

早期慢性腎臓病の治療薬開発における
サロゲートエンドポイントを用いた臨床評価ガイドライン

2023年2月28日

<研究班> (50音順、* 研究代表者)

朝倉渡	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第一部
猪阪善隆	大阪大学	腎臓内科
井関邦敏	名嘉村クリニック	臨床研究支援センター
板野精之	川崎医科大学	腎臓・高血圧内科学
植木浩二郎	国立国際医療研究センター	糖尿病研究センター
碓井知子	東京大学	保健・健康推進本部
岡田浩一	埼玉医科大学	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	川崎医科大学	医学部
菅原有佳	東京大学	腎臓・内分泌内科
鈴木祐介	順天堂大学	腎臓内科
田中基嗣	新潟大学	臨床研究推進センター
友利浩司	埼玉医科大学	腎臓内科
南学正臣*	東京大学	腎臓・内分泌内科
西村理明	東京慈恵会医科大学	糖尿病・代謝・内分泌内科
濱野高行	名古屋市立大学	腎臓内科
深水圭	久留米大学	腎臓内科
松下邦洋	Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	
		Department of Epidemiology
和田淳	岡山大学	腎・免疫・内分泌代謝内科学
綿田裕孝	順天堂大学	代謝内分泌内科
渡辺裕輔	埼玉医科大学国際医療センター	腎臓内科

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、医薬品医療機器総合機構の伊熊睦博様、遠藤あゆみ様、小野昭子様、加藤凌輔様、篠原加代様、杉田敏樹様、高橋俊行様、田中清士朗様に多大なるご指導、ご支援をいただいた。

目次

- P.4 早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイント
- P.7 早期の糖尿病性腎臓病症例における
末期腎不全サロゲートエンドポイントとしての eGFR 年間変化率の検討
:J-DREAMS の解析
- P.25 早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントの検討
:J-CKD-DB-Ex の解析
- P.39 慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントの検討
—CKD-JAC 研究の解析
- P.67 早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントに関する
既存のエビデンスレビュー
- P.86 まとめ
- P.88 利益相反の開示

早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイント

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は、国民の健康寿命を短縮する重要な要因の一つである。近年、SGLT2阻害薬などの新たなCKD治療薬が開発されているものの、依然としてリスクは重大であり、またCKD患者の治療満足度は低く、CKD患者の予後と quality of life (QOL) を向上させるためには、新薬の開発が求められている。

CKDを対象とした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サロゲートエンドポイントを用いた治療薬の臨床的有効性評価方法が必要となる。進行したCKDについては2~3年での推算糸球体濾過量(eGFR)の30~40%の低下がサロゲートエンドポイントとして国際的に認められている。本邦においても我々の研究班が日本人データを解析して同様のサロゲート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)。しかしながら、早期のCKDに対してのサロゲートエンドポイントについては、先のガイドライン作成時には十分な検討に至らず、その後欧米において議論が進み、eGFR slope やアルブミン尿減少を用いることが提唱されている(2-7)。

新しい適切なサロゲートエンドポイントは、新規腎臓病治療薬の創出を推進し、その結果として承認に至った治療薬は患者の予後とQOLを改善し、国民の福祉を向上させ健康長寿社会の実現に寄与するとともに、医療費の削減にもつながることが期待される。

以上を踏まえ、本研究班では、欧米において早期CKDを対象とした臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとして提唱されているeGFR及びアルブミン尿の長期予後との関連について、日本人CKD又は糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)を対象としたデータベースを用いて検討した。なお、本ガイドラインではCKDのうちeGFR30 ml/min/1.73 m²以上を早期CKDと定義した。

参考文献

1. 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; 井関邦敏、植木浩二郎、碓井知子、岡田浩一、柏原直樹、神田英一郎、田中哲洋、南学正臣、松下邦洋、美上憲一、和田隆志、綿田裕孝、友利浩司、渡辺裕輔. 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. 日腎会誌 2018; 60: 67-100.
2. 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;75:84-104
3. 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 RT; 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;7:115-127.
4. 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;30:1746-1755
5. 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;30:1756-1769.
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;7:128-139.

7. 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;30:1735-1745.

早期の糖尿病性腎臓病症例における末期腎不全サロゲートエンドポイントとしての
eGFR 年間変化率の検討：
J-DREAMS の解析
菅原有佳、神田英一郎

方法

データベース

本研究では、本邦における代表的な糖尿病症例コホートを形成する“診療録直結型全国糖尿病データベース事業(英語名: Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System、略称: J-DREAMS)”のデータを用いて、早期の糖尿病性腎臓病症例における eGFR slope と末期腎不全(end stage kidney disease: ESKD)発症との関連について解析を行い、eGFR slope が ESKD のサロゲートエンドポイントとなり得るかを検討した。

J-DREAMS は、国立研究開発法人国立国際医療研究センターと一般社団法人日本糖尿病学会が共同して研究遂行しており、そのデザイン等の詳細については他論文にて発表されているが¹、糖尿病患者のデータベースを構築することで糖尿病治療の実態を把握し、今後の糖尿病治療の質を高めることを目標としている。同研究は2014年より開始され、2021年11月時点で本邦の65病院が参加し、7.9万人の糖尿病症例が登録されている。参加施設においては、糖尿病標準診療テンプレートと呼ばれる入力画面を電子カルテに導入し、これを各医師が糖尿病患者を診察する際に診療録の一部として入力することで、身長・体重・血圧などの身体情報、生活歴、糖尿病合併症や心血管疾患(ESKD含む)等の発症状況をデータベースへ登録するとともに、登録日から遡って3か月分の検査値や処方情報が抽出され、データベースへ格納される。

なお、本邦の比較的進行したCKDにおいてサロゲートエンドポイントの検討に用いられた沖縄の健診コホート(症例数69,238例、追跡期間15年)と比較すると²、J-DREAMSは症例数に大きな違いはないものの追跡期間が短く、参加者の全例が糖尿病症例で、また年齢の平均値が63.6歳と高齢であることから、ESKDの発症率が比較的高いコホートである。

対象集団

今回は、J-DREAMS登録症例のeGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²の記録がある51,483症例についてのデータ(年齢・性別などの基本情報、腎機能に関連する検査値情報、薬剤情報、心血管疾患等の合併症情報など)を抽出し、以下の各種解析を実施した。eGFR slope算出に使用した期間(算出期間)より前にESKD発生した症例や、算出期間より後のデータがない症例は、今回の解析からは除外した。また、ベースライン

eGFR が 200 mL/min/1.73 m² 以上の症例についても、今回の解析からは除外した。なお、尿中アルブミン／クレアチニン比 (UACR) が正常値である症例は除外しておらず、本解析対象には慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の定義を満たさない症例も含有される。

観察期間

2014 年以降、J-DREAMS への各症例の登録後 eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上が最初に記録された時点を中心として、1~3 年間の各 eGFR slope 算出期間を除いた、ESKD イベント発生または、今回の解析にあたりデータ抽出を行った 2020 年 8 月 27 日までの間での最終 eGFR 記録日あるいは最終テンプレート入力日までを観察期間とした(図 1)。

eGFR 年間変化率の定義

eGFR は、各参加施設において診療目的に測定された血清クレアチニン値から、日本人の式を用いて算出された³。eGFR slope は、観察期間の最初の eGFR 値をベースライン(0 年時点)とした。eGFR slope を 1 年間の算出期間から求める場合には、ベースラインから 1 年±3 か月の期間にベースラインを含めて 2 点以上の eGFR の記録がある症例について、算出期間中の全ての時点の eGFR データを用いて最小二乗法によって算出した(具体的には、実際の eGFR 値との残差の二乗の和が最小となる線形近似モデルを採用し、その傾きを eGFR slope として設定した)。算出期間を 2 年間、3 年間とした場合についても同様に算出した。本稿においてはこれ以降、これらの eGFR slope を 1-year slope, 2-year slope, 3-year slope と呼称する。

末期腎不全の定義

ESKD は、糖尿病性腎症 5 期、透析導入又は腎移植の記録もしくは eGFR < 15 mL/min/1.73 m² と定義した。

共変量

共変量として、J-DREAMS 内のデータのうち、本解析にあたって临床上重要と考えられる因子として、年齢、性別、喫煙状況、心血管疾患の既往、ベースライン eGFR、ベースライン UACR の自然対数を共変量に用いた。年齢、性別、喫煙歴は糖尿病標準診療テンプレートに入力された内容を使用した。冠動脈疾患・心不全・脳卒中・末梢動脈疾患・下肢切断の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。ベースライン UACR は、各参加施設において診療目的に測定されたものを用いた。UACR が欠損していた場合には、多重補完(詳細は次項にて述べる)を行った。

多重補完

ベースライン UACR が欠損している場合は、本欠損が missing at random (MAR) であると仮定し、multivariate imputation by chained equations (MICE) のアルゴリズムを用いて多重補完を行った⁴。具体的には、R のパッケージ aregImpute を用い、ESKD のアウトカム、追跡期間、以降の Cox 比例ハザードモデルでの解析の際に使用する変数（年齢、性別、心血管疾患の既往、喫煙歴、ベースライン eGFR）をアルゴリズムに投入し、代入回数は 5 回と設定し、補完を実施した。

統計解析

対象集団のベースラインにおける基本・臨床属性は、2-year slope の値により 4 つのサブグループ（ < -5 mL/min/1.73 m²/year、 $-5 \sim -2.5$ mL/min/1.73 m²/year、 $-2.5 \sim 0$ mL/min/1.73 m²/year、 ≥ 0 mL/min/1.73 m²/year）に分け提示した。

主要解析は、多重補完実施後のデータを用いて、1 年、2 年及び 3 年の eGFR slope と ESKD リスクの関係を、それぞれ Cox 比例ハザードモデルにより調整ハザード比（adjusted hazard ratio: aHR）を求めて推定した。年齢、性別、心血管疾患の既往、喫煙歴、ベースライン eGFR、ベースライン UACR の自然対数により調整した。

また、ベースラインの eGFR で分け（G3a 及び G3b: eGFR 30~60 mL/min/1.73 m²、G1 及び G2: eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²）、サブグループ解析を実施した。

結果

主要解析

eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² の記録がある J-DREAMS 登録者 51,483 例のうち、eGFR slope を算出可能かつ除外基準に非該当であったのは 1-year slope では 17,034 例、2-year slope では 13,160 例、3-year slope では 8,705 例であった。観察期間は、1-year slope を算出可能であった例では平均 464 日（標準偏差 ± 338 日）、2-year slope では平均 413 日（標準偏差 ± 253 日）、3-year slope では平均 210 日（標準偏差 ± 128 日）であった。調整因子として用いる項目のうち、年齢、性別、心血管疾患の既往、喫煙歴、ベースライン eGFR には欠損値はなかったが、ベースライン UACR については欠損値が半数以上を占めたため多重補完を実施した：1-year slope 9,895 例（58.1%）、2-year slope 8,021 例（60.9%）、3-year slope 5,887 例（67.6%）。また、1-year slope、2-year slope、3-year slope の各解析対象集団のうち、ESKD のイベントを発症したのはそれぞれ 91 例（0.53%）、84 例（0.64%）、34 例（0.39%）であった。

対象者の基本・臨床属性について、2-year slope を算出した 13,160 例を対象に eGFR slope の値（ < -5 mL/min/1.73 m²/year、 $-5 \sim -2.5$ mL/min/1.73 m²/year、 $-2.5 \sim 0$ mL/min/1.73 m²/year、 ≥ 0 mL/min/1.73 m²/year）により 4 つのサブグループに分け比較した結果を表 1 に示す。全体としては年齢の平均値が 63.6 歳（標準偏差

13.6 歳)、男性が 57%を占め、ベースライン eGFR の平均値は 72.7 mL/min/1.73 m² (標準偏差 23.3 mL/min/1.73 m²)、ベースライン UACR の中央値は 20.0 mg/gCre(四分位範囲 9.3–73.6 mg/gCre)、eGFR slope の平均値は−1.7 mL/min/1.73 m²/year(標準偏差 5.0 mL/min/1.73m²/year)であった。

1-year slope、2-year slope、3-year slope のそれぞれとその後の ESKD 発症リスクの調整ハザード比の関係性を図 2 に示す。1-year slope においても eGFR slope がマイナス方向に急峻になるにつれハザード比が上がったが、この関係性は 2-year slope、3-year slope と slope 算出期間が長くなるにつれ、より明瞭に認められた。

具体的な eGFR slope の変化の程度とその後の ESKD 発症リスクの調整ハザード比の関係性について、図 3 に示す。1-year slope では eGFR slope が 1.0 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるときハザード比 0.92(95%信頼区間 0.91–0.93)にとどまったが、2-year slope、3-year slope では eGFR slope が 1.0 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるときハザード比 0.82(95%信頼区間 0.79–0.85)、0.73(95%信頼区間 0.69–0.77)と ESKD 発症リスクの低下とより強く関連することが推測された(図 3A)。また、eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、1-year slope でのハザード比が 0.94(95%信頼区間 0.93–0.95)、2-year slope でハザード比 0.86(95%信頼区間 0.84–0.88)、3-year slope で 0.79(95%信頼区間 0.75–0.82)程度の発症リスクの低下と関連することが推測された(図 3B)。

サブグループ解析

次に、今回の解析対象者のうち、ベースラインの CKD 重症度分類が G3a 又は G3b (eGFR 30~60 mL/min/1.73 m²)に相当する症例について、同様に解析を実施した。1-year slope を算出できたのは 4,918 例、2-year slope については 3,822 例、3-year slope については 2,542 例であり、それぞれについて ESKD イベントを発症したのは 71 例(1.4%)、69 例(1.8%)、27 例(1.1%)であった。

図 4 に G3a 又は G3b に相当する症例のみにおける、1-year slope、2-year slope、3-year slope とその後の ESKD 発症リスクの調整ハザード比の関係性を示す。主要解析結果と同様に、eGFR slope がマイナス方向に急峻になるにつれハザード比は上昇し、この関係性は eGFR slope 算出期間が長いほど明瞭に認められた。

図 5 に eGFR slope が 1.0、0.75 あるいは 0.5 mL/min/1.73 m²/year 緩やかである場合のハザード比を示す。eGFR slope が 1 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、2-year slope でハザード比 0.80(95%信頼区間 0.72–0.89)、3-year slope では 0.59(95%信頼区間 0.52–0.67)(図 5A)であった。eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、2-year slope ではハザード比 0.84(95%信頼区間 0.78–0.91)、3-year slope では 0.68(95%信頼区間 0.62–0.74)であった(図 5B)。同様に、1-year slope、2-year slope、3-year slope が 0.5 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、いずれのハ

ザード比についても1を下回っていた(図5C)。

ベースラインのCKD重症度分類がG1又はG2(eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上)に相当する症例についても同様に解析を実施した。1-year slopeを算出可能であったのは12,116例、2-year slopeについては9,338例、3-year slopeについては6,163例であり、そのうちESKDイベントを発症したのは20例(0.17%)、15例(0.16%)、7例(0.11%)であった。本サブグループ解析の対象にはUACRが正常値であり慢性腎臓病の定義を満たさない症例も含有されており(2-year slope算出可能かつベースラインのCKD重症度分類がG1、G2であった症例におけるUACRの分布は、中央値18.2 mg/gCre (IQR 8.5 – 58.6)、UACR正常値(30 mg/gCre未満)の症例は65.7%を占めた)、ESKDイベント発生率は低かった。

解析結果については図6、7に示すが、これまでの結果と同様にマイナス方向にeGFR slopeが急峻となるほどハザード比が上がる傾向が認められたものの、そのリスクの上昇はG3a、G3bのみで解析した場合と比較して緩やかであった。eGFR slopeが1.0 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、2-year slopeでハザード比0.82(95%信頼区間0.79–0.86)、3-year slopeでは0.75(95%信頼区間0.67–0.84)(図7A)、0.75 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、2-year slopeでは0.86(95%信頼区間0.84–0.89)、3-year slopeでは0.81(95%信頼区間0.75–0.88)であった(図7B)。

考察

医薬品の開発において実施する臨床試験では、適切なエンドポイントを置くことは重要である。比較的進行したCKD(CKD重症度分類におけるG3b–G5)においては、2017年にKDIGOによりeGFRの30–40%低下やクレアチニン値の倍化がESKDのサロゲートエンドポイントとして提唱された⁵。その後本邦においても、「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(AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業、南学班)」において海外と同じカットオフ値が使用可能か検討された。当該研究班により、「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、比較的進行したCKDにおいては、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のカットオフ値として採用できる可能性が示された⁶。

その後、2018年のNKF–FDA–EMA workshop⁷にて比較的早期のCKDにおけるサロゲートエンドポイントが検討された。その中でeGFR slopeが有効なサロゲートエンドポイントとしてあげられ、そのカットオフ値としてはeGFR slope reduction 0.5–1.0 mL/min/1.73m²/yearがあげられた。また2~3年の期間がeGFR slope算出には必要ではないかと述べられている。

本研究では、この海外workshopの提言内容が日本人集団においても外挿可能か

どうかを評価すべく、J-DREAMS という日本人糖尿病症例の疫学データベースを用いて、糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) を含む集団を対象とし、真のエンドポイントである ESKD とサロゲートエンドポイントである eGFR slope との関係性の評価を行った。まず、対象集団の違いについて述べる。海外 workshop で扱われた解析においては、疫学コホートのメタ解析、治験データのメタ解析、シミュレーションデータの解析が含まれ、疫学コホートについては約 390 万人を含む 14 コホートのデータが含まれた。この約 390 万人のうち、ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の群では DKD の割合が 24%、60 mL/min/1.73 m² 未満の群では 30%であったのに対し、今回の解析では全例が糖尿病を背景にもつ。2-year slope を算出可能であった症例においては、ベースライン eGFR 60mL/min/1.73 m² 以上は 71.0%、60mL/min/1.73 m² 未満は 29.0%であり、ベースライン UACR (多重補完により補完された数値も含まれる) が正常値 (30 mg/gCre 未満) であったのは 60.0%、それ例外は 40.0%であった。ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満、あるいは/かつ、ベースライン UACR 30 mg/gCre 以上という基準を満たし、DKD に該当すると考えられるのは全体の 55%程度の症例であった (1-year/2-year/3-year slope 算出可能であった症例のうち、それぞれ 55.7%、53.4%、53.7%)。また、上述のメタ解析には DKD のみの集団であるコホートが 2 つ含まれるが、これらにおいて、eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるときのハザード比の値は、メタ解析全体でのハザード比の値と同様の数値であり、DKD コホートにおける結果と CKD 全体における結果に大きな差異は認められない可能性は考えられる。ただし、本研究における解析対象集団には腎機能障害を伴わない糖尿病患者も含まれていることから、日本人の CKD 集団における結果が本研究や海外 workshop と同様となるのかは、今後更なる検討も必要と考える。

“早期 CKD”として、ベースライン eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上の症例 (CKD 重症度分類における G1-G3b) を対象に解析を実施した。1-year slope、2-year slope、3-year slope のいずれにおいても、eGFR slope がマイナス方向に急峻になるほどハザード比は大きくなり、プラス方向に急峻になるほどハザード比は小さくなる傾向が見られ (図 2)、また 1-year slope、2-year slope、3-year slope のいずれの場合でも、eGFR slope が 0.5、0.75 又は 1 mL/min/1.73 m²/year 緩やかであるとき、各ハザード比は 1 を下回ることが示された (図 3)。

eGFR slope を求めるために必要な算出期間については、この期間が長くなるほど eGFR slope と ESKD リスクとの関連は強くなる傾向が得られており、特に 1-year slope では強い関連が認められなかった。上述の workshop でも同等の結果が得られており、2-3 年以上の期間から eGFR slope を算出することが推奨されている。ただし、UACR 補完の妥当性を確認するため、感度分析として多重補完を実施せずに解析を行った場合 (リストワイズ法、表 2)、主要解析の結果とは異なり、eGFR slope を求めるために必要な算出期間が長くなるほど関連が強くなる傾向は認められなかった。そ

のため、今回の結果からは、eGFR slope 算出期間について明確な推奨は難しいと考えられた。主要解析と感度分析の結果の相違については、解析に用いた症例数が大きく異なることに加え、UACR の欠損割合が大きい(1-year slope: 58.1%、2-year slope: 60.9%、3-year slope: 67.6%)ことが結果に影響している可能性も否定はできない。

上述の海外 workshop の疫学コホートのデータにおいて、mixed-effects model を用いて算出した 2-year slope が $0.75 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ 程度緩やかである場合のハザード比は、ベースライン eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.71、ベースライン eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.70 であったのに対し、同様の条件で最小二乗法を用いた場合、ベースライン eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.79、ベースライン eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.84 であった。すなわち、eGFR slope の算出方法によりハザード比の数値はやや異なり、最小二乗法の方が ESKD と eGFR slope の関連が弱くなる傾向があった。このため、結果の検討にあたっては eGFR slope の算出方法も考慮に入れる必要がある。我々の解析では、最小二乗法を用いて解析を行っており、2-year slope が $0.75 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ 緩やかであるときのハザード比は全体で 0.86、ベースライン eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.84、ベースライン eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ である場合 0.86 であった。上述の海外 workshop の最小二乗法を用いた場合のハザード比と比較してやや大きいものの概ね同様の結果を得た。ハザード比の数値がやや異なる点については、上述の海外 workshop の解析対象は CKD 全般であったのに対し今回の解析で対象としたのは糖尿病を背景に持つ症例であること、かつ eGFR、UACR とともに正常値の DKD ではない症例が含まれていること、ESKD の定義が異なること、さらに解析対象集団の規模(症例数)が異なることなどが影響したものと考えられる。

ベースライン eGFR の数値によりその後の eGFR slope は影響を受けると考えられることから、ベースライン eGFR が CKD 重症度分類 G3a-G3b に相当する群と、G1-G2 に相当する群とに分けてサブグループ解析も実施した。いずれの群においても、eGFR slope がマイナス方向に急峻になるほどハザード比は大きくなり、プラス方向に急峻になるほどハザード比は小さくなる傾向が見られた(図 4、図 6)。G1-G2 群と G3a-G3b 群の eGFR slope が同程度(例えば $1.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$)緩やかであるときを比較した場合、G3a-G3b 群の方がリスク低下の程度が大きく、やはり G3a-G3b に相当する群の方が ESKD という真のエンドポイントと eGFR slope というサロゲートエンドポイントとの関係性は強いことが示唆された。このことから、研究対象とする集団の CKD ステージにより、eGFR slope が ESKD のサロゲートエンドポイントになり得るのか、慎重な検討が必要と考えられた。

最後に本研究の限界について述べる。第一に、本研究は疫学データベースを用いた観察研究であり、介入研究では異なった結果となる可能性がある。第二に、データベース内の死亡のデータとの統合が容易ではなく eGFR slope と死亡リスクとの関連

を調査することはできなかった。第三に、UACR の欠損割合が高く、多重補完を行い解析を実施したものの、感度分析の結果を考慮すると UACR の欠損割合が高いことが本研究の解析結果に影響を与えている可能性がある。第四に、本研究の追跡期間は平均で 1 年前後であり、ESKD イベントがこれよりも後に発生した症例については正確に評価できていない可能性がある。これについては、J-DREAMS データベースは現在も情報収集を継続しており、今後更に蓄積されたデータを用いてより詳細かつ精緻な解析が実施可能となる可能性がある。第五に、対象集団が糖尿病症例であり DKD を伴わない症例を含んでいることから、日本人 CKD 集団への一般化可能性は限定的である。その他、ESKD イベントについても、上述の workshop においては ESKD を腎代替療法の実施のみと定義しているのに対し、本解析では腎代替療法の実施に加えて $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の記録も含めて定義している点などが、結果に影響している可能性がある。

結論

日本人糖尿病症例のデータベースである J-DREAMS のデータを用いて eGFR slope と ESKD 発生との関連について解析を行い、また、海外 workshop により提示された eGFR slope が緩やかになることが ESKD 発生のリスク低下に関連することについて、日本人の早期の DKD 患者においても同様であるのかを検討した。その結果、日本人糖尿病症例において eGFR slope の変化は ESKD 発生リスクと関連する可能性が示唆された。なお、本研究の対象集団(糖尿病症例)を踏まえると、本研究の結果の日本人 CKD 集団への一般化可能性は限定的である。

参考文献

1. Sugiyama T, Miyo K, Tsujimoto T, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, et al. Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetol Int.* 2017;8:375–82.
2. 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;22:318–27.
3. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:982–92.
4. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Soft.* 2011;45, 1–67.
5. Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, et al. 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. Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K et al. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(6):1446–75.
7. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. 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;75:84–104.

表 1. 2 年間の eGFR 年間変化率による対象者の基本・臨床属性

	Total N=13,160	2-year slope			
		< -5 mL/min/1.73m ² /year N=2,297	-5 to -2.5 mL/min/1.73m ² /year N=2,504	-2.5 to 0 mL/min/1.73m ² /year N=3,830	≥ 0 mL/min/1.73m ² /year N=4,529
Age, years, mean (SD)	63.6 (13.6)	60.1 (15.0)	64.5 (13.3)	65.3 (12.5)	63.3 (13.6)
Male, n (%)	7,475 (57%)	1,227 (53%)	1,406 (56%)	2,275 (59%)	2,567 (57%)
Type 1 Diabetes Mellitus, n (%)	1,186 (9%)	231 (10%)	222 (8.9%)	334 (8.7%)	399 (8.8%)
Smoking status					
Current smoker, n (%)	1,517 (12%)	345 (15%)	286 (11%)	390 (10%)	496 (11%)
Past smoker, n (%)	2,623 (20%)	469 (20%)	519 (21%)	752 (20%)	883 (19%)
Body Mass Index, kg/m ² mean (SD)	24.8 (4.4)	24.9 (4.6)	24.8 (4.2)	24.5 (4.0)	25.0 (4.8)
Baseline eGFR, mL/min/1.73m ² mean (SD)	72.7 (23.3)	85.1 (30.6)	72.3 (20.4)	68.1 (19.0)	70.5 (21.7)
CKD stage					
G1, n (%)	2,353 (18%)	846 (37%)	411 (16%)	420 (11%)	676 (15%)
G2, n (%)	6,985 (53%)	1,077 (47%)	1,402 (56%)	2,110 (55%)	2,396 (53%)
G3a, n (%)	2,672 (20%)	258 (11%)	490 (20%)	886 (23%)	1,038 (23%)
G3b, n (%)	1,150 (9%)	116 (5%)	201 (8%)	414 (11%)	419 (9%)
eGFR slope, mL/min/1.73m ² /year, mean (SD)	-1.7 (5.0)	-9.0 (5.4)	-3.6 (0.7)	-1.3 (0.7)	2.7 (3.1)
Baseline UACR, mg/gCre, median (IQR)	20.0 (9.3–73.6)	23.9 (10.0–110.8)	20.0 (10.0–80.0)	20.0 (9.2–73.4)	18.1 (8.7–48.7)
History of CVD, n (%)	1,326 (10%)	226 (9.8%)	287 (11%)	406 (11%)	407 (9.0%)

CKD: chronic kidney disease, CVD: cardio-vascular disease, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, UACR: urine albumin/creatinine ratio.

表 2. 感度分析としてリストワイズ法を実施した場合の、eGFR slope が 1 mL/min/1.73m²/year 程度緩やかである場合の ESKD 発症リスクのハザード比。

	N	HR (95% CI)
1-year slope	7,139	0.82 (0.89-0.95)
2-year slope	5,139	0.82 (0.76-0.90)
3-year slope	2,818	0.86 (0.63-1.17)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

図 1. eGFR slope の算出期間および観察期間。

観察期間の最初の eGFR 値をベースラインとし、n 年間(1-3 年間)の算出期間から求める場合には、ベースラインから n 年±3 か月の期間に、ベースラインを含めて 2 点以上の eGFR の記録がある症例について、eGFR slope を算出した。slope 算出に用いた期間(白色矢印)を除き、ESKD イベント発生または最終観察日までの期間(灰色矢印)を観察期間と設定した。

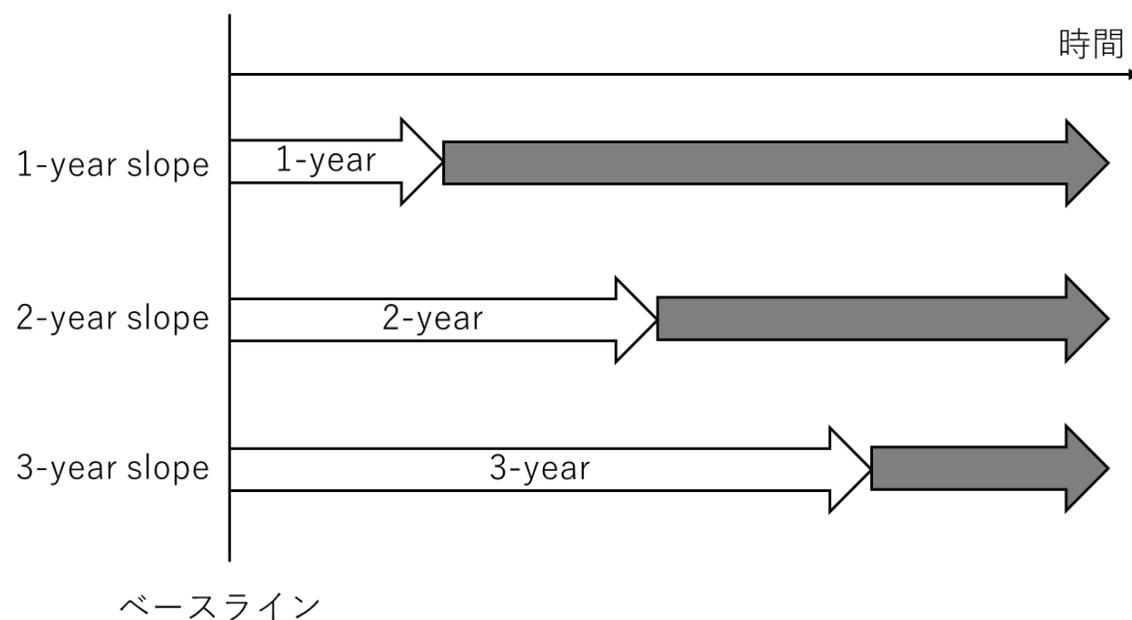


図 2. eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

上段に A: 1 年間の観察期間から算出した slope、B: 2 年間の観察期間から算出した slope、C: 3 年間の観察期間から算出した slope について、症例数の分布を示す。下段には slope についてのスプライン曲線を示す。スプライン曲線の描画にあたっては、eGFR slope の平均値を reference とし、knot 数は 3 に設定した。

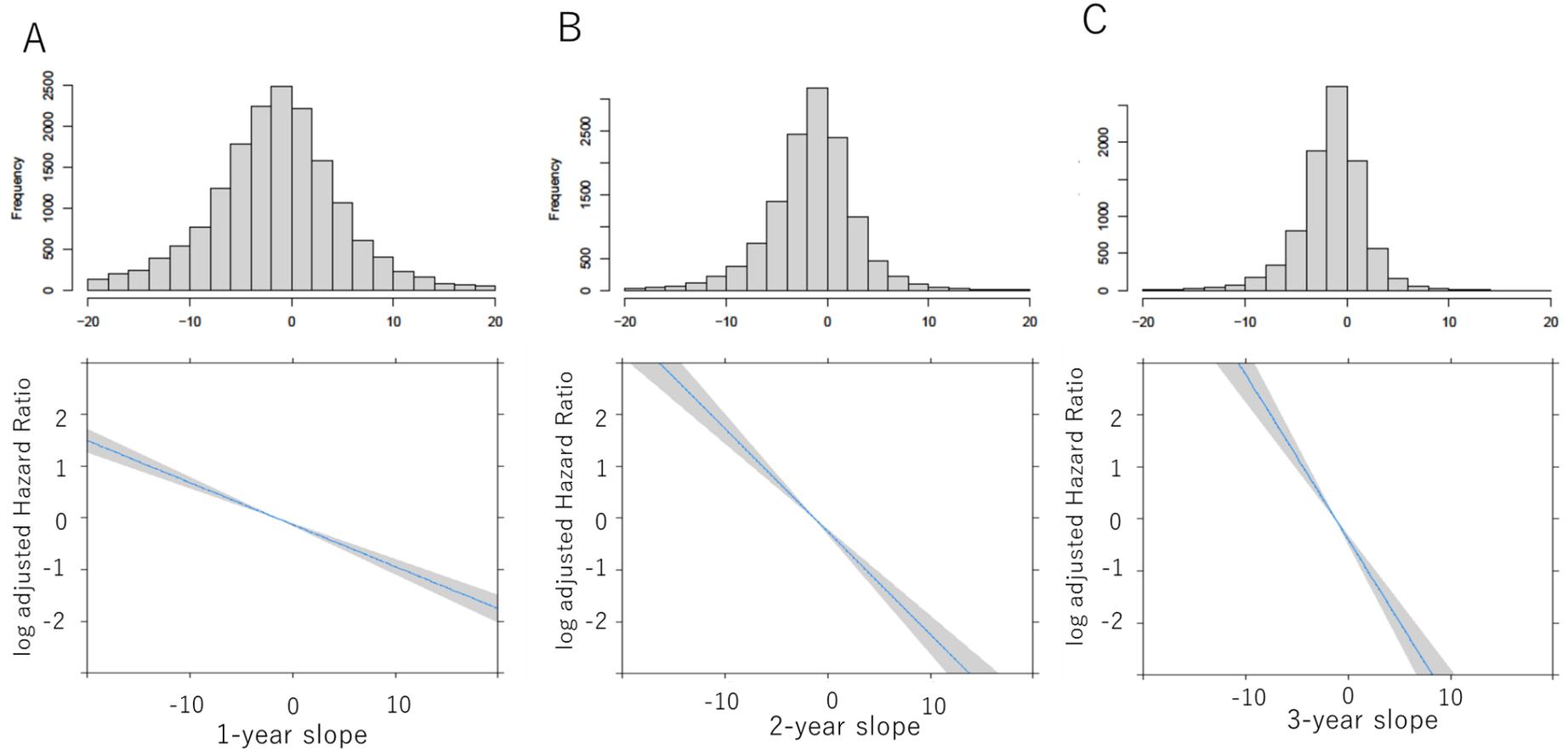


図 3. eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

1 年間、2 年間、3 年間の観察期間から算出した slope について、A : 1.0 mL/min/1.73m²/year、B : 0.75 mL/min/1.73m² /year、C : 0.5 mL/min/1.73m²/year 緩やかである場合のハザード比を、95%信頼区間とともに示す。

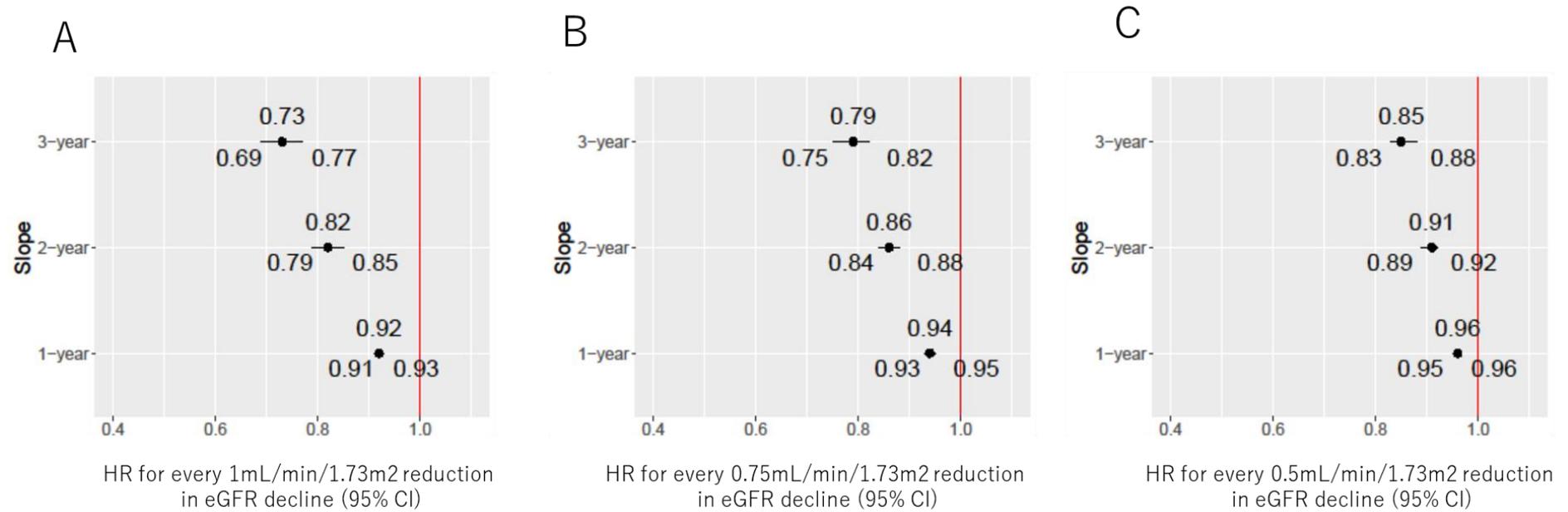


図 4. ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満の場合の eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

上段に A: 1 年間の観察期間から算出した slope、B: 2 年間の観察期間から算出した slope、C: 3 年間の観察期間から算出した slope について、症例数の分布を示す。下段には slope についてのスプライン曲線を示す。スプライン曲線の描画にあたっては、eGFR slope の平均値を reference とし、knot 数は 3 に設定した。

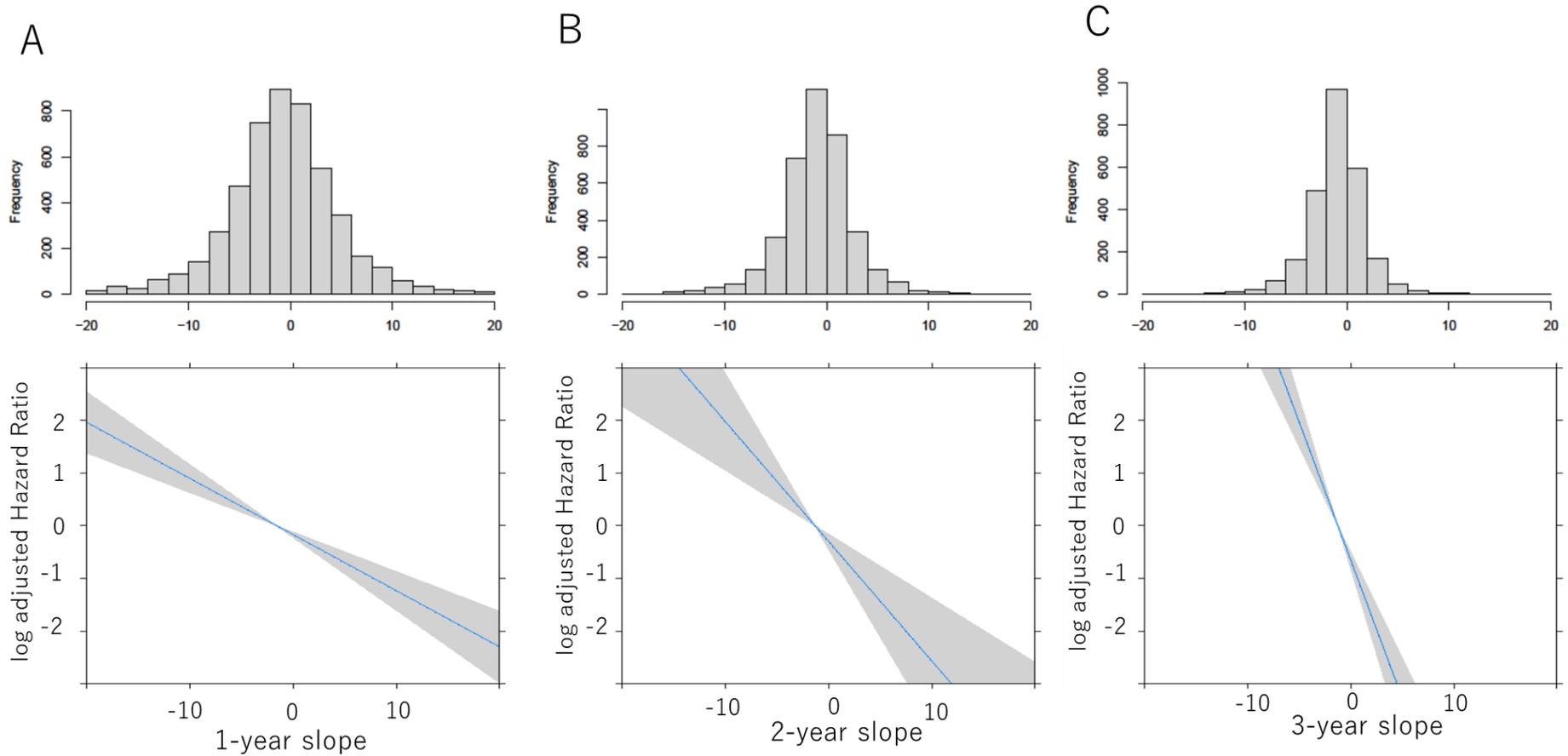
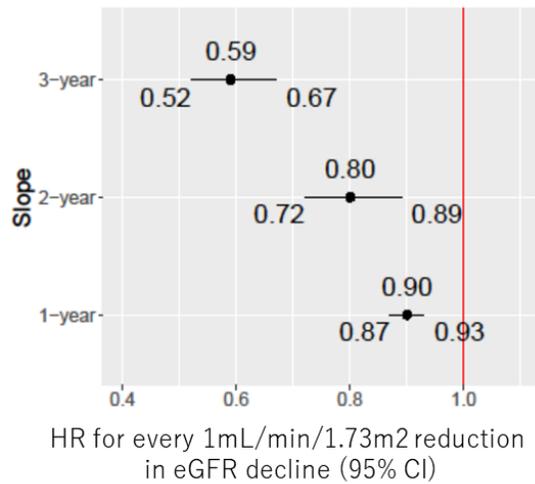


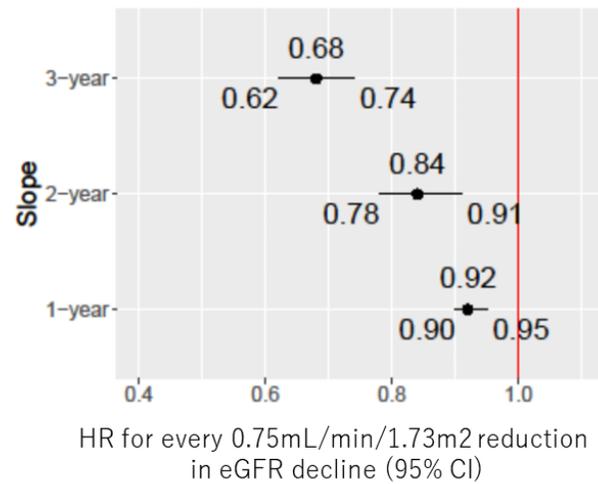
図 5. ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満の場合の eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

1 年間、2 年間、3 年間の観察期間から算出した slope について、A : 1.0 mL/min/1.73m²/year、B:0.75 mL/min/1.73m² /year、C : 0.5 mL/min/1.73m²/year 緩やかである場合のハザード比を、95%信頼区間とともに示す。

A



B



C

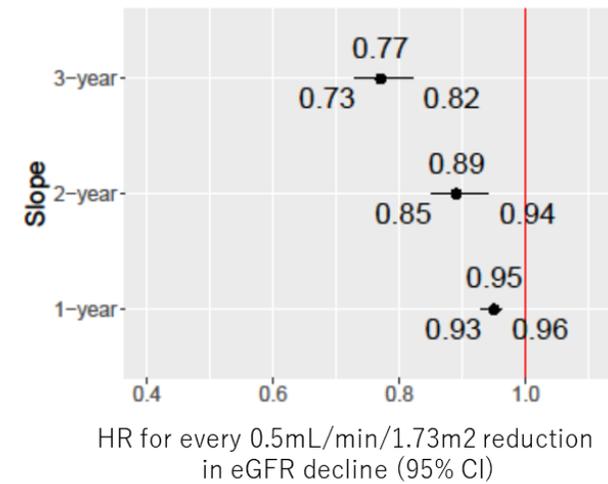


図 6. ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上の場合の eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

上段に A: 1 年間の観察期間から算出した slope、B: 2 年間の観察期間から算出した slope、C: 3 年間の観察期間から算出した slope について、症例数の分布を示す。下段には slope についてのスプライン曲線を示す。スプライン曲線の描画にあたっては、eGFR slope の平均値を reference とし、knot 数は 3 に設定した。

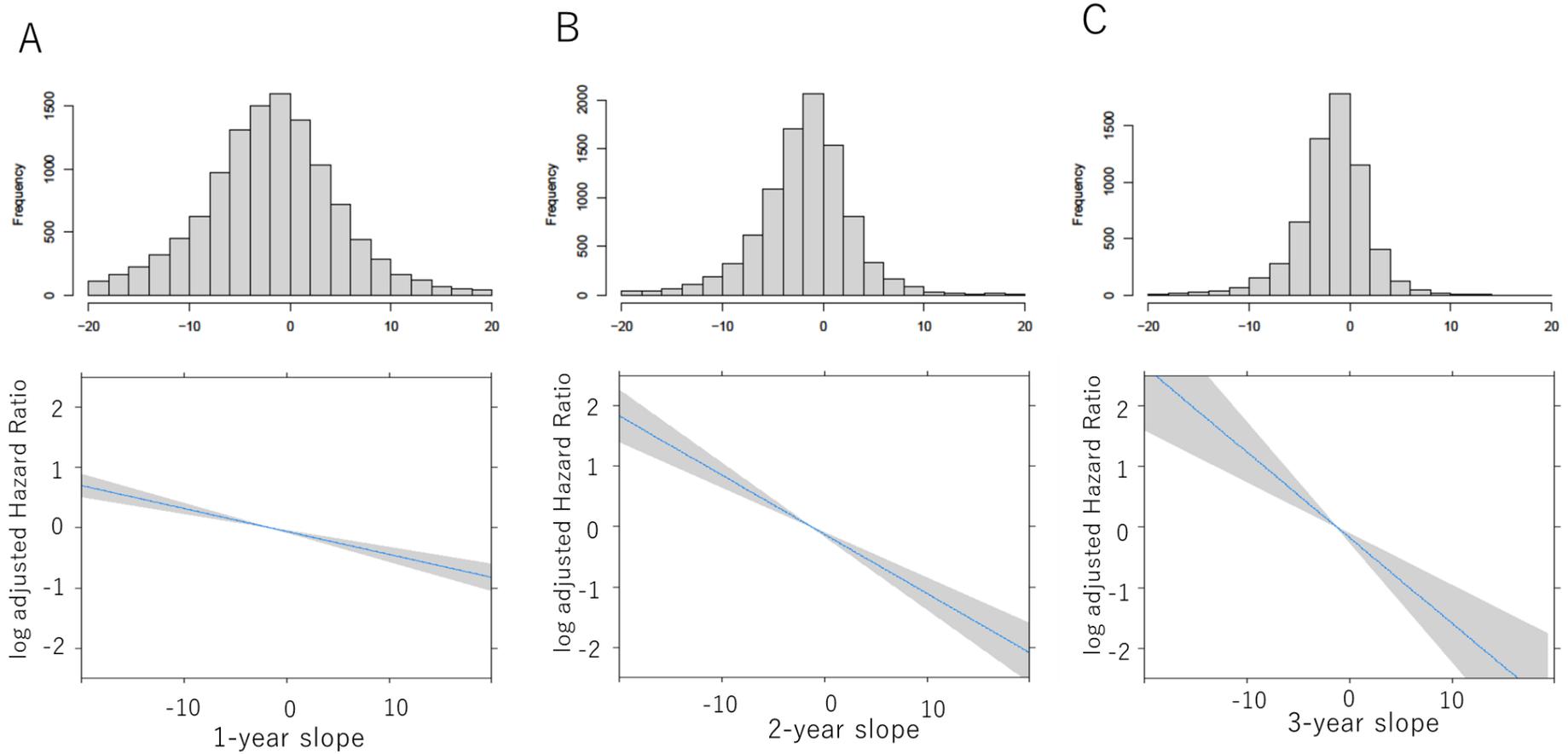
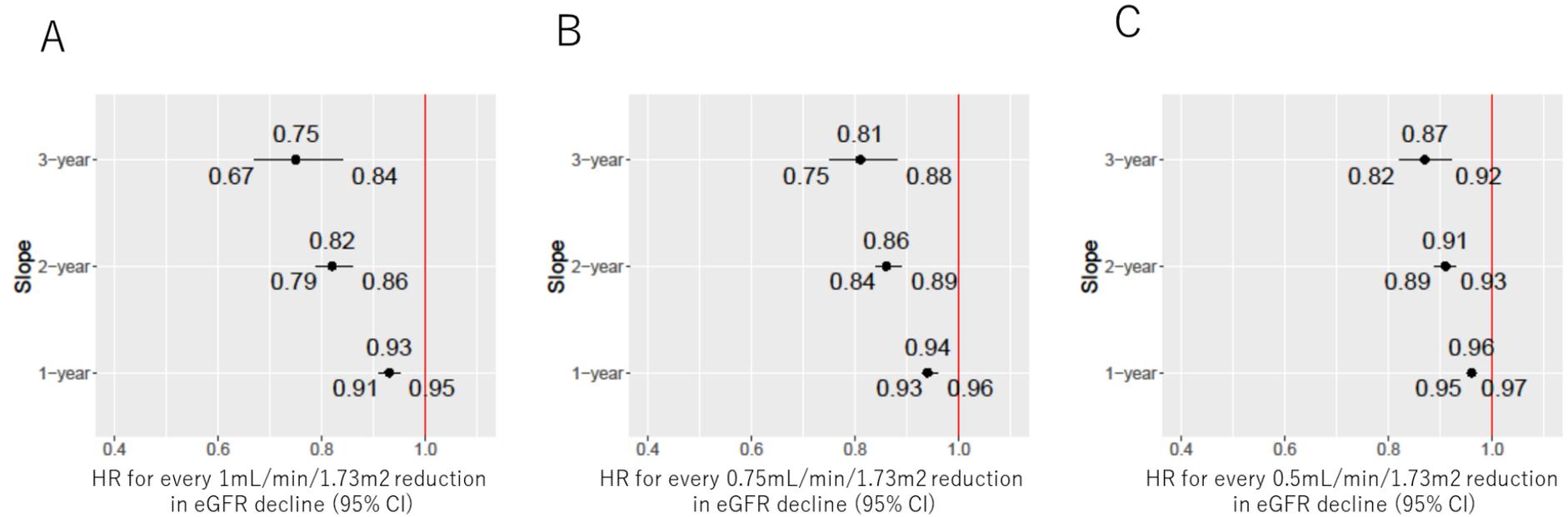


図 7. ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上の場合の eGFR slope と ESKD 発症リスクの調整ハザード比との関係。

1 年間、2 年間、3 年間の観察期間から算出した slope について、A : 1.0 mL/min/1.73m²/year、B:0.75 mL/min/1.73m² /year、C : 0.5 mL/min/1.73m²/year 緩やかである場合のハザード比を 95%信頼区間とともに示す。



早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントの検討:

J-CKD-DB-Ex における解析

板野精之、神田英一郎

【背景】

早期の慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; CKD)を対象とした研究において、真のエンドポイントである末期腎不全(End Stage Kidney Disease; ESKD)を予測するサロゲートエンドポイントとして、National Kidney Foundation(NKF)、US Food and Drug Administration(FDA)、European Medicines Agency(EMA)の合同ワークショップは、eGFR slope reduction 0.5~1.0 mL/min/1.73 m²/年が ESKD リスクの低下を予測するカットオフ値となることを示している⁽¹⁾。本検討では、この報告が日本人 CKD 患者においても適用可能であるか否か、外的妥当性について検討することを目的とし、国内の CKD 患者のデータベースである J-CKD-Database(DB)⁽²⁾のデータ(J-CKD-DB-Ex)を用いて eGFR slope を算出し、ESKD の部分分布ハザード比との関連性を検討した。

【方法】

データソース:

今回の解析では、国内大学病院における CKD 患者のリアルワールドデータ収集を目的としたデータベースである J-CKD-DB-Ex を用いた。J-CKD-DB は、SS-MIX2 標準化ストレージを活用し電子カルテ情報から CKD 該当例のデータを自動抽出し、データベース化したものである⁽²⁾。第2世代のデータベースである J-CKD-DB-Ex は複数年の経時的データが収載されている。本データベースは、厚生労働省臨床効果データベース事業として 2014 年に採択され、日本腎臓学会が構築した。J-CKD-DB-Ex には 2021 年 12 月末時点で国内 18 の大学病院が参加しており、約 152,815 例の CKD 患者情報が登録されている。J-CKD-DB-Ex への登録対象となる患者のクライテリアは、研究対象期間内に(1) eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満または(2) 尿蛋白定性 1+以上が一回以上認められた 18 歳以上の患者であり、該当者の研究対象期間内のデータが抽出される。収集される情報は年齢・性別などの患者基本情報、処方薬、検査値、病名(ICD-10 コード)などである。J-CKD-DB-Ex を利用した本研究の実施にあたっては川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得た(承認番号 5609-00)。

解析対象と除外基準:

J-CKD-DB-Ex に登録されている 2014 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日の 5 年間のデータに含まれる全症例を対象とした。解析からの除外基準は、1) eGFR slope

を算出するのに必要なベースラインを含めて 2 回以上の eGFR 測定がなされていない例、2) 1~3 年の各 eGFR slope 算出期間以降のデータがない例、3) 共変量欠測例 (欠測が 1 項目でもあれば解析対象から除外した)、4) 透析導入及び死亡のデータがない例、5) ベースライン eGFR が $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満の例とした (本研究課題が早期 CKD におけるサロゲートエンドポイントの策定を目的としているため、進行した CKD 例を除外した)。

観察期間:

1~3 年間の各 eGFR slope 算出期間を除いた、アウトカム発生または eGFR 最終測定時点までの期間を観察期間と設定した (図 1)。

eGFR slope の算出方法:

血清クレアチニン値から、日本人の GFR 推算式を用いて算出された eGFR 値を用いた。各症例の最古の eGFR 測定ポイントをベースラインとし、ベースラインを含めて 2 回以上の eGFR 測定がなされている対象者について、算出対象期間内の全ての eGFR 値を用いて eGFR slope を算出した。

eGFR slope 算出は最小二乗法と混合効果モデルの 2 通りの方法で算出した。最小二乗法は eGFR 値との残差の二乗の和が最小となる線形近似モデルの傾きを eGFR slope とした。混合効果モデルは、各個人の slope 推定にランダム切片およびランダム slope を用いた線形混合モデルで算出した。eGFR slope 算出に使用する eGFR 値はベースラインから 1 年間分 (1-year slope)、2 年間分 (2-year slope)、3 年間分 (3-year slope) の 3 通りを作成し、説明変数とした。いずれの eGFR slope も、平均値 $\pm 3\text{SD}$ の範囲を逸脱する例は今回の解析から除外した。

アウトカム (ESKD) の定義:

主要解析では、ESKD を透析導入の新規発生と定義し、副次解析では、ESKD を CKD ステージ G5 の新規発生 ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) と定義した。

統計解析:

1~3 年間の各 eGFR slope の患者情報について、平均値 $\pm \text{SD}$ 、または中央値 (第 1 四分位点、第 3 四分位点) で示し、2 値変数については数と百分率で示した。透析導入および CKD ステージ G5 の新規発生については eGFR slope いずれも死亡イベントが競合するため、Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルによる多変量解析を行った。また、eGFR slope の変化量ごとのアウトカム発生リスクを推定した。サブグループ解析として、(1) ベースライン eGFR $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上 (CKD ステージ G1~G3a)、(2) $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上 (CKD ステージ G1~G2) を対象に解析を行った。

共変量:

共変量の選定は J-CKD-DB-Ex に登録されているもので、臨床上重要と考えられる因子を選択した。性別、ベースライン時の年齢、eGFR、各検査値(ヘモグロビン値、血清 Alb 値、血清 CRP 値)、降圧薬処方、レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬処方、糖尿病の有無を共変量として扱った。各検査値はベースライン日±30 日のデータのうちベースライン日に最も近い測定日のものを採用した。降圧薬処方はベースライン日±30 日の期間内に降圧薬処方があるものと定義し、同様の方法で RA 系阻害薬処方も定義した。糖尿病は糖尿病薬の処方または HbA1c ≥6.5%が、ベースライン日+30 日の時点までに一回以上認められたものと定義した。なお、腎予後に関連すると考えられる尿蛋白/尿クレアチニン比(UPCR)や尿アルブミン/尿クレアチニン比(UACR)、フェリチン、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)などは、対象者の 8~9 割以上が欠測となり、補完も困難と判断し本解析では共変量として扱わなかった。

【結果】

データセット内に死亡と透析導入の有無情報が収集されている施設が限定されていたため、これらが収集されていない施設の症例は全て除外し、実質的に 1 施設のみが解析対象となった。その結果、データベース全症例数 152,815 例のうち、症例数は 31,616 例となった。このうち、eGFR slope を算出するのに必要な複数時点の eGFR 測定がなされていない例(1-year slope 18,713 例、2-year slope 19,972、3-year slope 22,293 例)、共変量欠測例(ヘモグロビン値 1,575 例、血清 Alb 2,356 例、血清 CRP 6,930 例)、ベースライン eGFR が $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満の例(2,793 例)は除外した。最終的に 1~3 年間の eGFR slope を算出する解析対象者数はそれぞれ、1-year slope 7,768 例、2-year slope 6,778 例、3-year slope 5,219 例であった。これらの背景情報を表 1 に示す。観察期間の平均値は、1-year slope、2-year slope、3-year slope で、それぞれ 877 ± 491 日、 706 ± 346 日、 495 ± 215 日であり、観察期間内の死亡は、827 例(10.7%)、533 例(7.9%)、317 例(6.1%)であったが、透析導入の発生は、28 例(0.4%)、24 例(0.4%)、14 例(0.3%)と非常に少数であった。CKD ステージ G5 の新規発生は 186 例(2.4%)、129 例(1.9%)、71 例(1.4%)であった。なお、ベースラインの eGFR を $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上(CKD ステージ G1~G2)の対象者に限定すると、透析導入の発生数は、それぞれ 6 件(0.1%)、6 件(0.1%)、4 件(0.1%)であり、 $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上(CKD ステージ 1~3a)に限定した場合でも 11 件(0.2%)、11 件(0.2%)、8 件(0.2%)といずれも少数であった。このため、透析導入については CKD ステージによるサブグループ解析を実施することは不可能であった。CKD ステージ G5 新規発生については CKD ステージによるサブグループ解析を行った。

eGFR slope の分布を図 2 に示す。eGFR slope は混合効果モデル、最小二乗法のいずれにおいても、1-year slope は 2-year slope, 3-year slope の両者に比べ変動幅が大きかった。また、混合効果モデルによる eGFR slope と比較し、最小二乗法による eGFR slope では変動幅が大きくなる傾向が見受けられた。

次に、eGFR slope と ESKD の部分分布ハザード比との関連性を検討した。1~3 年間の各算出期間における eGFR slope の変化量毎に、ESKD を透析導入発生とした場合の調整部分分布ハザード比を図 3A に、ESKD を CKD ステージ G5 の新規発生とした場合の調整部分分布ハザード比を図 3B に示す。ESKD を透析導入とした場合、eGFR slope が $+0.5 \sim +1.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{年}$ 緩やかになると、対応する調整部分分布ハザード比は、最小二乗法を用いた 1-year slope では 0.986~0.972、2-year slope では 0.951~0.905、3-year slope では 0.970~0.941 となった。同様に、混合効果モデルを用いた 1-year slope では 0.979~0.959、2-year slope では 0.931~0.867、3-year slope では 0.872~0.760 となった(図 3A)。ESKD を CKD ステージ G5 の新規発生とした場合、eGFR slope が $+0.5 \sim +1.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{年}$ 緩やかになると、対応する調整部分分布ハザード比は、最小二乗法を用いた 1-year slope では 0.990~0.981、2-year slope では 0.963~0.927、3-year slope では 0.958~0.917 となった。同様に、混合効果モデルを用いた 1-year slope では 0.985~0.971、2-year slope では 0.950~0.902、3-year slope では 0.896~0.802 となった(図 3B)。混合効果モデルによる eGFR slope において部分分布ハザード比の低下が観察され、eGFR slope の算出期間が長いほど、部分分布ハザード比がより低下する傾向が認められた。最小二乗法による eGFR slope も算出期間が 1 年間よりも 2~3 年間で部分分布ハザード比の低下が大きい傾向が認められた。ESKD を透析導入発生とした場合の部分分布ハザード比については、2 year-slope の方が 3-year slope よりやや低下しており、混合効果モデルによる結果と異なる傾向が認められた。

サブグループ解析として、eGFR $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上(CKD ステージ 1~3a)または $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上(CKD ステージ G1~G2)を対象に、CKD ステージ G5 を ESKD アウトカムとした場合の eGFR slope の変化量毎の調整部分分布ハザード比を表 2 に示す。混合効果モデルにおいて、 $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上の CKD を対象とした場合に部分分布ハザード比の低下の程度がやや小さくなる傾向がみられ、また、2-year slope より 3-year slope の方がより部分分布ハザード比の低下が認められた。最小二乗法ではサブグループ間及び eGFR slope 算出期間のいずれについても部分分布ハザード比に大きな差は認められなかった。

【考察】

本検討では、早期の慢性腎臓病における ESKD のサロゲートエンドポイントを検討する目的で、NKF-FDA-EMA workshop がサロゲートエンドポイントとして示した eGFR slope reduction 0.5~1.0 mL/min/1.73 m²/年⁽¹⁾が、日本人 CKD 患者においても同様に適用できるか否かを、本邦の CKD 患者のリアルワールドデータである J-CKD-DB-Ex を用い検討した。早期 CKD として eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上を対象として eGFR slope を算出し、eGFR slope と ESKD (透析導入あるいは CKD ステージ G5) の部分分布ハザード比との関連性を検討した。

サロゲートエンドポイントとしての eGFR slope の算出期間について、今回の検討では 1 年間、2 年間、および 3 年間で検討した。eGFR slope の分布については図 2 で示した通り、1 年間の eGFR 値から slope を算出した場合には、2 年間または 3 年間のデータを用いた場合と比べ、変化量が大きい例が多く認められた。この理由として、1 年間では eGFR 測定回数が少なく、eGFR 値(血清クレアチニン値)の短期的なばらつきや、急性腎障害や筋肉量の変化などによる短期的変動の影響を受けやすいこと等が推察される。NKF-FDA-EMA workshop の推奨においても信頼性の高い eGFR slope の算出には 2~3 年間の追跡期間のデータを用いることが示されており⁽¹⁾、今回の結果からも 1 年間よりも、2 年間あるいは 3 年間の eGFR に基づいた slope を用いることがより妥当であると考えられた(図 2、3)。次に、2 年間と 3 年間の eGFR slope と ESKD 発生との関連性については、ESKD の定義を透析導入とした主要解析の場合、混合効果モデルにより算出した 2-year slope と比較し、3-year slope では変化量が大きくなるにつれ部分分布ハザード比が低下する傾向が認められ、eGFR slope と ESKD 発生との関連性が示唆された。最小二乗法により算出した eGFR slope では混合効果モデルと同様の傾向は認められなかった。ESKD の定義を CKD ステージ G5 移行とした副次解析の場合、混合効果モデル、最小二乗法のいずれにおいても 2-year slope に比べて 3-year slope において部分分布ハザード比はより低下傾向を示し、eGFR slope と ESKD 発生の部分分布ハザード比との関連が示唆された(図 3)。混合効果モデル又は最小二乗法による eGFR slope の算出について、最小二乗法では個々の症例における eGFR 値のばらつきの影響を受けるため、推定値による補正により分散の影響が小さくなる混合効果モデルと比べ変動幅が大きくなったと推測される。本検討に用いたデータの解析対象者数が限られることも、最小二乗法での変動が大きくなった要因と考えられる。また、部分分布ハザード比の推定においても eGFR slope のばらつきが影響したため、最小二乗法と混合効果モデルから得られる各部分分布ハザード比に差異が生じた可能性がある。また、ESKD について、主要解析に用いた透析導入の発生は約 0.2~0.4%と限られたため、副次解析に用いた CKD ステージ G5 新規発生(約 1.4%~2.4%)と比較して、両モデルにおける部分分布ハザード比のばらつきが大きくなり推定精度が低下したと考えられた。特に 3 年間の eGFR

slope では観察期間の平均値は 495 ± 215 日であり 1-year slope (877 ± 491 日) や 2-year slope (706 ± 346 日) と比較してかなり短かったことも部分分布ハザード比の推定精度に影響した可能性がある。

本検討の Limitation として、第一に電子カルテ情報を基にしたデータベースを使用した観察研究であり、未測定の交絡因子を考慮することはできなかった。例えば、腎予後に大きく関連すると考えられる心血管疾患の既往、血圧、喫煙、身体活動度などの情報はデータベースには収集されていなかった。また、UPCR や UACR など CKD 進行と関連する因子に関しても欠測が多かったものは共変量として扱っていない。そのため、交絡調整が不十分であった可能性がある。また、死亡の原因の内訳の情報もデータベースに含まれておらず、CKD 患者の予後としての死亡について解析時に考慮することができなかった。第二に、本検討では J-CKD-DB-Ex のうち一施設のデータのみが解析の対象となったため、解析対象者数等が限られデータのばらつきが生じ、解析精度に影響を与えたと考えられる。また、解析結果の一般化可能性についても限定的である。第三に、J-CKD-DB-Ex のデータ期間が最大で 5 年であり、eGFR slope 算出期間を除いた観察期間内に透析導入が殆ど発生していなかった。特に、ベースライン eGFR を >45 ml/min/1.73 m² あるいは >60 ml/min/1.73 m² の対象者に限定した場合はアウトカム発生数が少なく、サブグループ解析を実施することができなかった。より早期の CKD 集団に限定した場合に全集団の解析結果と同様の結果が得られるのかは更なる検討が必要である。第四に、複数の選択バイアスが存在する。まず、J-CKD-DB-Ex 自体が国内の大学病院を対象としており、一般的な CKD 集団より重症度の高い CKD 症例が多い傾向にあると考えられる。こういった対象者を含むため一般的な日本人 CKD 集団に比べ母集団の腎予後が悪いことが想定される。加えて、J-CKD-DB-Ex へ登録される条件に伴った選択バイアスも存在する。J-CKD-DB-Ex の患者抽出条件は研究対象期間内のいずれかの時点で(1) eGFR 60 ml/min/1.73 m² 未満または(2) 尿蛋白定性 1+以上が一度でもあった 18 歳以上の患者である。このため、例えばベースラインの eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以上である症例のうち、eGFR 60 ml/min/1.73 m² 未満への移行、あるいは尿蛋白 1+以上が生じた患者のみが選択されることとなり、必然的に腎予後が悪い集団であることが想定される。第五に、本検討では ESKD の発生リスクは Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルを用いて部分分布ハザード比を推定している一方、NKF-FDA-EMA workshop で報告された各解析では Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比が推定されているため、それぞれの推定値を直接比較することはできない。

以上の Limitation を踏まえた上で、今回の検討の結果と先行研究⁽¹⁾⁽³⁾の結果を比較する。NKF-FDA-EMA workshop⁽¹⁾では、eGFR slope reduction $0.5 \sim 1.0$ ml/min/1.73 m²/年の変化量は、ESKD のリスク軽減に関連する可能性が示された。本検討においても、2-year slope や 3-year slope が緩やかになるに従い、ESKD の発生リスクが低

下する傾向は認められ、特に 3-year slope でその傾向は強くなり、NKF-FDA-EMA workshop が提示した eGFR slope が緩やかになることと ESKD のリスク低下が関連するという結果と矛盾しない結果であった。また、本検討と Grams らの研究⁽³⁾の各集団における eGFR slope の平均値を比較すると、本検討の混合効果モデルによる 2-year slope の平均値は、eGFR 60 ml/min/1.73 m² 未満の集団で-1.08 ml/min/1.73 m²/年、eGFR 60 ml/min/1.73 m² 以上の集団で-3.95 ml/min/1.73 m²/年であったのに対し、Grams らの研究⁽³⁾において研究対象とした複数のコホート研究の 2-year slope の平均値は、eGFR 60 ml/min/1.73 m² 未満を対象としたものでは-4.92 ~ +0.27 ml/min/1.73 m²/年、eGFR 60 ml/min/1.73 m² 以上を対象としたものでは-3.71 ~ -1.06 ml/min/1.73 m² の範囲であった。本検討の解析対象者の腎機能低下速度はこれらを大きく逸脱しておらず、対象とした研究期間における eGFR slope からは、本検討で用いた集団と Grams らの研究で用いた集団は大きく異なることはなかったものと考えられる。しかしながら、本検討で用いた集団は、一般的な CKD 集団と比較して腎予後が悪いことが想定されること等の Limitation を踏まえ、日本人の一般的な早期 CKD 集団への NKF-FDA-EMA workshop の結果の外挿の可能性については、複数のコホートでの検証を含めた更なる検討が必要と考える。また、eGFR slope 算出期間についても、研究対象とする集団の特性により最適な算出期間が異なり得ると考えられ、CKD の原疾患やベースラインの GFR などの背景も考慮し eGFR slope の算出期間を設定する必要があると推察される。以上から、2 年間と 3 年間あるいはより長期が最適かという課題についても、今後の研究が必要である。

【結論】

国内大学病院における CKD 患者のデータベースである J-CKD-DB-Ex に登録された CKD 患者を対象に、NKF-FDA-EMA workshop⁽¹⁾により提示された eGFR slope が緩やかになることが ESKD のリスク低下に関連することについて、日本人早期 CKD 患者においても同様であるかを検討した。本研究は単施設での検討のため一般化可能性は限定的であること、複数の Limitation が存在することに留意する必要があるが、2 年間または 3 年間の eGFR 値から算出した eGFR slope が緩やかになるに従い、ESKD の発生リスクが低下する傾向は示唆された。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Sugiyama H, Shigematsu T, Ito T, Tamura K, Isaka Y, Okada H, Tsuruya K, Yokoyama H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Kashihara N. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan. *Sci Rep.* 2020;10(1):7351.
- 3) Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. 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.

	1-year slope	2-year slope	3-year slope
例数	7,768	6,778	5,219
年齢	64.9 ± 15.5	64.0 ± 15.6	63.6 ± 15.2
男性 (%)	4,176 (53.8)	3,618 (53.4)	2,758 (52.9)
糖尿病 (%)	1,464 (18.9)	1,171 (17.3)	868 (16.6)
降圧薬 処方あり (%)	2,307 (30.0)	1,901 (28.1)	1,492 (28.6)
RA系阻害薬 処方あり (%)	1,343 (17.3)	1,117 (16.5)	897 (17.2)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	74.0 ± 25.3	74.9 ± 26.1	74.5 ± 25.2
ヘモグロビン (g/dL)	13.2 ± 2.0	13.4 ± 1.9	13.5 ± 1.88
血清アルブミン (mg/dL)	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
C-reactive protein (mg/dL)	0.15 (0.06, 0.44)	0.13 (0.06, 0.36)	0.12 (0.05, 0.32)
観察期間 (日)	877 ± 491	706 ± 346	495 ± 215
最小二乗法 eGFR slope (ml/min/1.73m ² /年)	+0.24 ± 18.62	-3.00 ± 8.85	-2.60 ± 8.05
混合効果モデル eGFR slope (ml/min/1.73m ² /年)	-0.40 ± 10.25	-3.14 ± 5.81	-3.41 ± 4.26
全死亡 (件/1,000人年)	44.3	40.7	44.8
透析導入 (件/1,000人年)	1.5	1.8	2.0
CKD ステージG5移行 (件/1,000人年)	10.65	9.96	10.16

表 1. 患者背景

1~3 年間の各期間の eGFR slope について対象となった患者について、ベースライン時点の背景とアウトカム発生数を示した。値は平均値±SD、または中央値(第 1 四分位点, 第 3 四分位点)で、2 値変数については数と百分率で表記した。RA; Renin-Angiotensin, eGFR; estimated glomerular filtration rate, CKD; chronic kidney disease.

		CKDステージG5移行の調整部分分布ハザード比 (95%信頼区間)					
		eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m ²			eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m ²		
eGFR slope 変化量 (ml/min/1.73m ² /年)	最小二乗法	1-year slope	2-year slope	3-year slope	1-year slope	2-year slope	3-year slope
	+0.25	0.997 (0.994,1.000)	0.985 (0.977,0.992)	0.984 (0.972,0.996)	0.998 (0.995,1.002)	0.989 (0.980,0.998)	0.993 (0.978,1.008)
	+0.50	0.994 (0.987,1.000)	0.970 (0.955,0.985)	0.968 (0.945,0.992)	0.997 (0.990,1.003)	0.977 (0.960,0.995)	0.985 (0.956,1.015)
	+0.75	0.991 (0.981,1.000)	0.955 (0.933,0.977)	0.952 (0.919,0.987)	0.995 (0.985,1.005)	0.966 (0.940,0.993)	0.978 (0.935,1.023)
	+1.00	0.988 (0.975,1.000)	0.940 (0.912,0.969)	0.937 (0.893,0.983)	0.993 (0.980,1.007)	0.955 (0.921,0.991)	0.971 (0.914,1.031)
	+1.25	0.985 (0.969,1.001)	0.926 (0.891,0.962)	0.922 (0.868,0.979)	0.992 (0.975,1.008)	0.944 (0.902,0.989)	0.964 (0.894,1.039)
	+1.50	0.981 (0.963,1.001)	0.911 (0.870,0.954)	0.907 (0.844,0.975)	0.990 (0.971,1.010)	0.934 (0.884,0.986)	0.956 (0.874,1.047)
	混合効果モデル	1-year slope	2-year slope	3-year slope	1-year slope	2-year slope	3-year slope
	+0.25	0.996 (0.990,1.001)	0.979 (0.968,0.990)	0.956 (0.936,0.977)	0.998 (0.992,1.003)	0.984 (0.971,0.997)	0.965 (0.940,0.991)
	+0.50	0.991 (0.981,1.001)	0.958 (0.937,0.980)	0.914 (0.875,0.954)	0.995 (0.984,1.006)	0.968 (0.943,0.994)	0.932 (0.884,0.983)
	+0.75	0.987 (0.971,1.002)	0.938 (0.907,0.971)	0.874 (0.819,0.932)	0.993 (0.976,1.009)	0.953 (0.915,0.991)	0.900 (0.831,0.974)
	+1.00	0.982 (0.962,1.003)	0.919 (0.878,0.961)	0.835 (0.766,0.910)	0.990 (0.969,1.012)	0.937 (0.889,0.989)	0.869 (0.781,0.966)
	+1.25	0.978 (0.953,1.003)	0.899 (0.850,0.951)	0.798 (0.717,0.889)	0.988 (0.961,1.015)	0.922 (0.863,0.986)	0.839 (0.735,0.957)
+1.50	0.973 (0.943,1.004)	0.880 (0.823,0.942)	0.763 (0.671,0.868)	0.985 (0.953,1.018)	0.907 (0.838,0.983)	0.810 (0.691,0.949)	

表 2. eGFR サブグループにおける eGFR slope の変化量ごとの ESKD (CKD ステージ G5 新規発生) の調整部分分布ハザード比

eGFR ≥ 45 ml/min/1.73 m² および eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² のサブグループ別に、1~3 年間の各算出期間の eGFR slope 変化量 (ml/min/1.73 m²/年)と CKD ステージ G5 新規発生の調整部分分布ハザード比を示した。部分分布ハザード比の推定は死亡を競合リスクとする Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルで行った。年齢、性別、eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、CRP、降圧薬の処方有無、RA 系阻害薬の処方有無、糖尿病の有無を共変量として多変量解析モデルで調整した。

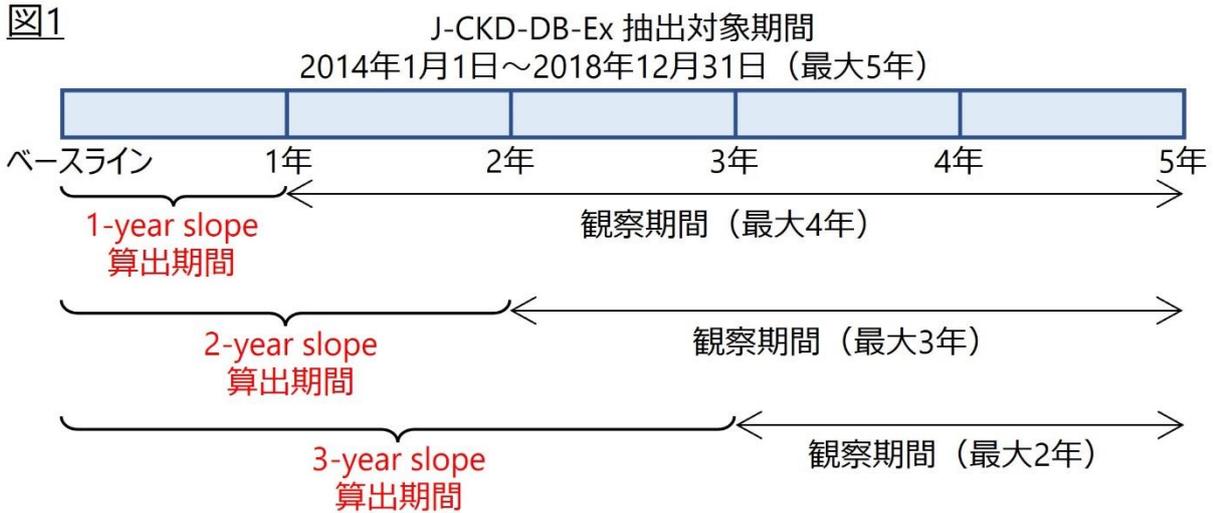


図 1. eGFR slope の算出期間および観察期間

J-CKD-DB-Ex 全体の抽出対象期間は 2014 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日であり、最大 5 年間のデータが抽出されている。1-year slope はベースラインから 366 日以上 of eGFR データがある対象者を対象として、day1～day365 のデータを用い算出した。2-year slope はベースラインから 731 日以上 of eGFR データがある対象者を対象として、day1～day730 のデータを用い算出した。3-year slope はベースラインから 1096 日以上 of eGFR データがある対象者を対象として、day1～day1095 のデータを用い算出した。算出期間を除いた、アウトカム発生または eGFR 最終測定時点までの期間を観察期間と設定した。

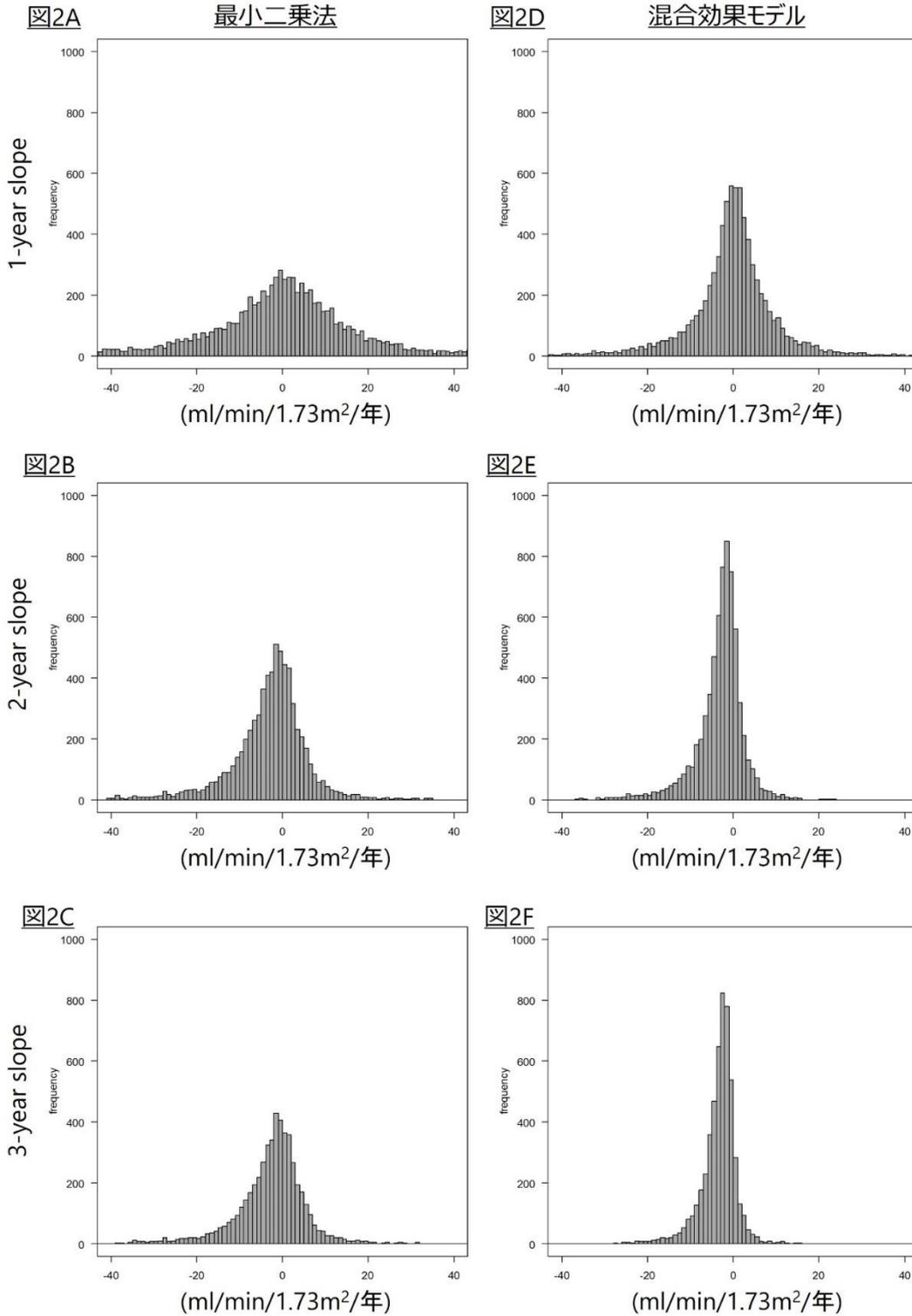


図 2. 各 eGFR slope 算出期間ごとの slope 値の分布

eGFR slope の値ごとの症例数をヒストグラムで示した。(A) 最小二乗法による 1-year slope、(B) 最小二乗法による 2-year slope、(C) 最小二乗法による 3-year slope、(D) 混合効果モデルによる 1-year slope、(E) 混合効果モデルによる 2-year slope、(F) 混合効果モデルによる 3-year slope。

図3A

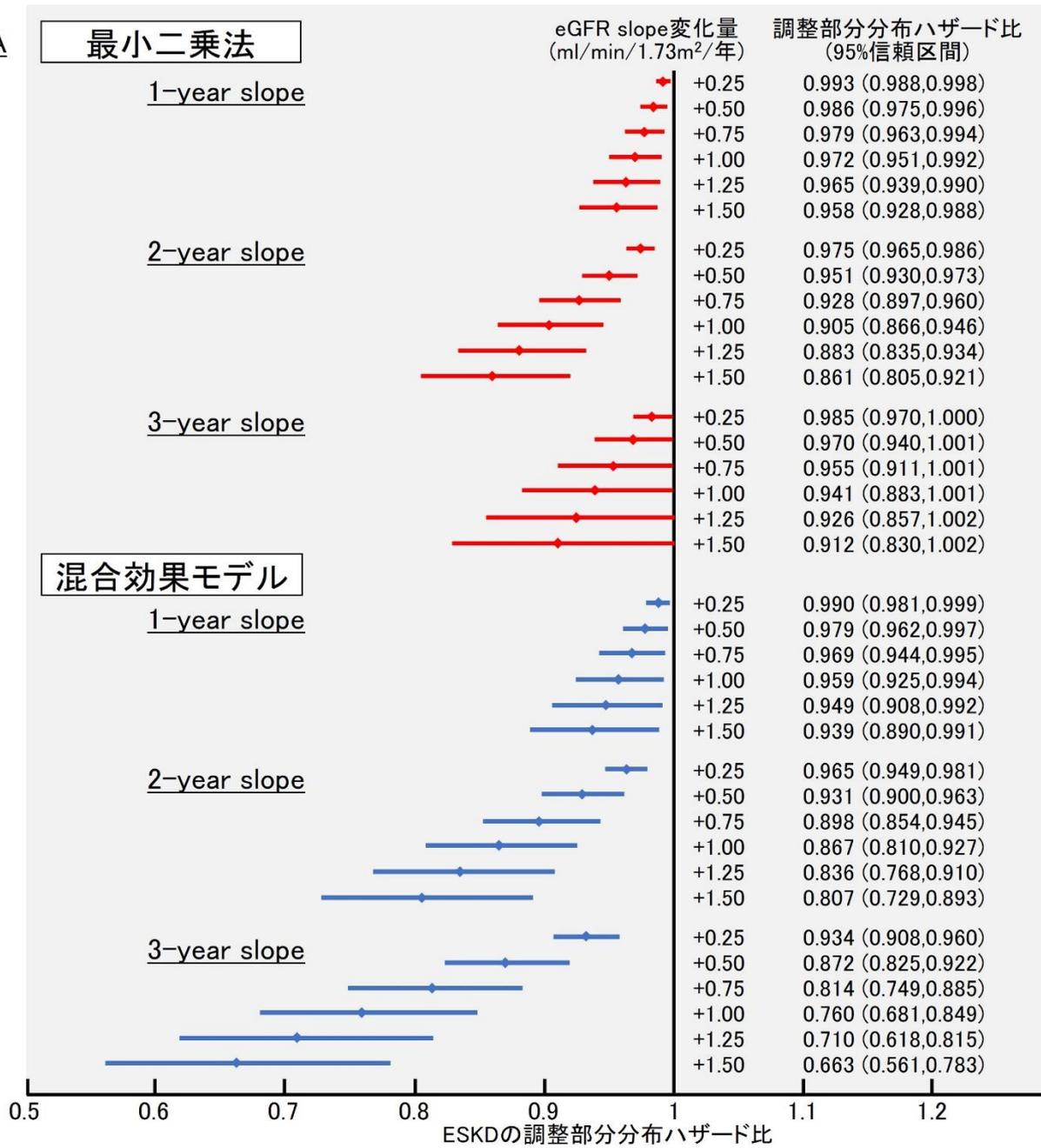


図3B

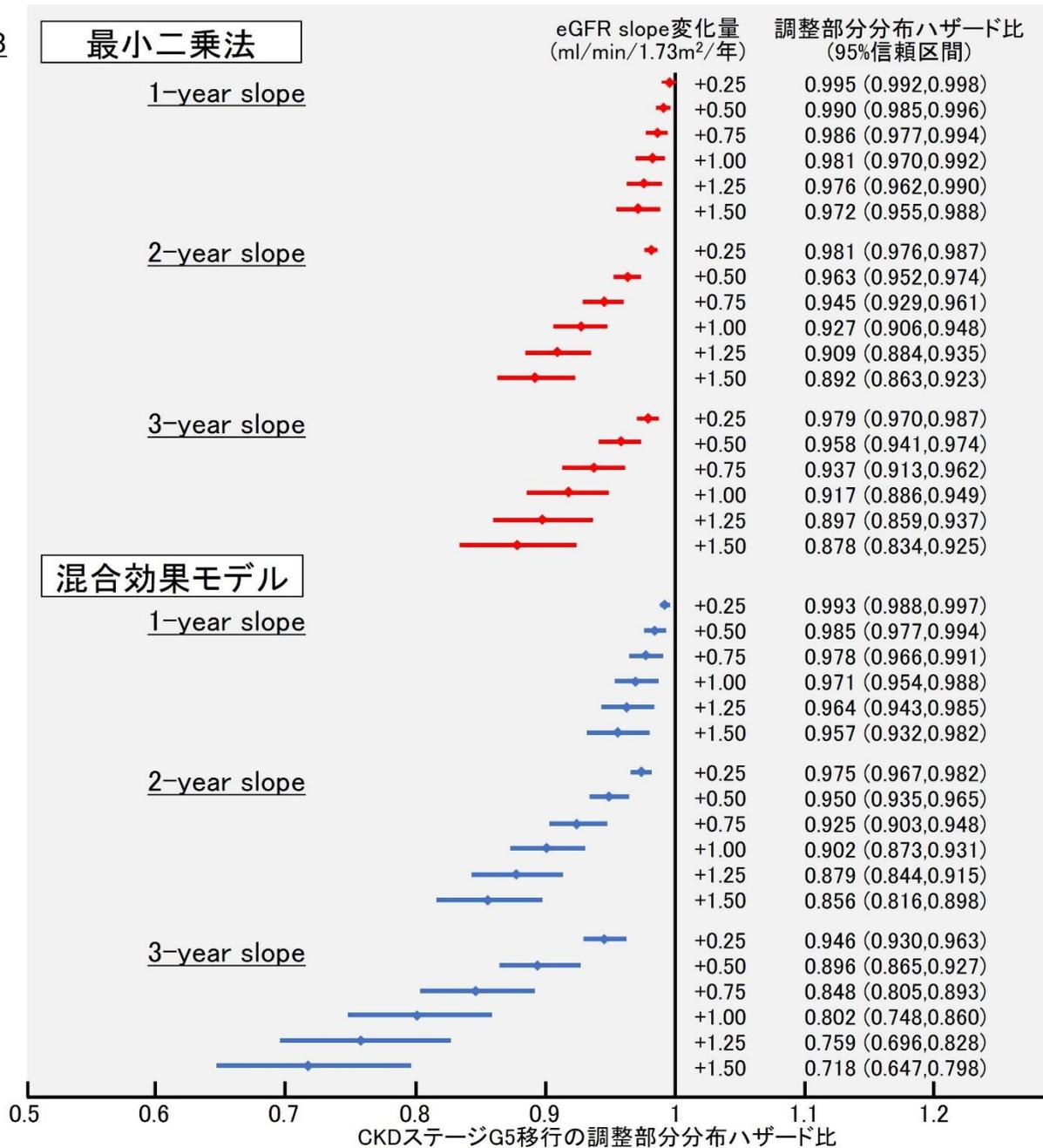


図 3. eGFR slope の変化量ごとの ESKD 発生の調整部分分布ハザード比

1～3 年間の各期間の eGFR slope について、eGFR slope の変化量が +0.25～+1.50

ml/min/1.73 m² の範囲における、ESKD 発生部分分布ハザード比と 95%信頼区間を示した。

(A) ESKD(透析導入)の調整部分分布ハザード比、(B) ESKD(CKD ステージ G5 新規発生)の調整部分分布ハザード比を表す。部分分布ハザード比の推定は死亡を競合リスクとする Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルで行った。年齢、性別、eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、CRP、降圧薬の処方有無、RA 系阻害薬の処方有無、糖尿病の有無を共変量として多変量解析モデルで調整した。

慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイントの検討

— CKD-JAC 研究の解析

濱野高行

【背景】

CKD-JAC 研究¹⁾は 2007 年 4 月より開始された多施設共同前向きコホート研究であり、腎臓内科医が診ている患者を全国 17 施設から集め 4 年間フォローする研究であった。4 年間の観察期間で全死亡が非常に少なかったことから、2018 年 6 月まで調査期間を延長して透析導入や全死亡をフォローした研究が CKD-JAC2 研究²⁾である。現在 CKD-JAC2 研究は、日本腎臓学会に事務局を置いている。本研究は、CKD-JAC2 研究のデータを使って、eGFR slope や 2 年間のアルブミン尿又は蛋白尿の変化が、臨床試験における末期腎不全(透析導入や移植)のサロゲートエンドポイントとして使用可能であるかを検討した。また、本ガイドラインの目的を踏まえ、早期慢性腎臓病を対象とした検討も実施した。

【方法】

評価期間及び観察期間:eGFR slope を算出する期間を評価期間とし、それぞれ 0.5 年、1 年、2 年とした場合に腎代替療法を要する末期腎不全(kidney failure with replacement therapy:KFRT)との関連をみた。2 年より長い評価期間を採択しなかった理由は、この長い評価期間では CKD Stage 5 では真のアウトカムである KFRT に至ることが稀ではなく、サロゲートエンドポイントとして意味をなさないからである。また、評価期間以降、最終のフォローアップまでの期間を KFRT の観察期間とした。

腎アウトカム:本研究では全フォローアップ期間が長い患者では 10 年を超えるため、さらには、Stage 5 の患者も含んでいることからアウトカムは eGFR <15 と透析導入などといった複合イベントにする必要はなく、真のアウトカムの KFRT とした。

KFRT の相対リスク算出:KFRT のハザード比(HR)は施設を層とする層別 Cox 回帰で求め、eGFR slope との関連は HR と 95%信頼区間で評価した。補正変数として、腎予後と関わる年齢、性、ベースライン eGFR、収縮期血圧、心血管イベント(狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患)の既往歴、喫煙状況、総コレステロールを用いた。補正変数に一部欠損値があり、多重補完法で 20 個のデータセットを作り欠損値の補完をした。

eGFR slope の算出:eGFR slope は、施設で測定されたすべての eGFR を用いて、混合効果モデルおよび最小二乗法の二つの方法で算出した。また、KFRT との関連が非線形の可能性があり、それを評価するため 3 つのノット(10th, 50th, and 90th percentiles)をもつ制限つきスプライン関数を使って評価した。

eGFR slope と KFRT の関連性評価:CKD または DKD を対象に実施された最近の RCT においてプラセボ群に対する KFRT の HR は概ね 0.7 から 0.8 であること (Losartan³⁾0.72, Canagliflozin⁴⁾ 0.74, Dapagliflozin⁵⁾ 0.66, Finerenone⁶⁾ 0.86)を参考とし、KFRT の HR が 0.8 に相当する eGFR slope を全グループに加え CKD stage ごとに算出した。さらに、KFRT の HR に対応する各 Stage における eGFR slope をスプライン関数で表示し、HR が 0.7 から 0.8 に相当する eGFR slope を slope 評価期間別、CKD stage 別に示した。また、eGFR slope と従来のサロゲートエンドポイントとして使われている eGFR30%低下の KFRT との関連の強さを比較するため、それぞれの KFRT の HR を比較した。

アルブミン尿/蛋白尿と KFRT の関連性評価:2 年間のアルブミン尿(尿アルブミンクレアチニン比;UACR)の変化と KFRT の関連も eGFR slope 同様に評価した。欧米では UACR 30%低下がサロゲートエンドポイントの候補として提唱されているため、これに対応する HR とさらに UACR 43%上昇($1/(1-0.3)$)に対応する HR も算出した。また、欧米と異なり、日本ではアルブミン尿の測定は糖尿病性腎症でしか保険償還されず、一般臨床では非糖尿病では蛋白尿しか測定できないため、曝露因子を蛋白尿(尿蛋白クレアチニン比;UPCR)の変化に変え、UPCR の変化と KFRT との関連についても比較した。なお、本研究では UACR はベースラインと 2 年後時点を測定して算出しているが、UPCR は各施設でベースライン、1 年後、2 年後の 3 時点で評価されている。UPCR に関しては 1 年間及び 2 年間の変化と KFRT との関連を見て、サロゲートエンドポイントとしての使用可能性を検討した。

eGFR slope 及びアルブミン尿の組み合わせと KFRT の関連性評価:さらに 2 年間の UACR の変化と 2 年間の eGFR slope を組みあわせたものをサロゲートエンドポイントとして使えるかを調べるため、UACR の変化がなく eGFR slope が $-2.5-0$ mL/min/1.73 m²/year の症例を基準として、2 年間の UACR 変化の 3 グループ(−30%低下、変化なし、43%上昇)と 2 年間の eGFR slope の 4 グループ(<-5.0 , $-5\sim-2.5$, $-2.5\sim 0$, >0)を組みあわせた各群の KFRT の HR とその 95%信頼区間を Cox 比例ハザードモデルで評価した。

【結果】

CKD stage ごとの患者のベースライン背景を Table 1 に示す。CKD-JAC 研究に属する患者はほとんどが CKD stage 3 又は 4 であった。研究の Flow chart を Figure 1 に示す。0.5 年、1 年、2 年の間 eGFR を評価できた患者の、評価期間後の観察期間の中央値(四分位範囲)はそれぞれ 5.1 (2.5 to 9.3)年、5.0 (2.4 to 8.9)年、4.9 (2.1 to 8.0) 年であった。Figure 2 に 30%eGFR の低下あるいは KFRT の複合アウトカムと KFRT の発生に関して Kaplan-Meier 曲線で示す。Stage 5 の患者のうち、約 60% が 2 年で 30% の eGFR 低下または KFRT に至った(本稿では「従来のサロゲートエンドポイント」という)。Stage 3 及び Stage 4 の患者のうち、2 年で従来のサロゲートエンドポイントを満たした患者は 25%、10% 程度であり、また、KFRT に関しては Stage 3 では 2 年間の発生はほとんどなく、Stage 4 においても 2 年間の発生は 5% 程度であった。そのため、eGFR を 2 年間フォローできる患者は十分に存在した。

eGFR slope は、混合効果モデルおよび最小二乗法で計算した。一般に、最小二乗法による eGFR slope は、急性腎障害の場合などの外れ値の影響を非常に受けやすい。特に、観察期間が短いほど測定回数が少なくなるため、最小二乗法による eGFR slope は、欠損値に強い混合効果モデルによるそれに比べてばらつきが大きくなる結果となった(Supplementary Figure 1)。Table 2 に eGFR slope が 1 mL/min/1.73 m² per year 緩やかな場合の KFRT の HR を示す。評価期間が 0.5 年間では eGFR slope が 1 mL/min/1.73 m² per year 緩やかになっても KFRT の HR は有意なもの 0.9 を超えていた。評価期間が 1 年、2 年と長くなるほどその HR が低下し、KFRT との関連が強くなる傾向が認められた。Figure 3 に、2 年間の eGFR slope が 1 mL/min/1.73 m² per year 緩やかな場合の HR をアルブミン尿の程度、糖尿病の有無、心血管イベントの既往有無、CKD の原疾患別に示す。どの層においても、KFRT の HR の point estimate は 0.8 未満であった。また、eGFR slope を混合効果モデルで算出した方が、どの評価期間においても最小二乗法で算出するよりも、その関連は強かった(Figure 4A)。さらに、CKD stage が進むほど、KFRT との関連がより強くなった(Figure 4B)。Supplementary Figure 2 に示すように、どの CKD stage においても eGFR slope と KFRT の関連はほぼ線形で変曲点がないことから、eGFR slope に関して特定のカットオフ値は得られなかった。Figure 5 に、KFRT の HR 0.8 に相当する eGFR slope の変化を CKD stage ごとに算出した結果を示す。Stage 3, 4 では eGFR slope は 2 年間の評価期間で 0.50 mL/min/1.73 m² per year 程度緩やかであることが KFRT の HR 0.8 に相当した。さらに、KFRT の HR に対応する各 Stage における eGFR slope をスプライン関数で表示した(Supplementary Figure 3)。2 年間の混合効果モデルで算出した eGFR

slope については、CKD 全体では、0.5–0.85 mL/min/1.73 m² per year 緩やかなことが KFRT の HR が 0.7–0.8 に相当した。また、Stage 3 では同 HR に相当する eGFR slope は 0.6–0.85 mL/min/1.73 m² per year、Stage 4 では 0.5–0.75 mL/min/1.73 m² per year 緩やかなことが相当した。

参考ながら、%eGFR 低下の HR と eGFR slope の HR を比較した (Table 3)。Stage 3 において 2 年間で eGFR が 30% 低下した時の KFRT の HR は 6.38 であった。eGFR slope では KFRT の HR が 6 程度は -4~4~-5 mL/min/1.73 m² per year に相当した。

UACR をベースラインと 2 年後の両時点で測定できた患者は 1753 名おり、これをアルブミン尿コホートと名付けた (Figure 6)。アルブミン尿コホートでは、UACR が 30% 低下すると KFRT の HR は 0.81 (95% 信頼区間 0.77–0.85) であり、逆に 43% 増えると HR は 1.27 (1.22–1.31) となった (Table 4)。また、UACR が 2 倍化した時の KFRT の HR を層別に Figure 7 に示す。UACR < 30 mg/gCr 以外のどの層においても UACR の 2 倍化は KFRT と有意な関連が見られた。しかし、UACR < 30 mg/gCr では KFRT に至る患者が少なかったため、有意な関連は認められなかった。アルブミン尿コホートのうち、UPCR をベースライン、1 年後、2 年後ともに測定できた患者は 484 例存在した。UACR と UPCR の比較をする場合には、この蛋白尿コホートを使い、2 年間の UACR あるいは UPCR の変化と KFRT との関連を施設ごとの baseline hazard 関数を置層別 Cox 回帰で評価した (Figure 8)。その結果、両者と KFRT の関連は非常に類似した関係であった。2 年間の UACR あるいは UPCR の変化と KFRT の関連も変曲点のある関係ではなく線形であり、特定のカットオフ値は得られなかった。また、蛋白尿コホートにおいてもこの UACR の effect size はほぼ変わらなかった。さらに、2 年間の UPCR 変化でも UACR と同様な HR であった。1 年間の UPCR 変化と KFRT の関連は、2 年のそれに比してやや弱まった (Table 4)。UACR 又は UPCR と KFRT の HR との関連についてベースラインの背景 (CKD stage、UACR 値、UPCR 値、CKD の原疾患) 別の Forest plot を Figure 9 に示す。KFRT との関連は UACR の変化も UPCR の変化も概ね類似していた。しかし、CKD stage 5 では、UPCR の KFRT との関連は UACR の関連よりも弱かった。UACR 又は UPCR の少ない患者では、KFRT に至る患者が少ないこともあって、UACR の変化も UPCR の変化も KFRT と有意な相関は認められなかった。UACR の変化は CKD stage 間で KFRT との関連の強さはそれほど変わらないが、UPCR の変化は Stage が進むほど関連がなくなった。

2 年間の UACR の変化と 2 年間の eGFR slope を組み合わせることで KFRT をより正確に予測できるかについても検討した。Figure 10A の KFRT のハザード比に示すとおり、eGFR slope が負なほど、UACR の変化量が正なほど、KFRT のリスク

が高かった。どの eGFR slope の層であれ、UACR の変化と KFRT の関連が見られた。これは CKD stage 3 に限定した解析をしても同様な結果であった (Figure 10B)。

【考察】

欧米においては、eGFR slope のサロゲートエンドポイントとしての妥当性は、概して eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者で検討されてきた¹³⁾。たとえば、観察研究のメタ解析では、低い eGFR 群 (<60 mL/min/1.73 m²) の平均 eGFR は 47 mL/min/1.73 m² であった⁷⁾。つまりほとんどの患者は stage 3A に属することになる。しかし、RCT における対象患者の選択基準としての eGFR は徐々に低下をしてきており、Stage 4 以上の患者も含まれることは稀ではない⁸⁻¹¹⁾。米国の透析導入時の平均 eGFR は 10 mL/min/1.73 m² 以上であり、日本の導入時のそれは約 5 mL/min/1.73 m² である¹²⁾ことを考えると、日本では腎代替療法開始までの期間は長い。実際、CKD-JAC では Stage 4 ですら 2 年間の KFRT 発生は 5% 程度にすぎず、仮に CKD-JAC と類似する集団において薬剤介入の RCT を実施する場合、KFRT をアウトカムにする臨床試験は長期の試験期間を要し、また、十分な検出力を確保するには非常に多くの人数が必要になる。本研究班の主な目的は、早期 CKD (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上) におけるサロゲートエンドポイントの検討であるものの、Stage 4 においても eGFR slope などのサロゲートエンドポイントが有用となろう。eGFR slope の持つ意味は、ベースラインの eGFR によって違うために、本研究では Stage 別に解析をした。

欧米の観察研究からは、KFRT の HR が 0.7 程度に相当する eGFR slope としては 0.5-1.0 mL/min/1.73 m² per year が挙げられている。本研究結果において eGFR slope は観察期間が長いほど KFRT との関連性が強くなることが示唆された。本研究では KFRT の HR が 0.7-0.8 に相当する eGFR slope を調べたが、2 年間の混合効果モデルで算出した eGFR slope については、CKD 全体では、0.5-0.85 mL/min/1.73 m² per year 緩やかなことが KFRT の HR が 0.7-0.8 に相当した。Stage 3 では同 HR に相当する eGFR slope は 0.6-0.85 mL/min/1.73 m² per year 程度で、Stage 4 では 0.5-0.75 mL/min/1.73 m² per year 程であった。つまり、日本人においても欧米からの提言¹³⁾と概ね同様の結果が得られ、eGFR slope をサロゲートエンドポイントとして利用できる可能性が示唆された。ただし、欧米の観察研究は Stage 別に解析されておらず、これらの研究における eGFR の測定回数は非常に少なく半年ごとに測定された eGFR を使っていることも多く、日本の実臨床に即した本研究の eGFR 測定頻度とは異なる。一般に測定回数が増えると slope の評価の正確性は増すため、1 年間の eGFR slope をサロゲートエンドポイントとして利用できる可能性は高まるが、同じ KFRT の HR に相当する slope の大きさ

は2年間のそれに比べて大きくなる。また、Supplementary Figure 3によると、1年以下の評価期間ではeGFR slopeとKFRTとの関連は弱まり、サロゲートエンドポイントとして使うことは難しいかもしれない。なお、Stage 5について、2年間で40%程度近くまでがKFRTに至る(Figure 2B)のでKFRT自体やeGFR30%低下とKFRTの複合アウトカム(Figure 2A)をエンドポイントとして使うことが妥当となろう。ただし、サイアザイド⁸⁾やクエン酸第二鉄⁹⁾のRCTがStage 5で実施され報告されているので、このような薬剤の評価を1年でするということならば、eGFR slopeをエンドポイントとして使用する可能性は残されるだろう。本研究はそのような場合についても示唆を与える。具体的には、KFRTのHRが0.7-0.8に相当するのは、stage 5では1年間の観察期間ではeGFR slopeで1.0-1.7mL/min/1.73 m² per year程度になる(Supplementary Figure 3)。

最小二乗法よりも混合効果モデルによるeGFR slopeの算出の方がKFRTとの関連がやや強くなるのは、後者のモデルが外れ値の影響を受けにくいこと、欠損値の存在に強いこと、さらには各個人のeGFR slopeを算出する場合に同様なベースライン背景をもつ他の患者のデータからも一部外挿されて算出できることによると考えられる。このことは、このモデルによる特にeGFR測定回数の少ない半年間のeGFR slopeのばらつきの少なさにも反映されている。

2年間のUACRの30%低下とKFRTの関連性について欧米の観察研究から報告されている¹³⁾が、CKD-JACのデータで解析した場合にもUACRの30%低下はKFRTのHR 0.81に相当した。CKD Prognosis Consortiumによるコホート研究のメタ解析(N=693, 816)¹⁴⁾からは、UACRの30%低下はHR 0.83(95%信頼区間; 0.74-0.94)に相当し、非常に類似した結果となっている。UACRの変化はベースラインUACRが30 mg/gCr未満ではサロゲートエンドポイントとして使えないことがこのメタ解析から報告されている¹⁴⁾が、本研究のCKD患者のほとんどが30 mg/gCr以上であったこと、および一般にUACRが30 mg/gCr未満患者ではKFRTに至ることが稀であるために、本研究においても有意な関連は観察できなかった。アルブミン尿が多いと尿細管障害が惹起され腎予後が悪いということは確立されており、介入の腎予後への恩恵のメカニズムの主因がUACRの低下である場合には、日本人においてもUACRが30 mg/gCr以上ではサロゲートエンドポイントとして使える可能性が示唆された。他方、本邦の保険診療上UACRが測定できるのは糖尿病患者だけであることを考えると、すべてのCKDで保険償還となり得るUPCRの変化がサロゲートエンドポイントとして使えるかが現実的には重要である。全体的にはUPCRの変化とKFRTとの相関の強さはUACRの変化とKFRTとの相関の強さとほぼ同様の結果が得られた。しかし、UACRが300 mg/gCr未満の患者では、UPCRの変化とKFRTの相関は、UACRのそれよりも弱かった。蛋白

尿が少ない場合に、UACR は微量アルブミン尿のレンジでも測定できる一方で、希釈尿では尿蛋白濃度が検出限界以下になり測定値が得られなかったことが相関が弱まった理由ではないかと考えられる。1年間のUPCR変化のKFRTとの関連の強さは2年間のUPCR変化のそれに比べてやや劣るものの、ほとんど近く、サロゲートエンドポイントとして使っても問題ないことが本研究からうかがえた。

eGFR slope と UACR の変化を組み合わせると予後予測は改善することが海外 workshop で報告されたシミュレーション研究ではわかりつつある。これは、観察期間が1年など短い場合に明瞭であるが、観察期間が長い場合には eGFR slope だけでもある程度予測ができ、組み合わせても positive predictive value はほとんど改善しないことが NKF-FDA-EMA 会議で議論された。本研究においても eGFR slope が緩やかでアルブミン尿が低下するほど、KFRT のリスクが低下することが確認された。両者を使った KFRT の予測は、今後有用な情報を与えると考えられる。観察期間が1年の場合は、eGFR slope と KFRT との関連が弱いので、UPCR の1年変化と組み合わせることで、KFRT の予後の予測がいかほど改善するかは今後の検討課題である。

【結論】

本研究のCKD全集団の結果とCKD stage 3を対象とした解析で同様な結果が得られ、日本人の早期CKDにおいてもeGFR slope やUACR 変化、UPCR 変化はサロゲートエンドポイントとして使用できる可能性が示唆された。本研究の全集団では、2年間のeGFR slope が $0.5-0.85\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per year 程度緩やかな場合にKFRTのHRが20-30%低下に相当した。ただし、ハザード比の低下はベースラインのCKD Stage(eGFR 値)によって異なることに留意する必要がある。また、2年間のUACR 30%低下はKFRTのHRが20%低下に相当した。UPCR 30%の低下に関してもUACR 30%と同様に使用できる可能性が示唆された。ただし、UACR $<30\text{ mg}/\text{gCr}$ 、UPCR $<0.15\text{ g}/\text{gCr}$ では両者とKFRTとの関連は有意でなく、その使用に限界がある。

参考文献

- 1) 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;14:558–70.
- 2) Hamano T, Imaizumi T, Hasegawa T, Fujii N, Komaba H, Ando M, Nangaku M, Nitta K, Hirakata H, Isaka Y, Wada T, Maruyama S, Fukagawa M. Biopsy-proven CKD etiology and outcomes: Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Mar 22;gfac134.
- 3) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869.
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators.. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
- 5) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
- 6) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators.. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219–2229.
- 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;30:1746–1755.
- 8) Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507–2519.
 - 9) Block GA, Block MS, Smits G, Mehta R, Isakova T, Wolf M, Chertow GM. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1495–1504.
 - 10) Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:2352–2361.
 - 11) Chin MP, Bakris GL, Block GA, Chertow GM, Goldsberry A, Inker LA, Heerspink HJL, O’Grady M, Pergola PE, Wanner C, Warnock DG, Meyer CJ. Bardoxolone Methyl Improves Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 and Type 2 Diabetes: Post-Hoc Analyses from Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Study. *Am J Nephrol.* 2018;47:40–47.
 - 12) Yamagata K, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: long-term prognosis from Japanese Society for [corrected] Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial.* 2012;16:111–120.
 - 13) 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;75:84–104.
 - 14) 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 RT; 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;7:115-127.

Table 1. Baseline characteristics of the whole cohort

	Total (2,966)	Stage 3 (1,353)	Stage 4 (1,148)	Stage 5 (465)
Age, years	60 (12)	59 (12)	61 (11)	62 (11)
Male	1,841 (62.1)	869 (64.2)	705 (61.4)	267 (57.4)
eGFR, ml/min/1.73 m ²	29 (12)	40 (7)	23 (4)	12 (2)
UACR, mg/gCr	492 (115–1,314)	245 (52–813)	653 (196–1,427)	1085 (454–2,026)
<300	1,074 (40.1)	650 (53.8)	347 (33.2)	77 (18.1)
300–1000	757 (28.3)	311 (25.7)	319 (30.5)	127 (29.9)
>1000	848 (31.7)	247 (20.4)	380 (36.3)	221 (52.0)
Kidney disease				
CGN	1,285 (43.3)	634 (46.9)	471 (41.0)	180 (38.7)
DMN	624 (21.0)	245 (18.1)	245 (21.3)	134 (28.8)
Nephrosclerosis	567 (19.1)	226 (16.7)	256 (22.3)	85 (18.3)
Others	490 (16.5)	248 (18.3)	176 (15.3)	66 (14.2)
Diabetes mellitus	1,117 (37.7)	477 (35.3)	444 (38.7)	196 (42.2)
Smoking habits				
Never smoker	1,390 (55.1)	628 (54.5)	535 (54.7)	227 (58.2)
Active smoker	425 (16.9)	203 (17.6)	154 (15.7)	68 (17.4)
Ex-smoker	706 (28.0)	322 (27.9)	289 (29.6)	95 (24.4)
BMI, kg/m ²	23.5 (3.8)	23.8 (3.8)	23.3 (3.8)	23.2 (3.7)
Systolic blood pressure, mmHg	132 (19)	130 (18)	132 (19)	136 (19)
Diastolic blood pressure, mmHg	76 (12)	76 (11)	76 (12)	76 (12)
Total cholesterol, mg/dL	194 (43)	198 (44)	192 (41)	187 (46)
History of any CVD	726 (24.5)	291 (21.5)	296 (25.8)	139 (29.9)
Use of ACEi/ARB	2,427 (81.8)	1,079 (79.7)	967 (84.2)	381 (81.9)

Data are expressed as N (%) for categorical values and mean (standard deviation) or median (interquartile range] for continuous values. Abbreviations: BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin: creatinine ratio; CVD, cardiovascular disease; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

Table 2. Association between eGFR slope and subsequent KFRT

Evaluation period	CKD stage	N	KFRT	Incidence rate (/100 patients-year)	HR* (95% CI)
0.5 years	Total	2,813	1,051	6.8	0.92 (0.90–0.93)
	Stage 3	1,281	206	2.3	0.94 (0.91–0.96)
	Stage 4	1,111	525	9.4	0.90 (0.88–0.92)
	Stage 5	421	320	28.9	0.93 (0.90–0.96)
1 year	Total	2,713	985	6.9	0.86 (0.85–0.87)
	Stage 3	1,271	205	2.4	0.89 (0.87–0.91)
	Stage 4	1,086	515	10.2	0.82 (0.80–0.84)
	Stage 5	356	265	29.6	0.81 (0.76–0.87)
2 years	Total	2,336	794	7.0	0.66 (0.64–0.68)
	Stage 3	1,171	190	2.8	0.66 (0.62–0.70)
	Stage 4	930	435	11.1	0.61 (0.58–0.65)
	Stage 5	235	169	31.2	0.38 (0.30–0.47)

* Estimated using a mixed-effects model. HR for 1 mL/min/1.73 m² per year reduction in eGFR decline. Adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol.

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CKD, chronic kidney disease.

Table 3. Associations between surrogate endpoints during the evaluation periods and subsequent KFRT

Evaluation period	Surrogate endpoints	Total	Stage 3	Stage 4	Stage 5			
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)			
1 year (N=2,713)	eGFR slope*	-5	2.43 (2.15–2.74)	1.86 (1.58–2.20)	2.87 (2.39–3.43)	3.93 (2.53–6.11)		
		-4	2.10 (1.87–2.36)	1.66 (1.42–1.93)	2.36 (1.99–2.81)	3.44 (2.22–5.33)		
		-3	1.80 (1.62–2.00)	1.47 (1.28–1.68)	1.94 (1.66–2.26)	2.91 (1.90–4.47)		
		-2	1.51 (1.39–1.65)	1.30 (1.17–1.44)	1.57 (1.39–1.78)	2.25 (1.58–3.21)		
		-1	1.24 (1.18–1.30)	1.14 (1.07–1.22)	1.26 (1.17–1.35)	1.54 (1.27–1.88)		
		0	Reference	Reference	Reference	Reference		
		+1	0.79 (0.75–0.84)	0.87 (0.81–0.94)	0.79 (0.73–0.86)	0.64 (0.53–0.79)		
		%decline in eGFR	-50	9.78 (7.89–12.1)	12.6 (8.05–19.7)	10.7 (7.83–14.6)	7.94 (4.77–13.2)	
	-40		5.86 (4.98–6.89)	7.15 (5.07–10.1)	6.25 (4.95–7.89)	4.89 (3.37–7.08)		
	-30		3.51 (3.13–3.93)	4.06 (3.18–5.18)	3.65 (3.11–4.29)	3.01 (2.33–3.89)		
	-20		2.12 (1.97–2.28)	2.31 (1.98–2.68)	2.17 (1.95–2.42)	1.92 (1.58–2.32)		
	-10		1.36 (1.30–1.42)	1.38 (1.27–1.49)	1.38 (1.29–1.48)	1.32 (1.16–1.50)		
	0		Reference	Reference	Reference	Reference		
	+10		0.83 (0.76–0.89)	0.91 (0.79–1.04)	0.80 (0.71–0.89)	0.80 (0.67–0.95)		
	2 years (N=2,336)		eGFR slope*	-5	10.1 (8.14–12.4)	8.83 (6.19–12.6)	12.0 (8.94–16.1)	181 (55–592)
				-4	6.87 (5.60–8.43)	5.94 (4.21–8.38)	7.47 (5.69–9.81)	52.5 (21.8–127)

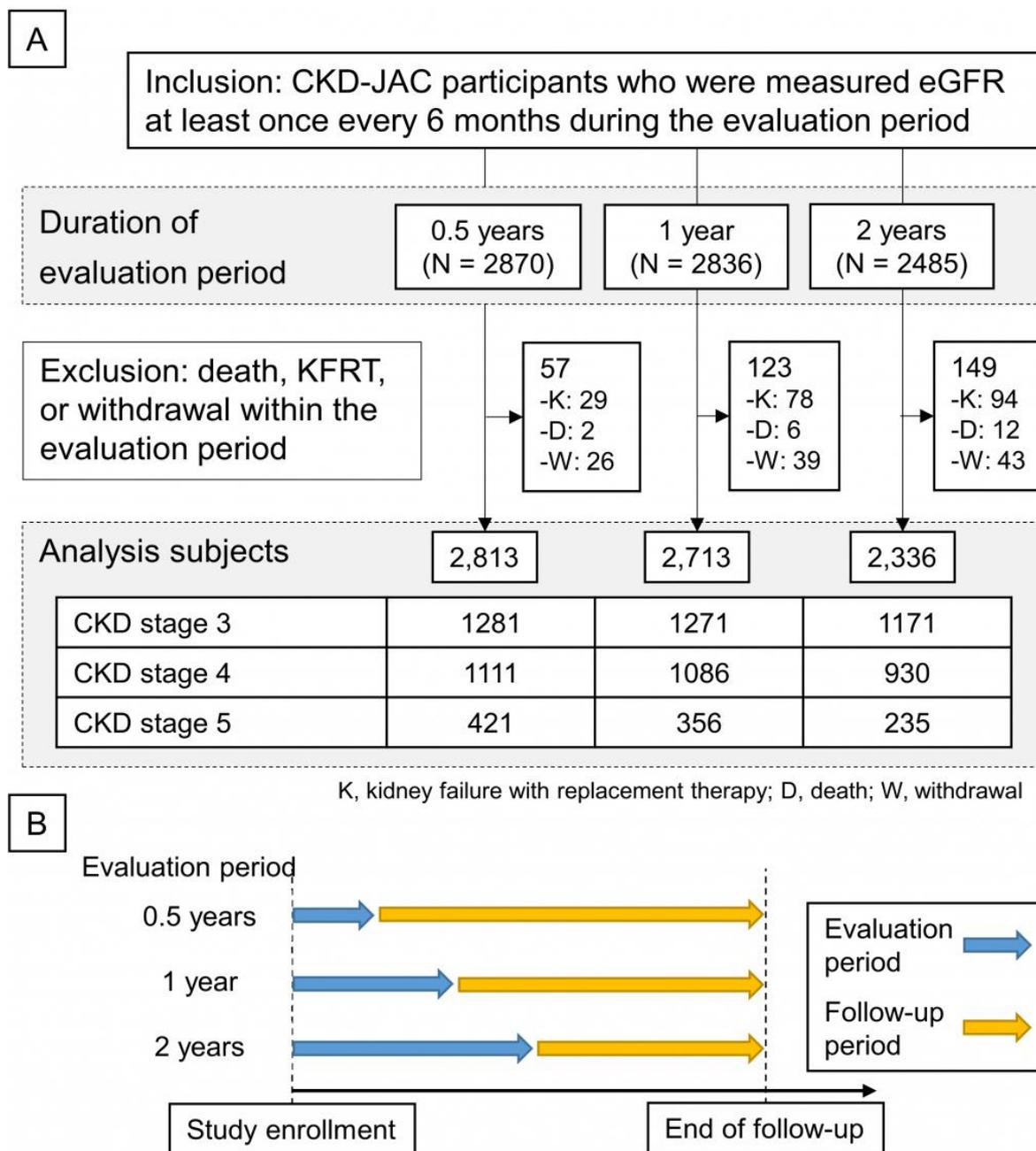
%decline eGFR	in	-3	4.61 (3.79– 5.60)	3.95 (2.85– 5.48)	4.63 (3.57– 5.99)	15.3 (7.69– 30.4)
		-2	2.96 (2.50– 3.50)	2.58 (1.95– 3.40)	2.83 (2.26– 3.54)	4.71 (2.46– 9.02)
		-1	1.78 (1.60– 1.97)	1.63 (1.37– 1.93)	1.70 (1.48– 1.95)	1.92 (1.23– 3.02)
		0	Reference	Reference	Reference	Reference
		+1	0.54 (0.48– 0.62)	0.60 (0.49– 0.74)	0.59 (0.50– 0.69)	0.54 (0.33– 0.87)
		-50	20.9 (16.8– 26.0)	34.6 (21.8– 54.9)	22.2 (16.3– 30.2)	21.2 (11.2– 40.1)
		-40	10.1 (8.55– 12.0)	14.9 (10.5– 21.1)	10.5 (8.25– 13.2)	8.45 (5.22– 13.7)
		-30	4.94 (4.32– 5.64)	6.38 (4.93– 8.26)	5.05 (4.16– 6.12)	3.64 (2.41– 5.50)
		-20	2.55 (2.28– 2.86)	2.86 (2.33– 3.51)	2.62 (2.22– 3.08)	1.89 (1.32– 2.72)
		-10	1.49 (1.38– 1.61)	1.49 (1.29– 1.73)	1.52 (1.37– 1.69)	1.27 (1.02– 1.58)
0	Reference	Reference	Reference	Reference		
+10	0.73 (0.66– 0.81)	0.80 (0.64– 1.00)	0.70 (0.61– 0.80)	0.83 (0.65– 1.07)		

*HR and the CI were obtained from restricted cubic splines of each evaluation period. Slopes of eGFR were obtained using mixed effects model and a percentage change in eGFR was calculated as (last eGFR at evaluation period – first eGFR)/(first eGFR) * 100. .

Table 4 The associations between UACR (or UPCR change) and subsequent KFRT

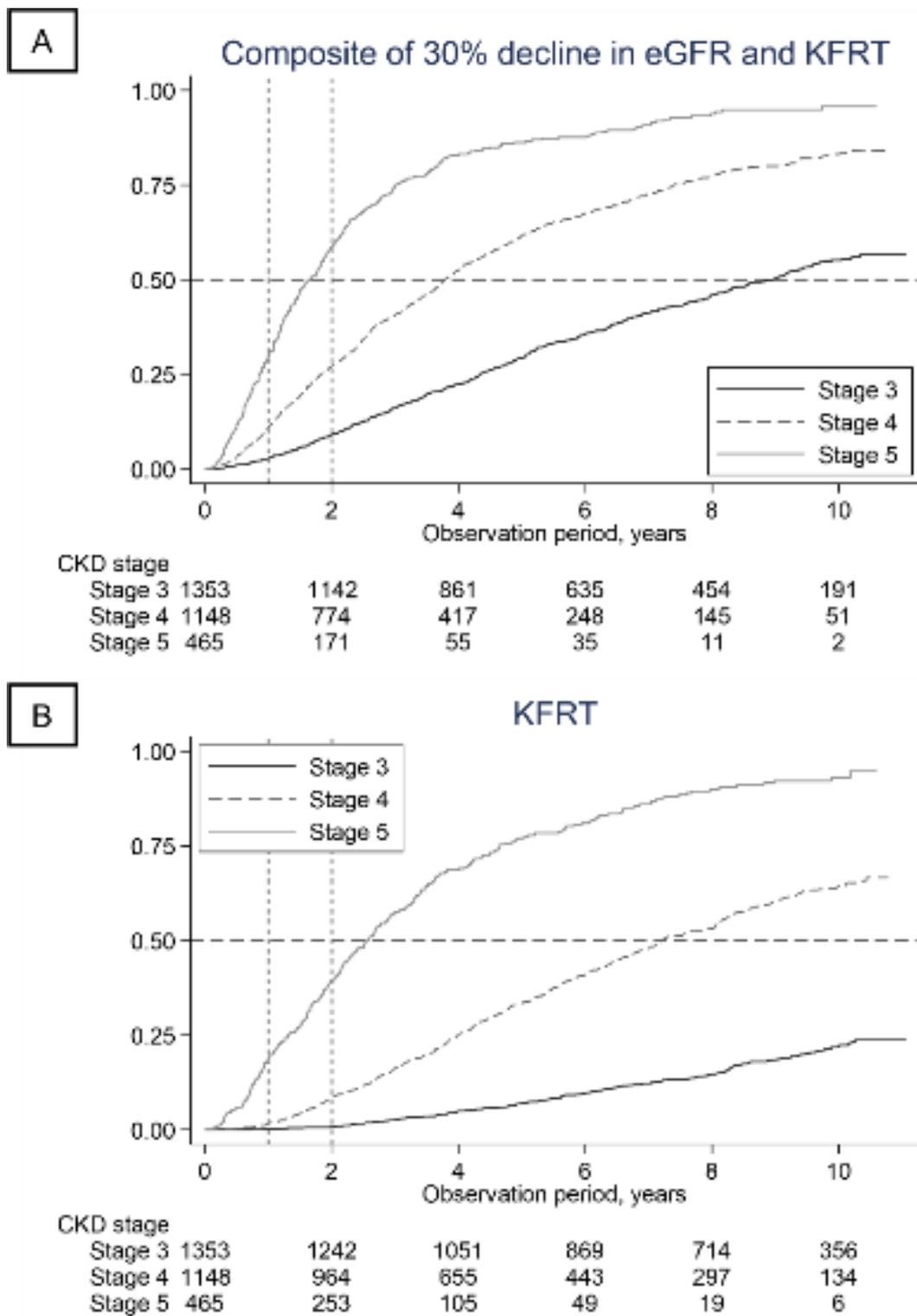
	Each doubling of UACR/UPCR		Specific change rate of UACR/UPCR		
			30% decrease	No change	43% increase
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)		HR (95% CI)
アルブミン尿コホート (N=1753)					
Changes in UACR within 2 years	1.57 (1.46-1.70)	<0.001	0.81 (0.77-0.85)	Reference	1.27 (1.22-1.31)
蛋白尿コホート (N=484)					
Changes in UACR within 2 years	1.43 (1.25-1.63)	<0.001	0.85 (0.79-0.91)	Reference	1.21 (1.13-1.30)
Changes in UPCR within 2 years	1.45 (1.26-1.68)	<0.001	0.84 (0.78-0.90)	Reference	1.23 (1.14-1.34)
Changes in UPCR within 1 year	1.36 (1.17-1.58)	<0.001	0.86 (0.79-0.94)	Reference	1.18 (1.09-1.28)

Figure 1. Flow diagram and the study design



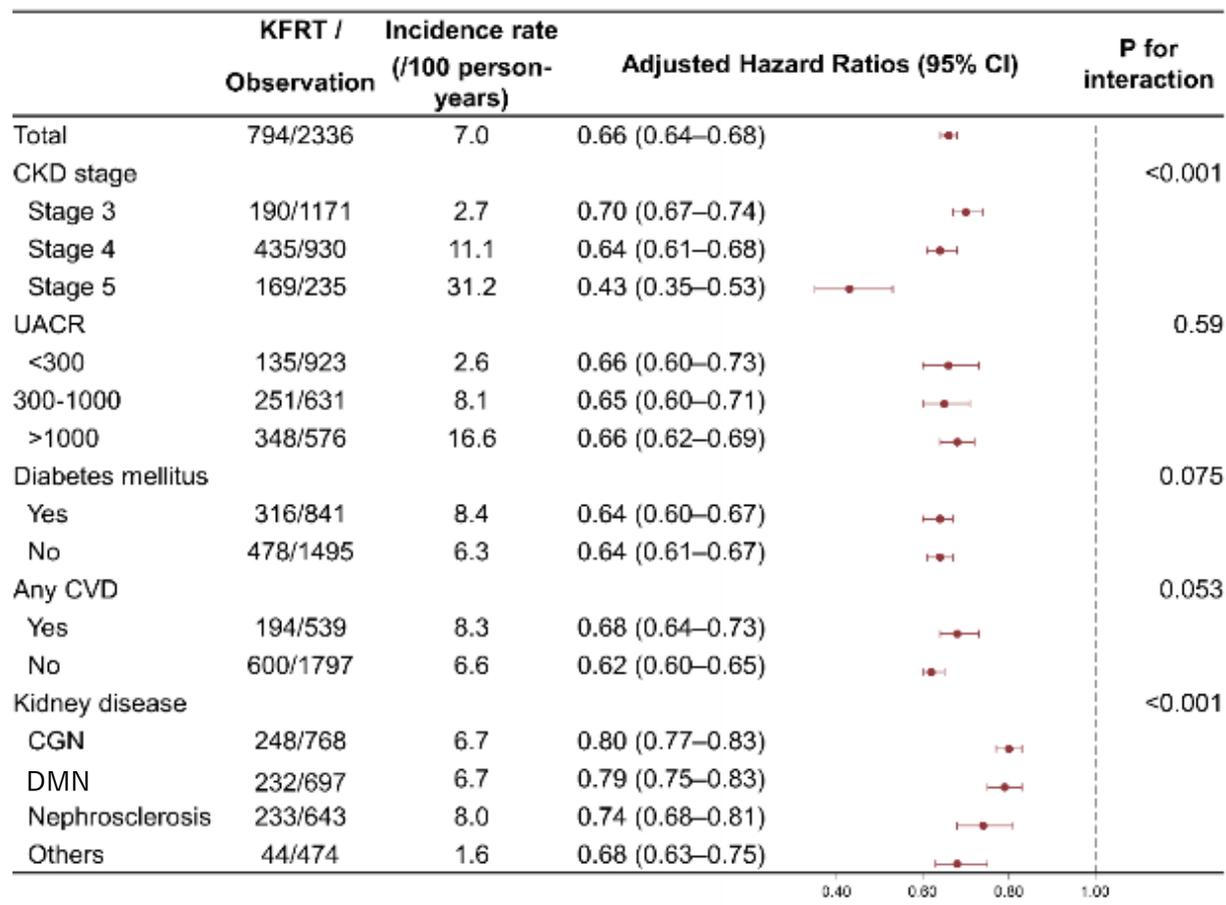
A. Flow diagram. Three evaluation periods (0.5 years, 1 year, and 2 years) to estimate the annual decline in eGFR. Participants were measured eGFR at least once every 6 months during the evaluation period. After excluding those who died, developed ESKD, or were transferred to other facilities within the evaluation period, the numbers of those who remained in the study were 2,813, 2,713, and 2,336, respectively. B. Study design. Slopes of eGFR were estimated during the evaluation periods and covariates were collected at the study enrollment. Median follow-up periods were 5.1 [2.5 to 9.3], 5.0 [2.4 to 8.9], and 4.9 [2.1 to 8.0] years since the end of the 0.5, 1, and 2-year evaluation periods, respectively. Abbreviations: KFRT, kidney failure with replacement therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Figure 2. Cumulative incidence of renal events in the whole cohort



A. Composite of 30% decline in eGFR and KFRT. **B.** KFRT. Analysis was conducted using the whole cohort of CKD-JAC, stratified by CKD stage. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CKD, chronic kidney disease.

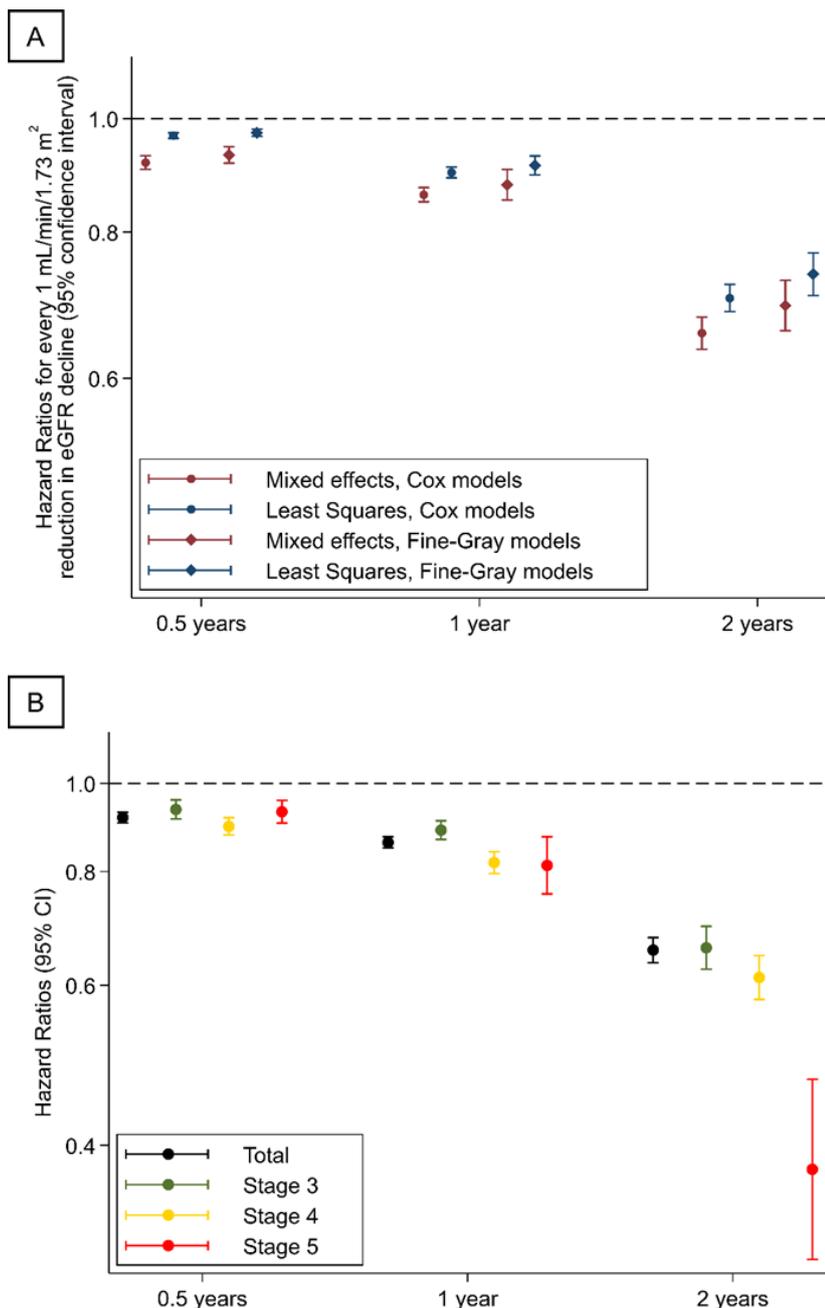
Figure 3. Adjusted hazard ratios of KFRT per 1mL/min/1.73 m² lesser decline of eGFR (2-year evaluation period)



(Figure legend)

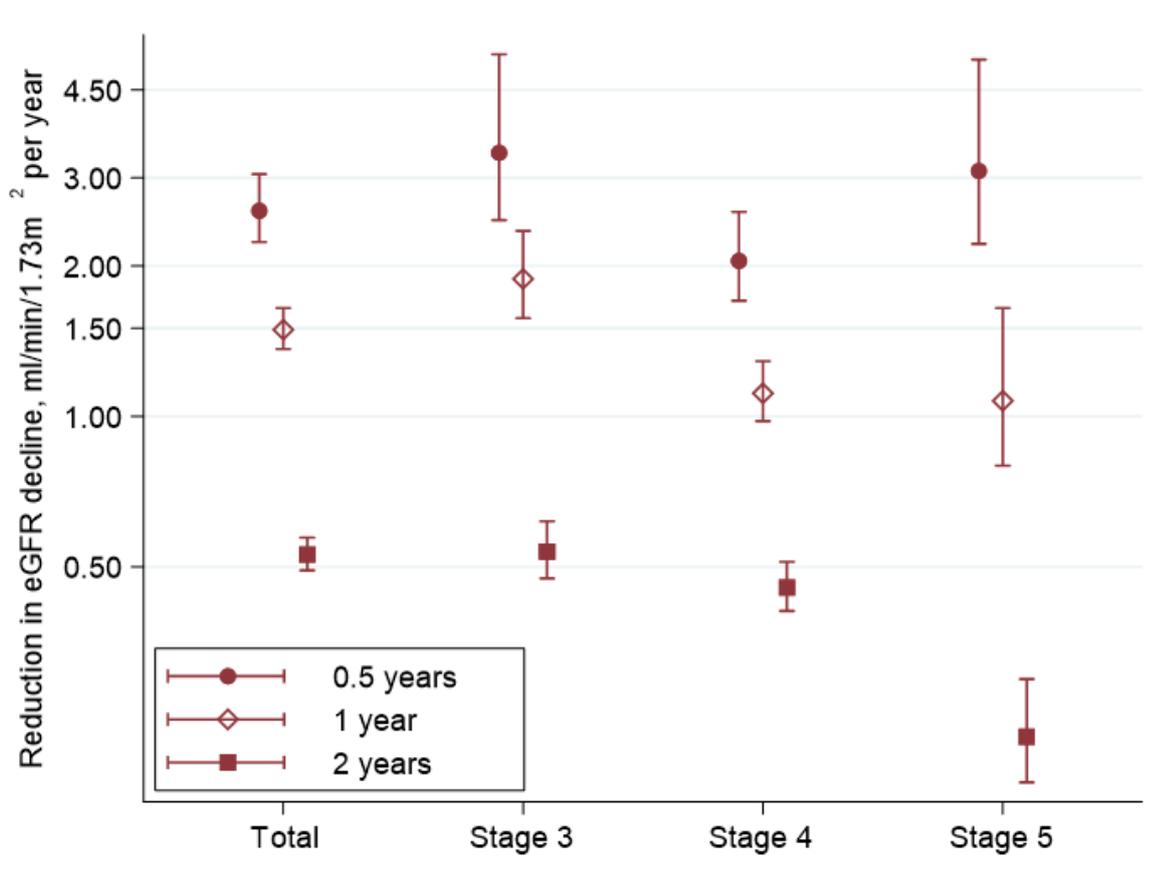
Analysis was performed with stratification by CKD stage, UACR category, history of DM, history of any CVD, and BMI. Multivariable models were adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol in the Cox proportional hazards models. Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; UACR, urinary albumin: creatinine ratio; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease (; CGN, chronic glomerulonephritis; DMN, diabetic nephropathy

Figure 4. Lesser eGFR decline by every 1 mL/min/1.73 m² per year and reduced risk of KFRT



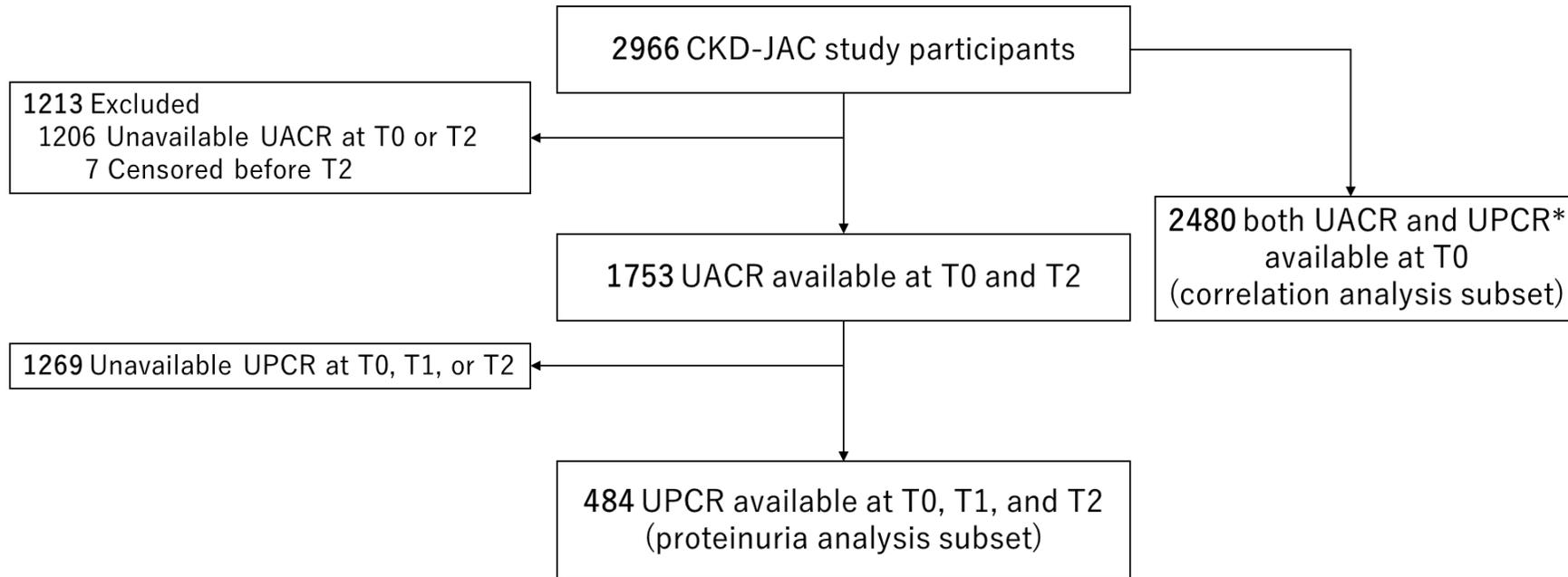
A. Hazard ratios estimated by multivariable models stratified by different evaluation periods and slope estimation methods. B. Stratified analyses by CKD stage. Hazard ratios were estimated by Multivariable Cox models adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol. eGFR slopes were calculated by mixed effects models. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CVD, cardiovascular disease; CI, confidence interval.

Figure 5. Reduction in eGFR decline corresponding to HR of 0.8 for KFRT.



Multivariable models were adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy.

Figure 6. Flow chart of study of UACR & UPCR



*Measurement was performed centrally.

Figure 7. Association between the doubling of UACR during 2 years and subsequent KFRT. (N=1753, albuminuria analysis subset)

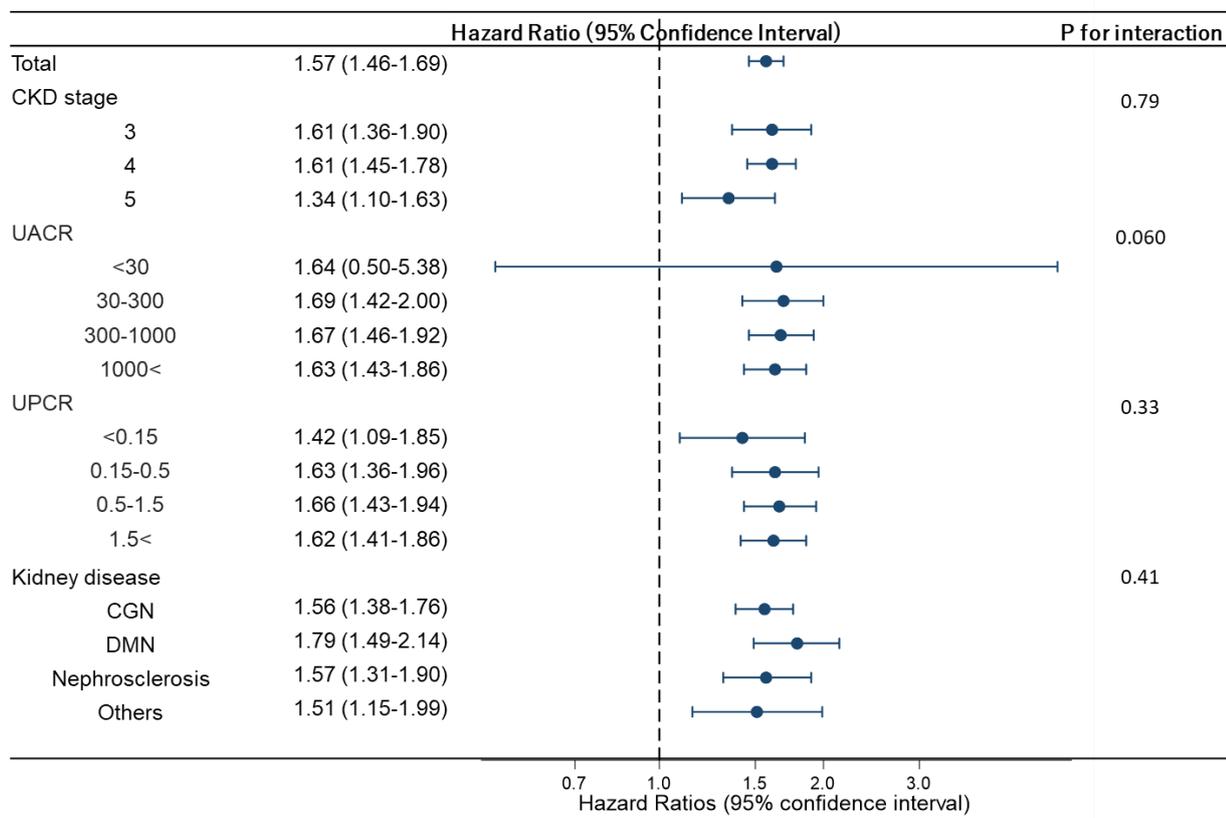
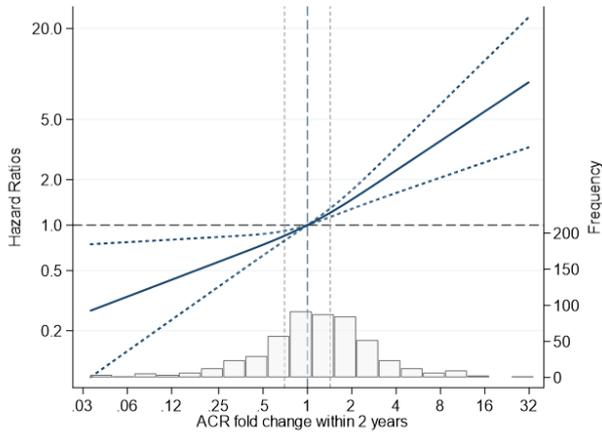
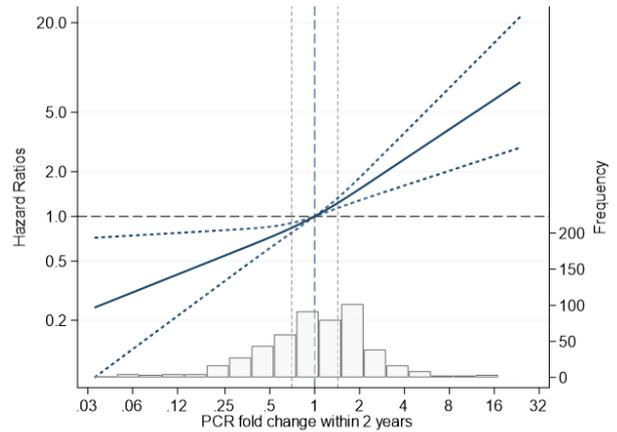


Figure 8. Association between the change in UACR or UPCR during 2 years and subsequent KFRT. (N=484, proteinuria analysis subset)

A. ACR fold change within 2 years

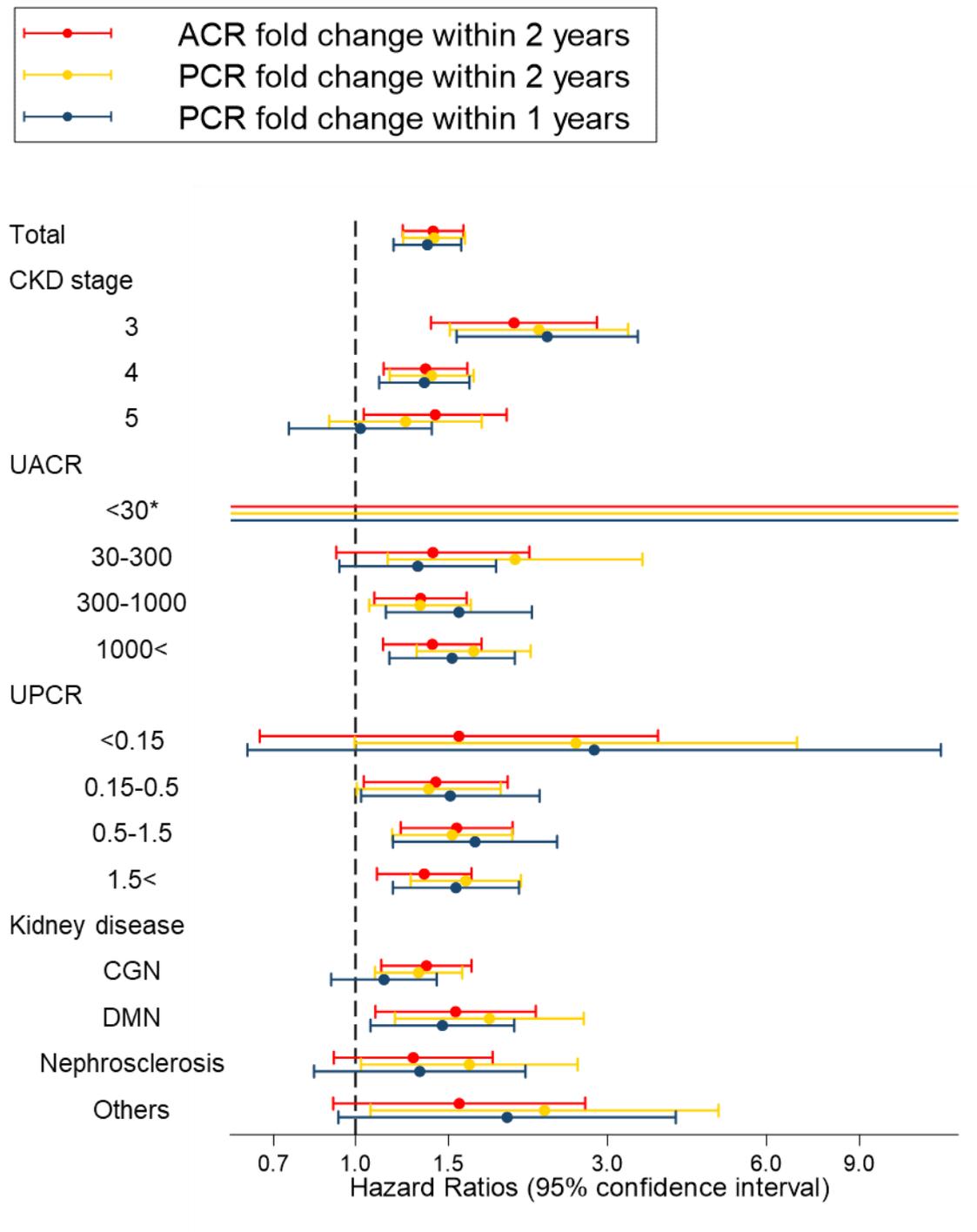


B. PCR fold change within 2 years



Restricted cubic splines analysis shows the association between the change in UACR (UPCR) and the risk of KFRT. Multivariable models were adjusted for age, sex, diabetes, time-dependent eGFR, baseline UACR, CVD history, ACEi/ARB. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin creatinine ratio; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CVD, cardiovascular disease; ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blocker.

Figure 9. Comparison between UACR and UPCR in terms of the association with KFRT (N=484, proteinuria analysis subset)



Multivariable model was adjusted for age, sex, baseline eGFR, and log-transformed UACR.

*Results could not be calculated.

Figure 10. Association between the combination of surrogate markers (eGFR slope and change in UACR) and subsequent KFRT. Hazard ratios of KFRT are shown.

A. All CKD stages

Slope	Change in UACR			Total
	30% decline	no change	43% increase	
<-5	5.30 (3.15-8.9)	8.97 (5.76-14.0)	19.7 (12.8-30.3)	141
-5 to -2.5	1.32 (0.92-1.88)	2.82 (2.09-3.80)	4.25 (3.07-5.89)	415
-2.5 to 0	0.79 (0.57-1.11)	Reference	1.77 (1.34-2.36)	832
>0	0.14 (0.04-0.44)	0.27 (0.12-0.62)	1.11 (0.69-1.77)	344
Total	468	592	672	1732

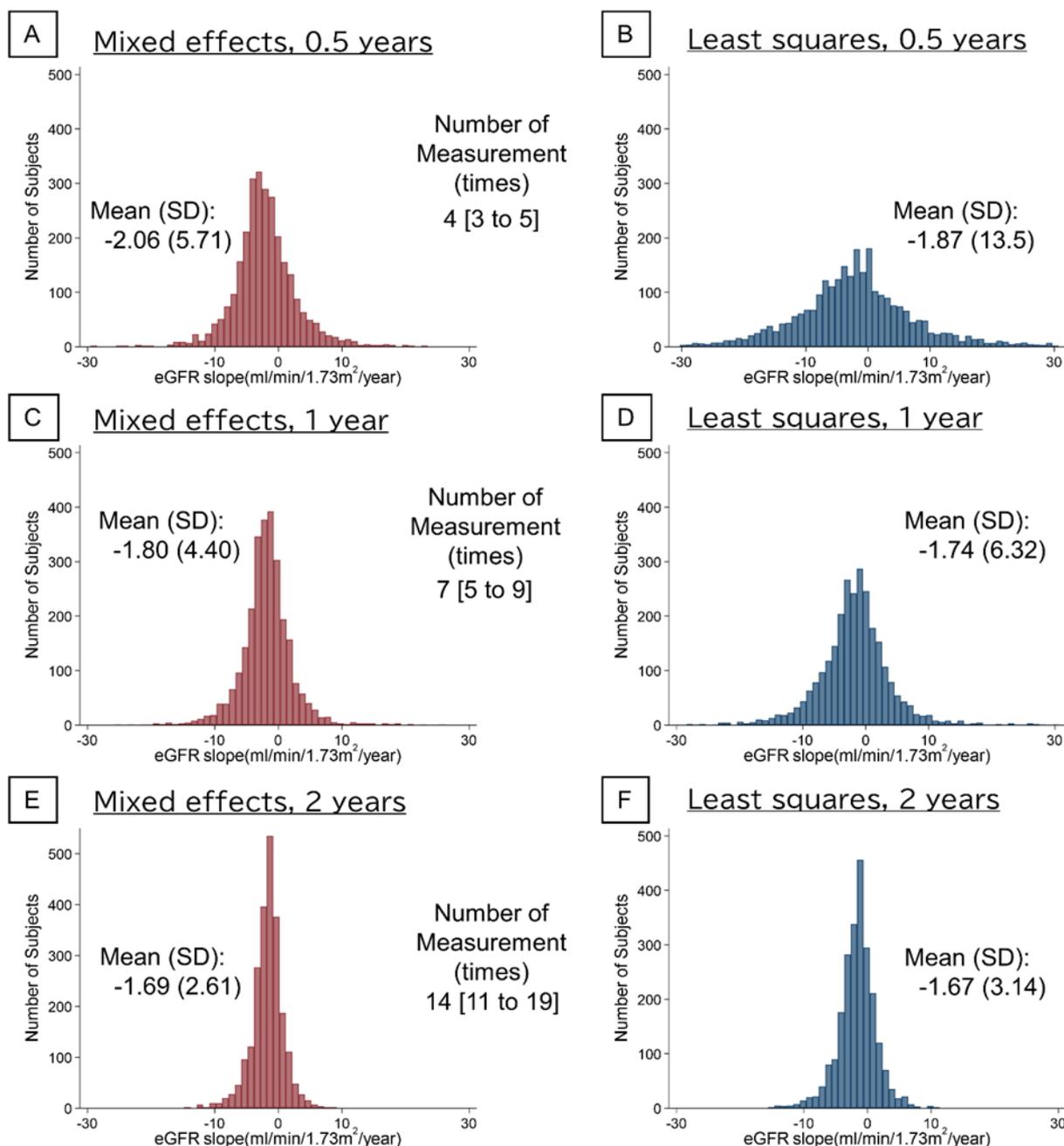
B. CKD stage 3

Slope	Change in UACR			Total
	30% decline	no change	43% increase	
<-5	3.75 (1.57-8.96)	9.01 (3.80-21.4)	15.9 (6.80-37.3)	87
-5 to -2.5	1.27 (0.56-2.87)	2.97 (1.45-6.08)	2.13 (0.92-4.90)	180
-2.5 to 0	0.45 (0.18-1.14)	Reference	1.21 (0.59-2.5)	368
>0	0 (0-0)	0.17 (0.02-1.35)	1.19 (0.48-2.96)	218
Total	233	288	332	853

HRs were calculated by the multivariate model aHR was calculated by the multivariate models CVD history, and ACEi/ARB.

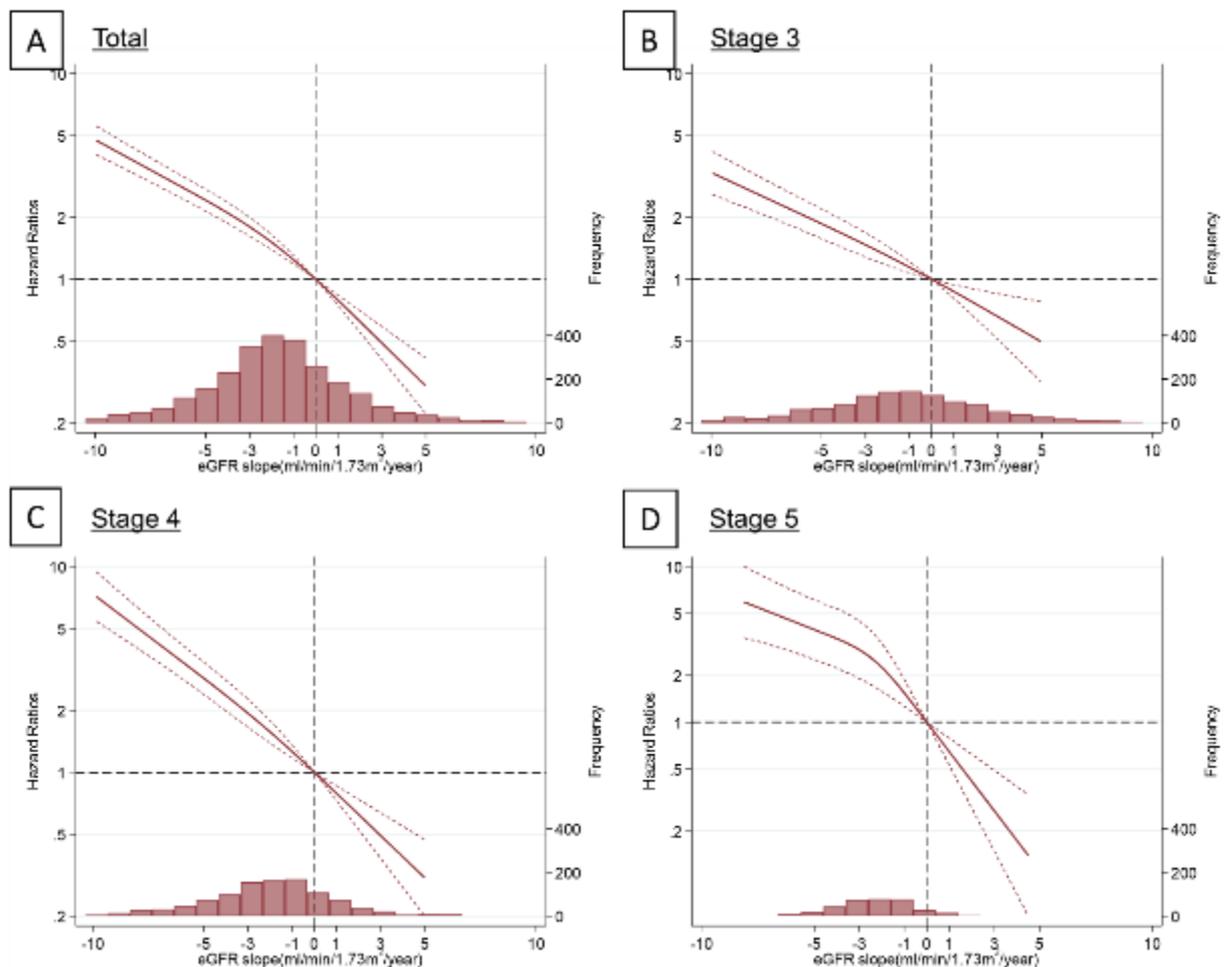
 Low risk of ESKD
 Not significant
 High risk of ESKD

Supplementary Figure 1. Distributions of eGFR slopes in different types of estimation.



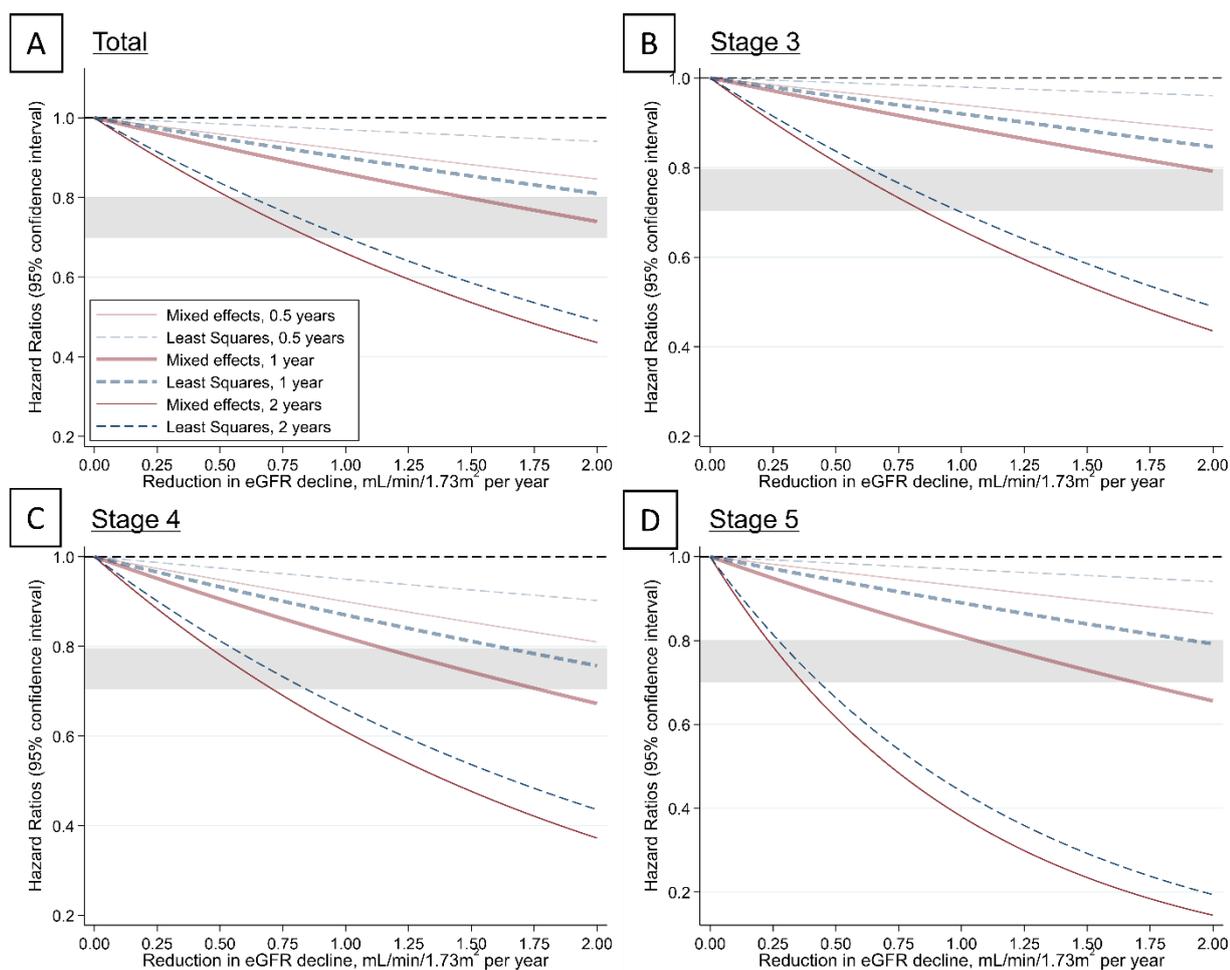
A. Mixed-effects model with the 0.5-year evaluation period. B. Least squares with the 0.5-year evaluation period. C. Mixed-effects model with the 1-year evaluation period. D. Least squares with the 1-year evaluation period. E. Mixed-effects model with the 2-year evaluation period. F. Least squares with the 2-year evaluation period. The numbers next to the histograms are the mean and standard deviation for each distribution. Number of measurements are times of measuring eGFR within the evaluation periods. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation.

Supplementary Figure 2. Association between eGFR slope and subsequent KFRT



Restricted cubic splines analysis shows the association between eGFR slope and the risk of KFRT, adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol in the Cox models, in total participants (A), stage 3 (B), stage 4 (C), and stage 5 (D). Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CVD, cardiovascular disease.

Supplementary Figure 3. A reduction in eGFR decline corresponding to HR for subsequent KFRT



Lesser eGFR declines corresponding to HRs for subsequent ESKD requiring RRT are plotted by different evaluation periods and slope estimation methods. Multivariable Cox proportional hazards models were adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol, in total participants (A), stage 3 (B), stage 4 (C), and stage 5 (D). Gray bands represent the HR of 0.7–0.8. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; HR, hazard ratio; CVD, cardiovascular disease.

早期CKDにおけるサロゲートエンドポイントに関する 既存のエビデンスレビュー

岡田浩一、友利浩司、渡辺裕輔

CQ1: 早期 CKD 患者において eGFR slope の緩徐化は末期腎不全への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか？

1-1. 背景

CKD の新規治療薬開発のために、臨床試験における適切なサロゲートエンドポイントの設定が求められている。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)は、2016 年に開催した腎疾患治療薬の臨床試験についての Controversies Conference の結果、 $eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の早期 CKD (G1-G3a)で進行が緩徐な腎疾患では、eGFR slope (勾配・傾き)をサロゲートエンドポイントの一つとして提案している。2018 年に全米腎臓財団 (NKF)は、米国食品医薬品局 (FDA)および欧州医薬品庁 (EMA)とともに、早期 CKD における臨床試験のサロゲートエンドポイントとして、アルブミン尿と GFR slope の有用性を検討するワークショップを開催し、治療薬による GFR slope の緩徐化が $0.5 \sim 1.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$ よりも大きい場合は、末期腎不全 (ESKD)など臨床的エンドポイントへの進行抑制を予測する有効なサロゲートエンドポイントになり得ると結論づけている。このような背景のもと本レビューでは、「早期 CKD 患者において eGFR slope の緩徐化は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか？」について、文献検索を行った。なお、本研究班における早期 CKD の定義としては、 $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を採用する。

1-2. 論文選択

文献は PubMed で 1975 年 1 月～2021 年 12 月までの期間で検索を行った。

検索語として、(slope)(decline)(trajectory)(glomerular filtration rate)(end stage renal disease)(end stage kidney disease)を用いた。

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 "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage kidney disease"[All Fields])) AND ("slope"[All Fields] OR "sloped"[All Fields] OR "slopes"[All Fields] OR "sloping"[All Fields] OR ("decline"[All Fields] OR "declined"[All Fields] OR "decliner"[All Fields] OR "decliners"[All Fields] OR "declines"[All Fields] OR "declining"[All Fields]) OR ("trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory s"[All Fields]))

このような文献検索により、早期 CKD に対する治療介入による eGFR slope の緩徐化が、ESKD への進展など臨床的エンドポイントの抑制を予測するサロゲートエンドポイントとなり得るか、を検証している論文を採用した。結果として、2018 年に NKF、FDA および EMA により開催された、CKD の初期段階における臨床試験のサロゲートエンドポイントとして GFR slope の有用性を検討するワークショップをもとに発表された、1) CKD に対する治療介入の RCT のメタ解析、2) 統計的シミュレーション研究、3) CKD の観察研究のメタ解析の 3 論文、およびこれらの論文発表以降、2021 年 12 月までに発表された、4) 治療介入による eGFR slope の緩徐化と ESKD への進展を検討した論文を採用した。

1-3. 解説

1) CKD に対する治療介入を行った RCT のメタ解析

Inker らは、CKD 進行のサロゲートエンドポイントとしての GFR slope を評価するために、CKD への治療介入についての 47 報の RCT (合計 60,620 名の患者、12 種類の治療介入)のメタ解析を行った(1)。主な治療介入は、RA 系阻害薬投与、厳格降圧、たんぱく質制限、免疫抑制療法、脂質低下療法などである。ベースラインの GFR > 15 ml/min/1.73 m² の患者が対象の RCT のみを採用し、解析対象の平均ベースライン GFR は 61.7 (SD 26.4) ml/min/1.73 m² で、GFR ≥ 45 ml/min/1.73 m² の早期 CKD 患者が多く含まれている。日本人の IgA 腎症患者を対象とした片渕らの報告や、Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) 研究が含まれているが、日本人が対象に含まれる RCT はごく僅かである。GFR slope の平均の差(治療介入群と対照群の GFR slope の差)、および臨床的エンドポイント(血清クレアチニン値の倍化、GFR < 15 ml /min/1.73 m² への低下、

または ESKD:透析・腎臓移植の開始)に対する各治療介入の効果を RCT ごとにそれぞれ推算した。GFR slope は無作為化時点を起点とする total slope と、治療による急性効果を排するために無作為化 3 か月後を起点とする chronic slope の 2 つを算出した。ベイズ混合効果分析を用い、GFR slope に対する治療効果と臨床的エンドポイントとの関連を検討し、GFR slope が臨床的エンドポイントに対する治療効果をどの程度予測できるかを検証した。

その結果、3 年間の GFR total slope は、治療介入群で -2.94 (95% CI, $-3.45, -2.43$) ml/min/1.73 m²/year、対照群で -3.49 (95% CI, $-4.04, -2.93$) ml/min/1.73 m²/year であった。chronic slope では、治療介入群で -3.03 (95% CI, $-3.49, -2.57$) ml/min/1.73 m²/year、対照群で -3.55 (95% CI, $-4.07, -3.02$) ml/min/1.73 m²/year であった。治療介入の効果 (GFR slope の差)は、3 年間の total slope で 0.45 (95% CI, $0.19, 0.72$) ml/min/1.73 m²/year、chronic slope では 0.53 (95% CI, $0.32, 0.74$) ml/min/1.73 m²/year であった。

治療介入による 3 年間の GFR total slope および chronic slope の緩徐化効果は、臨床的エンドポイントに対する治療介入効果と強い相関を示した((決定係数 $R^2=0.97$; 95%ベイズ信頼区間[BCI] $0.78, 1.00$)および($R^2=0.96$; 95% BCI, $0.63, 1.00$))。1 年間もしくは 2 年間での total slope は 3 年間以上の total slope と比較し R^2 は低値であった。GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² と GFR < 60 ml/min/1.73 m² で比較すると、3 年間の total slope でも chronic slope でも、GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² のほうが GFR < 60 ml/min/1.73 m² よりも R^2 が高値であった。($R^2=1.00$ (95% BCI, $0.87, 1.0$) vs $R^2=0.86$ (95% BCI, $0.18, 0.99$), $R^2=0.99$ (95% BCI, $0.70, 1.00$) vs $R^2=0.89$ (95% BCI, $0.13, 0.99$)) 3 年間の GFR total slope の緩徐化が 0.75 ml/min/1.73m²/year 以上となる治療介入効果は臨床的エンドポイントのハザードリスクを平均 27% (95% BCI, 20, 34 %) 低下させた。十分なサンプルサイズがあれば、3 年間以上の total slope または chronic slope における GFR 0.75 ml/min/1.73 m²/year 以上の治療介入効果は、臨床的エンドポイントへの進行に対する治療介入効果を少なくとも 96 %の確率で予測出来ると考えられた。今後の新たな臨床試験で、サロゲートエンドポイントの臨床的エンドポイント予測として陽性反応的中率 97.5 %を得るために必要な治療介入効果 (治療介入群と対照群の GFR slope の差)は、3 年間以上の GFR total slope では、サンプルサイズが大きい場合($n = 1,900$ 程度)、中等度の場合($n = 720$ 程度)で、それぞれ $0.48, 0.74$ ml/min/1.73 m²/year、chronic slope では、 $0.62, 0.85$ ml/min/1.73 m²/year と推算された。

著者らは結論として、サンプルサイズが十分に大きい場合、GFR slope の緩徐化は CKD への治療介入を行う RCT において、臨床的エンドポイントへの進展抑制のサロゲートエンドポイントに成り得るとしている。特に GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² の早期 CKD において、3 年間以上の GFR total slope もしくは chronic slope の緩徐化は ESKD へ

の進展抑制のサロゲートエンドポイントに成り得るとしている。

2) シミュレーション研究

Greeneらは、シミュレーションによって、GFR slope が血清クレアチニンの倍化または ESKD (GFR < 15 ml /min/1.73 m² への低下)などの臨床的エンドポイントと比較して、より高い統計的検出力を有する臨床試験の設定を検討した(2)。47 報の CKD への治療介入を行った RCT のデータに基づいて、GFR の経時変化がシミュレーションされた。Baseline の GFR は、27.5, 42.5, 67.5 ml/min/1.73 m² の 3 グループに分けて設定された。無作為化時点および無作為化 3 か月後の時点から計算された GFR slope (total slope と chronic slope)に基づいて、適切な統計的検出力に必要なサンプルサイズを検討したところ、治療介入が急性効果をもたらさないような多くのケースでは、GFR slope を用いることにより、臨床的エンドポイントと比較して同等以上の統計的検出力が得られ、多くの場合に観察期間を少なくとも半分に短縮でき、同時にサンプルサイズを削減可能であった。例えば、ベースラインの GFR 42.5 ml/min/1.73 m² で、GFR slope が -3.25 ml/min/1.73 m²/year、急性効果が無く total slope を用いた場合、臨床的エンドポイントを用いる場合と比較し、観察期間が 4~6 年間から 2 年間へ短縮でき、臨床試験の効率が 17~63%改善した(サンプルサイズ 14~39 %削減と同等)。また、ベースラインの GFR が 67.5 ml/min/1.73 m² である場合、GFR slope の統計的検出力が増して、より信頼性の高い堅牢な結果が得られた。ただし、2 年間未満の観察期間で total slope を用いた場合、無作為化から数か月以内の急性効果の存在は、治療法に関する誤った結論を導くリスクを高める可能性がある。このような誤った結論を回避するために、臨床試験の設計とその分析には注意が必要としている。

著者らは結論として、GFR slope を使用すると、特にベースラインの GFR が 67.5 ml/min/1.73 m² と高く、急性効果がない場合に、臨床的エンドポイントと比較して統計的検出力を大幅に向上させることができるが、GFR を用いた最適なエンドポイントの設定は、GFR slope、治療介入効果のタイプ、研究デザインなど、複数の要因に依存するとしている。

3) CKD の観察研究のメタ解析

Gramsらは、1年、2年および3年間のeGFR slopeと、長期腎予後との関連を評価するために、CKD Prognosis Consortium (CKD-PC)に参加している14の観察研究のデータを用いて、変量効果モデルによるメタ解析を行った(3)。解析対象には、ベースライン eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² の3,758,551名と eGFR < 60 ml/min/1.73 m² の122,664名が含まれ、平均観察期間は4.2年間であった。結果として、ベースライン

eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² および eGFR <60 ml/min/1.73 m² のどちらにおいても、2年間で0.75 ml/min/1.73 m²/year 以上のeGFR slopeの緩徐化はESKD (透析・腎臓移植の開始)への進展のリスク低下と関連していた(調整ハザード比0.70: 95%CI, 0.68, 0.72), (調整ハザード比0.71; 95% CI, 0.68, 0.74)。これらの関連は1年間でのeGFR slopeでは弱く、3年間でのeGFR slopeでより強固であった。平均eGFR 75 ml/min/1.73 m² でeGFR slopeが -5 ml/min/1.73 m²/yearの患者群では、5年間でのESKDへの進展リスクが8.3%であると予測される。このような急速に進行する患者群の場合、eGFR slopeを0.75 ml/min/1.73 m²/year緩徐にする治療介入は、ESKDへの進展リスクを1.6%減少させた(8.3%から6.7%へ減少)。一方、eGFR slopeが -1 ml/min/1.73 m²/yearの患者群では、同じ治療介入でESKDへの進展リスクは0.13%しか減少しなかった(0.58%から0.45%へ減少)。著者らは結論として、eGFR slopeの緩徐化は、急速に進行する患者群を対象とした臨床試験において、ESKDへの進行のサロゲートエンドポイントとして優れている可能性があるとしている。

4)CKD への治療介入による eGFR slope の緩徐化と ESKD への進展との関連性を検討した報告

SGLT2阻害薬Canagliflozinの糖尿病性腎臓病(DKD)進行抑制効果を検証したCREDENCE試験(4)では、eGFR 30~90 ml/min/1.73 m²(mean±SD: 56.2±18.2)、アルブミン尿(UACR) 300~5000 mg/gCr(median(IQR): 927 (463 - 1833))で、RA系阻害薬が投与されたDKD患者を対象として、Canagliflozin投与群では プラセボ投与群と比較し、ESKD (eGFR<15 ml/min/1.73 m²への低下もしくは透析・腎臓移植の開始)への進展を32%減少させた(ハザード比: 0.68; 95%CI: 0.54, 0.86; P=0.002)。CREDENCE試験における、ベースラインから観察期間中央値2.62年までのeGFR slope (ml/min/1.73 m²/year)は、Canagliflozin投与群で -3.19± 0.15 (最小二乗平均±標準誤差) ml/min/1.73 m²/year、プラセボ投与群では -4.71± 0.15 ml/min/1.73 m²/yearで、両群のeGFR slopeの差は、1.52 ml/min/1.73 m²/year (95%CI: 1.11, 1.93)であった。また、ベースラインの腎機能別(eGFR 30~<45, 45~<60, 60~<90 ml/min/1.73 m²)に腎複合エンドポイント(ESKD、血清クレアチニン値の倍化、腎疾患による死亡)のハザード比を算出したところ、eGFR 45~60 ml/min/1.73 m²の群で最もハザード比が低く、腎保護効果が得られていた。(eGFR 30~<45: HR (95%CI) 0.71 (0.53-0.94), 45~<60: 0.47 (0.31-0.72), 60~<90: 0.81 (0.52-1.26))

2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬Canagliflozinの心血管イベントの発症抑制効果を検証したCANVAS Programの追加解析で、腎イベント抑制効果についての検討が報告されている(5)。Canagliflozin投与群はプラセボ投与群と比較し、腎複合エ

エンドポイント(血清クレアチニン値倍化、ESKD (eGFR<15 ml/min/1.73 m² への低下もしくは透析・腎臓移植の開始)又は腎疾患による死亡)の発生を有意に抑制した(ハザード比:0.53;95%CI:0.33, 0.84)。一方で、本試験では約80%の患者がベースラインのeGFR ≥60 ml/min/1.73 m²であり、観察期間中のESKDのイベント発生数は少なく、両群でESKDの発生に関して有意差はなかった(ハザード比:0.77;95%CI:0.3, 1.97)。両群のeGFR slopeの差は1.2 ml/min/1.73 m²/year (95%CI:1.0, 1.4)であった。

SGLT2阻害薬DapagliflozinのCKD進行抑制効果を検証したDAPA-CKD試験(6)ではeGFR 25~75 ml/min/1.73 m² (mean±SD 43.1±12.4)、UACR 200~5000 mg/gCr (median 949.3)でACE阻害薬もしくはARB内服中のCKD患者が対象とされた。Dapagliflozin投与群はプラセボ投与群と比較し、腎複合エンドポイント(eGFR 50%低下、ESKD (eGFR<15 ml/min/1.73 m²への低下もしくは透析・腎臓移植の開始)又は、腎疾患による死亡)への進展を44%減少させた(ハザード比:0.56;95%CI:0.45, 0.68; P<0.001)。DAPA-CKD試験における、ベースラインから2.4年間のeGFR slope (ml/min/1.73 m²/year)は、Dapagliflozin投与群 -2.86 ± 0.11 (最小二乗平均±標準誤差) ml/min/1.73 m²/year、プラセボ投与群 -3.79 ± 0.11 ml/min/1.73 m²/yearで、両群のeGFR slopeの差は0.93 ml/min/1.73 m²/year (95% CI, 0.61, 1.25)であった。両群ともeGFR 45 ml/min/1.73 m²以上の患者が40%以上を占めており、一次複合エンドポイント(eGFR 50%低下、ESKD、腎疾患もしくは心血管疾患による死亡)発生は2型糖尿病合併の有無に関わらず有意に抑制されていた。

2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬Empagliflozinの腎保護効果を検証したEMPA-REG OUTCOME試験(7)では、eGFR 30 ml/min/1.73 m²以上の患者を対象としてEmpagliflozin投与群(eGFR mean±SD,74.2±21.6 ml/min/1.73 m²)とプラセボ投与群(eGFR mean±SD,73.8±21.1 ml/min/1.73 m²)を比較したところ、Empagliflozin投与群では腎複合エンドポイント(血清クレアチニン倍化、透析・腎臓移植の開始、腎疾患による死亡)が46%減少した(ハザード比:0.54;95%CI:0.40, 0.75;P<0.001)。両群のeGFR slopeの差はベースラインから約3.1年間で4.7 ml/min/1.73 m² (95%CI:4.0, 5.5) (≒1.52 ml/min/1.73 m²/year)であった。

SGLT2阻害薬EmpagliflozinのCKD進行抑制効果を検証したEMPA-KIDNEY試験(8)(註)では、eGFR 20以上45未満(ml/min/1.73 m²)、もしくはeGFR 45以上90未満(ml/min/1.73 m²)かつUACR 200 mg/gCr以上の、RA系阻害薬内服下のCKD患者を対象として、Empagliflozin投与群(eGFR mean±SD, 37.4±14.5 ml/min/1.73 m²)とプラセボ投与群(eGFR mean±SD, 37.3±14.4 ml/min/1.73 m²)を比較したところ、Empagliflozin投与群では腎複合エンドポイント(ESKD:腎代替療法導入, eGFR<10

ml/min/1.73 m²への持続的低下,ベースライン eGFR からの40%以上の持続的低下,腎疾患による死亡)が28 %減少した(ハザード比 0.72; 95% CI, 0.64, 0.82; P<0.001)。両群のeGFR slopeの差は、ベースラインから観察期間中央値2年間のtotal slope で0.75 (95% CI,0.54, 0.96) ml/min/1.73 m²/yearであり、内服開始2か月後を起点とするchronic (論文中ではLong-Term) slopeでは1.37 (95% CI,1.16, 1.59) ml/min/1.73 m²/yearであった。腎複合エンドポイント発生は糖尿病合併の有無に関わらず、有意に抑制されていた。

Heerspink らは、SGLT2 阻害薬の腎保護効果を、eGFR slope の緩徐化およびESKD (eGFR<15 ml/min/1.73 m² への低下もしくは透析・腎臓移植の開始)への進行や eGFR 57%, 50%, 40%低下などで評価した、日本を含む国際共同観察研究であるCVD-REAL 3を報告している(9)。

新規に SGLT2 阻害薬もしくは他の糖尿病治療薬の投与が開始された患者からなる2群を置き、各患者はpropensity score(ベースラインの eGFR、投薬開始前の eGFR slope 等)でマッチングされた。各群でそれぞれ 35,561 回、合計 71,122 回の新規処方開始され、投与が開始された SGLT2 阻害薬の内訳は、Dapagliflozin (57.9%), Empagliflozin (34.1%), Canagliflozin (5.7%), Ipragliflozin (1.4%), Tofogliflozin (0.5%), および Luseogliflozin (0.4%)であった。Baseline の平均 eGFR は 90 ml/min/1.73 m² で、投薬開始前の eGFR slope 平均値は SGLT2 阻害薬群で -0.73 (ml/min/1.73 m²/year)、他の糖尿病治療薬群で、-0.75 (ml/min/ 1.73 m²/year)であった。SGLT2 阻害薬群と他の糖尿病治療薬群のベースライン(投薬開始時)を起点とした平均観察期間 14.9ヶ月の GFR slope は 1.53 ml/min/1.73 m² /year の差が生じており(95%CI: 1.34, 1.72; P<0.0001) (0.46 (0.34, 0.58) vs -1.21 (-1.35, -1.06))、SGLT2 阻害薬開始により eGFR slope の緩徐化が認められた。平均観察期間 14.9ヶ月の間で、351例の複合エンドポイント(ESKD もしくは eGFR 50%低下)が発生し、SGLT2 阻害薬群では114例(3.0/10,000 人・年)、他の糖尿病治療薬では 237例(6.3/10,000 人・年)で、SGLT-2 阻害薬投与群では、複合エンドポイント発生および ESKD が有意に少なかった(ハザード比:0.49;95%CI:0.35, 0.67;p < 0.0001),(ハザード比:0.33;95%CI:0.16, 0.68;p=0.0024)。

長洲・柏原らは、SGLT2 阻害薬の腎保護効果について、慢性腎臓病患者包括的縦断データベース(J-CKD-DB-Ex)を用いたリアルワールドデータの解析を報告している(10)。Propensity score matching を用いて、SGLT2 阻害薬投与群(n=1,033)と、その他の血糖降下薬投与群(n=1,033)で腎保護効果を比較している。投薬開始時のSGLT2 阻害薬投与群の eGFR は 68.2 ± 17.2 mL/min/1.73 m²であり、その他の血糖降下薬投与群の eGFR は 68.0 ± 19.1 mL/min/1.73 m²であった。SGLT2 阻害薬

投与群の観察期間 21.0 ± 9.8 か月(mean \pm SD)、その他の血糖降下薬投与群の観察期間 19.5 ± 10.4 か月の total slope で比較すると、SGLT2 阻害薬投与群では eGFR slope -0.47 (95%CI: $-0.63, -0.31$) mL/min/1.73 m²/year、他の血糖降下薬投与群の eGFR slope -1.22 (95%CI: $-1.41, -1.03$) mL/min/1.73 m²/year で、両群の eGFR slope の差は 0.75 mL/min/1.73 m²/year (95%CI: $0.51, 1.00$)であり、SGLT2 阻害薬投与群では eGFR slope が有意に緩徐となった($p < 0.001$)。また、SGLT2 阻害薬投与群では、他の血糖降下薬投与群と比較し、複合エンドポイント(ESKD; eGFR < 15 ml/min/1.73 m²への低下、もしくは eGFR 50%低下)への進展が有意に少なかった(ハザード比: 0.4 ; 95%CI: $0.26-0.61$; $p = 0.002$)。

CKD を伴う 2 型糖尿病患者における非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 Finerenone の腎・心血管系アウトカムに対する長期効果を検討した FIDELIO-DKD 試験では、UACR $30 \sim 300$ mg/gCr, eGFR $25 \sim 60$ mL/min/1.73 m², および糖尿病網膜症の既往歴、もしくは UACR $300 \sim 5000$ mg/gCr および eGFR $25 \sim 75$ ml/min/1.73 m² のいずれかに該当する、RA 系阻害薬内服下の 2 型糖尿病患者 (Mean \pm SD eGFR 44.3 ± 12.6 mL/min/1.73 m², Median (IQR) UACR 852 ($446-1634$) mg/gCr)が対象とされた。観察期間中央値 2.6 年において、一次複合エンドポイント(ESKD; eGFR < 15 ml/min/1.73 m² への低下もしくは透析・腎臓移植の開始、eGFR 40%以上の持続的低下又は腎疾患による死亡)の発生は、Finerenone 投与群でプラセボ投与群と比較し有意に少なかった(ハザード比: 0.82 ; 95%CI $0.73, 0.93$; $p = 0.001$) (11)。本試験において、eGFR の推移を両群で比較すると、Finerenone 投与群では投薬開始後に急性効果による eGFR の低下が生じ、約 24~28 カ月後にプラセボ投与群の eGFR と同レベルとなり、交差していた。(投薬開始時から開始後 4 か月までの eGFR slope (ml/min/1.73 m², 95%CI)は、Finerenone 群 -3.18 ($-3.44, -2.91$), プラセボ投与群 -0.73 ($-1.03 \sim -0.44$)であった。投薬開始後 4 か月の時点から観察期間終了時までの eGFR slope (ml/min/1.73 m²/year, 95% CI)は、Finerenone 群 -2.66 ($-2.96, -2.36$), プラセボ投与群 -3.97 ($-4.27, -3.66$)であった。

1-4 まとめ

2018 年に開催された、早期 CKD における臨床試験のサロゲートエンドポイントとして、アルブミン尿と GFR slope の有用性を検討する NKF、FDA および EMA によるワークショップから発表された論文をまとめた総説では、eGFR ≥ 45 ml/min/1.73 m² の早期 CKD において、CKD 治療薬の第 3 相臨床試験を行う際のエンドポイントの設定として、治療薬による eGFR slope の緩徐化が、2~3 年間の観察期間平均値として $0.5 - 1.0$ ml/min/1.73 m²/year よりも大きい場合は、GFR 低下 $> 40\%$ と同等に有効な

サロゲートエンドポイントになり得るとしている。(12)。また、上記に取り上げた SGLT2 阻害薬などによる腎イベント抑制効果を検証した複数の RCT や観察研究(表 1)では、早期 CKD 患者において eGFR slope を $0.75 - 1.53 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$ 程度緩徐化させる治療薬により、臨床的エンドポイントへの進行リスク軽減が示されており、少なくとも $0.75 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$ よりも大きい eGFR slope の緩徐化は、ESKD への進行抑制のサロゲートエンドポイントとなり得る可能性が示されている。但し、治療薬によっては投薬開始後に急性効果が生じ、急性効果による eGFR の低下の程度や、急性効果から回復するまでの期間は薬剤によって異なることが報告されている。

当該ワークショップの結論として、「早期 CKD 患者において eGFR slope の緩徐化は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえる」ことが提唱されている。新規 CKD 治療薬の臨床試験において、サロゲートエンドポイントとして eGFR slope の緩徐化を用いる場合は、カットオフ値として $\geq 0.5 \sim 1.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$ が一つの目安とされている。eGFR slope の評価法の選択(ベースラインから評価する total slope か、急性効果が生じた後から評価する chronic slope か)については、急性効果の有無や程度、急性効果から回復するまでの期間などが事前に予測出来ない可能性があることや、SGLT2 阻害薬を用いた複数の RCT や観察研究での検討実績から、total slope が基本になると述べられている。評価期間の設定については、2 年間未満の観察期間で total slope を用いた場合、急性効果が存在すると臨床試験の効率の低下とバイアスの可能性が高まることや、急性効果の影響が長期にわたる治療薬の臨床試験で total slope を用いた場合、治療効果を過少評価する可能性があることなどを考慮すると、観察期間は 2~3 年間以上が望ましいとされている。

【引用文献】

1. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. 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):1735-45.
2. Greene T, Ying J, Vonesh EF, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, et al. 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):1756-69.
3. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. 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):1746-55.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et

- al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.
5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):691–704.
 6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46.
 7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
 8. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–27..(註)
 9. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):27–35.
 10. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, et al. Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Care.* 2021;44(11):2542–51.
 11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–29.
 12. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. 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.

(註:論文(8)は文献検索対象期間外に発表されているが、eGFR slope に関する重要な解析を行っているため採用した。)

CQ2: 早期 CKD 患者においてアルブミン尿／蛋白尿の減少は末期腎不全への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか？

1-1. 背景

アルブミン尿/蛋白尿は、ESKD の独立した危険因子である(1-3)。腎障害の進行に直接関与していることを示唆する多くの報告があり、CKD における最も再現性の高い臨床的に価値のあるバイオマーカーの 1 つと考えられている(4)。しかし、アルブミン尿/蛋白尿の変化が早期 CKD を対象とした介入試験のサロゲートエンドポイントとして使用できるかどうかについては、意見が分かれている(5,6)。

2018年3月、NKF、FDA およびEMA は共同でワークショップを開催し、早期 CKD を対象とした臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとしてのアルブミン尿/蛋白尿と GFR 変化の妥当性を検証している(7)。その結果、アルブミン尿の早期変化は、原疾患や介入によって適切性は異なるものの、CKD 進行の有効なサロゲートエンドポイントになる可能性がある結論づけている。このような背景のもと、本レビューでは、「アルブミン尿／蛋白尿の減少は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか？」という CQ について文献検索を行った。

1-2. 論文選択

文献は PubMed で 2016 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までの期間に発表された論文を対象とし、下記検索式を用いて網羅的に検索を行った。974 編の論文から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後、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行い、本 CQ に合致する論文を採用した。

検索式の詳細

```
((“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 “kidney”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “end stage kidney 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]) 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 ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields]) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields])) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields])) AND ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[All Fields] OR ("proteinuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[All Fields] OR "proteinurias"[All Fields])) AND ((clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2016/1/1:2020/12/31[pdat]))

上記の NKF-FDA-EMA ワークショップでは、早期 CKD を対象とした新規薬剤の臨床試験におけるサロゲートエンドポイントの妥当性についての検証が行われ、これまでに発表されたエビデンスが集約され解析されていた(7)。そのため、このワークショップで発表され、2019 年の Lancet Diabetes and Endocrinology に掲載された 1) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC) コホートのメタ解析 1 編(8)と 2) RCT のメタ解析 1 編(9)、およびワークショップ後に発表された SGLT-2 阻害薬および GLP-1 アナログの RCT の *post hoc* 研究 4 編(10-13)、MR 拮抗薬の RCT 1 編(14)、そして IgA 腎症を対象としたメタ解析 1 編(15)を本 CQ のエビデンスとして採用した。

1-3. 解説

1) CKD-PC コホート研究のメタ解析

Coresh らは、CKD-PC の 28 コホートから 693,816 人の患者データを抽出し、ベースラインの 2 年間のアルブミン尿 (UACR) または蛋白尿 (UPCR) の変化とその後の ESKD 発症リスクとの関連性を検証した(8)。全体の患者背景は、平均年齢 63 歳、女性 25%、糖尿病 80%、eGFR 78 ml/min/1.73 m²、UACR または UPCR 11 mg/gCr であった。その結果、ESKD (腎代替療法の開始) が 7,461 発生し、UACR または UPCR の変化は、ESKD のリスクと関連し、2 年間で UACR 30% 以上の減少により、ESKD リスクは 22% 低下した (ハザード比: 0.78; 95% CI: 0.66-0.92)。また、この効果は、糖尿病患者と非糖尿病患者で同等であったが、ベースラインの UACR が多いほど大きく、ベース

ライン UACR が 300 mg/gCr 以上では、2 年間で UACR が 30%減少すると、ESKD の絶対リスクを 10 年間で 1%以上減少させると推定された。UPCR の変化を用いた場合も、結果は概ね同様であった。

2) RCT のメタ解析

Heerspink らは、UACR の早期変化に対する治療効果と臨床エンドポイントに対する治療効果の関連性を明らかにするために、6 つの治療介入(RA 系阻害薬、強化降圧療法、たんぱく質制限、免疫抑制薬、Sulodexide、SGLT2 阻害薬)の効果を評価した RCT のメタ解析を行った(9)。41 試験から 29,973 名の患者データを抽出し、UACR の 6 カ月間の変化に対する治療効果と臨床エンドポイントに対する治療効果との関連性をモデル化することにより、CKD の進行を示す代替エンドポイントとしての UACR の変化の妥当性を評価した。全体の患者背景は平均年齢 58.2 歳、女性 33.2%、糖尿病 70.7%、ベースラインの eGFR 58.2 ml/min/1.73m²、UACR 272 mg/gCr であった。フォローアップ期間中央値 3.4 年で腎複合エンドポイント(ESKD、eGFR < 15 ml/min/1.73 m²、血清クレアチニン値の倍化)が 3,395 件(13.1%)発生した。UACR に対する治療効果は臨床エンドポイントと関連し(R² 0.47、95%ベイズ信頼区間[BCI] 0.02–0.96)、30%の UACR 減少は、腎複合エンドポイントのハザードリスクを平均 27%減少させた(95%BCI 5~45)。また、ベースラインの UACR が高い集団(UACR > 30mg/gCr)では、UACR の減少と臨床エンドポイントに対する治療効果は、より強い相関を示した(R² = 0.72、95%BCI 0.05–0.99)。予測モデルでは、無作為化比較試験において、臨床エンドポイントに対する有用性を 97.5%保証する 6 か月間での UACR 減少の閾値は、大規模試験(n = 1,000 程度)では 21%減少、中規模試験(n = 200 程度)では 27%減少と試算された。

これらの結果に基づいて、NKF-FDA-EMA ワークショップでは、第 3 相 RCT において、UACR の早期変化は、状況に応じて、腎臓病進行のサロゲートエンドポイントとして合理的な可能性がある結論づけた。

3) NKF-FDA-EMA ワークショップ後に報告された研究

CREDESCENCE 試験の *post hoc* 研究

顕性アルブミン尿(UACR > 300mg/gCr)を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、プラセボを対照とした Canagliflozin による腎アウトカムを検証した CREDESCENCE 試験の *post hoc* 研究(n = 3,836 人(Asian 19.9%)、eGFR 56.2 ± 18.2 ml/min/1.73 m²、UACR 927[463–1,833] mg/gCr) では Canagliflozin の UACR に対する効果および UACR の

早期変化(26週の変化率)が主要な腎複合アウトカム(ESKD、血清クレアチニン値の倍化、腎臓死)に関連するかどうかが評価された(10)。その結果、プラセボ群と比較して Canagliflozin 群では 26 週後 UACR が 31%(95%CI:27%~36%)減少し、UACR の 30%以上の減少を達成する可能性が有意に高かった(オッズ比:2.69; 95%CI:2.35~3.07)。UACR の早期変化(26週の変化率)と腎複合アウトカムには対数線形の関連が認められ、UACR が 30%低下するごとに、腎複合アウトカムのハザードリスクは 29% (ハザード比:0.71、95%CI:0.67~0.76)低下した。このように SGLT2 阻害薬においても UACR の早期変化が、長期的な腎および心血管の転帰と独立して関連していることが示された。

EMPA-REG OUTCOME 試験の *post hoc* 研究

心血管疾患のある 2 型糖尿病患者 7,028 例(平均年齢 63.1±8.6 歳、女性 28.5%、eGFR 74.1±21.3 ml/min/1.73 m²、UACR 17.7 [6.2~71.6] mg/gCr)を対象とし、Empagliflozin の心血管および腎リスクを評価した EMPA-REG OUTCOME 試験の *post hoc* 研究では、UACR の初期変化としてベースラインから 12 週時までの変化率が採用された(11)。その結果、Empagliflozin は、プラセボと比較して 12 週時の UACR を 18% (95%CI:14~22)減少させ、UACR が 30%以上減少する可能性を有意に高めた(オッズ比:1.42; 95%CI:1.27~1.58)。3.0 年の追跡期間中に 168 件の腎複合イベント(eGFR40%低下、eGFR < 15 ml/min/1.73 m²、腎代替療法の導入、腎臓死)が観察され、連続変数として 12 週時の UACR の変化と腎複合イベントとの関連性を評価したところ、12 週時の UACR が 30%低下するごとに、腎複合アウトカムが平均 17%低下した((ハザード比:0.83; 95%CI:0.78~0.89; *P* < 0.001)。Empagliflozin 投与開始後の早期の UACR の変化は、長期的な心血管および腎臓のリスクと関連し、Empagliflozin の投与を受けている患者の早期の UACR の変化は、腎疾患の予後を予測する有用なマーカーとなる可能性がある」と結論づけられた。

DAPA-CKD 試験の Prespecified analysis

2 型糖尿病の有無を問わない CKD(eGFR 25~75 mL/min/1.73 m²、UACR 200~5,000 mg/g)の患者 4,304 例(平均年齢 61.8 歳、女性 33.1%、2 型糖尿病 67.5%、eGFR 43.1 mL/min/1.73 m²、UACR 949 mg/gCr)を対象とし、Dapagliflozin の腎臓および心血管アウトカムへの効果を検証した DAPA-CKD 試験の prespecified analysis では、Dapagliflozin の UACR への影響および UACR の早期変化と腎機能の長期変化との関連性が評価された(12)。その結果、プラセボと比較した Dapagliflozin の UACR 幾何平均変化率は 2 週目で-26.5%(95%CI:-22.1~-30.9%、*P* < 0.0001)であり、追跡期間全体では-29.3%(95%CI:-33.1~-25.2%; *P* < 0.0001)であった。この効果は、非糖尿病性腎症患者で-14.8%(-22.9~-5.9; *p*=0.0016)、糖尿病性腎症患者で-35.1%(95%CI:-

39.4 ~ -30.6; $p < 0.0001$)と糖尿病患者でより大きかった。また、試験開始 2 週間の UACR のベースラインからの変化とその後の eGFR 低下率を検討したところ、2 週目の UACR の減少が大きいほど、時間経過とともに eGFR の低下速度が緩やかになる逆相関が認められた ($\beta = -3.06$, $p = 0.0056$)。この関連性は糖尿病患者 ($\beta = -2.78$, $p < 0.0001$)、非糖尿病患者 ($\beta = -3.35$, $p < 0.0001$)とも一貫していた。UACR の早期減少と長期的な eGFR の低下抑制との関連は、患者管理の指針となるマーカーとして UACR をモニタリングすることの重要性を示唆した。

LEADER 試験の *post hoc* 研究

心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者において、liraglutide の心血管アウトカムに対する長期効果を検討した LEADER 試験の *post hoc* 研究では、試験参加者(8,270 例)を対象とし、UACR の 1 年間の変化とその後の腎複合アウトカム(血清クレアチニン値の倍化、eGFR < 45 ml/min/1.73 m²、腎代替療法の導入、腎臓死)のリスクが解析された(13)。ベースラインで微量アルブミン尿または顕性アルブミン尿を有するサブグループでは、UACR が 30%以上減少した群で腎複合イベントが有意に減少した(ハザード比: 0.67; 95%CI: 0.49-0.93)。UACR の 1 年後の減少率が 30%以上であれば、腎予後の改善と関連する可能性がある結論づけられた。

糖尿病性腎臓病患者に対する Finerenone の効果を検証した RCT (FIDELIO-DKD 試験)

Bakris らは、2 型糖尿病合併 CKD 患者 5,674 例(平均年齢 65.6 歳、男性 70.2%、eGFR 44.3 ± 12.6 mL/min/1.73 m²、UACR 中央値 (IQR) 852 (446-1634) mg/gCr)を対象に非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 finerenone の腎臓/心血管アウトカムに対する長期効果を検証した(14)。観察期間中央値 2.6 年において、一次複合エンドポイント(ESKD、eGFR 40%以上の持続的低下又は腎疾患による死亡)は finerenone 群で 504 件(17.8%)、プラセボ群で 600 件(21.1%)発生し、finerenone 群で有意に少なかった(ハザード比: 0.82; 95%CI: 0.73, 0.93; $p = 0.001$)。また、finerenone 群は、プラセボ群と比較してベースラインから 4 か月目までの UACR を 31%減少させた。

IgA 腎症に対する RCT のメタ解析

Inker らは、IgA 腎症を対象に 4 種類の介入(RA 系阻害薬、fish oil、その他の免疫抑制薬)を検証した 1,037 人の患者のデータを含む 12 の RCT のメタ解析を行い、UPCR の早期変化に対する治療効果と GFR slope に対する治療効果との関連性を評価した(15)。12 試験の 1,037 人の患者(平均年齢 39.7 ± 12.5 歳、女性 33.5%、ベースラインの eGFR 71.9 ± 29.8 mL/min/1.73 m²、UP 1.8 mg/gCr)のデータを抽出し、UPCR

に対する治療効果(ベースライン時と6か月時に測定)とeGFR slope(ベースライン時からのtotal slope, または無作為化後3か月からのchronic slope)に対する治療効果の関連性をモデル化した。6か月間のUPCRの変化率平均値は、対照群が -35% (IQR, -57% 18%)、治療群が -53% (IQR, -68% -9%)であり、幾何平均比 0.75 (95%CI: $0.61-0.94$)に相当する治療効果が得られた。3年間のtotal slopeに対する治療効果の平均値(1.39 [95%CI: $-0.21-2.99$] mL/min/ 1.73 m² per year)は、chronic slopeに対する治療効果の平均値(0.70 [95%CI: $-0.62-2.02$] mL/min/ 1.73 m² per year)よりも強かったが、研究によってばらつきがあった。UPCRに対する治療効果とGFR slopeに対する治療効果の関連性は、すべての研究において、6か月でのUPCRに対する治療効果は、3年後のtotal slopeに対する治療効果(中央値 $R^2 = 0.88$; 95%BCI, $0.06-1$) およびchronic slopeに対する治療効果と有意に関連した($R^2 = 0.98$; 95%BCI, $0.29-1$)。6か月後のUPCRが30%減少した場合、3年後、2年後のtotal slope およびchronic slopeに対する治療効果がゼロにならない確率は約90%となると試算された。これらの結果は、IgA腎症の進行に関する研究において、UPCRの早期減少がサロゲートエンドポイントとして使用できる可能性があるという結論づけられた。

1-4. まとめ

アルブミン尿・蛋白尿の減少についてもeGFR slopeと同様に、NKF-FDA-EMA ワークショップにおいてこれまでに発表された研究が集約・解析されており(7)、UACR 30 mg/gCr以上のCKD患者において6ヶ月間でのUACRの30%以上の減少はESKD進展のサロゲートエンドポイントになり得るとしている。また、ワークショップ以降では、SGLT2阻害薬を用いたCREDESCENCE試験、EMPA-REG OUTCOME試験の*post hoc*研究、DAPA-CKD試験のprespecified analysis、GLP-1アナログについてのLEADER試験の*post hoc*研究が報告され、いずれの介入においてもUACRの早期変化率は腎アウトカムと関連し、UACRが30%減少するとハザード比が有意に低下するという結果であった。また、MR拮抗薬であるfinerenoneを用いたFIDELIO-DKD試験においてもUACRの減少と腎アウトカムの改善が確認された。さらに、IgA腎症に対するRCTのメタ解析⁶⁾では、UACRが減少するほどeGFR slopeが緩徐になるという関連性が認められ、6ヶ月でUPCRが30%低下した場合、90%以上の的中率でeGFR slopeに対する治療効果を予測することが報告されている。以上の結果より、特にUACRの上昇を伴う疾患やUACRの減少が主な薬理作用と考えられる薬剤の介入試験においては、6ヶ月で30%以上のUACRの減少は、臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとなる可能性が示されている。

【引用文献】

1. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(4):1468–74.
2. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van Der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331–40.
3. 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.* 2018;23(9):821–9.
4. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):516–23.
5. Heerspink HJL, Gansevoort RT. Albuminuria Is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The pro view. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(6):1079–88.
6. 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(6):1089–93.
7. Levey A, Gansevoort R, Coresh J, Inker L, Heerspink H, Grams M, et al. 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.
8. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. 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):115–27.
9. Heerspink H, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort R, Coresh J, Simon AL, et al. 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):128–39.
10. Oshima M, Neuen B, Li J, Perkovic V, Charytan D, de Zeeuw D, et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2925–36.

11. Wajjer SW, Xie D, Inzucchi S, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Hear Assoc.* 2020;9(18):e016976.
12. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):755–66.
13. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, et al. Changes in albuminuria predict cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A post hoc analysis of the leader trial. *Diabetes Care.* 2021;44(4):1020–6.
14. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–29.
15. Inker L, Heerspink HJL, Tighiouart H, Chaudhari J, Miao S, Diva U, et al. Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:340–349.e1.

アブストラクトテーブル

試験名	CREDESCENCE	CANVAS Program	DAPA-CKD	EMPA-REG OUTCOME	EMPA-KIDNEY	CVD-REAL 3	Nagasu,Kashihara (J-CKD-DB-Ex)	FIDELIO-DKD
対象患者	DKD	2型糖尿病	CKD	2型糖尿病	CKD	2型糖尿病	CKD & 2型糖尿病	CKD & 2型糖尿病
薬剤	Canagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Empagliflozin	Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ipragliflozin Tofogliflozin Luseogliflozin	Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ipragliflozin Tofogliflozin Luseogliflozin	Finerenone
Baseline eGFR (ml/min/1.73m ²) (mean ± SD)	56.2 ± 18.2	76.5 ± 20.5	43.1 ± 12.4	74.0 ± 21.4	Empagliflozin群 37.4 ± 14.5 Placebo群 37.3 ± 14.4	SGLT2阻害薬群 90.6 ± 21.5 他の糖尿病治療薬群 90.9 ± 23.1	SGLT2阻害薬群 68.2 ± 17.2 他の糖尿病治療薬群 68.0 ± 19.1	44.3 ± 12.6
Baseline UACR (mg/gCr) median(IQR)	927 (463 – 1833)	12.3 (6.65 – 42.1)	Dapagliflozin群 965 (472–1903) Placebo群 934 (482–1868)	Placebo群 <30 mg/g 59.2% 30 to 300 mg/g 28.9% >300 mg/g 11.1% Empagliflozin群 <30 mg/g 59.5% 30 to 300 mg/g 28.5% >300 mg/g 10.9%	Empagliflozin群 331 (46–1061) Placebo群 327 (54–1074)	データなし	Proteinuria SGLT2阻害薬群 28.5% 他の糖尿病治療薬群 27.5%	852 (446–1634)
観察期間	2.62年 (median)	2.63年 (median)	2.4年 (median)	3.1年間 (median)	2.0年間 (median)	1.24年 (mean)	SGLT2阻害薬群 1.75年 他の糖尿病治療薬群 1.63年 (mean)	2.6年 (median)
eGFR slopeの差 (ml/min/1.73m ² /year)	1.52 (95% CI, 1.11, 1.93)	1.2 (95% CI, 1.0, 1.4)	0.93 (95% CI, 0.61, 1.25)	1.52 (95% CI, 1.29, 1.77)	Total 0.75 (95%CI, 0.54, 0.96) Chronic (Long-Term) 1.37 (95%CI, 1.16, 1.59)	1.53 (95%CI, 1.34, 1.72)	0.75 (95%CI, 0.51, 1.0)	1.31
Slopeの種類	Total	Total	Total	Total	Total & Chronic (投薬開始2か月後から 観察期間終了時点まで)	Total	Total	Chronic (投薬開始後4か月から 観察期間終了時点まで)
臨床的エンドポイント のハザード比	0.68 (95% CI, 0.54, 0.86)	0.77 (95% CI, 0.3, 1.97)	0.56 (95% CI, 0.45, 0.68)	0.54 (95% CI, 0.40, 0.75)	0.72 (95% CI, 0.64, 0.82)	0.49 (95% CI, 0.35, 0.67)	0.4 (95% CI 0.26, 0.61)	0.82 (95% CI 0.73, 0.93)

まとめ

現時点において明確に結論付けることは困難であるものの、本研究班における各データベースを用いた観察研究の結果や海外で報告されているメタアナリシス又は観察研究等を踏まえると、早期 CKD (DKD を含む) を対象とした臨床試験では、eGFR slope をサロゲートエンドポイントとして使用することが可能な場合もある。ただし、その妥当性やカットオフ値については、最新のエビデンス、原疾患、対象集団や薬物の特性等も踏まえ、慎重に検討する必要がある。

臨床試験の対象が比較的均一な集団(例:比較的狭い範囲の eGFR を有する集団、慢性糸球体腎炎で組織型や進行度が明らかになっている集団 etc.)であり、かつ、薬物の効果が年余に亘って一定であることが想定される場合には、サロゲートエンドポイントとして eGFR slope を用い得る可能性がある。eGFR slope は、投与初期に eGFR が低下する(initial drop)薬物の場合も含めて、一般的には薬物投与開始時からの total slope を想定している。eGFR slope の設定の妥当性等については薬物の特性に応じて検討する必要がある。また、eGFR slope は、早期 CKD の病態も考慮し、少なくとも 2 年以上の観察期間に基づき評価することが望ましい。eGFR slope のカットオフ値の具体的な設定には十分な検討が必要であり、一般的にはカットオフ値が大きいほど、得られるエビデンスはより強固になる。eGFR slope のカットオフ値は、欧米における議論において提言された $0.5\sim 1.0\text{ mL/min/1.73 m}^2\text{ per year}$ を用いることが可能な場合も想定されるが、ベースラインの eGFR 値によっては、これらの slope 値が個体内変動の範囲である可能性も考えられる。検証仮説の設定においては原疾患や薬物の特性等に応じた指標を用いることが必要とされるため、薬事承認を目的とした臨床試験(治験)の場合は、試験計画(eGFR slope の使用やそのカットオフ値を含む)やその結果解釈について、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と協議することを強く推奨する。

アルブミン尿(UACR)／蛋白尿(UPCR)について、本研究班における観察研究から UACR 30 mg/gCr 又は、UPCR 150 mg/gCr 以上の患者において、1 又は 2 年間程度でベースラインから 30%以上の減少が一つの目安という結果が示唆された。一般的にはカットオフ値が大きいほど、得られるエビデンスはより強固になる。検証仮説の設定においては原疾患や薬物の特性等に応じた指標を用いることが必要とされるため、薬事承認を目的とした臨床試験(治験)の場合は、試験計画(UACR の使用やそのカットオフ値を含む)やその結果解釈について PMDA と協議することを強く推奨する。

なお、早期 CKD を対象とした臨床試験におけるサロゲートエンドポイントについて、本稿で提示した内容は現時点で得られた知見に基づくものであり、今後、更なるエビデンスを蓄積し、見直していく必要がある。

利益相反の開示

朝倉渡 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部

無し

猪阪善隆 大阪大学 腎臓内科

無し

井関邦敏 名嘉村クリニック 臨床研究支援センター

無し

板野精之 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

無し

植木浩二郎 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	住友ファーマ	③
2	ノボノルディスクファーマ	②
3	武田薬品	①
4	大正製薬	①
5	日本イーライリリー	①
6	アボットジャパン	①
7	バイエル薬品	①
8	興和	①
9	日本ベーリンガーインゲルハイム	①
10	第一三共	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	日本ベーリンガーインゲルハイム	①	①
2	住友ファーマ	①	③
3	日本イーライリリー	①	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	住友ファーマ	①
2	日本ベーリンガーインゲルハイム	①
3	田辺三菱製薬	①
4	武田薬品	①
5	第一三共	①
6	ノボノルディスクファーマ	①
7	協和キリン	①
8	小野薬品工業	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

碓井知子 東京大学 保健・健康推進本部

無し

岡田浩一 埼玉医科大学 腎臓内科

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	第一三共	②
2	アストラゼネカ	②
3	田辺三菱製薬	①
4	小野薬品工業	①
5	日本ベーリンガーインゲルハイム	①
6	アステラス製薬	③
7	協和キリン	②
8	バイエル薬品	②
9	鳥居薬品	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	協和キリン	③	①
2	鳥居薬品	③	①
3	キッセイ	③	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	中外製薬	①
2	協和キリン	①
3	小野薬品工業	①
4	バイエル薬品	①
5	鳥居薬品	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

柏原直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	第一三共	①
2	アストラゼネカ	③
3	田辺三菱製薬	②
4	小野薬品工業	②
5	日本ベーリンガーインゲルハイム	①
6	アステラス製薬	②
7	協和キリン	②
8	バイエル薬品	②
9	ノーベルファーマ	①
10	大塚製薬	②
11	ノバルティスファーマ	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	アストラゼネカ	②	①
2	ノーベルファーマ	③	③
3	第一三共	②	①
4	バイエル	②	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	中外製薬	①
2	協和キリン	①
3	小野薬品工業	①
4	バイエル薬品	①
5	アステラス	①
6	大塚製薬	①
7	ベーリンガーインゲルハイム	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

神田英一郎 川崎医科大学 医学部

無し

菅原有佳 東京大学 腎臓・内分泌内科

無し

鈴木祐介 順天堂大学 腎臓内科

労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	協和キリン株式会社	②
2	田辺三菱製薬株式会社	③
3	ノバルティスファーマ株式会社	①
4	第一三共株式会社	①
5	大塚製薬株式会社・Otsuka US	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	Traverse Therapeutics, Inc.	②	①
2	Chinook Therapeutics U.S., Inc.	②	③
3	Moderna TX	②	①
4	ARGENX IIP BV	②	①
5	Aurinia Pharmaceuticals Inc.	②	①
6	協和キリン株式会社	②	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金

	企業・団体名	金額区分	
1	鳥居薬品株式会社	①	②
2	中外製薬株式会社	①	②
3	協和キリン株式会社	①	②
4	大日本住友製薬株式会社	①	②
5	エーザイ株式会社	①	②
6	バイエル薬品株式会社	①	②

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

田中基嗣 新潟大学 臨床研究推進センター

無し

友利浩司 埼玉医科大学 腎臓内科

無し

南学正臣 東京大学 腎臓・内分泌内科／研究代表者

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	協和キリン株式会社	③
2	アステラス製薬株式会社	②
3	田辺三菱製薬株式会社	②
4	バイエル薬品株式会社	①
5	日本たばこ産業株式会社	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	協和キリン株式会社	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	EPS インターナショナル株式会社	②	①
2	パレクセル・インターナショナル株式会社	③	①
3	日本たばこ産業株式会社	③	④

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	協和キリン株式会社	①
2	武田薬品工業株式会社	①
3	田辺三菱製薬株式会社	①
4	中外製薬株式会社	①
5	鳥居薬品株式会社	①
6	第一三共株式会社	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

西村理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	日本イーラーリリー社	③
2	キッセイ薬品工業株式会社	①
3	ノボノルディスクファーマ株式会社	③
4	日本メトロニック社	①
5	小野薬品工業	①
6	田辺三菱製薬	①
7	サノフィ株式会社	①
8	日本ベーリンガーインゲルハイム社	②
9	アステラス	①
10	アボット株式会社	③

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	大日本住友製薬	①
2	日本ベーリンガーインゲルハイム社	①

金額区分:①100万円以上 ②50万円以上 ③1000万円以上

濱野高行 名古屋市立大学 腎臓内科

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	アステラス製薬株式会社	③
2	鳥居薬品株式会社	③
3	協和キリン株式会社	③
4	田辺三菱製薬株式会社	②
5	中外製薬株式会社	①
6	キッセイ薬品工業株式会社	③
7	三和化学研究所	②
8	大塚製薬	①
9	小野薬品	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	アステラス製薬株式会社	①	②
2	鳥居薬品株式会社	①	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	キッセイ薬品株式会社	①
2	大塚製薬	①
3	鳥居薬品株式会社	①
4	三和化学研究所	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

深水圭 久留米大学 腎臓内科

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	アストラゼネカ(株)	③
2	大塚製薬(株)	③
3	ノーベルファーマ(株)	①
4	小野薬品工業(株)	②
5	バイエル薬品(株)	②
6	協和キリン(株)	③

7	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	②
8	大日本住友製薬(株)	①
9	田辺三菱製薬(株)	②

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	①
2	鳥居薬品(株)	①
3	協和キリン(株)	①
4	大日本住友製薬(株)	①
5	小野薬品工業株式会社	①
6	バクスター株式会社	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

松下邦洋 Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Department of Epidemiology

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	協和キリン株式会社	②	③

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

和田淳 岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	アストラゼネカ	②
2	田辺三菱製薬	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	田辺三菱製薬	①
2	大塚製薬	①
3	バイエル薬品	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

綿田裕孝 順天堂大学 代謝内分泌内科

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、講演料などの報酬

	企業・団体名	金額区分
1	田辺三菱製薬	②
2	大正製薬	①
3	ノボルディスクファーマ	③
4	アステラス製薬	①
5	アボット	①
6	MSD	①
7	キッセイ	①
8	アストラゼネカ	②
9	小野薬品工業	①
10	サノフィ	②
11	住友製薬	③
12	イーライリリー	③
13	日本ベーリンガーインゲルハイム	③
14	三和化学研究所	①
15	武田薬品工業	②
16	興和	①
17	協和キリン	①
18	テルモ	①

金額区分:①50万円以上 ②100万円以上 ③200万円以上

企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

	企業・団体名	研究費区分	金額区分
1	サノフィ	②	①
2	興和	②	①
3	ベーリンガーインゲルハイム	②	①

研究費区分:①産学共同研究 ②受託研究 ③治験 ④その他

金額区分:①100万円以上 ②1000万円以上 ③2000万円以上

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

	企業・団体名	金額区分
1	キッセイ	①
2	住友製薬	①
3	大正製薬	①

4	アボット	①
5	ノボノルディスクファーマ	①
6	第一三共	①
7	アステラス製薬	①
8	協和キリン	①
9	田辺三菱製薬	①
10	小野薬品工業	①
11	武田薬品工業	①
12	ベーリンガーインゲルハイム	①
13	ライフスキャン	①
14	帝人ファーマ	①
15	イーライリリー	①

金額区分:①100万円以上 ②500万円以上 ③1000万円以上

企業などが提供する寄附講座

	企業・団体名	寄附講座の名称	設置期間
1	田辺三菱製薬	糖尿病治療標的探索医学講座	2019年～22年
2	小野薬品工業	糖尿病治療標的探索医学講座	2019年～22年
3	興和	糖尿病治療標的探索医学講座	2019年～22年
4	MSD	糖尿病治療標的探索医学講座	2019年～22年
5	ベーリンガーインゲルハイム	糖尿病治療標的探索医学講座	2019年～22年
6	三和化学研究所	先進糖尿病治療学講座	
7	住友製薬	先進糖尿病治療学講座	
8	大正製薬	先進糖尿病治療学講座	
9	武田薬品工業	先進糖尿病治療学講座	
10	総医研	先進糖尿病治療学講座	

渡辺裕輔 埼玉医科大学国際医療センター 腎臓内科

無し

学会の活動に関連して、資金提供(共催セミナー等、過去3年間)をした企業名:

➤ **日本腎臓学会**

アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アミカス・セラピューティクス株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社カネカメディックス、キッセイ薬品工業株式会社、協和キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、興和株式会社、サノフィ株式会社、株式会社三和化学研究所、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、テルモ株式会社、鳥居薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ノーベルファーマ株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、バイエル薬品株式会社、株式会社富士薬品、持田製薬株式会社

➤ **日本糖尿病学会**

アークレイ株式会社、アークレイマーケティング株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アボットジャパン合同会社、エムベクタ合同会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、科研製薬株式会社、株式会社エスアールエル、株式会社コスミックコーポレーション、株式会社三和化学研究所、株式会社神鋼環境ソリューション、株式会社ハーバー研究所、株式会社富士薬品、株式会社文光堂、株式会社堀場製作所、株式会社ミカレア、キッセイ薬品工業株式会社、協和キリン株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、興和株式会社、コヴィディエンジャパン株式会社、寿製薬株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、シスメックス株式会社、住友ファーマ株式会社、積水メディカル株式会社、第一三共株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、帝人ヘルスケア株式会社、テルモ株式会社、東ソー株式会社、特定非営利活動法人日本成人病予防協会、日機装株式会社、ニプロ株式会社、日本イーライリリー株式会社、日本たばこ産業株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本メドトロニック株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、ノボノルディスク ファーマ株式会社、バイエル薬品株式会社、ファイザー株式会社、マイラン EPD 合同会社、松谷化学工業株式会社、マルホ株式会社、ミナリスメディカル株式会社、株式会社明治、持田製薬株式会社、ロシュ DC ジャパン株式会社、Dexcom, Inc.、LifeScan Japan 株式会社、MSD 株式会社、Noster 株式会社、PHC ホールディングス株式会社