともに、eGFR 変化率の低下が大きいほど ESRD のリスクが高い傾向があったが、3 年間の eGFR 変化率ではその関係が認められなかった。本解析において 3 年間の eGFR 変化率と ESRD 発症の相関が示されにくかった原因には、3 年間の eGFR 変化率が観察された症例が少ないことにより、3 年間の eGFR 変化率と ESRD 発症の関連を精度良く見ることが出来なかつたためと考えられた。また、沖縄県における健康診断のデータと異なる結果であったことから、適切な eGFR 変化率の観察期間が対象により異なる可能性が示唆された。

次に治療効果の検討を行ったところ、1 年間の eGFR 変化率 -20% から -30% および 2 年間の eGFR 変化率 -20% から -50% で、ESRD 発症に対する aHR は 1 未満であった。そのうち最も真のエンドポイントに近い aHR を示したのは、2 年間の eGFR 変化率 -40% であった。37 の RCT のメタ解析を行った研究では、レニンアンジオテンシン系(RAS)阻害薬、カルシウムチャネル拮抗薬、降圧など各種治療法の真のエンドポイントに対する効果とサロゲートエンドポイントに対する効果を比較している<sup>7</sup>。この研究によると、RAS 阻害薬群の真のエンドポイントに対する aHR とサロゲートエンドポイントに対する aHR の比を評価したところ、2 年間の eGFR 変化率 -40% では 0.98 (95%CI 0.89-1.07) であり、-30% では 1.08 (95%CI 0.95-1.20) となり、-40% が -30% よりも真のエンドポイントの結果に近かった。以上から本解析では、2 年間の eGFR 変化率 -40% がサロゲートエンドポイントの候補となった。

本研究の 2 つの解析結果およびこれまでの研究を考慮すると、いずれの対象でも eGFR 変化率と ESRD 発症に相関があり、eGFR 変化率の低下が大きいほど ESRD 発症のリスクは高い傾向がある。RAS 阻害薬の投与下での短期間の eGFR の変化は長期間の腎不全発症に関係しないとの報告があり<sup>11</sup>、腎保護効果と副作用の発症の観察を十分に行うためには、1 年間の観察期間は十分適しているとは言えない<sup>10</sup>。観察期間の候補は、Coresh らの研究、Chang らの研究および CKD-JAC 研究では 2 年間であり<sup>3,8,9</sup>、我々の研究では、沖縄県の健康診断データの解析では 2 年間ないし 3 年間、そして ORIENT 研究の解析では 2 年間であった。米国 National Kidney Foundation および米国 FDA による合同研究グループは 2 年間ないし 3 年間を提案している<sup>12</sup>。サロゲートエンドポイントの eGFR 変化率の観察期間の候補は対象によって異なり、2 年間ないし 3 年間となる可能性がある。

また、カットオフ値の候補は、Coresh らの研究では -30%、Chang らの研究では -30%、CKD-JAC 研究では -30% または -40% であった<sup>3,8,9</sup>。我々の研究においては、沖縄県の健康診断データの解析では -30% または -40%、そして ORIENT 研究の解析では -40% であった。米国 National Kidney Foundation および米国 FDA による合同研究グループは -30% および -40% を提案している<sup>11</sup>。サロゲートエンドポイントのカットオフ値の候補は対象によって異なり、-30% ないし -40% となる可能性がある。従来 ESRD のサロゲートエンドポイントとして用いられてきた血清クレアチニン値の 2 倍化は、日本腎臓学会の eGFR 推算式に基づいて eGFR 変化率に換算すると -53% に相当する。また、eGFR 変化率 -30% および -40% は、それぞれ血清クレアチニン値の 1.4 倍および 1.6 倍となる。Coresh らの研究では、米国での血清クレアチニン値の 2 倍化に相当する eGFR 変化率 -57% と -30% を比較すると、eGFR 変化率が -57% 以上低下した対象は少なかった<sup>3</sup>。なお、ここで血清クレアチニン値の 2 倍化に相当する eGFR 変化率として -53% と -57% の二種類の数字が出るのは、日本人用の日本腎臓学会 eGFR 推算式による場合と、欧米で用いられている CKD-EPI 式を使用した場合の式の数学的違いに起因するものである。本研究でも、eGFR 変化率が -50% 以上低下した対象は eGFR 変化率 -30% ないし -40% と比べ ESRD のリスクが高い傾向にあったが、対象となる例数は少なかった。eGFR 変化率が速いほど ESRD のリスクは高くなるが対象が減少する傾向がある。また、サンプルサイズ推定のシミュレーションの研究では、eGFR 変化率 -30% または -40% をサロゲートエンドポイントとした場合と -57% をサロゲートエンドポイントとした場合のサンプルサイズを比較したところ、-30% または -40% によるサンプルサイズは -57% によるサンプルサイズの 20% 以上少なかった<sup>13</sup>。

本研究で得られたサロゲートエンドポイントの候補は、観察期間およびカットオフ値に幅があった。研究対象により適切な eGFR 変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があるため、研究デザインの際には様々な対象や治療法について検討を行い、適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。本研究は、大部分が健康な人である健康診断時のデータと、比較的小規模の RCT の後向き解析に基づいており、わが国の CKD 患者に本研究で得られた結果を広く適用できるかは不明である。また、eGFR 変化率は血清クレアチニン値に基づいて計算されるため、筋肉量、栄養状態、クレアチニン排泄量によって影響され、eGFR の推定に誤差が生じる場合がある<sup>6</sup>。高齢者、栄養障害や慢性炎症などの合併症がある場合には、誤差が生じやすいことがあるため、血清クレアチニン以外のバイオマーカーに基づいた方法もあわせて腎機能を評価したほうが良いであろう。対象に心血管疾患などの合併症のある場合や高齢者を対象とする場合などには、ESRD だけでなく死亡や心血管疾患

の発生などの ESRD 以外の競合エンドポイントが発生する<sup>10</sup>。このような場合には、これらのエンドポイントについて考慮し、複合エンドポイントを評価する必要がある。

#### 4. 結論

本研究では ESRD のサロゲートエンドポイントとして eGFR 変化率の有用性が示された。また、本研究およびこれまでの研究の結果から、サロゲートエンドポイントの候補として 2 年間ないし 3 年間の eGFR 変化率が -30% ないし -40% 低下することが示唆された。研究対象により適切な eGFR 変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があるため、研究デザインの際には適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。

表 1 背景データ

平均値±標準偏差、例数(%)を表示している。

略語 : BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease.

	全体	高 eGFR 群	低 eGFR 群
例数 (%)	69238	58292 (84.2)	10946 (15.8)
男性 (%)	29744 (43.0)	25958 (44.5)	3786 (34.6)
年齢 (歳)	55.6±14.7	53.19±14.2	68.39±10.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.4	24.05±3.4	24.27±3.3
収縮期血圧 (mmHg)	127.8±17.4	126.68±17.2	133.77±17.4
総コレステロール (mg/dl)	204.3±35.6	203.1±35.5	210.7±35.9
尿蛋白 (%)			
-	66737 (96.4)	56543 (97)	10194 (93.1)
±	1671 (2.4)	1224 (2.1)	447 (4.1)
1+ 以上	830 (1.2)	525 (0.9)	305 (2.8)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	80.2±21.2	85.4±18.7	52.4±7.0
1 年間の eGFR 変化率 (%/year)	1.0±19.4	0.8±19.5	2.0±19.0
2 年間の eGFR 変化率 (%/2 years)	0.5±20.9	0.1±19.5	2.6±27.0
3 年間の eGFR 変化率 (%/3 years)	-0.3±21.3	-2.4±20.2	10.7±23.5
ESRD 発症 (%)	383 (0.55)	186 (0.32)	197 (1.8)

表 2 背景データ

平均値±標準偏差、例数(%)、中央値(第1四分位数、第3四分位数)を表示している。

	オルメサルタン群	対照群
例数	282	284
年齢 (歳)	59.1±8.1	59.2±8.1
施行国 (日本/中国)	182 / 100	184 / 100
男性 (%)	199 (70.6)	192 (67.6)
喫煙 (%)	72 (25.5)	72 (25.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3±4.2	25.3±3.8
収縮期血圧 (mmHg)	141.7±17.0	140.8±18.0
拡張期血圧 (mmHg)	77.8±10.4	77.2±10.6
アルブミン尿(mg/mmol)	192.3 (87.1, 339.4)	191.2 (98.4, 352.9)
HbA1c (%)	7.1±1.2	7.1±1.2
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	37.1±9.6	37.1±10.0
1年間のeGFR変化率 (%/year)	-19.2±18.2	-18.4±17.0
2年間のeGFR変化率 (%/2 years)	-27.8±22.1	-28.4±21.1
3年間のeGFR変化率 (%/3 years)	-29.2±22.2	-32.3±21.7
ESRD発症 (%)	74 (26.2)	78 (27.5)

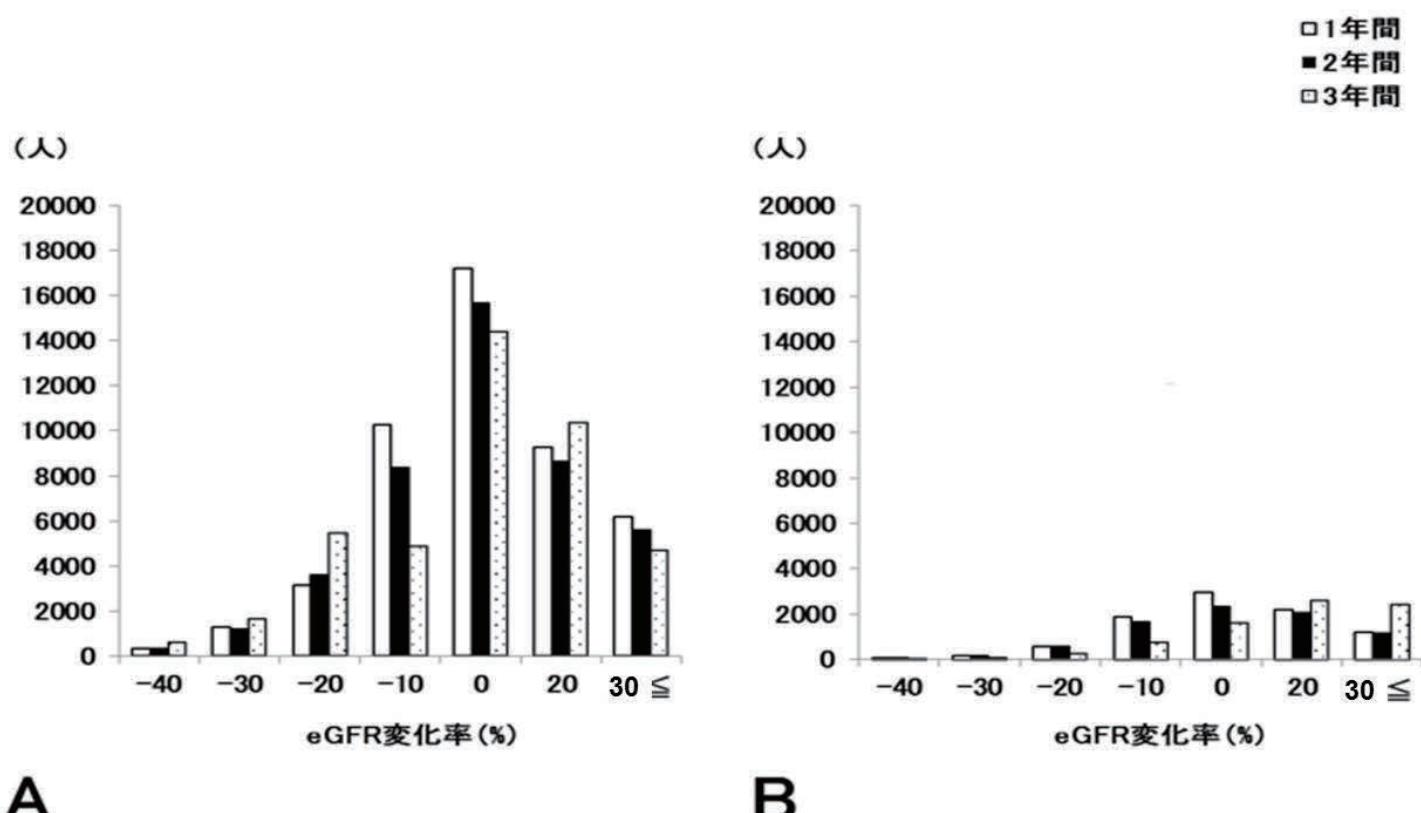
## 図 1 eGFR 変化率の分布

各観察期間による eGFR 変化率と頻度を示す。eGFR 変化率 -40%未満を -40%などと表記する。なお、以後の図も同様である。

A, 高 eGFR 群; 1 年間の eGFR 変化率 47688 例、2 年間の eGFR 変化率 43381 例、3 年間の eGFR 変化率 42061 例

B, 低 eGFR 群; 1 年間の eGFR 変化率 8991 例、2 年間の eGFR 変化率 8017 例、3 年間の eGFR 変化率 7787 例

略語: eGFR, estimated glomerular filtration rate.



## 図2 高 eGFR 群における eGFR 変化率と ESRD 発症の関係

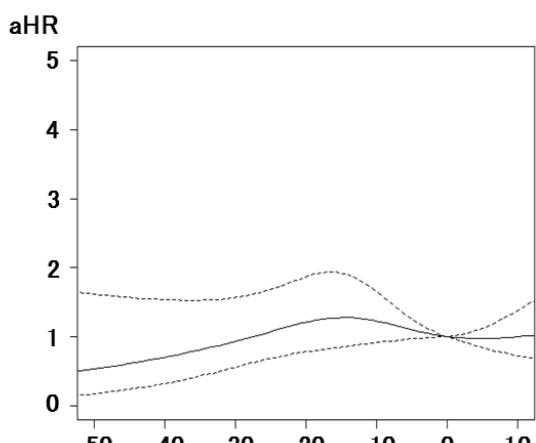
背景因子(性別、年齢、BMI、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR および尿蛋白量)で調整した aHR と 95%CI を示す。

A, 1年間の eGFR 変化率; -40% aHR 0.70 (95%CI 0.32-1.54)、-30% 0.92 (0.55-1.56)、-20% 1.22 (0.79-1.88)

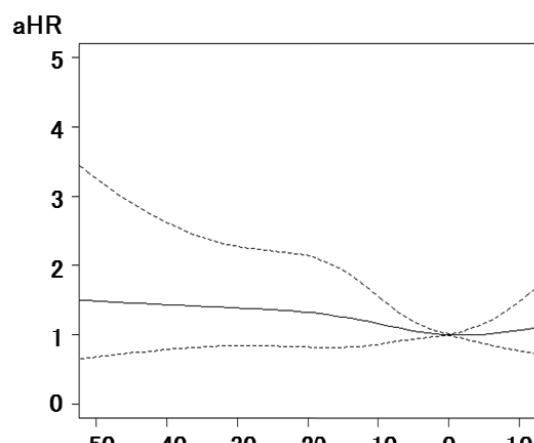
B, 2年間の eGFR 変化率; -40% 1.43 (0.79-2.57)、-30% 1.38 (0.84-2.28)、-20% 1.32 (0.82-2.14)

C, 3年間の eGFR 変化率; -40% 1.74 (1.01-2.99)、-30% 1.49 (0.91-2.43)、-20% 1.27 (0.80-2.01)

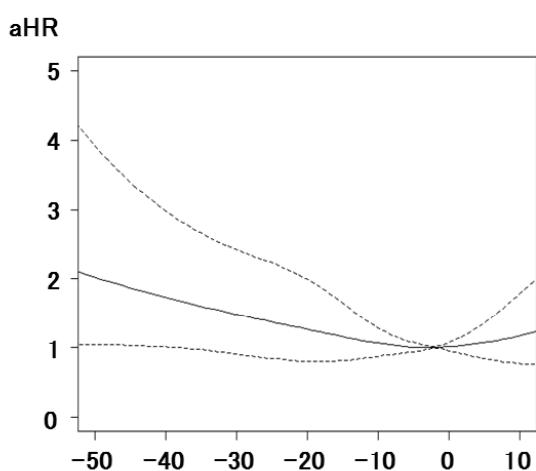
略語 : ESRD, end stage renal disease; BMI, body mass index; aHR, adjusted hazard ratio; CI confidence interval



**A** 1年間のeGFR変化率(%)



**B** 2年間のeGFR変化率(%)



**C** 3年間のeGFR変化率(%)

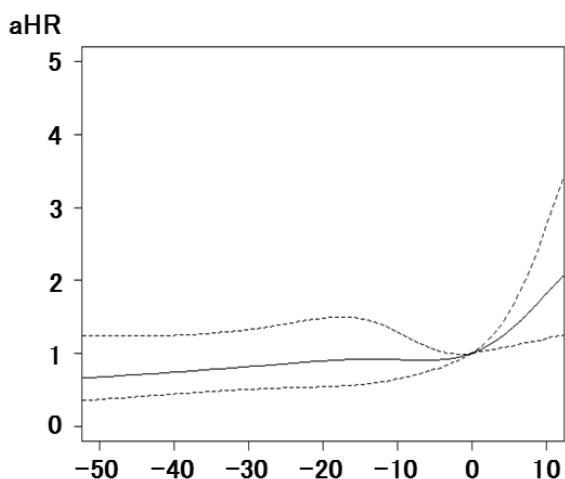
図3 低 eGFR 群における eGFR 変化率と ESRD 発症の関係

背景因子(性別、年齢、BMI、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR および尿蛋白量)で調整した aHR と 95%CI を示す。

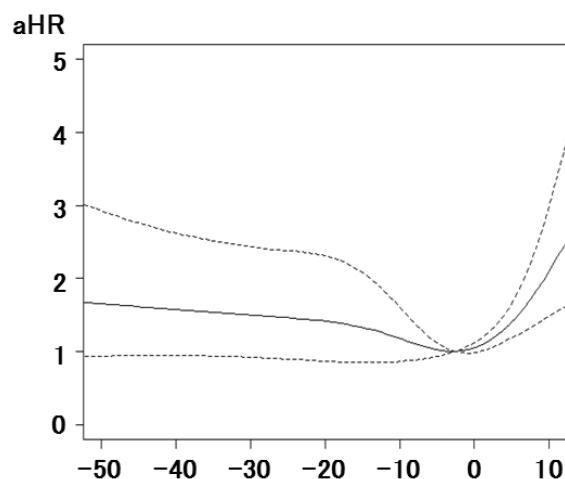
A, 1年間の eGFR 変化率; -40% aHR 0.74 (0.44-1.25)、-30% 0.82 (0.51-1.33)、-20% 0.90 (0.54-1.48)

B, 2年間の eGFR 変化率; -40% 1.57 (0.94-2.62)、-30% 1.49 (0.92-2.43)、-20% 1.41 (0.87-2.30)

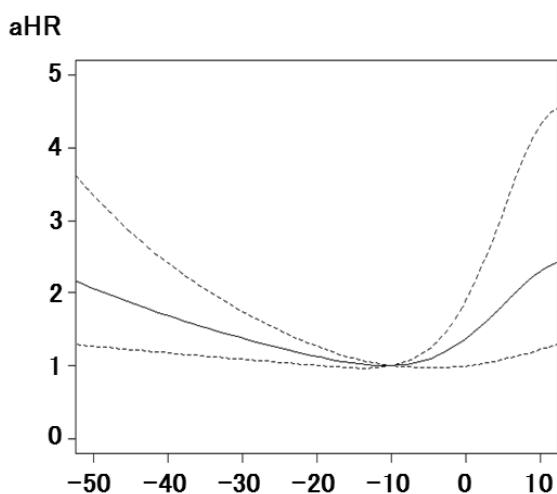
C, 3年間の eGFR 変化率; -40% 1.68 (1.17-2.40)、-30% 1.38 (1.09-1.76)、-20% 1.12 (1.00-1.25)



A 1年間のeGFR変化率(%)



B 2年間のeGFR変化率(%)



C 3年間のeGFR変化率(%)

図 4 ESRD の陽性的中率

A, 高 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率 ; B, 高 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率 ;  
C, 低 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率 ; D, 低 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率  
略語: PPV, positive predictive value.

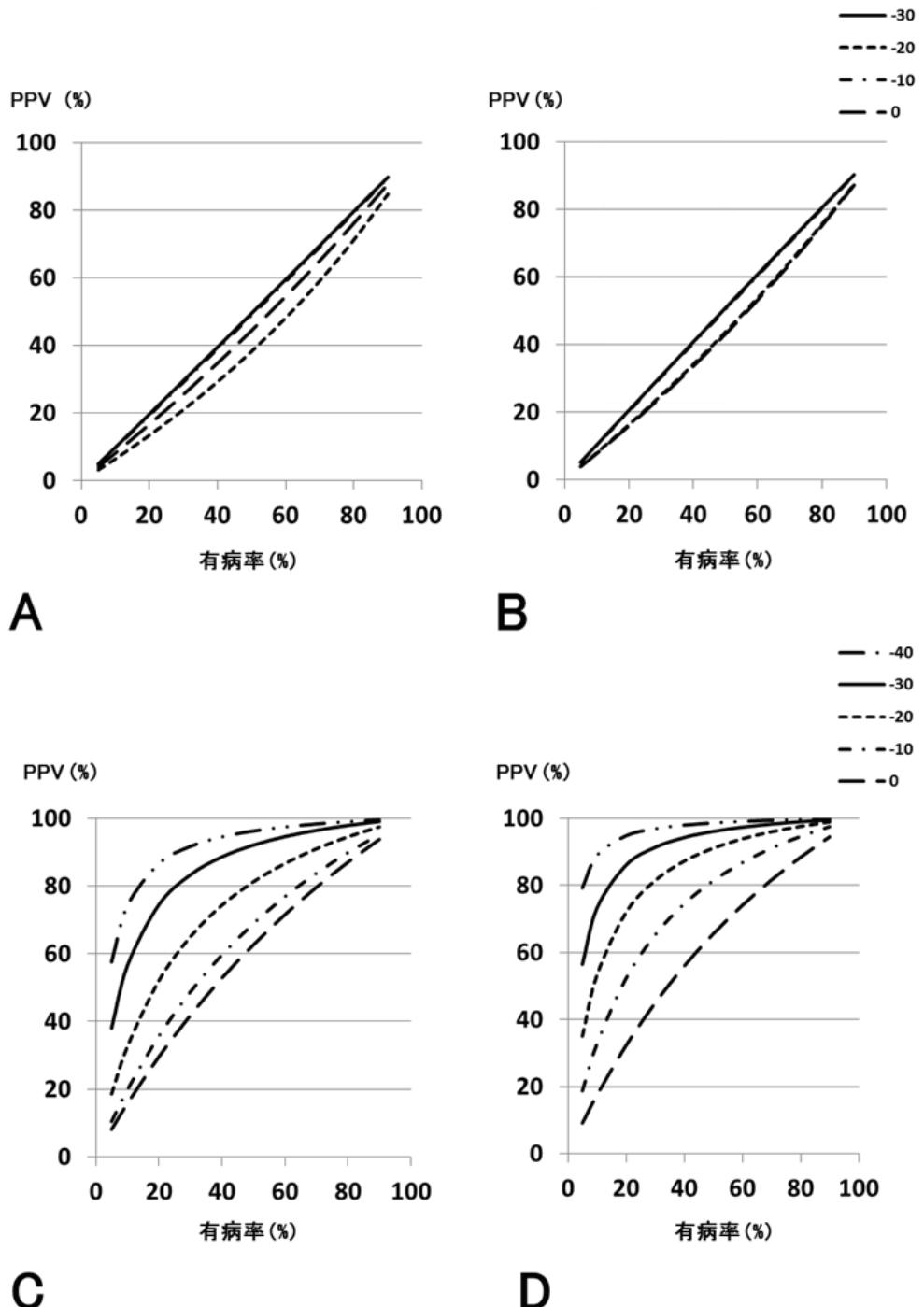
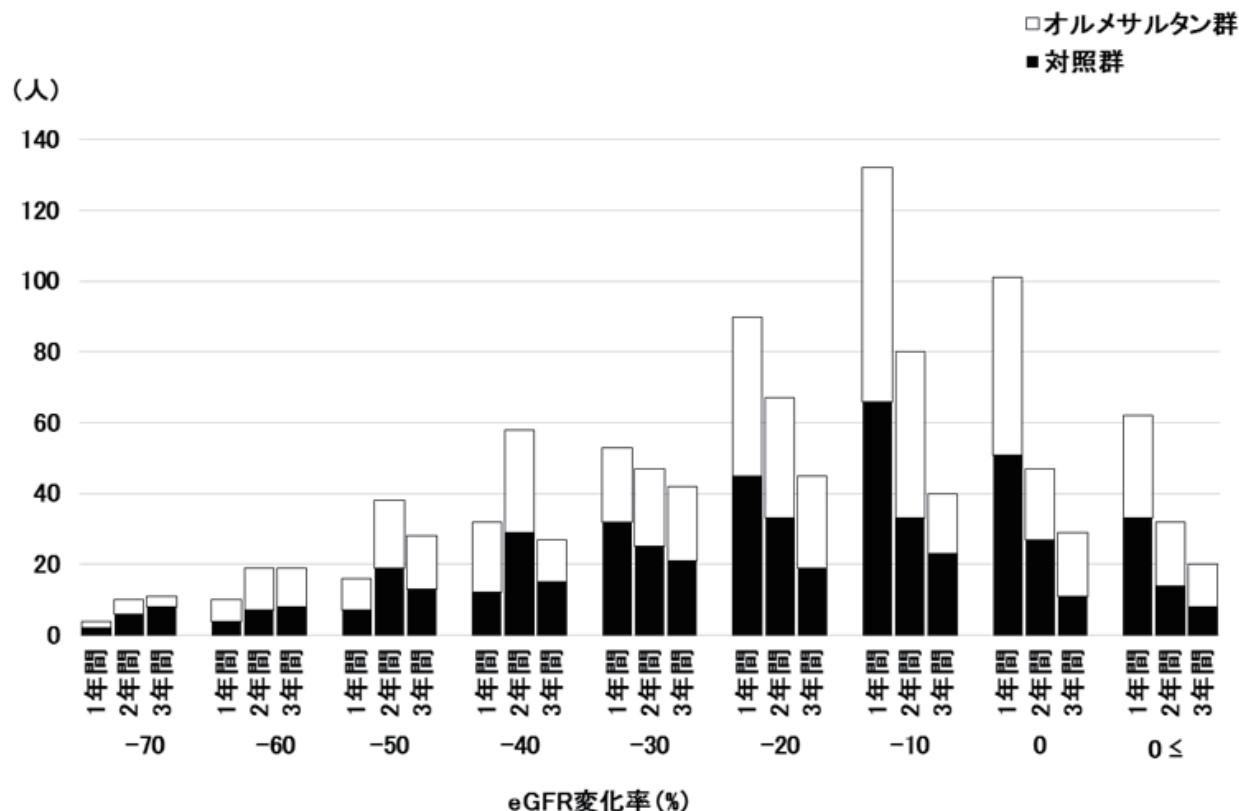


図 5 GFR 変化率の分布

各観察期間による eGFR 変化率と頻度を示す。

オルメサルタン群; 1 年間の eGFR 変化率 248 例、2 年間の eGFR 変化率 205 例、3 年間の eGFR 変化率 135 例

対照群; 1 年間の eGFR 変化率 252 例、2 年間の eGFR 変化率 193 例、3 年間の eGFR 変化率 126 例



## 図 6 eGFR 変化率と ESRD 発症の関係

背景因子(オルメサルタンの使用、eGFR、アルブミン尿および施行国)で調整した aHR の自然対数と 95%CI を示す。

A, 1 年間の eGFR 変化率; -50% aHR 26.77 (95%CI 9.59-74.74)、-40% 11.95 (4.33-32.97)、-30% 5.74 (2.05-16.07)、-20% 3.02 (0.93-9.83)

B, 2 年間の eGFR 変化率; -50% 288.40 (3.02-27518.50)、-40% 154.85 (1.25-19163.07)、-30% 109.03 (0.82-14519.39)、-20% 9.70 (0.74-127.30)

C, 3 年間の eGFR 変化率; -30%  $1.27 \times 10^{76}$  (0-)、-20%  $8.87 \times 10^{25}$  (0- $1.90 \times 10^{138}$ )

略語 : Ln(aHR), natural logarithm (adjusted hazard ratio)

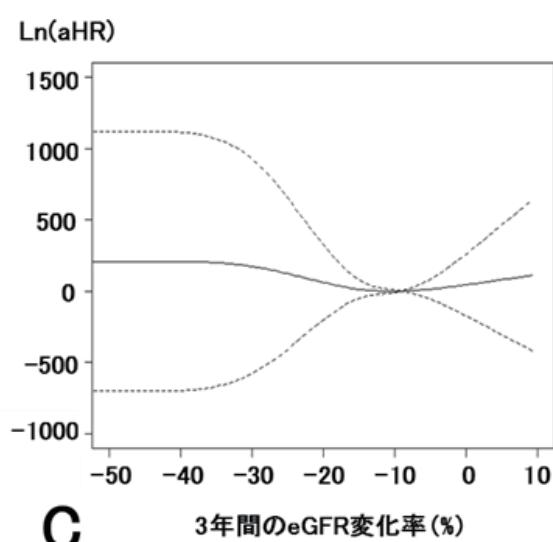
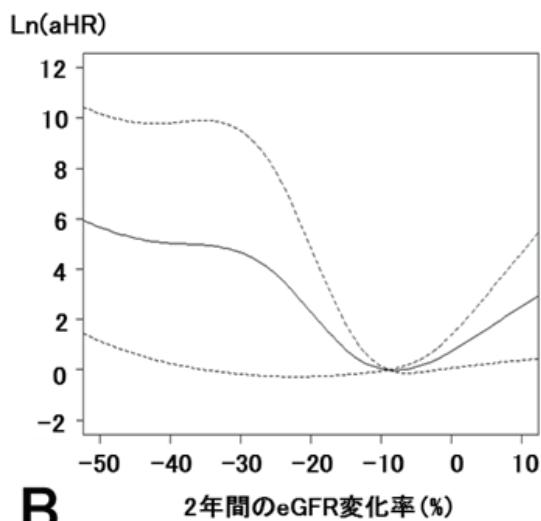
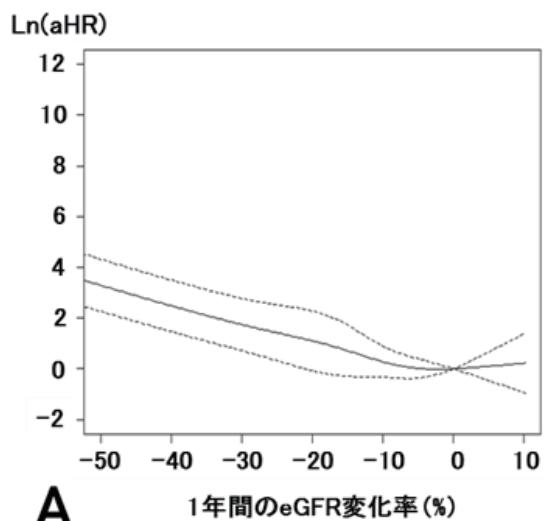


図7 オルメサルタンのエンドポイントへの効果

背景因子(eGFR、アルブミン尿および施行国)で調整した aHR および 95%CI を示す。

1年間の eGFR 変化率; -50% aHR 0.97 (95%CI 0.58-1.63)、-40% 1.2 (0.79-1.82)、-30% 0.97 (0.7-1.35)、-20% 0.99 (0.77-1.28)、-10% 1 (0.82-1.23)、0% 1 (0.83-1.2)

2年間の eGFR 変化率; -50% 0.91 (0.65-1.28)、-40% 0.95 (0.72-1.26)、-30% 0.94 (0.73-1.21)、-20% 0.96 (0.77-1.2)、-10% 1.04 (0.86-1.28)、0% 1.01 (0.83-1.22)

3年間の eGFR 変化率; -50% 0.95 (0.67-1.33)、-40% 0.98 (0.74-1.3)、-30% 0.97 (0.75-1.25)、-20% 0.99 (0.79-1.23)、-10% 1.06 (0.87-1.3)、0% 1.03 (0.85-1.24)

真のエンドポイント; 0.88 (0.68-1.14)

略語：真、全研究期間の真のエンドポイント

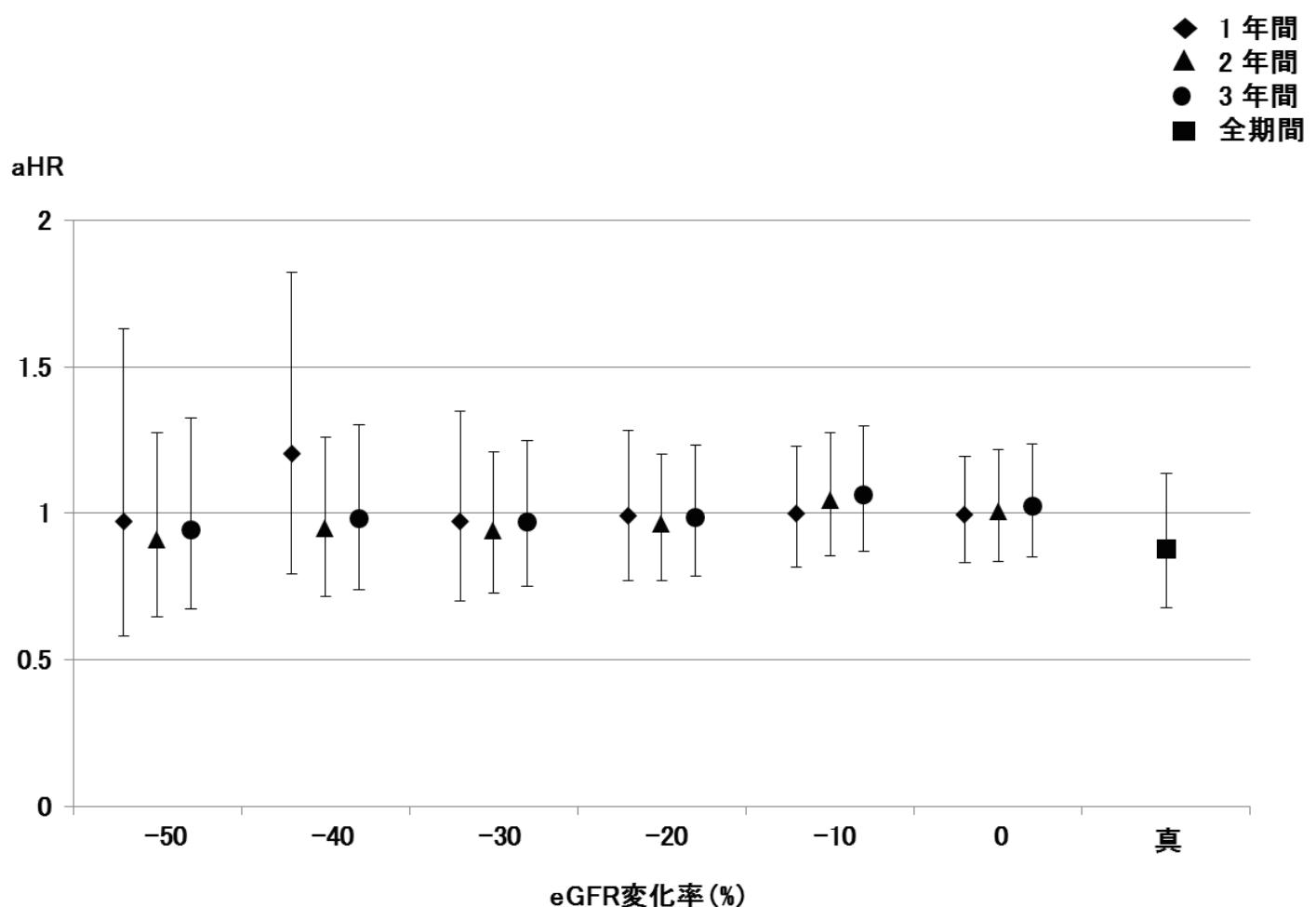


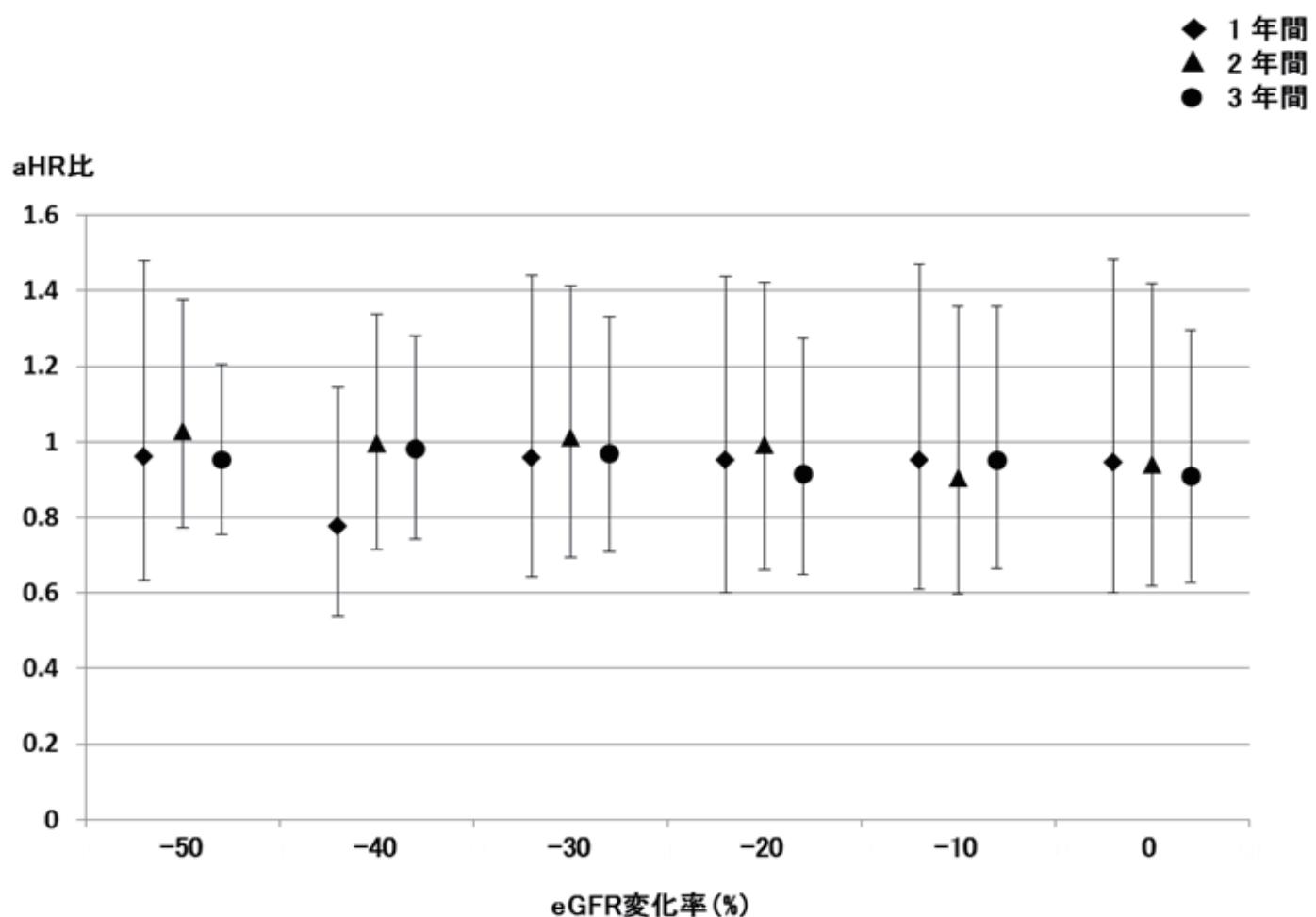
図8 オルメサルタンのエンドポイントへの効果の比較

オルメサルタンの真のエンドポイントに対する効果(aHR)とサロゲートエンドポイントに対する効果(aHR)の比の中央値および95%CIを示す。背景因子(eGFR、アルブミン尿および施行国)で調整した。

1年間のeGFR変化率; -50% aHR比 0.96 (95%CI 0.63-1.48)、-40% 0.78 (0.54-1.15)、-30% 0.96 (0.64-1.44)、-20% 0.95 (0.6-1.44)、-10% 0.95 (0.61-1.47)、0% 0.95 (0.6-1.48)

2年間のeGFR変化率; -50% 1.03 (0.77-1.38)、-40% 1.0 (0.71-1.34)、-30% 1.01 (0.69-1.41)、-20% 0.99 (0.66-1.42)、-10% 0.91 (0.6-1.36)、0% 0.94 (0.62-1.42)

3年間のeGFR変化率; -50% 0.95 (0.75-1.2)、-40% 0.98 (0.74-1.28)、-30% 0.97 (0.71-1.33)、-20% 0.91 (0.65-1.28)、-10% 0.95 (0.66-1.36)、0% 0.91 (0.63-1.3)



## 参考文献

- (1) Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 806-814
- (2) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 982-992
- (3) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014; 311: 2518-2531
- (4) Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol* in press
- (5) Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, Makino H; ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978-2986
- (6) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612
- (7) Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 848-859
- (8) Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease - Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. *PLoS One* 2015; 10: e0132927
- (9) Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2016; 90: 1109-1114
- (10) Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 860-866
- (11) Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF.. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2017; 91: 683-690
- (12) Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney*

**Dis.** 2014; 64: 821-835

- (13) Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 867-879

## <4> システマティックレビューによる解析

### 1. CQ1：末期腎不全のサロゲートエンドポイントとしての GFR 低下はどの程度か？

#### 1-1. 背景

これまで CKD 治療薬の治験では、ハードエンドポイントとして、ESRD への進展か、もしくは腎代替療法（透析・腎移植）への導入が広く用いられてきた。しかし、上記ハードエンドポイントへの到達は、基礎の腎機能によってはイベント発生数が少なく時間も長くかかるため、大規模かつ長期間の観察を行う治験が必要となる。さらに腎代替療法の導入基準が統一されていないため、ハードエンドポイント自体も均一ではないことが指摘されてきた。また、これらのハードエンドポイントを達成するために、多数の患者を登録し長期間フォローアップすることは、手間と費用の負担が大きく、新規 CKD 治療薬開発を困難としている。そのため、CKD に対する新薬開発を促進するため、より早期に評価可能で、かつ ESRD への進展の予測能が高いサロゲートエンドポイントが必要とされている。既に評価が確立したサロゲートエンドポイントとしては、血清クレアチニン値の 2 倍化に要する時間が挙げられる。血清クレアチニン値の 2 倍化は、1970 年代の臨床研究で既に報告されており、これまで広く用いられている。しかし慢性腎臓病疫学共同研究 (CKD-EPI) での解析では、血清クレアチニン値の 2 倍化は、eGFR 57% 低下と同等であり、比較的晚期のイベントと考えられる。本検討では、より軽度の eGFR 低下をサロゲートエンドポイントとして活用できる可能性があるか否かについて、文献検索を行った。

#### 1-2. 文献検索

文献は Pubmed で 1970 年 1 月～2016 年 12 月までの期間で検索を行った。

検索語として、(decline)(glomerular filtration rate)(end stage renal disease)(end stage kidney disease)を用いた。「(glomerular filtration rate) AND ((end stage renal disease) OR (end stage kidney disease)) AND (decline)」の検索式で 933 件が該当した。タイトルとアブストラクトについて一次査読を実施し、該当する可能性のある論文を選択、それらを対象に二次査読（全文評価）を行い、CQ に合致する論文 9 編を選択した。

検索式の詳細)

("glomerular filtration rate"[MeSH Terms] OR ("glomerular"[All Fields] AND "filtration"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "glomerular filtration rate"[All Fields]) AND ((("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage renal disease"[All Fields]) OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields])))

Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage kidney disease"[All Fields])) AND decline[All Fields] AND ("1970/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])

### 1 – 3. 解説

#### 1)CKD ステージ 3、4 を対象とした観察研究

国際的な大規模疫学研究であり、日本人のコホート研究も複数含まれている「CKD の予後に  
関する多施設共同研究 (CKD Prognosis Consortium: CKD-PC)」での 35 コホート 170 万例のデータ  
を用いたメタ解析によって、2 および 3 年間の観察期間での、eGFR30% および 40% 低下の発生頻度  
と ESRD 発症のハザード比 (HR) が示されている。ベースライン eGFR<60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> の患者  
(平均 eGFR 48 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) では、観察期間 2 年間で eGFR 30% 以上の低下は 6.9% (95%CI :  
6.4-7.4)、eGFR 40% 以上の低下は 3.2% (2.8-3.7)、eGFR 57% 以上の低下は 0.79% (0.52-1.06) に  
発生し、ESRD 発症の HR は eGFR 0% 低下と比較すると、2 年間で eGFR 30% 低下では 5.4 (95%  
CI : 4.5-6.4)、eGFR 40% 低下では 10.2 (8.2-12.7)、eGFR 57% の低下では 32.1 (22.3-46.3) であ  
った。一方、観察期間 3 年間で eGFR 30% 以上の低下は 9.5% (95%CI : 8.9-10.2)、eGFR 40% 以  
上の低下は 4.8% (4.3-5.4)、eGFR 57% 以上の低下は 1.3% (0.9-1.7) に発生し、ESRD 発症の HR  
は 3 年間で eGFR30% 低下では HR 5.0 (95%CI : 3.9-6.4)、eGFR40% 低下では HR 10.4 (8.0-13.4)、  
eGFR 57% の低下では 36.8 (27.3-49.7) であった。また、ベースライン eGFR 35mL/分/1.73m<sup>2</sup> の患  
者における、10 年間での ESRD への進展リスク (共変量や競合する死亡リスクで補正) は、2 年間で  
eGFR 57% 低下では 99% (95%CI : 95-100%)、40% 低下では 83% (71-93%)、30% 低下では 64%  
(52-77%)、0% 低下では 18% (15-22%) だった<sup>1</sup>。

CKD 患者を対象とした 37 の RCT のメタ解析 (9488 例、平均年齢 52±13 歳、ベースライン  
eGFR 49.2 ± 24.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) において、12 ヶ月間で eGFR の 30% もしくは 40% 低下が観察  
された場合の、既に確立されたエンドポイント (ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m<sup>2</sup>、血清クレアチニ  
ン値の 2 倍化) への予測能が評価された。12 ヶ月間の観察期間で、16.1% の患者で eGFR が 30% 以  
上、7.8% の患者で eGFR が 40% 以上低下した。12 ヶ月間の観察期間後に、更に追跡して経過観察  
(中央値 2 年間) したところ 2661 例がエンドポイントへ到達した。エンドポイント到達への HR は、  
eGFR が 0% 低下と比較し、30% 以上低下で 9.6 (95%CI : 7.3-12.6)、40% 以上低下で 20.3 (95%  
CI : 7.3-12.6) であった。この関連性はベースラインの eGFR、蛋白尿、原疾患、治療介入に関係なく  
みられた<sup>2</sup>。

本邦で行われた CKD ステージ 3、4 の患者を対象とした観察研究で、ESRD (血液透析もしくは腹膜透析の導入)への進展をエンドポイントとして、ベースラインの eGFR、蛋白尿、原疾患、年  
齢及び 2 年間の観察期間中のアルブミン、ヘモグロビン、リン、蛋白尿の平均値、2 年間の観察期間  
での eGFR 低下率などの項目について、エンドポイントに対する寄与度が検討された。追跡期間  
(4.5±1.3 年) 内に、701 例中 83 例が ESRD へ進展した。ESRD への進展に対する寄与度について、

ベースライン時および観察期間平均値の検査所見の中では、ベースラインの eGFR と蛋白尿が最も影響が大きい因子であった。2 年間の観察期間中の eGFR 低下率が 10% 増加するごとに、ESRD 発症の HR は指数関数的に上昇した。30~40% の eGFR 低下は、0~10% の eGFR 低下と比較し、ESRD への HR 38.9 (95%CI : 5.1-298.1) であった。観察期間中の検査所見では、アルブミン、ヘモグロビン、リン、蛋白尿の平均値ではなく、2 年間で 30% の eGFR 低下が、ESRD への進展に最も HR が高かった (HR 31.6)。Cox 比例ハザードモデルでは、ベースライン eGFR、蛋白尿、アルブミン、ヘモグロビンを加えると適合度は向上した<sup>3</sup>。

以上より、CKD ステージ 3、4 の患者では、2 ないし 3 年間で 30% ないし 40% の eGFR 低下がその後の ESRD への進展を予測することから、サロゲートエンドポイントとして使用出来る可能性がある。

## 2) 非 CKD もしくは CKD ステージ 1、2 を主な対象とした観察研究

一般住民を対象とした大規模な前向き観察研究である ARIC 研究で、長期間の追跡が可能であった 9703 例において、CKD-EPI 式で算出された eGFRcr (クレアチニン)、eGFRcys (シスタチン C) および  $\beta2$ -ミクログロブリンの逆数 (1/B2M) の 6 年間の推移と ESRD (透析導入もしくは移植) への進展の関連を検討した結果、6 年間で eGFRcr、eGFRcys、1/B2M の 10~30% 低下および 30% 以上の低下は、その後の ESRD 進展リスクの予測に有用であることが示されている。HR は eGFRcr 10~30% 低下で 2.6、30% 以上低下では 20.06、eGFRcys 10~30% 低下で 3.0、30% 以上低下では 16.7、1/B2M 10~30% 低下で 4.0、30% 以上低下では 22.5 だった。3 つの指標の平均値が 30% 以上低下した場合には eGFRcys 単独よりも ESRD への発症リスクがより高かった (HR 32.0)<sup>4</sup>。

また、2 年より短期間での腎機能の変化と ESRD への進展の検討が報告されている。Alberta Kidney Disease Network (AKDN) に登録された 18 歳以上の CKD ステージ 1~4 (86% がステージ 1.2) の患者で、6 か月から 1 年の間に 2 回 eGFR を測定した 598397 例を対象とした検討では、初診時の eGFR 値で調整すると、eGFR 不変群と比較し eGFR 25% 以上低下群では、ESRD の HR が 5.1 倍 (95%CI : 4.6-5.7) へ上昇した。しかし最終受診時の eGFR 及び共変量で調整すると、25% 以上の eGFR 低下群は ESRD の HR を増加させなかった。eGFR 変化 (eGFR 25% 以上低下) は少なくとも 1 年間以上の経過で 2 回以上の血清クレアチニン値の測定を基に、ESRD 発生リスクの予測に用いるべきと結論づけられている<sup>5</sup>。

さらに蛋白尿を有する 1 型糖尿病患者で  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$  (CKD ステージ 1、2) の 161 例を対象として、連続 5 回の血清クレアチニン値測定を用いて、eGFR 変化の推移と ESRD の発生を 5~18 年間にわたり追跡調査した検討では、観察開始後 5 年間での  $5 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{年}$  の GFR 低下の傾きが、その後の ESRD への進展を、糖化ヘモグロビンや血圧、尿アルブミン/gCr 比よりも良く予測した<sup>6</sup>。

以上より、非 CKD もしくは CKD ステージ 1、2 の患者では、5 ないし 6 年間など長期間での eGFR 低下が ESRD への進展を予測する可能性があるが、これらの報告から、観察期間や eGFR 低下率を定めて、サロゲートエンドポイントを設定することは困難であると考えられる。

### 3) 介入研究

CKD への治療介入の効果を、確立されたエンドポイント (ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m<sup>2</sup>、血清クレアチニン値 2 倍化) と新たなサロゲートエンドポイント (1~3 年間での eGFR 低下 57%、40%、30%、20%) で比較した検討も報告されている。

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の治療効果を検証した Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) 及び Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) に参加した、2 型糖尿病性腎症の成人患者 3228 名 (RENAAL 平均 Cr1.9 mg/dl、平均 eGFR41.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、IDNT 平均 Cr1.7 mg/dl、平均 eGFR50.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) を対象に、12、18、24、36 ヶ月での血清クレアチニン値 2 倍化および eGFR 低下 57%、40%、30%、20% の ESRD 複合エンドポイントもしくは eGFR<15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> への予測能を比較し、エンドポイントに達する患者数、ARB 治療効果のばらつき、および有意性を評価した検討では、eGFR 低下 20% を用いると、エンドポイントに到達する患者の数が多くなり、治療効果のばらつきが少なくなったが、有意性は低下した<sup>7</sup>。ベースラインの腎機能として、ARB 治療開始前の eGFR を用いた場合と、ARB 治療開始 3 ヶ月後の eGFR を用いた場合で ARB の治療効果を比較すると、治療開始前の eGFR を用いた場合では、治療開始 3 か月後の eGFR を用いた場合より ARB の治療効果が低く評価された（治療効果の減弱）。血清クレアチニン値 2 倍化未満の eGFR 低下は、治療効果のばらつきが減少したにもかかわらず、治療効果の減弱により臨床試験の統計的検出力を改善しなかった。治療効果の減弱は、部分的には、eGFR に対する ARB の急性効果によるものと考えられている。本論文の考察では、臨床試験の代替エンドポイントとしてより軽度の (つまり 20%、30%、40% の) eGFR 低下を使用する場合、ARB 治療介入による糸球体灌流低下による一過性の GFR 低下の影響を考慮し、eGFR 低下の評価開始を治療開始後すぐの時点とするのでなく、治療後の run in period を設ける必要があると述べられている。

また Inker らは<sup>8</sup>、CKD 患者を対象とした 37 の RCT のメタ解析 (9488 例) で、5 つの治療介入 (RAS 阻害対照、RAS 阻害対カルシウム拮抗薬、積極的血圧管理、たんぱく質制限食、免疫抑制療法) と CKD の進行を解析し、サロゲートエンドポイントとして、12、18、24 か月の観察期間中の eGFR 20%、30%、40%、57% の低下を、既に確立したエンドポイント (ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m<sup>2</sup>、血清クレアチニン値 2 倍化) への予測能で評価した。強い治療効果が観察されたたんぱく質制限食介入を除いて、サロゲートエンドポイントでは治療効果の減弱が見られた。5 つの治療介入それぞれでの、サロゲートエンドポイントと確立されたエンドポイントの HR の比 (95%CI) は、eGFR40% 低下に対しては 0.91 (0.64-1.43) ~ 1.12 (0.89-1.40) の間で、eGFR30% 低下に対しては、0.88 (0.63-1.39) ~ 1.15 (0.88-1.54) の間であり、eGFR 40% ないし 30% 低下はサロゲートエンド

ポイントとして利用出来るが、30%低下より 40%低下を用いることを支持すると結論づけられている<sup>8</sup>。本論文の考察で、エンドポイントとして eGFR 低下を用いた場合に観察される HR の変化の原因として、RAS 阻害や積極的血圧管理およびたんぱく質制限食などによる初期の eGFR 低下（負の急性効果）や治療介入による GFR 低下への非比例的効果およびたんぱく質制限食介入によるクレアチニン産生への影響などが挙げられている。

さらに eGFR 低下をサロゲートエンドポイントとして用いた場合の、タイプ 1 エラー（偽陽性）のリスクやサンプルサイズの検討のためのシミュレーション研究が報告されている。30%または40%の eGFR 低下に基づくエンドポイントの使用は、特定の状況でサンプルサイズを減らすための適切な戦略となつたが、タイプ 1 エラーのリスクは、急性効果がある場合、特に eGFR30%低下の場合に増加した。これらのエンドポイントを使用する決定は、特定の臨床試験の条件の下での期待される効果（サンプルサイズの減少や統計的検出力向上）を評価した上で行う必要があると結論づけられている<sup>9</sup>。

これらの介入研究及びシミュレーション研究の結果から、CKD への治療介入の効果をサロゲートエンドポイント（2 年ないし 3 年間での eGFR 低下 30%ないし 40%）で評価する場合、一時的な eGFR の低下を来しうる治療介入では、eGFR 低下の評価開始を治療開始後すぐの時点とするのではなく、治療後に一定の run in period を設けることや、eGFR 低下率を 30%ではなく 40%を選択する事を検討するなど、サロゲートエンドポイントの設定に注意を要すると考えられた。

## 1－4. 結論

CKD ステージ 3、4 を対象とした場合、2 年ないし 3 年間で 30%ないし 40%の eGFR 低下は、末期腎不全（ESRD）への進展に替わるサロゲートエンドポイントとして使用出来る可能性がある。研究対象により適切な観察期間と eGFR 低下率は異なる可能性があり、研究対象ごとにサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。また一時的な eGFR 低下を来しうる治療介入の評価にサロゲートエンドポイントを用いる場合は、観察期間の開始時期の設定や eGFR 低下率の選択に注意を要する。

## 2. CQ2：末期腎不全への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとしてアルブミン尿・蛋白尿の低下は適切か？

### 2－1. 背景

アルブミン尿・蛋白尿は、ESRD の独立した危険因子である<sup>10</sup>。また、介入試験においては、治療によるアルブミン尿・蛋白尿の変化が、ESRD、血清クレアチニン値の 2 倍化、死亡といったアウトカムと関連することも報告されている<sup>11-15</sup>。このことから、アルブミン尿・蛋白尿の低下を介入試験におけるサロゲートエンドポイントとして推奨する報告がある<sup>16,17</sup>。その一方で、サロゲートエ

ンドポイントとしては不適切と結論付けた報告<sup>18</sup>や蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして有用と結論付ける十分なエビデンスが存在するのは、糖尿病性腎症の場合と糖尿病性腎症以外の CKDにおいては RA 系阻害薬を用いる場合のみであるとした報告<sup>19</sup>もあり、意見がわかっている。そこで本 CQ では、アルブミン尿・蛋白尿の低下が ESRD の進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして適切かどうかを検証した。

## 2－2. 文献検索

文献は Pubmed で 1970 年 1 月～2016 年 9 月までの期間で検索を行った。

検索語として、(((proteinuria) OR albuminuria)) AND ((kidney failure) OR renal failure) を用いた。下記検索式で該当した 863 件をタイトルとアブストラクトで一次査読を実施し、該当する可能性のある論文を選択、それらを対象に二次査読(全文評価)を行った。一部ハンドサーチを追加し、本 CQ に合致する論文 10 編を選択した。

(("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "kidney failure"[All Fields]) OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "renal failure"[All Fields])) AND ((("proteinuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[All Fields]) OR ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("0001/01/01"[PDAT] : "2016/09/31"[PDAT]))

## 2－3. 解説

本 CQ のエビデンスとして、ベースラインおよび試験終了時のアルブミン尿・蛋白尿が測定され、ESRD をエンドポイントとした RCT6 編<sup>11-13,20-22</sup> とメタ解析 4 編<sup>14,15,23,24</sup> を採用した。

顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症患者を対象とし、ロサルタンの腎保護効果を検証した RENAAL 試験では、ベースラインを基準とした治療開始 6 か月後のアルブミン尿の変化と ESRD 発症の関連を検討している<sup>11</sup>。アルブミン尿は、ベースラインを基準としてロサルタン群で 28% 減少し、プラセボ群で 4% 増加した。アルブミン尿が 50% 減少するごとに ESRD のリスクが 45% 減少し、アルブミン尿減少効果と ESRD 発症の相対危険は、ほぼ直線的な関連性を認めた。同じく顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症を対象とし、イルベサルタン、アムロジピン、プラセボを投与した IDNT 試験の事後解析において、12 か月後の蛋白尿変化と複合腎エンドポイント(血清クレアチニン値の 2 倍化または 6.0mg/dL 以上、 ESRD) の関連を検討している<sup>12</sup>。治療開始後 12 ヶ月後の平均蛋白尿減少

率は、イルベサルタン群 41%、アムロジピン群 11%、プラセボ群 16%であった。治療開始 12 カ月後の蛋白尿が 50% 減少するごとに複合腎エンドポイントのリスクが半分以下に減少した (HR: 0.44, 95%CI : 0.40~0.49)<sup>12</sup>。また、動脈硬化性心血管疾患有する患者または臓器障害を有する糖尿病患者を対象とし、テルミサルタン、ラミプリルを投与した Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET) 試験と Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) 試験を合わせた検討では、2 年後のアルブミン尿の変化が 2 倍未満の増加または 50%までの減少群と比較し、複合腎エンドポイント（血清クレアチニン値の 2 倍化または透析導入）の HR は、100%超増加群で 1.4 (95%CI : 1.11~1.78)、50%超減少群で 0.73 (95%CI : 0.57~0.95) であり、アルブミン尿の変化はベースラインのアルブミン尿とは無関係に腎エンドポイントを予測した<sup>13</sup>。以上の RCT およびその事後解析の結果は、糖尿病性腎症における RA 系阻害薬治療によるアルブミン尿・蛋白尿低下と ESRD 進展抑制の関連を認めている。一方で、アルブミン尿・蛋白尿低下のサロゲートエンドポイントとしての有用性を検討したシステムティックレビュー/メタ解析が 4 編報告されている<sup>14,15,23,24</sup>。腎疾患進行をアウトカムとし、5 つの治療介入 (RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、強化降圧療法、低蛋白食、免疫抑制薬) を評価した 32 の RCT (9,008 名) のメタ解析では、2.5~13 カ月後アルブミン尿変化と複合腎エンドポイント (血清クレアチニン 2 倍化、ESRD、死亡) の関連が検討された<sup>14</sup>。尿蛋白の減少を認めた患者では、エンドポイント到達のリスクが低く、アルブミン尿 50% 減少あたりの統合 HR は 0.74 (95%CI; 0.67~0.82) であった。また、RA 系阻害薬、強化降圧療法、脂質異常症治療薬、低蛋白食等の ESRD に対する効果を検討した 21 試験 (78,342 例) のメタ解析では、アルブミン尿変化の観察期間中央値は 6 カ月であり、アルブミン尿に対する治療効果は ESRD に対する治療効果と有意に相関し、アルブミン尿が 30% 減少するごとに、ESRD のリスクが 23.7% (95%CI : 11.4~34.2%) 減少した<sup>15</sup>。IgA 腎症に対する RA 系阻害薬、魚油、免疫抑制薬、ステロイド治療の効果を検討した 11 の RCT (830 名) のメタ解析では、治療開始 9 カ月後の蛋白尿の減少は、複合腎エンドポイント (血清クレアチニン値の 2 倍化、ESRD、死亡) のリスク低下と関連し、蛋白尿 50% 減少あたりの統合 HR は 0.40 (95%CI : 0.32~0.48) であった。ここで RA 系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬の蛋白尿変化と複合腎エンドポイントに対する治療効果の方向性は一致しており、IgA 腎症に対して RA 系阻害薬および副腎皮質ステロイド薬を使用する場合、蛋白尿の早期減少はサロゲートエンドポイントとして有用であると報告された<sup>23</sup>。さらに ESRD をアウトカムとした 27 編の RCT (97,458 例) のメタ解析では、蛋白尿の変化と血清クレアチニン値の 2 倍化という 2 つのサロゲートエンドポイントの妥当性を TER (treatment effect ratio : TER) という指標を用いて検証している。TER は ESRD に対する治療効果とサロゲートエンドポイントの変化の比であり、TER が 1 に近いほど ESRD の治療効果とサロゲートエンドポイントの変化が一致することを示している。その結果、20 編の RCT (95,457 名、ESRD イベント 3850 件) から得られた血清クレアチニン値の 2 倍化の TER は 0.98 (95%CI : 0.85-1.14) であり、ESRD の治療効果とほぼ一致していた。このことから血清クレアチニン値の 2 倍化は優れたサロゲートエンドポイントであることが示された。蛋白尿の TER は、顕性蛋白尿を伴う糖尿病性腎症患者を対象とした 4 編の RCT を含む 7 編の RCT (17,740 名、ESRD イベント 173 件) から検証された。治療介入は RA 系阻害薬 5 編、脂質異常症治療薬 1 編、EDTA キレート治療 1 編であった。その結果、蛋白尿の TER は 0.82 (95%CI : 0.59-1.16) であり、蛋白尿

の変化は ESRD の治療効果と関連していたが、得られたデータが少ないと結論付けられた<sup>24</sup>。以上のメタ解析の結果からは、顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対する RA 系阻害薬治療のみならず、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬ならびに副腎皮質ステロイド治療時においても、アルブミン尿・蛋白尿の低下を腎疾患進行のサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるものの、血清クレアチニン値の 2 倍化と比較するとエビデンスが限られていることが示された。

アルブミン尿・蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして採用した場合、その減少率および観察期間について明確に設定することは可能だろうか。顕性アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者 566 名に対してオルメサルタンまたはプラセボを投与した Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) 試験の事後解析では、治療開始 24 週後の平均蛋白尿変化率はオルメサルタン群-19.3%、プラセボ群+5.1%であった。両群を合わせて蛋白尿増加群と比較した複合腎エンドポイント (ESRD、クレアチニン 2 倍化、死亡) の HR は、0~29% 減少群 0.54 (95%CI : 0.39~0.74)、30% 超減少群 0.43 (95%CI : 0.31~0.61) であり、治療開始 24 週後の蛋白尿の 30% の減少と残存蛋白尿 < 1.0 g/gCr の達成が腎予後と関連した<sup>20</sup>。また、慢性腎臓病または心血管疾患有する 2 型糖尿病患者 8,561 名に対しアリスキレンまたはプラセボを投与した Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) 試験の事後解析では 6 か月後アルブミン尿減少中央値はアリスキレン群 12%、プラセボ群 0.0% であった<sup>21</sup>。両群を合わせると 6 か月後アルブミン尿 30% 超減少により複合腎エンドポイント (ESRD、一ヶ月以上持続する血清 Cre > 6.0 mg/dL または 2 倍化、死亡) は 62% 減少した。ORIENT 試験、ALTITUDE 試験はともに本試験ではアルブミン尿を減少させたにもかかわらず、複合腎エンドポイントを減少させることはできなかったが、治療群とプラセボ群を合わせた事後解析ではいずれもアルブミン尿 30% 以上減少により複合腎エンドポイントは有意に減少した。上記の検討より、治療によるアルブミン尿・蛋白尿の減少率は、対照群に比較し有意差があるだけでは不十分であり、30% 以上は必要と考えられる。また、アルブミン尿・蛋白尿の観察期間に関しては、3 ヶ月から 2 年間と報告によってさまざまであるが、RENAAL 試験と IDNT 試験の対象者 1,070 名のデータを用いて、RA 系阻害薬に反応した患者ごとのアルブミン尿変動性と腎アウトカム予測の関連を検討した研究<sup>22</sup> では、治療開始 3 か月のアルブミン尿 ROC 曲線下面積 0.68 (95%CI: 0.64~0.72) に比べたところ、12 か月後 のアルブミン尿は 0.78 (95%CI : 0.75~0.82) と有意に腎アウトカム予測能が高かった ( $p < 0.001$ )。<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> 本研究班で末期腎不全の代替エンドポイントとしての蛋白尿変化の妥当性については一般住民データを用いた検討を行った<sup>25</sup> ところ、試験紙法による 2 年間の蛋白尿変化は、交絡因子で調整後も有意に末期腎不全発症の予測因子である可能性が示唆されたが、論文の accept の時期の関係から今回のシステムティックレビューには含めていない。

また、アルブミン尿・蛋白尿変化の観察期間としては 12～24 ヶ月が適切な可能性が示唆されたが、今後もエビデンスを蓄積していく必要がある。<sup>2</sup>

なお、アルブミン尿、蛋白尿は外来随時尿と早朝尿では同一日であっても値が異なることが多いため、試験毎に測定時間、方法などを統一することが望まれる。

以上の結果を総括すると、顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対する RA 系阻害薬治療および IgA 腎症に対する RA 系阻害薬もしくは副腎皮質ステロイド薬治療では、アルブミン尿・蛋白尿の低下は、ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして有用である可能性が示されている。特に顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症においては、アルブミン尿のベースラインから 50% 超減少に意義があることを示す論文が多く、また治療開始 12 か月後のベースラインから 30% 以上のアルブミン尿・蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性を示唆する論文もある。しかし、eGFR を指標とする場合と比較するとエビデンスは不足しており、早期の CKD の場合もエビデンスは不十分である。したがって、現時点では、アルブミン尿・蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用することは適切ではない。今後もエビデンスを蓄積し、更に検討していく必要がある。

## 2－4. 結論

蛋白尿を伴った腎症において、アルブミン尿・蛋白尿の低下は、ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるが、eGFR を指標とする場合と比較するとエビデンスは十分とはいえない。

---

<sup>2</sup> 本 CQ は、2018 年 3 月 15～16 日に開催される National Kidney Foundation、欧州医薬品庁、米国 Food and Drug Administration 共催により早期 CKD 臨床試験のエンドポイントとしてのアルブミン尿と GFR 変化についてのワークショップでも検討される予定である。

## 参考文献

- (1) Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. **JAMA** 2014; 311: 2518-31
- (2) Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 860-6
- (3) Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease - Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. **PloS One.** 2015; 10: e0132927
- (4) Rebholz CM, Grams ME, Matsushita K, Selvin E, Coresh J. Change in novel filtration markers and risk of ESRD. **Am J Kidney Dis.** 2015; 66: 47-54
- (5) Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, Matsushita K, Hemmelgarn BR. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant** 2012; 27: 3835-43
- (6) Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Niewczas MA, Gohda T, Pezzolesi MG, Cantarovich D, Stanton R, Krolewski AS. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. **Kidney Int.** 2012; 82: 589-97
- (7) Lambers Heerspink HJ, Weldegiorgis M, Inker LA, Gansevoort R, Parving HH, Dwyer JP, Mondal H, Coresh J, Greene T, Levey AS, de Zeeuw D. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). **Am J Kidney Dis.** 2014; 63: 244-50
- (8) Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubari F, Coresh J, Greene T, Levey AS. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 848-59
- (9) Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 867-79
- (10) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. **Kidney Int.** 2003; 63: 1468-74
- (11) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. **Kidney Int.** 2004; 65: 2309-20
- (12) Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespiigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. **Am J Kidney Dis.** 2005; 45: 281-7
- (13) Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S; ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity

in patients with vascular disease. **J Am Soc Nephrol.** 2011; 22: 1353-64

- (14) Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N<sup>2</sup>, Okparavero A, Greene T; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2014; 64: 74-85
- (15) Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D; Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASURE) Consortium. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. **J Am Soc Nephrol.** 2015; 26: 2055-64
- (16) Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. **Nat Rev Nephrol.** 2012; 8: 301-306
- (17) Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2015; 10: 1079-88
- (18) Fried LF, Lewis J. Albuminuria is Not an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Con View. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2015; 10: 1089-93
- (19) Levey AS, Catrnan D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. **Am J Kidney Dis.** 2009; 54: 205-26
- (20) Imai E, Haneda M, Chan JC, Yamasaki T, Kobayashi F, Ito S, Makino H. Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy: a post hoc analysis (ORIENT-proteinuria). **Nephrol Dial Transplant.** 2013; 28: 2526-34
- (21) Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, Desai AS, Haffner SM, McMurray JJ, Solomon SD, Pfeffer MA, Parving HH, de Zeeuw D. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. **Diabetes Obes Metab.** 2016; 18: 169-77
- (22) Felix Kröpelin T, de Zeeuw D, Holtkamp FA, Packham DK, L Heerspink HJ. Individual long-term albuminuria exposure during angiotensin receptor blocker therapy is the optimal predictor for renal outcome. **Nephrol Dial Transplant.** 2016; 31: 1471-7
- (23) Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, Katafuchi R, Appel GB, Maes BD, Li PK, Praga M, Del Vecchio L, Andrulli S, Manno C, Gutierrez E, Mercer A, Carroll KJ, Schmid CH, Levey AS.. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2016; 68: 392-401
- (24) Jun M, Turin TC, Woodward M, Perkovic V, Lambers Heerspink HJ, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR. Assessing the Validity of Surrogate Outcomes for ESRD:A Meta-Analysis. **J Am Soc Nephrol.** 2015; 26: 2289-302
- (25) 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).** 2017 Jun 20. doi: 10.1111/nep.13093. [Epub ahead of print]

## < 5 > まとめ

腎領域における慢性疾患に関する治療行為の有効性を示すための ESRD に代わるサロゲートエンドポイントとして、欧米人で有用である可能性が示されている eGFR 変化率が、日本人においても同様に有用である可能性が示された。

糖尿病性腎症においてもそれ以外の腎領域における慢性疾患においても、2年間ないし3年間に eGFR が 30%ないし 40%低下することをサロゲートエンドポイントとして、採用することができる可能性がある。しかしながら、研究デザイン（対象者特性、原疾患、被験薬など）により適切な eGFR 変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があり、研究をデザイン・実施する際に適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。

アルブミン尿・蛋白尿の変化を ESRD に代わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用するためのエビデンスは、現時点では十分ではない。疾患によっては、アルブミン尿・蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に代わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるが、今後もエビデンスを蓄積し検討していく必要がある。

また、早期の CKD に対する臨床評価方法も重要な課題である。現時点ではこれを設定するためのエビデンスが不十分であるが、アルブミン尿・蛋白尿と GFR の変化などを用いた臨床評価方法が注目されており、今後そのための研究を行いエビデンスを蓄積していくことが必要である。