

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案

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

- < 1 > 日本人 CKD 症例における推定糸球体濾過量の低下と末期腎不全リスクとの関連：CKD-JACの解析 p 2 - 2 1
- < 2 > 末期腎不全のサロゲートエンドポイントとしての eGFR 変化率の検討：沖縄県における健康診断データおよびORIENT研究の解析 p 2 2 - 5 0
- < 3 > システマティックレビューによる解析 p 5 1 - 6 3
- < 4 > まとめ p 6 4

< 1 > 日本人 CKD 症例における推定糸球体濾過量の低下と末期腎不全リスクとの関連：CKD-J

ACの解析

1. はじめに

2014年に米国腎臓財団(NKF)と米国食品医薬品局(FDA)が主催する国際ワーキンググループが、臨床試験のための末期腎不全(ESRD)のサロゲートエンドポイントとして、推定糸球体濾過量(eGFR)の低下を使用する可能性を検討した一連の論文を発表した。¹⁻⁴ これらの論文の総合的な結論は、ESRDのサロゲートエンドポイントとして、eGFRの30%~40%低下を支持するものであった。⁵ この結論は、研究者および医薬品規制当局から前向きに受け止められた。⁶⁻⁸

しかし、NKF-FDA ワーキンググループの論文は、主にヨーロッパと北アメリカの研究データを用いているという制限があった。¹⁻⁴ 例えば、Chronic Kidney Disease Prognosis Consortiumのデータを使用した同ワーキンググループの主要論文では、ESRDリスクに関する研究に用いたデータのうち、わずか0.5%がアジア人種のデータであった。¹ ESRDの有病率と発生率には大きな地域差があることや(本邦や台湾などの東アジアの国・地域は世界上位にランクされている)、⁹ 腎疾患のパターンがアジア地域で独特であることなどから(IgA腎症の占める割合が相対的に高いなど)、¹⁰ 日本人CKD症例でのeGFRの30%~40%低下とESRDリスクの検討が重要である。

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

2. 方法

研究対象者

CKD-JACのデザインやデータの収集方法に関する詳細は、他の論文に発表されているが、^{12,13} 同研究は日本人CKD症例におけるCKD進行の危険因子を調査するために実施された。¹² 同研究には2007年4月から2008年12月の間に日本全国17施設から2966人の日本人CKD症例(年齢20-75歳、ベースラインeGFR10-59 ml/分/1.73m²)が登録された。¹³ 多発性嚢胞腎、HIV感染症、肝硬変、臓器移植、慢性透析、妊娠中の症例は除外された。ベースライン時に、年齢などの基本特性に加え、血清クレアチニンと尿中アルブミン・クレアチニン比、および既往歴などが調査された。今回の調査では、中央検査機関でベースラインに加え1年後(2410人の参加者)または2年後(2079人の参加者)血清クレアチニンが測定された症例を対象とした。

eGFR変化率

血清クレアチニンは、LSI Medience Corporation(東京、日本)で酵素法を用いて測定した。血清クレアチニンはCKD-JACの研究期間全体にわたって、同じ検査機器および試薬を用いて測定され、松尾らが日本人用に提唱した推測式を用いてeGFRを算出した。¹⁴ NKF-FDAワーキンググループから発表された一連の論文と同様に、eGFRの変化率は次式で算出した:(最終観察時eGFR - 観察開始時eGFR)

/ (観察開始時 eGFR) * 100。^{1,3} NKF-FDA ワーキンググループの研究で、1、2、3 年それぞれの eGFR 変化率が検討されたが、CKD-JAC では研究全体の追跡期間中央値が 3.9 年間だったので、当該研究では、1 年および 2 年間のベースライン期間内での eGFR 変化率とそれ後の ESRD リスクを調べた。1 年および 2 年間のベースライン期間後の ESRD 発症のイベント観察期間はそれぞれ中央値で 2.9 年および 2.0 年であった。

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

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

共変量

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

統計分析

対象者の基本・臨床特性は、eGFR 変化率の 4 群間で比較した (血清クレアチニンの倍化に相応する \leq -53%、 $>$ -53%から-30%、 $>$ -30%から 0%、 $>$ 0% [すなわち、eGFR の増加])。Cox 比例ハザードモデルを使用して、eGFR の変化率 (-53%、-25%、-10%、10%、25% にノットを置き、スプライン項としてモデルに投入した) とそれ後の ESRD リスクの補正ハザード比を推定した。NKF-FDA ワーキンググループの解析の場合と同様に、主要解析では、年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病、心血管疾患の既往、ならびに観察開始時の eGFR で補正した。感度分析として、尿アルブミン/クレアチニン比と血中ヘモグロビン濃度の追加調整も行った。また、ベースライン時の年齢、性別、および CKD の原因別にサブグループ解析を実施した。統計的な交互作用の有無については、各サブグループと eGFR 変化率の交互作用項を含むモデルと含まないモデルを、尤度比試験によって比較することで検討した。また、eGFR 変化率とベースライン eGFR 別の 1、2 および 3 年間の ESRD の予測リスクも算出した。この際に、共変量を 60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5 mmol/l、糖尿病ならびに心血管疾患の既往歴なしに設定し、死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用した。¹⁵

3. 結果

ベースライン eGFR に加え 1 年後に eGFR を再測定した 2410 人の対象者のうち、1.4% (34 人) が血清クレアチニンの倍加に相当する eGFR の 53%以上の低下 (すなわち \leq -53%の eGFR 変化率) を示した。40%以上ならびに 30%以上の eGFR 低下はそれぞれ 4.3% (104 人) 及び 9.7% (233 人) で認められた (図 1A)。2 年間の変化率を評価できた 2079 人の対象者では、53%以上、40%以上、30%以上の低

下は、それぞれ 4.2% (87 人)、10.9% (227 人)、19.3% (401 人) であった (図 1B)。2 年間の eGFR 平均変化率は-13% (SD 22%) であり、1 年間の平均変化率は-7% (SD 19%) であった。eGFR の変化が軽度の群 (>-30%から 0%変化) と比較して、eGFR が 30%以上低下した群には、女性、喫煙者、糖尿病または心血管疾患の既往を有する症例がより多く認められた。また、eGFR が 30%以上低下した群では、総コレステロール値、血圧、尿アルブミン/クレアチニン比が高く、ベースライン eGFR およびヘモグロビン濃度が低い傾向を認めた (表 1 と表 2)。

1 年間の eGFR 変化率と ESRD 発症リスクを検討した解析の対象者 2410 人のうち 498 人 (20.7%) は、1 年間のベースライン期間後、中央値の 2.9 年の観察期間中に ESRD を発症した。2 年間の eGFR 変化率の解析では、2079 人の対象者のうち、365 人 (17.6%) が中央値 2.0 年の観察期間中に ESRD を発症した。図 2 に示すように、1 年および 2 年間の eGFR 低下はその後の ESRD 発症リスクと強く関連していた。1 年間と 2 年間の eGFR の 53%低下 (血清クレアチニンの倍化に相当) の、ESRD 発症の相対リスクは、それぞれ 21 倍と 17 倍であった (補正ハザード比 20.72 [95%CI、14.27-30.09] と 17.27 [11.80-25.30])。53%低下ほどでないものの、eGFR の 40%低下、30%低下ともに、ESRD リスクと強く関連していた。具体的には 1 年間の変化では、補正ハザード比が eGFR の 40%低下で 9.61 [95%CI、7.42-12.46]、eGFR の 30%低下で 5.32 [4.14-6.85] であった。2 年間の変化の場合、補正ハザード比は、eGFR の 40%低下で 6.53 [4.70 から 9.05]、30%低下で 3.09 [2.15 から 4.42] であった。1 年間の変化の解析では、eGFR 増加も ESRD 発症リスクの上昇に関連していたが (図 2A)、同様の傾向は 2 年間の変化の解析では認められなかった (図 2B)。

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

最後に、ベースライン時の eGFR と eGFR 変化率及びその後 1-3 年間の ESRD 発症のリスクの予測結果を図 7 と図 8 にまとめた。ベースライン eGFR が GFR ステージ 3A に相当する 50ml/分/1.73m² であった場合、たとえ eGFR が 1 年間または 2 年間で 53%低下しても、その後 3 年間の ESRD 発症リスクは約 4%から 5%と予測された。だが、ベースライン eGFR が GFR ステージ 3B に相当する 35 ml/分/1.73m² であった場合、1 年間で eGFR が 53%低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは 35%と予測された (2 年間で eGFR が 53%低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは 30%)。1 年間で eGFR が 40%及び 30%低下した後の、その後 3 年間の ESRD 発症リスクはそれぞれ 19%と 11%と予測された (2 年間で eGFR が 40%及び 30%低下した場合のその後 3 年間の ESRD 発症リスクはそれぞれ 14%と 7%)。ベースラインの eGFR がステージ 4 に相当する 25ml/分/1.73m² であった場合には、1 年間で eGFR が 53%、40%、30%低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは、それぞれ 86%、61%、42%と予測された (2 年間で eGFR が 53%、40%、30%低下した後の 3 年間の ESRD 発症リスクは、それぞれ 77%、45%、26%)。

4. 考察

本研究では、日本人 CKD 症例において、主要交絡因子およびベースライン eGFR で補正後も、1 年および 2 年にわたる eGFR の変化がその後の ESRD 発症リスクと強く関連することを確認した。クレアチニン倍化が ESRD のサロゲートエンドポイントとして既に受け入れられているという事実在即し、1 年または 2 年にわたる eGFR の 53%の低下 (クレアチニン倍化に相当) は、eGFR の変化しなかった場合と比較して ESRD 発症のリスクが 17~21 倍高かった。53%の低下ほどではなかったものの、1 年間または 2 年間の eGFR の 40%または 30%の低下も ESRD 発症リスクの上昇に関連していた (相対リスクがそれ

ぞれ 7-10 倍と 3-5 倍)。eGFR の 30%以上の低下は、53%以上の低下と比較して 5-7 倍多くの対象者で認められたことは、臨床試験のイベント数や統計検出力を考慮すると重要な知見であろう。年齢、性別、および原腎疾患に関わらず、基本的に eGFR 低下はその後の ESRD 発症リスクの上昇と一貫して関連していた。

今回の解析で、eGFR 低下と ESRD 発症リスクとの間に連続的な関連を認めたものの(図 2)、サロゲートエンドポイントとして推奨される eGFR 低下の閾値を一つに絞るのは容易ではない。eGFR 低下の閾値をクレアチニン倍化に近づけると、その後の ESRD 発症リスクが極めて高い例を同定することにつながるが、イベント数が限定されてしまう。一方で、より軽度の eGFR 低下を閾値として選択すると、より多数の症例をイベントとして捉えうるが、その代償として、ESRD 発症リスクが若干低い症例もイベント例に含めることになる。NKF-FDA ワーキンググループは、eGFR 低下と ESRD リスクの関係、ESRD とサロゲートエンドポイントを用いた場合の治療効果判定の違い、ならびに多数のシミュレーション解析を包括的に評価した上で、eGFR の 30%以上の低下または 40%以上の低下を CKD 進行のサロゲートエンドポイントとして提案しているという事実は重要であろう。具体的には、NKF-FDA ワーキンググループは、ベースライン GFR が 30 ml/分/1.73m² 未満で、薬物の急性効果がないまたは僅かに正の影響がある場合に限って、適切なサロゲートエンドポイントとして eGFR の 30%以上の低下を提案している。⁵ ただし、正の急性効果が長期間持続するような薬剤の場合には、eGFR の 30%以上の低下もサロゲートエンドポイントとして、用いることは妥当と評価されている。また同ワーキンググループは、サロゲートエンドポイントとして eGFR の 40%以上の低下が、より幅広い薬物の急性効果とベースライン eGFR に適していると結論付けている。⁵ 適切なサロゲートエンドポイントの閾値について、本研究のみで結論を導くことはできないが、NKF-FDA ワーキンググループの解析と合わせ、日本人 CKD 症例においても、eGFR の 53%以上の低下より軽度の低下を、CKD 進行のサロゲートエンドポイントとして考慮するのは合理的と考えられる。

本研究では、女性に比べ、男性において eGFR 低下が ESRD 発症リスクと統計学的により強く関連していた。この結果は、男性の方が女性よりも GFR が速く低下することを示した過去の研究と一致しているかもしれない。^{16,17} しかし、この GFR 低下率に関する性差については、異論もある。¹⁸ いずれにせよ、関連の強さの違いこそあれ、男女ともに eGFR の低下と ESRD リスクが一貫して関連していたことは重要である。同様に、本研究では、糖尿病性腎症を含む CKD の原疾患別、年齢別の各サブグループで、概ね一貫した関連を認めた。糖尿病は、先進国における ESRD の主要な原因であり、CKD の進行予防のための臨床試験をデザイン・実行する上で肝心な疾患なので、本知見は重要と考えられる。

本研究の主目的は eGFR 低下の予後への影響を評価することであったが、1 年間の eGFR 変化を検討した解析において、eGFR 増加と ESRD 発症リスクの上昇との関連を認めた。NKF-FDA ワーキンググループのメタ解析では、eGFR 増加と死亡リスクの関連は観察されたが、ESRD 発症リスクについては関連が認められなかった。¹ しかし、いくつかの過去の研究が、eGFR 増加と ESRD 発症リスクの関連を報告している。^{19,20} eGFR 増加が ESRD 発症リスク上昇する背景として、いくつかの機序が提案されている。eGFR が増加したグループには、急性腎障害のエピソードから腎機能が回復した症例が含まれている可能性がある。また、eGFR の増加即ち血清クレアチニンの低下は、筋肉量の減少または循環血漿量の増加といった他の病態を反映している可能性もある。^{1,21} ただし、本研究において、2 年間の解析では同様 eGFR 増加は必ずしも ESRD 発症リスクの上昇と関連を示さなかったため、eGFR 増加と ESRD リスクとの関連が確実なものとは現段階では断定できない。

本研究の結果は、日本人の CKD 症例を超えて、比較的類似した生活様式を持ち(高食塩摂取など)、ESRD や心血管疾患の発症率が近い^{9,22,23} 他の東アジアの国や地域へも一般化できる可能性がある。NKF-FDA ワーキンググループのメタ解析と本研究における日本人 CKD 症例において、eGFR 低下

と ESRD 発症リスクの結果が同様であったことから、国際共同試験を実施する場合でも、共通したサロゲートエンドポイントを使用できる可能性が示唆された。

本研究における、いくつかの限界についても述べる必要がある。第1に、観察期間が比較的短く、NKF-FDA ワーキンググループのように3年間の eGFR 変化に関する解析を行うことができなかった。本研究において、1年間の eGFR 低下と比較して、ESRD 発症の相対リスクが2年間の eGFR 低下で、若干低かったのは、イベント観察期間の短さの影響があった可能性がある。第二に、ESRD 発症後のイベントについての情報がないため、eGFR の変化と死亡リスクとの関連を調査することはできなかった。ただし、ESRD 発症前の死亡に関する記録があるので、全死亡による競合リスクについては、検討することが可能であった。最後に、上述のように本研究の外的妥当性に関して、重大な懸念がある可能性は低いと考えられるが、他のアジアの国または地域、eGFR 低下と ESRD リスクの関連を確認することが重要である。

5. 結論

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

参考文献

1. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014;311(24):2518–2531.
2. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):848–859.
3. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):860–866.
4. Greene T, Teng CC, Inker LA, et al. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):867–879.
5. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):821–835.
6. Floege J, Mak RH, Molitoris BA, Remuzzi G, Ronco P. Nephrology research—the past, present and future. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(11):677–687.
7. Mol PG, Maciulaitis R, Vetter T. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a view from Europe. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):838–840.
8. Thompson A, Lawrence J, Stockbridge N. GFR decline as an end point in trials of CKD: a viewpoint from the FDA. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):836–837.
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–272.
10. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int*. 2014;86:819–827.
11. Matsushita K, Chen J, Sang Y, et al. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2016;90(5):1109–1114.
12. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study: Design and Methods. *Hypertens Res*. 2008;31(6):1101–1107.
13. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2010;14(6):558–570.
14. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):982–992.
15. Grams ME, Coresh J, Segev DL, Kucirka LM, Tighiouart H, Sarnak MJ. Vascular disease, ESRD, and death: interpreting competing risk analyses. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1606–1614.

16. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006;69(2):375-382.
17. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):319-329.
18. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2047-2053.
19. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3835-3843.
20. Rebholz CM, Grams ME, Matsushita K, Selvin E, Coresh J. Change in novel filtration markers and risk of ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):47-54.
21. Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, et al. Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2015.
22. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2014;371(7):624-634.
23. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Asia: A Selected Review. *Circulation.* 2008;118(25):2702-2709.

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

A

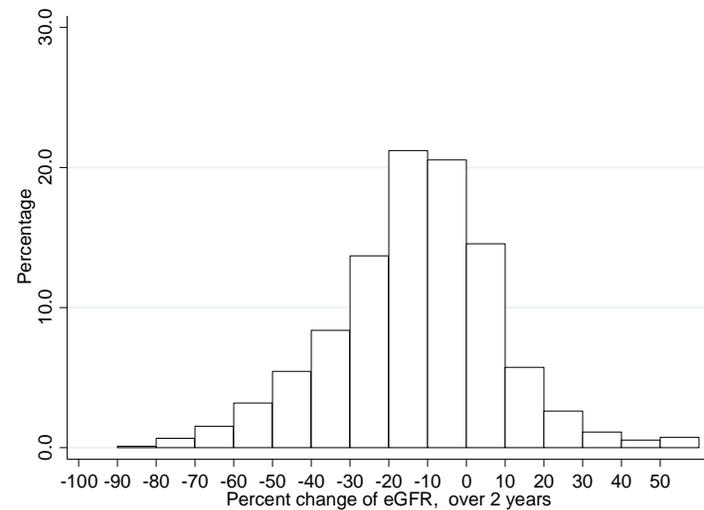
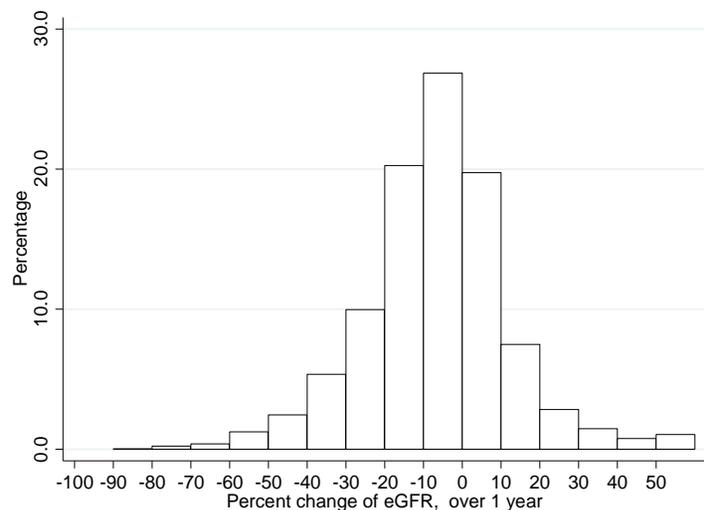


図2. 1年間 (A) および2年間 (B) のベースライン期間における eGFR の変化率とその後の ESRD リスクの補正ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時 eGFR を補正。

A

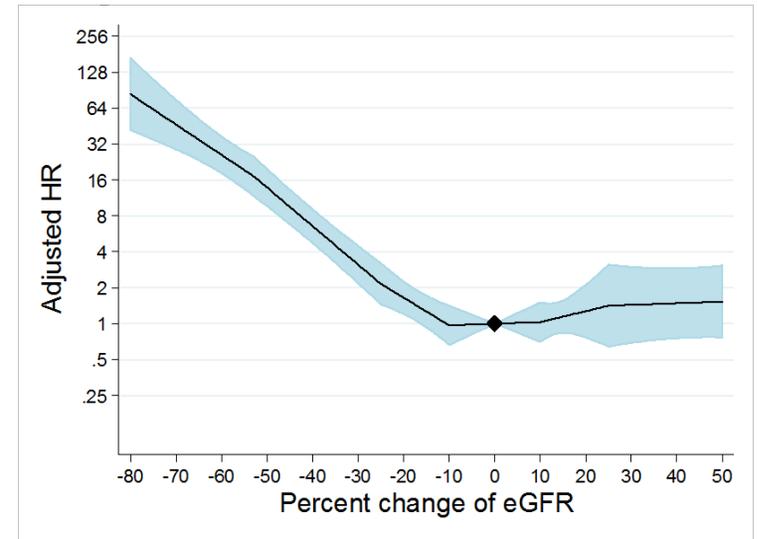
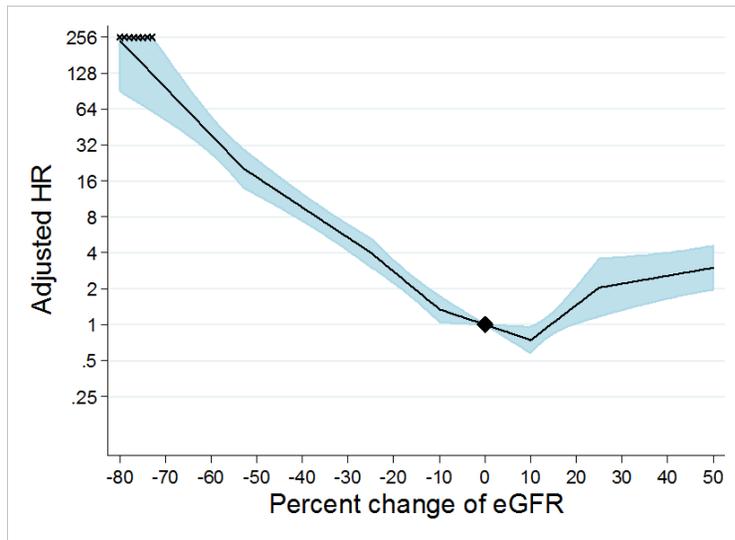
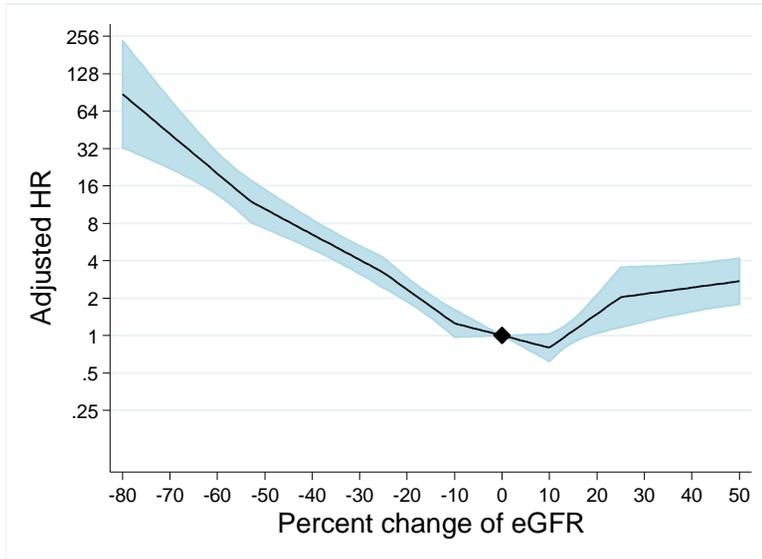


図3. 1年間 (A) および2年間 (B) のベースライン期間における eGFR の変化率とその後の ESRD リスクの補正ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時 eGFR に加え尿中アルブミン/クレアチニン比および血中ヘモグロビン濃度を補正。

A



B

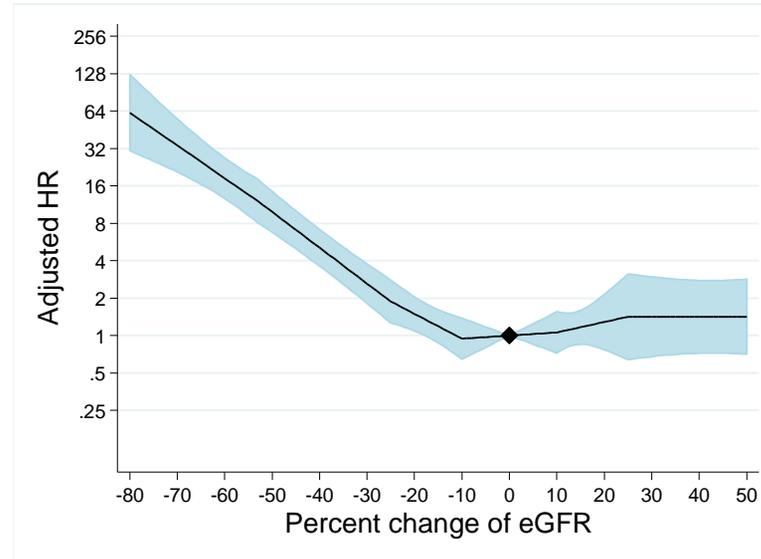


図 4. 年齢別（65 歳未満[上段]、65 歳以上[下段]）の 1 年間（左）および 2 年間（右）のベースライン期間における eGFR の変化率とその後の ESRD リスクの補正ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時 eGFR を補正。

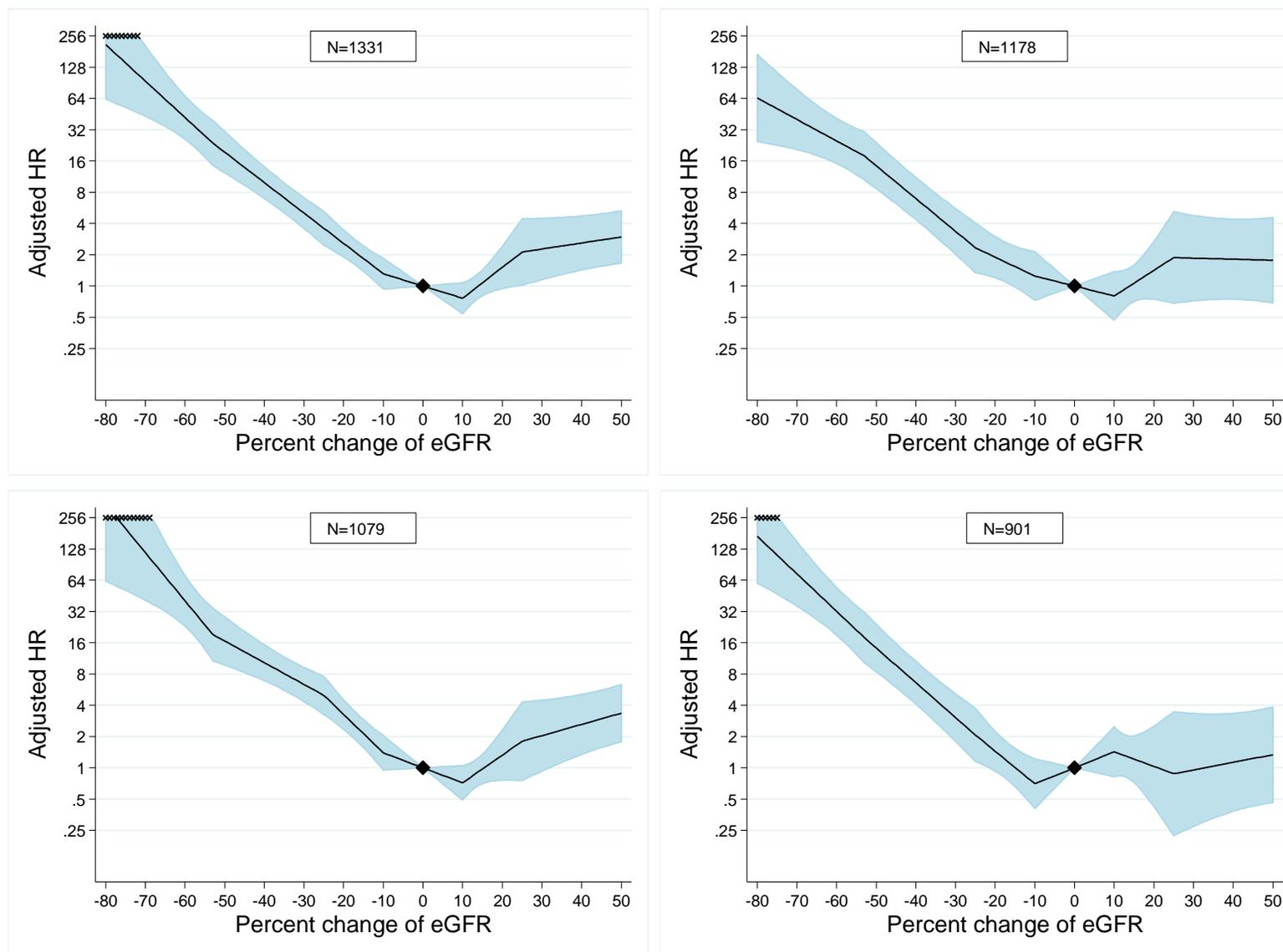


図 5. 男女別（男性[上段]、女性[下段]）の 1 年間（左）および 2 年間（右）のベースライン期間における eGFR の変化率とその後の ESRD リスクの補正ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時 eGFR を補正。

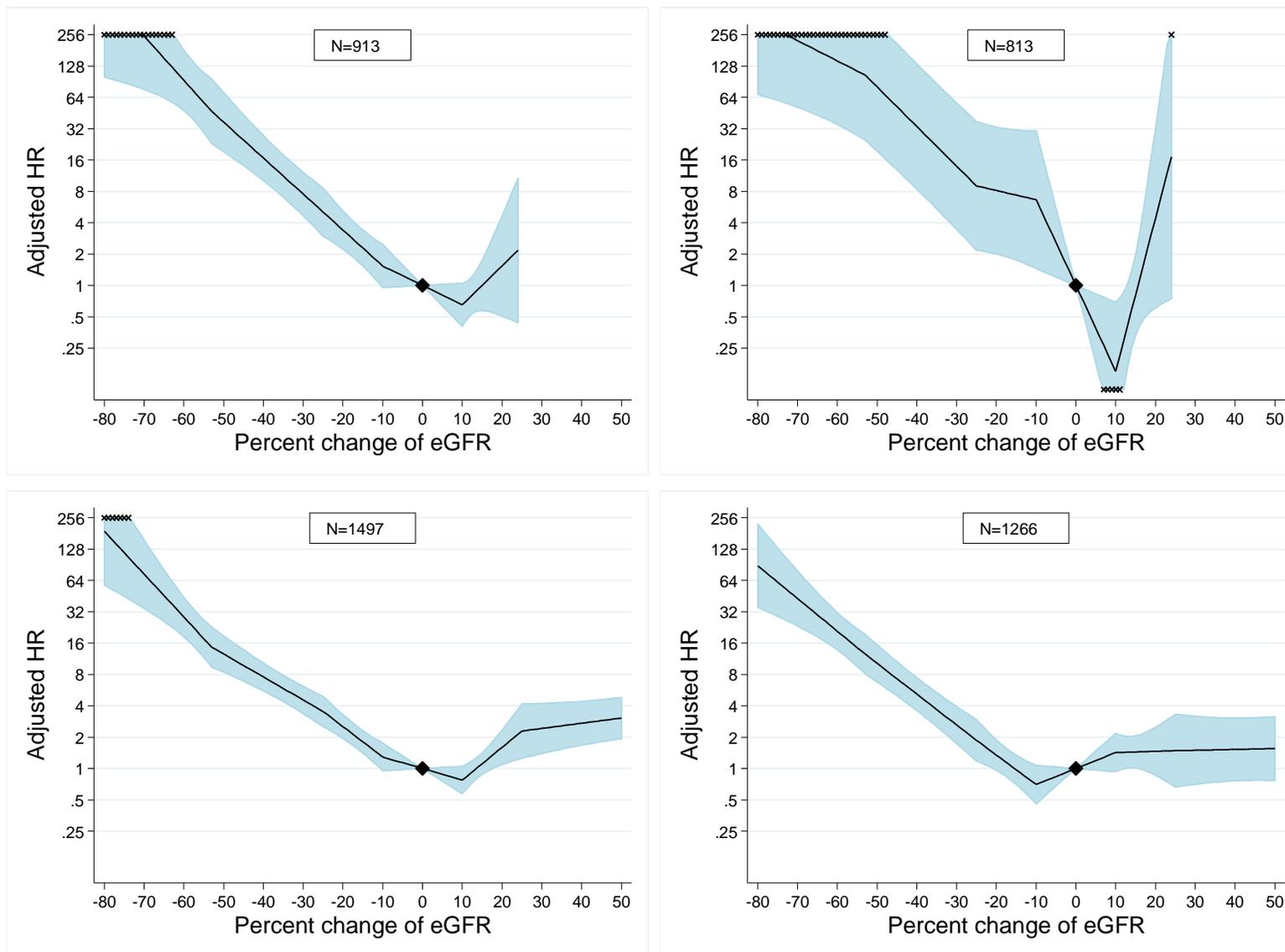
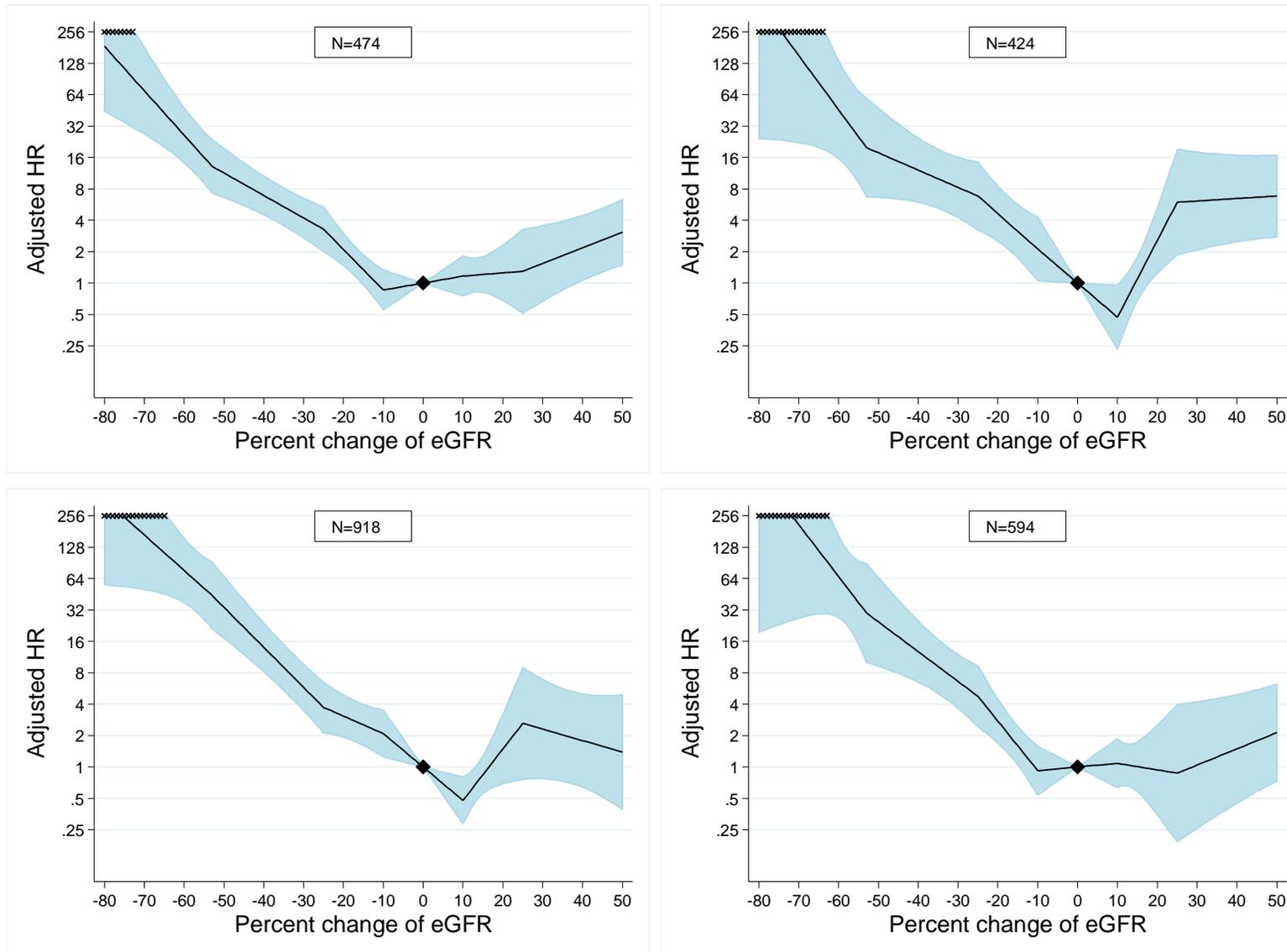


図 6. 原腎疾患別（糖尿病性腎症[左上段]、高血圧性腎症[右上段]、糸球体疾患 [左下段]、その他[右下段]）の1年間（現頁）および2年間（次頁）のベースライン期間における eGFR の変化率とその後の ESRD リスクの補正ハザード比。年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時 eGFR を補正。



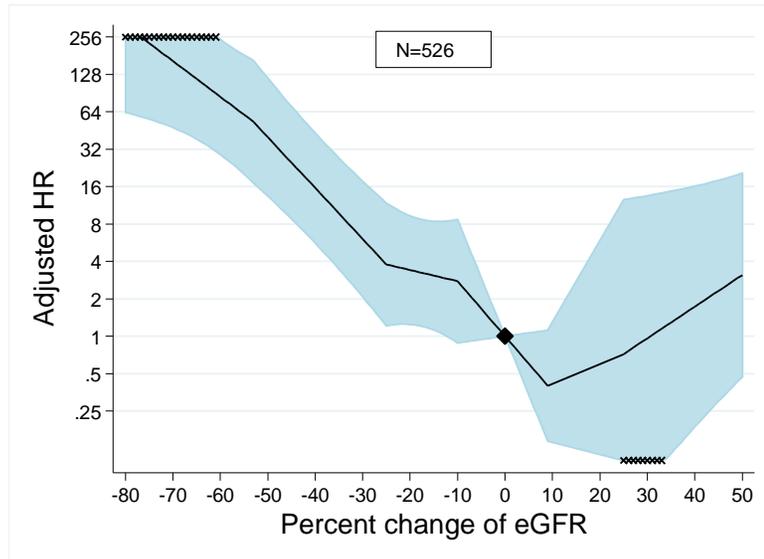
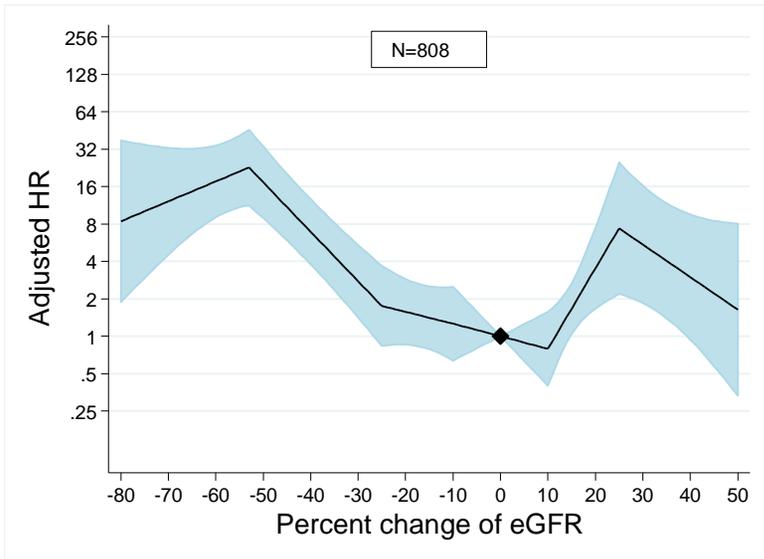
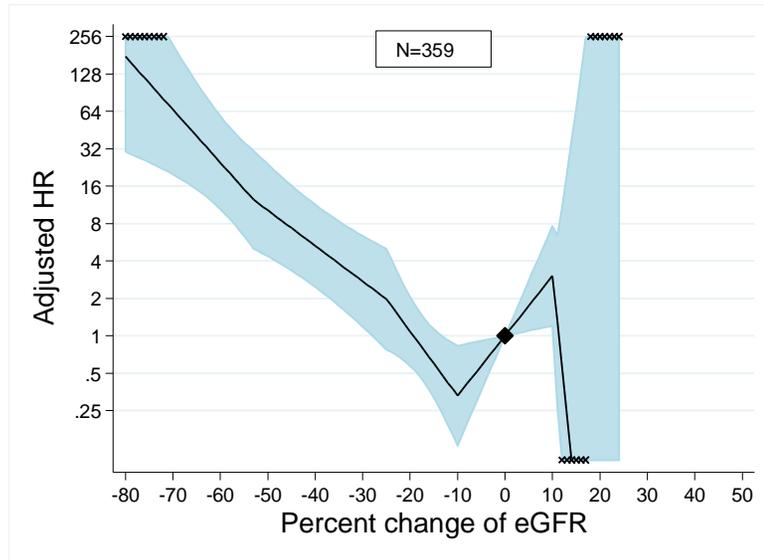
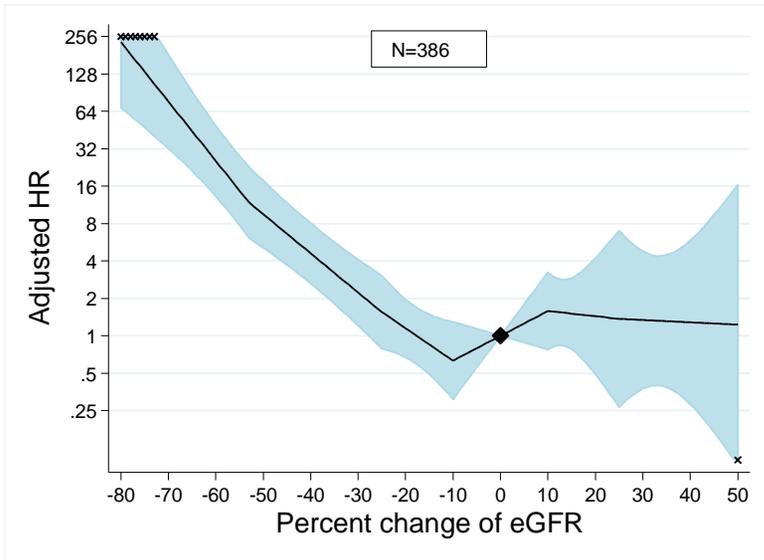


図 7. ベースライン時 eGFR および 1 年間の変化率とその後 1-3 年間の ESRD 予測リスク。他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5mmol/l、糖尿病または心血管疾患の既往なしと設定。全死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用。

Baseline eGFR1 During 1-Year Baseline Period	Follow-up After Last eGFR1, y	Change in eGFR1 During 1-Year Baseline Period, %								
		-53	-40	-30	-25	-20	-10	0	10	25
20	1	61 (45, 74)	37 (28, 45)	23 (18, 30)	18 (14, 24)	13 (10, 17)	6.8 (5.2, 9.4)	5 (3.7, 6.7)	3.7 (2.2, 6.2)	9.6 (5.6, 19)
	2	90 (79, 96)	67 (57, 78)	47 (39, 58)	38 (30, 49)	29 (23, 36)	16 (13, 21)	12 (8.9, 15)	8.8 (5.2, 13)	22 (14, 39)
	3	98 (94, 100)	87 (79, 94)	69 (58, 79)	58 (48, 72)	46 (39, 56)	27 (22, 34)	20 (16, 25)	15 (9.8, 24)	36 (23, 58)
25	1	36 (24, 49)	19 (14, 26)	12 (8.7, 16)	8.9 (6.6, 13)	6.4 (4.9, 8.7)	3.2 (2.4, 4.3)	2.4 (1.7, 3.1)	1.8 (1, 2.9)	4.7 (2.7, 9.2)
	2	66 (49, 81)	41 (31, 51)	26 (20, 35)	20 (15, 28)	15 (11, 19)	7.8 (6, 10)	5.7 (4, 7.4)	4.2 (2.5, 6.7)	11 (6.8, 21)
	3	86 (71, 95)	61 (49, 74)	42 (33, 56)	34 (26, 47)	25 (20, 34)	14 (10, 18)	10 (7.3, 13)	7.5 (4.5, 12)	19 (12, 33)
30	1	19 (11, 27)	9.6 (6.4, 14)	5.6 (3.9, 8.3)	4.3 (3, 6.4)	3.1 (2.2, 4.6)	1.5 (1.1, 2.6)	1.1 (.76, 1.6)	.83 (.46, 1.5)	2.2 (1.2, 4.2)
	2	40 (25, 55)	22 (15, 30)	13 (9.4, 18)	10 (7.1, 15)	7.3 (5.3, 9.9)	3.7 (2.7, 5.2)	2.7 (1.8, 3.6)	2 (1.2, 3.4)	5.3 (3.1, 10)
	3	60 (41, 77)	36 (24, 48)	23 (16, 32)	18 (13, 26)	13 (9.4, 18)	6.7 (4.9, 9.2)	4.9 (3.4, 6.7)	3.6 (2.1, 6.2)	9.5 (5.6, 17)
35	1	9.4 (4.9, 15)	4.7 (2.8, 7.2)	2.7 (1.8, 4.2)	2 (1.3, 3.3)	1.5 (1, 2.4)	.73 (.49, 1.3)	.54 (.32, .79)	.39 (.2, .75)	1.1 (.56, 2.2)
	2	21 (12, 33)	11 (6.6, 17)	6.5 (4.2, 9.8)	4.9 (3.2, 7.4)	3.5 (2.4, 5.6)	1.8 (1.2, 3)	1.3 (.8, 1.8)	.96 (.51, 1.7)	2.6 (1.5, 5.1)
	3	35 (21, 52)	19 (11, 28)	11 (7.6, 18)	8.8 (5.7, 14)	6.3 (4.4, 9.2)	3.2 (2.2, 4.8)	2.4 (1.4, 3.5)	1.7 (.94, 3)	4.6 (2.5, 8.4)
40	1	4.5 (2.3, 8.1)	2.2 (1.2, 3.8)	1.3 (.78, 2.4)	.97 (.6, 1.9)	.69 (.44, 1.2)	.35 (.22, .67)	.25 (.14, .42)	.18 (.09, .38)	.5 (.26, 1.1)
	2	11 (5.4, 18)	5.3 (3, 8.7)	3.1 (1.9, 4.9)	2.4 (1.4, 3.8)	1.7 (1.1, 2.9)	.84 (.54, 1.5)	.62 (.34, .94)	.45 (.22, .82)	1.2 (.63, 2.4)
	3	19 (10, 30)	9.5 (5, 15)	5.6 (3.3, 8.8)	4.2 (2.5, 7.1)	3 (1.9, 4.7)	1.5 (.97, 2.6)	1.1 (.63, 1.8)	.82 (.4, 1.5)	2.2 (1.2, 4.1)
45	1	2.2 (1, 4.2)	1.1 (.55, 2)	.61 (.34, 1.2)	.46 (.26, .96)	.33 (.2, .6)	.16 (.1, .34)	.12 (.061, .22)	.087 (.038, .17)	.24 (.11, .5)
	2	5.2 (2.4, 9.6)	2.6 (1.3, 4.5)	1.5 (.82, 2.6)	1.1 (.64, 2.3)	.79 (.48, 1.4)	.4 (.24, .78)	.29 (.15, .48)	.21 (.093, .41)	.57 (.29, 1.2)
	3	9.2 (4.2, 16)	4.6 (2.3, 7.8)	2.7 (1.5, 4.5)	2 (1.1, 3.6)	1.4 (.84, 2.6)	.72 (.43, 1.4)	.53 (.29, .92)	.39 (.17, .76)	1 (.52, 2)
50	1	1 (.41, 2.2)	.5 (.24, 1)	.29 (.15, .61)	.22 (.12, .49)	.15 (.084, .3)	.077 (.043, .17)	.056 (.027, .11)	.041 (.016, .087)	.11 (.05, .24)
	2	2.5 (1.1, 5.2)	1.2 (.58, 2.4)	.7 (.36, 1.3)	.53 (.27, 1)	.37 (.21, .73)	.19 (.1, .4)	.14 (.065, .25)	.1 (.041, .2)	.27 (.13, .6)
	3	4.5 (1.8, 8.6)	2.2 (1, 4.1)	1.3 (.67, 2.3)	.96 (.5, 1.9)	.68 (.38, 1.3)	.34 (.19, .72)	.25 (.13, .47)	.18 (.075, .37)	.49 (.24, 1.1)

予測リスクに応じたカラースケール

100	73	43	20	12	5.2	3.1	1.1	0.62	0.16	0.01
-----	----	----	----	----	-----	-----	-----	------	------	------

図 7. ベースライン時 eGFR および 2 年間の変化率とその後 1-3 年間の ESRD 予測リスク。他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130mmHg、総コレステロール 5mmol/l、糖尿病または心血管疾患の既往なしと設定。全死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用。

Baseline eGFR1 During 2-Year Baseline Period	Follow-up After Last eGFR1, y	Change in eGFR1 During 2-Year Baseline Period, %								
		-53	-40	-30	-25	-20	-10	0	10	25
20	1	66 (53, 76)	35 (30, 43)	19 (15, 24)	14 (11, 18)	11 (8.9, 14)	6.4 (4, 9.6)	6.7 (4.7, 9.2)	6.9 (3.5, 11)	9.2 (3.4, 20)
	2	91 (81, 97)	63 (52, 72)	39 (31, 49)	29 (23, 39)	23 (18, 29)	14 (9, 20)	15 (9.9, 19)	15 (7.5, 23)	20 (7.1, 36)
	3	95 (88, 99)	70 (60, 81)	45 (36, 58)	34 (27, 48)	27 (22, 36)	17 (11, 24)	17 (12, 23)	18 (8.7, 27)	23 (8, 42)
25	1	41 (32, 53)	19 (16, 24)	10 (8, 13)	7.3 (5.5, 9.6)	5.6 (4.6, 7.3)	3.2 (2.1, 4.8)	3.4 (2.4, 4.9)	3.5 (1.6, 5.9)	4.7 (1.4, 10)
	2	70 (57, 83)	39 (31, 49)	22 (17, 28)	16 (12, 21)	12 (9.8, 16)	7.2 (4.9, 10)	7.5 (5.3, 10)	7.7 (3.7, 12)	10 (3.5, 19)
	3	77 (64, 88)	45 (36, 57)	26 (20, 34)	19 (14, 26)	15 (11, 20)	8.7 (5.8, 13)	9 (6.6, 12)	9.3 (4.5, 14)	12 (4.1, 24)
30	1	23 (17, 33)	10 (7.8, 14)	5.2 (3.8, 7.3)	3.7 (2.7, 5.2)	2.8 (2.2, 4)	1.6 (1.1, 2.5)	1.7 (1.2, 2.5)	1.7 (.94, 3.1)	2.4 (.75, 5.1)
	2	45 (33, 61)	22 (16, 30)	11 (8.2, 15)	8.2 (5.8, 11)	6.3 (4.9, 8.6)	3.6 (2.5, 5.4)	3.8 (2.9, 5.5)	3.9 (2.1, 6.2)	5.3 (1.8, 10)
	3	52 (39, 67)	25 (19, 34)	14 (9.6, 19)	9.8 (6.8, 14)	7.5 (5.5, 11)	4.4 (3, 6.7)	4.6 (3.5, 6.5)	4.7 (2.5, 7.5)	6.4 (2, 12)
35	1	12 (8.2, 19)	5.2 (3.8, 8)	2.6 (1.9, 4)	1.8 (1.3, 2.9)	1.4 (1, 2.2)	.81 (.52, 1.3)	.84 (.59, 1.3)	.87 (.48, 1.6)	1.2 (.37, 2.6)
	2	26 (17, 40)	11 (7.7, 17)	5.8 (4.1, 8.7)	4.1 (2.8, 6.2)	3.2 (2.4, 4.7)	1.8 (1.2, 2.9)	1.9 (1.4, 2.9)	2 (1.1, 3.3)	2.6 (.88, 5.4)
	3	30 (20, 45)	14 (9.2, 21)	7 (4.7, 11)	5 (3.2, 7.5)	3.8 (2.6, 5.6)	2.2 (1.5, 3.6)	2.3 (1.8, 3.7)	2.4 (1.3, 4.1)	3.2 (1, 6.3)
40	1	6.3 (3.8, 11)	2.6 (1.8, 4.4)	1.3 (.9, 2.2)	.92 (.61, 1.6)	.7 (.49, 1.1)	.4 (.25, .69)	.42 (.28, .69)	.43 (.25, .86)	.58 (.18, 1.3)
	2	14 (8.5, 24)	5.8 (3.8, 9.9)	2.9 (1.9, 4.8)	2.1 (1.3, 3.3)	1.6 (1.1, 2.5)	.91 (.58, 1.5)	.94 (.65, 1.6)	.98 (.55, 1.8)	1.3 (.44, 2.9)
	3	16 (9.7, 28)	7 (4.6, 13)	3.5 (2.3, 6.2)	2.5 (1.5, 4.3)	1.9 (1.3, 3.1)	1.1 (.69, 1.9)	1.1 (.82, 2)	1.2 (.68, 2.2)	1.6 (.5, 3.4)
45	1	3.2 (1.7, 5.8)	1.3 (.82, 2.4)	.64 (.42, 1.2)	.46 (.29, .86)	.35 (.23, .66)	.2 (.12, .37)	.21 (.13, .36)	.21 (.12, .45)	.29 (.083, .66)
	2	7 (4, 14)	2.9 (1.8, 5.5)	1.5 (.91, 2.7)	1 (.63, 1.8)	.78 (.5, 1.4)	.45 (.28, .78)	.47 (.31, .83)	.48 (.26, .96)	.66 (.22, 1.5)
	3	8.5 (4.5, 16)	3.5 (2.1, 6.7)	1.8 (1.1, 3.3)	1.3 (.74, 2.3)	.95 (.59, 1.7)	.55 (.34, 1)	.57 (.37, .99)	.59 (.33, 1.2)	.8 (.25, 1.8)
50	1	1.6 (.78, 3.5)	.64 (.37, 1.3)	.32 (.2, .65)	.23 (.14, .62)	.17 (.11, .35)	.099 (.054, .2)	.1 (.059, .19)	.11 (.05, .24)	.14 (.042, .35)
	2	3.6 (1.8, 7.9)	1.5 (.84, 3)	.73 (.43, 1.5)	.51 (.3, 1)	.39 (.22, .78)	.22 (.13, .41)	.23 (.14, .44)	.24 (.13, .51)	.33 (.11, .84)
	3	4.3 (2.1, 9)	1.8 (.98, 3.7)	.88 (.5, 1.8)	.62 (.35, 1.2)	.47 (.27, .94)	.27 (.16, .53)	.28 (.17, .52)	.29 (.15, .66)	.4 (.13, 1.1)

予測リスクに応じたカラスケール

100	73	43	20	12	5.2	3.1	1.1	0.62	0.16	0.01
-----	----	----	----	----	-----	-----	-----	------	------	------

表 1. 1 年間の eGFR の変化率による対象者の基本・臨床特性

	1 年間の eGFR 変化率 (%)			
	≤-53	>-53 から ≤-30	>-30 から ≤0	>0
対象者数	34	199	1375	802
ESRD イベント, n (%)	30 (88. 2)	133 (66. 8)	256 (18. 6)	79 (9. 9)
年齢, 平均 (SD), 歳	60. 1 (11. 8)	61. 3 (11. 4)	60. 9 (11. 5)	61. 5 (11. 1)
女性, n (%)	21 (61. 8)	135 (67. 8)	840 (61. 1)	501 (62. 5)
喫煙者, n (%)	3 (10. 7)	39 (22. 9)	202 (16. 1)	102 (14. 3)
糖尿病, n (%)	18 (52. 9)	107 (53. 8)	498 (36. 2)	268 (33. 4)
心血管疾患の既往, n (%)	6 (17. 6)	53 (26. 6)	285 (20. 7)	190 (23. 7)
総コレステロール, 平均 (SD), mmol/L	5. 5 (1. 8)	5. 1 (1. 3)	5 (1. 1)	4. 9 (1. 1)
収縮期血圧, 平均 (SD), mmHg	140. 1 (21. 5)	138. 1 (18. 6)	132. 1 (17. 9)	127. 6 (17. 7)
拡張期血圧, 平均 (SD), mmHg	76. 6 (10. 2)	76. 9 (12. 3)	76. 9 (12)	74. 7 (11. 5)
降圧薬の使用, n (%)	34 (100)	197 (99)	1316 (95. 7)	741 (92. 4)
eGFR, 平均 (SD), ml/min/1. 73m ²	22. 3 (10. 7)	20 (12. 2)	28. 2 (14. 9)	28. 5 (14. 8)

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

表 2. 2 年間の eGFR の変化率による対象者の基本・臨床特性

	2 年間の eGFR 変化率 (%)			
	≤-53	>-53 から ≤-30	>-30 から ≤0	>0
対象者数	87	314	1153	525
ESRD イベント, n (%)	71 (81.6)	154 (49)	104 (9)	36 (6.9)
年齢, 平均 (SD), 歳	59.9 (10.6)	61.3 (11.6)	60.7 (11.2)	60.9 (11.4)
女性, n (%)	54 (62.1)	210 (66.9)	670 (58.1)	332 (63.2)
喫煙者, n (%)	16 (21.3)	56 (20.2)	153 (14.6)	65 (13.5)
糖尿病, n (%)	44 (50.6)	145 (46.2)	378 (32.8)	173 (33)
心血管疾患の既往, n (%)	25 (28.7)	82 (26.1)	221 (19.2)	117 (22.3)
総コレステロール, 平均 (SD), mmol/L	5.2 (1.4)	5.1 (1.1)	5 (1.1)	5 (1.1)
収縮期血圧, 平均 (SD), mmHg	137.8 (19.7)	136.5 (16.5)	130.5 (17.3)	125.5 (17.8)
拡張期血圧, 平均 (SD), mmHg	76.7 (12.2)	77.3 (12)	76.5 (11.4)	74.4 (11.9)
降圧薬の使用, n (%)	86 (98.9)	312 (99.4)	1092 (94.7)	481 (91.6)
eGFR, 平均 (SD), ml/min/1.73m ²	24.4 (11.1)	22.2 (11.2)	30 (14.9)	30 (15)

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

<2> 末期腎不全のサロゲートエンドポイントとしての eGFR 変化率の検討：沖縄県における健康診断データおよびORIENT研究の解析

1. はじめに

慢性腎臓病(Chronic kidney disease, CKD)患者が腎代替療法を必要とする末期腎不全(end stage renal disease, ESRD)に至ることを防ぐためには、CKDの進行因子を明らかにし、腎臓を保護する治療法を確立する必要がある。これまで、さまざまな臨床研究でESRDが真のエンドポイントとして用いられてきた。ESRDの定義は研究によって異なり、透析導入、腎移植、血清クレアチニン値の2倍化などが含まれることが多い。しかしながら、イベント発生が少ないため、長期の観察期間と大規模なサンプルサイズが必要であった。研究を効率的に行うためには、有用なサロゲートエンドポイントの開発が不可欠である。

National Institutes of Health (NIH)メンバーを中心とした米国のBiomarkers Definitions Working Groupによると、バイオマーカーとは「A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.」と定義されている¹。また、サロゲートエンドポイントの定義は、「A biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint. A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit (or harm or lack of benefit or harm) based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other scientific evidence.」とされている¹。つまり、サロゲートエンドポイントは、バイオマーカーであり、真のエンドポイントと強く結びついていなくてはならない。

日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)による臨床試験のための統計的原則(E9)では、サロゲートエンドポイントを代替変数と表現しているが、適切な代替変数には、(i)代替変数と臨床的結果の関連に生物学的合理性が認められること、(ii)代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること、そして(iii)試験治療の代替変数に対する効果が臨床的效果に対応していることが求められるとされている²。

有用なサロゲートエンドポイントが存在すれば、臨床研究のサンプルサイズを小さくし、かつ期間を短くすることが可能になる場合がある。米国National Kidney Foundationおよび米国Food and Drug Administration (FDA)による合同研究グループは、ESRDのサロゲートエンドポイントとしてeGFRが-30%または-40%低下することを提案している³⁻⁶。そして、2年間ないし3年間でeGFRが-30%または-40%低下することとESRD発生の相関が報告されている^{3, 7-9}。しかしながら、これまでの報告は主として米国におけるものであり、Coreshらの研究ではアジア人が0.5%しか含まれておらず³、日本人においてもサロゲートエンドポイントの条件を満たしていることが

十分に示されたとは言い難い。そこで、本研究では疫学研究として沖縄県における健康診断データを、臨床試験として糖尿病性腎症を対象としたランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) のデータを検討した。

2. 疫学研究での検討

2-1. 方法

データ

1993年から1996年にOkinawa General Health Maintenance Association (OGHMA)によって行われた健康診断のスクリーニング調査の69727例のデータを使用した¹⁰。そのうち、研究開始時の背景因子データに欠測値のない69238例のデータを解析した。最終観察時の血清クレアチニン値の補完は行っていない。エンドポイントをESRD発生(透析導入)として、15年間の追跡調査を行った。死亡のデータは得られなかった。血清クレアチニン値はJaffe法で測定されていたため酵素法値に準ずるように変換した¹⁰。eGFRは日本腎臓学会の作成した式に基づいて算出した¹¹。

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

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

eGFR変化率は以下の式で求めた³。

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

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

解析

研究開始時にeGFR60 ml/min/1.73m²以上である対象を高eGFR群とし、eGFR60 ml/min/1.73m²未満である対象を低eGFR群と定義した。10%毎のeGFR変化率をカットオフ値とした³。eGFR変化率とESRD発生までの時間の関係を、Cox比例ハザードモデルを用いて評価した。このモデルでは、eGFR変化率を連続変数として投入し、研究開始時の背景因子として性別、年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR、尿蛋白量(試験紙法)によって調整して、ハザード比 (adjusted hazard ratio, aHR) と95%

信頼区間(confidence interval, CI)をスプライン曲線を用いて得た。次に、各カットオフ値での ESRD 発生の陽性的中率(positive predictive value, PPV)を、感度および特異度が一定とし、有病率が変化すると仮定して計算した。

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

2-2. 結果

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

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

3. 臨床試験での検討

3-1. 方法

データ

Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)試験では、顕性腎症を伴う 2 型糖尿病患者 566 例が対象として 5 年間追跡され、オルメサルタンの腎症進行の抑制効果が評価された¹²。本研究ではこのデータを解析した。

解析

真のエンドポイントを全研究期間における ESRD (透析導入) 発生とした。観察期間 1 年間から 3 年間の eGFR 変化率を上述の方法で同様に求めた。10%毎の eGFR 変化率をカットオフ値とし、これらをサロゲートエンドポイントとした。サロゲートエンドポイントを評価する際には、サロゲートエンドポイントまたは観察期間内の真のエンドポイントの発生をイベント発生とする time-to-event データとして解析した。まず、eGFR 変化率と真のエンドポイント発生までの時間の関係を、Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。この Cox 比例ハザードモデルでは、eGFR 変化率を連続変数として投入し、先行論文を参考にオルメサルタンの使用および背景因子 [eGFR、尿中アルブミン量 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) および施行国] で調整して、aHR と 95%CI をスプライン曲線を用いて得た¹²。次に、背景因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、真のエンドポイントに対するオルメサルタンの aHR とサロゲートエンドポイントに対するオルメサルタンの aHR をそれぞれ求めた。続いて、ブートストラップ法を用いて、背景因子で調整した Cox 比例ハザードモデルにおけるオルメサルタンの真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントに対する aHR をそれぞれ求め、それらの比および 95%CI を得た⁴。

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

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

3-2. 結果

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

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

オルメサルタンのサロゲートエンドポイントに対する効果は、1 年間または 2 年間の eGFR 変化率が -20%以上低下した場合、真のエンドポイントと同様に aHR が 1 未満である傾向が示された (図 7)。ただし、1 年間の eGFR 変化率が -40%の場合のみ 1 以上であった。

次に、真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの aHR の比を検討したところ、2 年間の eGFR 変化率 -20% から -40% は 1 に近い値を示し、 -40% が最も近かった(図 8)。

4. 考察

本研究では、疫学研究と臨床試験のデータを用いて、真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの関係を評価した。これまで、疫学研究としては、我が国の CKD 患者を対象としたコホート研究にて、eGFR 変化率と ESRD 発生の相関が報告されている^{7, 9}。CKD 患者を対象とした Chang らの研究によると、 -30% 以上低下した 2 年間の eGFR 変化率が ESRD と強く相関した⁷。また、日本 CKD コホート(Chronic Kidney Disease Japan Cohort, CKD-JAC)研究では、1 年間または 2 年間の eGFR 変化率による患者分布と ESRD 発生の関係から、 -30% または -40% がサロゲートエンドポイントとして提示された⁹。この研究では、年齢、性別、CKD の原疾患による患者背景の違いについて検討され、それぞれ同様な eGFR 変化率と ESRD 発生の相関が示されている⁹。本研究ではこれらの研究とは異なった対象を検討するため、沖縄県における健康診断のデータを解析した。

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

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

我々は進行する糖尿病性腎症を対象とした ORIENT 試験のデータを解析した。真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの関係について 37 の RCT のメタ解析を行った研究では、ESRD 発生と 1 年間の eGFR 変化率の関係のみが検討され、 0% の eGFR 変化率と比べ、 -30% は HR 9.6 (95%CI 7.3-12.6)、 -40% では HR 20.3 (95%CI 14.1-29.3)であり、eGFR 変化率と ESRD 発生の相関が認められた⁵。本研究では、eGFR 変化率と ESRD 発生の関係を検討した。1 年間および 2 年間の eGFR 変化率はともに、eGFR 変化率の低下が大きいほど ESRD のリスクが高い傾向があったが、3 年間の eGFR 変化率ではその関係が認められなかった。本解析において 3 年間の eGFR 変化率と ESRD 発生の相関が示されにくかった原因には、3 年間の eGFR 変化率が観測された症例が少ないことにより、3 年間の eGFR 変化率と ESRD

発生の関連を精度良く見ることが出来なかったと考えられた。また、沖縄県における健康診断のデータと異なる結果であったことから、適切な eGFR 変化率の観察期間が対象により異なる可能性が示唆された。

次に治療効果の検討を行ったところ、1年間の eGFR 変化率 -20% から -30% および2年間の eGFR 変化率 -20% から -50% で、ESRD に対する aHR は1未満であった。そのうち最も真のエンドポイントに近い aHR を示したのは、2年間の eGFR 変化率 -40% であった。37の RCT のメタ解析を行った研究では、レニンアンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬、カルシウムチャネル拮抗剤、降圧など各種治療法の真のエンドポイントに対する効果とサロゲートエンドポイントに対する効果を比較している⁴。この研究によると、RAS 阻害薬群の真のエンドポイントに対する HR とサロゲートエンドポイントに対する HR の比を評価したところ、2年間の eGFR 変化率 -40% では 0.98 (95%CI 0.89-1.07) であり、 -30% では 1.08 (95%CI 0.95-1.20) となり、 -40% が -30% よりも真のエンドポイントの結果に近かった。以上から本解析では、2年間の eGFR 変化率 -40% がサロゲートエンドポイントの候補となった。

本研究の2つの解析結果およびこれまでの研究を考慮すると、いずれの対象でも eGFR 変化率と ESRD 発生に相関があり、eGFR 変化率の低下が大きいほど ESRD のリスクは高い傾向がある。RAS 阻害薬の投与下での短期間の eGFR の変化は長期間の腎不全発症に関係しないとの報告があり¹³、腎保護効果と副作用の発症の観察を十分に行うためには、1年間の観察期間は十分適しているとは言えない⁸。観察期間の候補は、Coresh らの研究、Chang らの研究および CKD-JAC 研究では2年間であり^{3, 7, 9}、我々の研究では、沖縄県の健康診断データの解析では2年間ないし3年間、そして ORIENT 研究の解析では2年間であった。米国 National Kidney Foundation および米国 FDA による合同研究グループは2年間ないし3年間を提案している⁸。サロゲートエンドポイントの eGFR 変化率の観察期間の候補は対象によって異なり、2年間ないし3年間となる可能性がある。

また、カットオフ値の候補は、Coresh らの研究では -30% 、Chang らの研究では -30% 、CKD-JAC 研究では -30% または -40% であった^{3, 7, 9}。我々の研究においては、沖縄県の健康診断データの解析では -30% または -40% 、そして ORIENT 研究の解析では -40% であった。米国 National Kidney Foundation および米国 FDA による合同研究グループは -30% および -40% を提案している⁸。サロゲートエンドポイントのカットオフ値の候補は対象によって異なり、 -30% ないし -40% となる可能性がある。従来 ESRD のサロゲートエンドポイントとして用いられてきた血清クレアチニン値の2倍化は、日本腎臓学会の eGFR 推算式に基づいて eGFR 変化率に換算すると -53% に相当する。また、eGFR 変化率 -30% および -40% は、それぞれ血清クレアチニン値の1.4倍および1.6倍となる。Coresh らの研究では、米国での血清クレアチニン値の2倍化に相当する eGFR 変化率 -57% と -30% を比較すると、eGFR 変化率が -57% 以上低下した対象は少なかった³。本研究でも、eGFR 変化率が -50% 以上低下した対象は eGFR 変化率 -30% ないし -40% と比べ ESRD のリスクが高い傾向にあったが、対象となる例数は少なかった。eGFR 変化率が速いほど ESRD のリスクは高くなるが対象が減少する傾向がある。また、サンプルサイズ推定のシミュレーションの研究では、eGFR 変化率 -30% または -40% をサロゲートエンドポイントとした場合と -57% をサロゲートエンドポイントとした場合のサンプルサイズを比較したところ、 -30% または -40% によるサンプルサイズは -57% によるサンプルサイズの20%以上少なかった⁶。

本研究で得られたサロゲートエンドポイントの候補は、観察期間およびカットオフ値に幅があった。研究対象により適切な eGFR 変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があるため、研究デザインの際には様々な対象や治療法について検討を行い、適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。本研究は、大部分が健康な人である健康診断時のデータと、比較的小規模の RCT の後向き解析に基づいており、わが国の CKD 患者に本研究で得られた結果を広く適用できるかは不明である。また、eGFR 変化率は血清クレアチニン値に基づいて計算されるため、筋肉量、栄養状態、クレアチニン排泄量によって影響され、eGFR の推定に誤差が生じる場合がある¹⁴。高齢者、栄養障害や慢性炎症などの合併症がある場合には、誤差が生じやすいことがあるため、血清クレアチニン以外のバイオマーカーに基づいた方法もあわせて腎機能を評価したほうが良いであろう。対象に心血管疾患などの合併症のある場合や高齢者を対象とする場合などには、ESRD だけでなく死亡や心血管疾患の発生などの ESRD 以外の競合エンドポイントが発生する⁸。このような場合には、これらのエンドポイントについて考慮し、複合エンドポイントを評価する必要がある。

5. 結論

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

	全体	高 eGFR 群	低 eGFR 群
例数 (%)	69238	58292 (84. 2)	10946 (15. 8)
男性 (%)	29744 (43. 0)	25958 (44. 5)	3786 (34. 6)
年齢 (years)	55. 6±14. 7	53. 19±14. 2	68. 39±10. 2
BMI (kg/m ²)	24. 1±3. 4	24. 05±3. 4	24. 27±3. 3
収縮期血圧 (mmHg)	127. 8±17. 4	126. 68±17. 2	133. 77±17. 4
総コレステロール (mg/dl)	204. 3±35. 6	203. 1±35. 5	210. 7±35. 9
尿蛋白 (%)			
-	66737 (96. 4)	56543 (97)	10194 (93. 1)
±	1671 (2. 4)	1224 (2. 1)	447 (4. 1)
1+ 以上	830 (1. 2)	525 (0. 9)	305 (2. 8)
eGFR (ml/min/1. 73m ²)	80. 2±21. 2	85. 4±18. 7	52. 4±7. 0
1 年間の eGFR 変化率 (%/year)	1. 0±19. 4	0. 8±19. 5	2. 0±19. 0
2 年間の eGFR 変化率 (%/2 years)	0. 5±20. 9	0. 1±19. 5	2. 6±27. 0
3 年間の eGFR 変化率 (%/3 years)	-0. 3±21. 3	-2. 4±20. 2	10. 7±23. 5
ESRD 発生 (%)	383 (0. 55)	186 (0. 32)	197 (1. 8)

表 1 背景データ

平均値±標準偏差、例数(%)を表示している。

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

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

ESRD 発生 (%)	74 (26.2)	78 (27.5)
-------------	-----------	-----------

表 2 背景データ

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

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

Figure legend

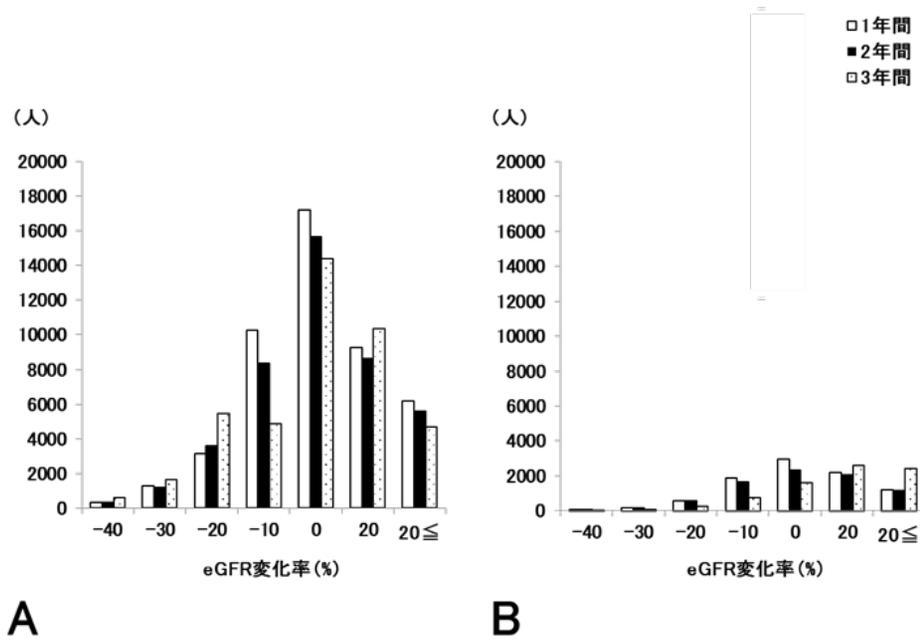


図1 eGFR 変化率の分布

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

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

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

略語: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

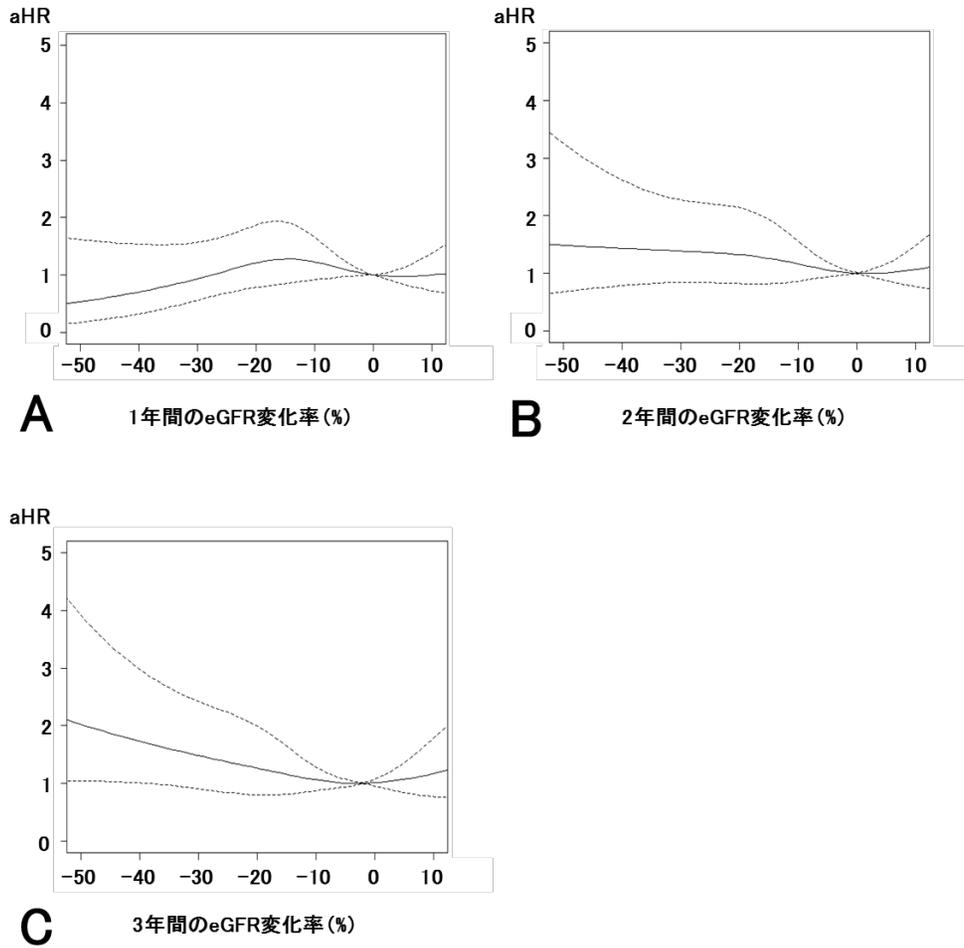


図2 高 eGFR 群における eGFR 変化率と ESRD 発生の関係

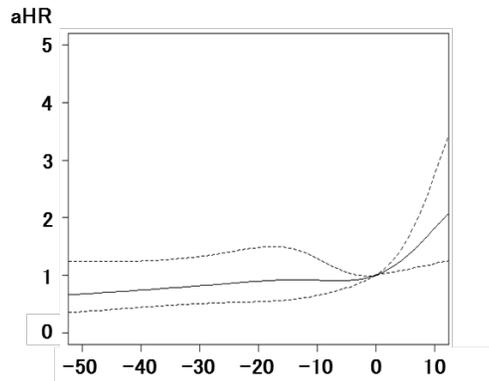
背景因子(性別、年齢、BMI、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR および尿蛋白量)で調整した aHR と 95%CI を示す。

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

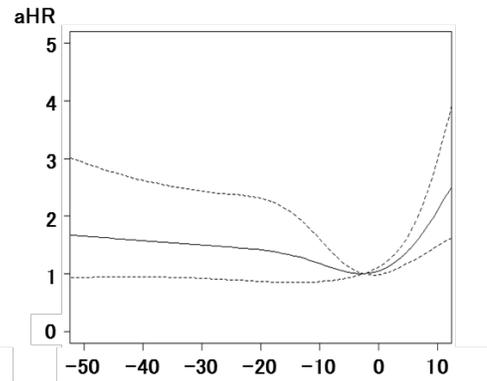
B, 2年間のeGFR変化率; -40% 1.43 (0.79-2.57)、-30% 1.38 (0.84-2.28)、-20% 1.32 (0.82-2.14)

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

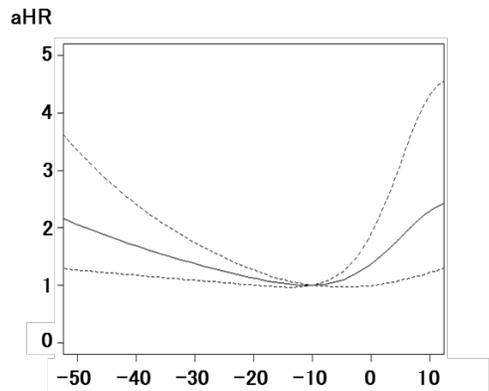
略語: ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; aHR, adjusted hazard ratio; CI confidence interval



A 1年間のeGFR変化率(%)



B 2年間のeGFR変化率(%)



C 3年間のeGFR変化率(%)

図3 低 eGFR 群における eGFR 変化率と ESRD 発生の関係

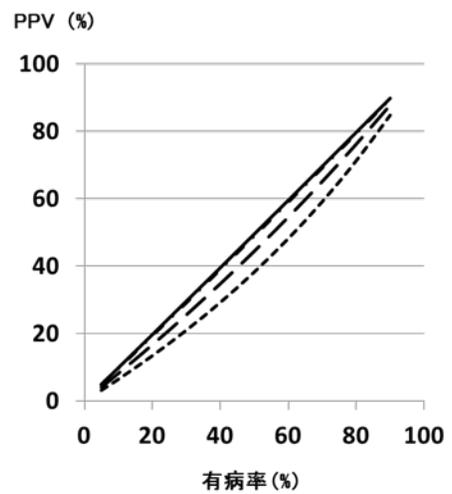
背景因子(性別、年齢、BMI、収縮期血圧、血清総コレステロール値、eGFR および尿蛋白量)で調整した aHR と 95%CI を示す。

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

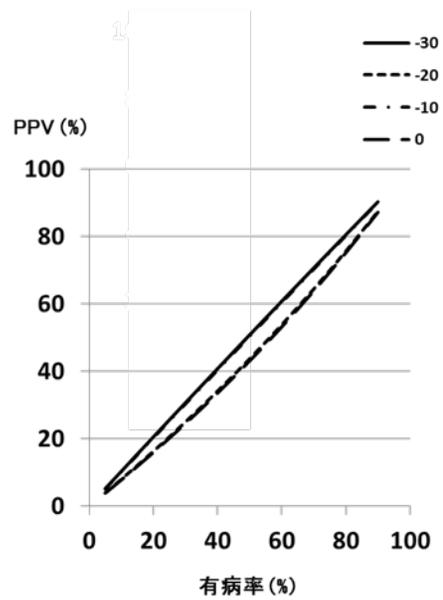
B, 2年間のeGFR変化率; -40% 1.57 (0.94-2.62)、-30% 1.49 (0.92-2.43)、-20% 1.41 (0.87-2.30)

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

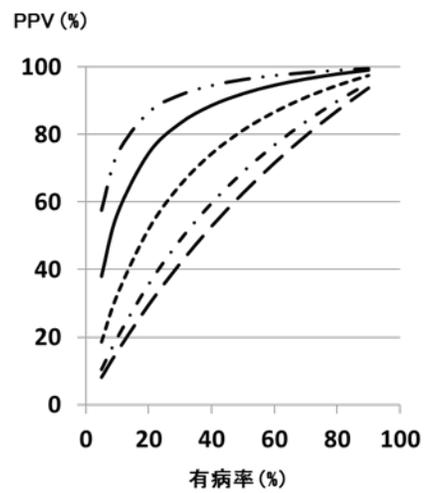
略語: ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; aHR, adjusted hazard ratio; CI confidence interval



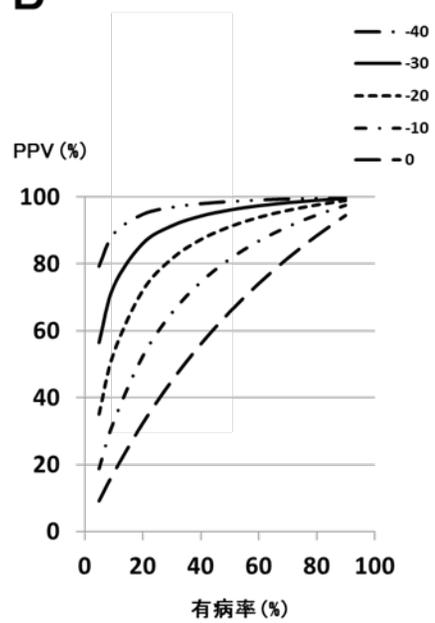
A



B



C



D

図 4 ESRD の陽性的中率

A, 高 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率

B, 高 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率

C, 低 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率

D, 低 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率

略語: ESRD, end-stage renal disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PPV, positive predictive value.

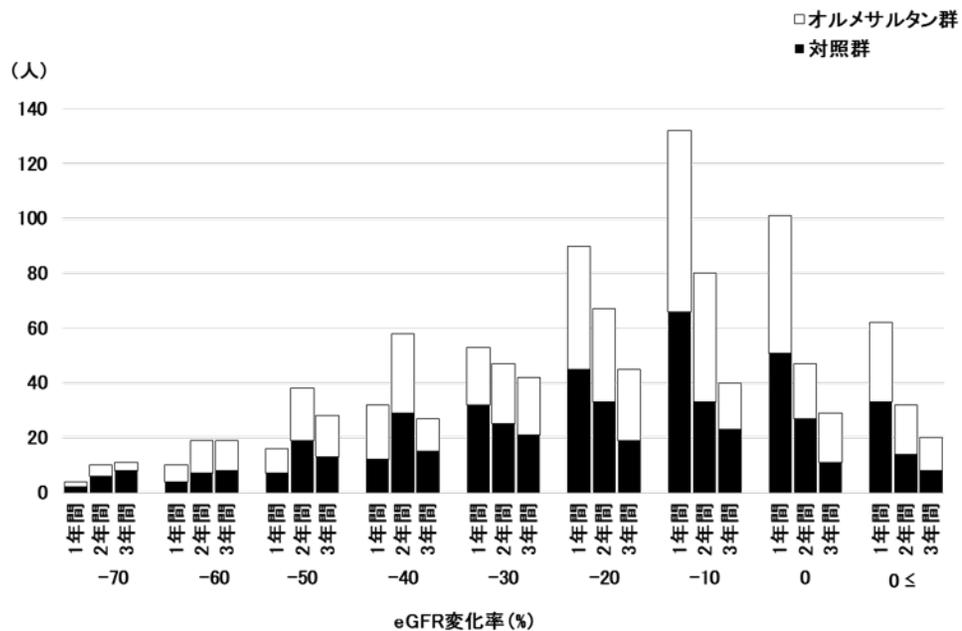


図5 GFR 変化率の分布

各観察期間による eGFR 変化率と頻度を示す。

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

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

略語 : eGFR, estimated glomerular filtration rate

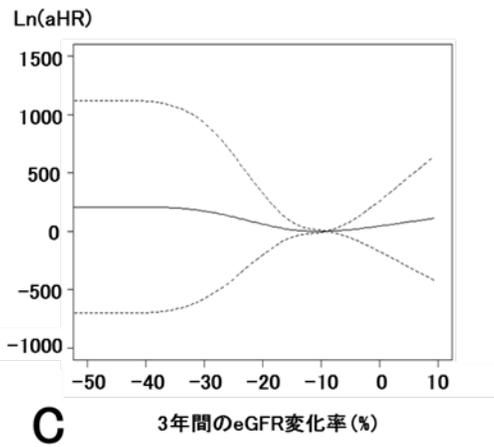
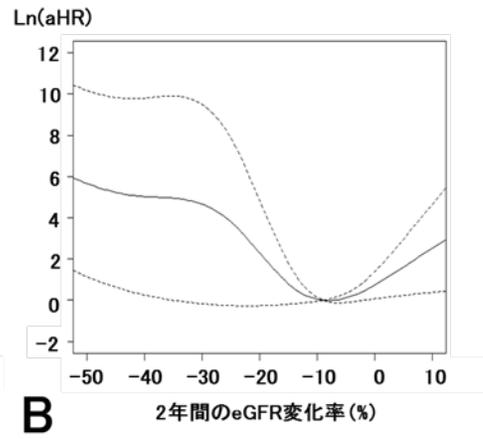
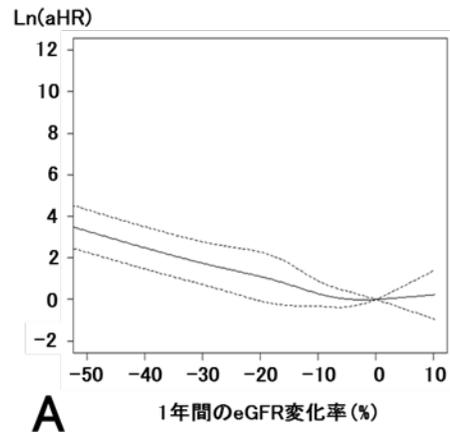


図 6 eGFR 変化率と ESRD 発生の関係

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

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

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

C, 3年間のeGFR変化率: -30% 1.27×10^{76} (0-), -20% 8.87×10^{25} (0- 1.90×10^{138})

略語: eGFR, estimated glomerular filtration rate; Ln(aHR), natural logarithm (adjusted hazard ratio); CI confidence interval

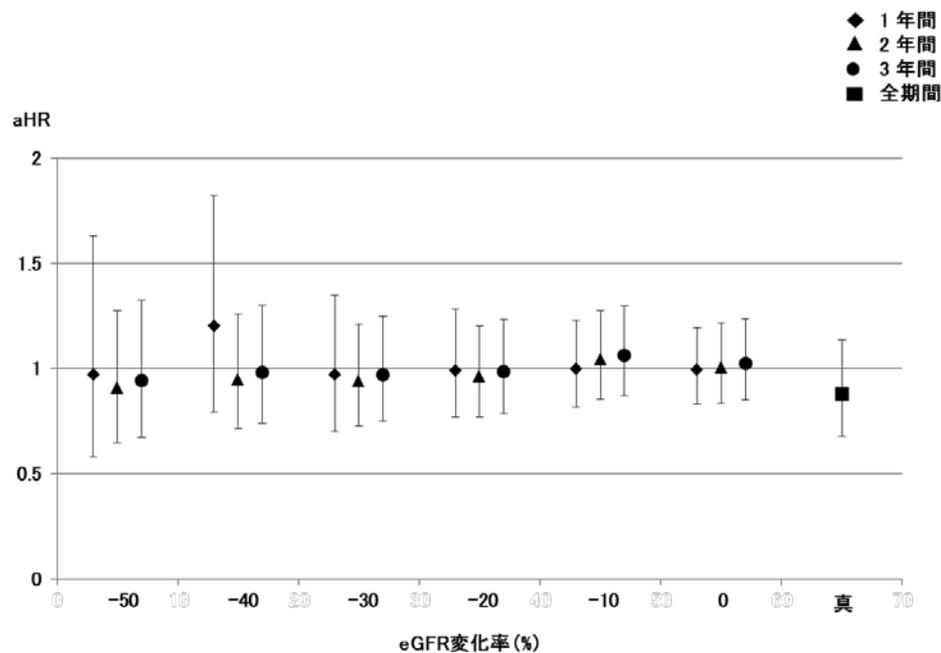


図7 オルメサルタンのエンドポイントへの効果

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

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

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

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

真のエンドポイント; 0.88 (0.68-1.14)

略語: eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; CI confidence interval; 真, 全研究期間の真のエンドポイント

◆ 1年間
▲ 2年間
● 3年間

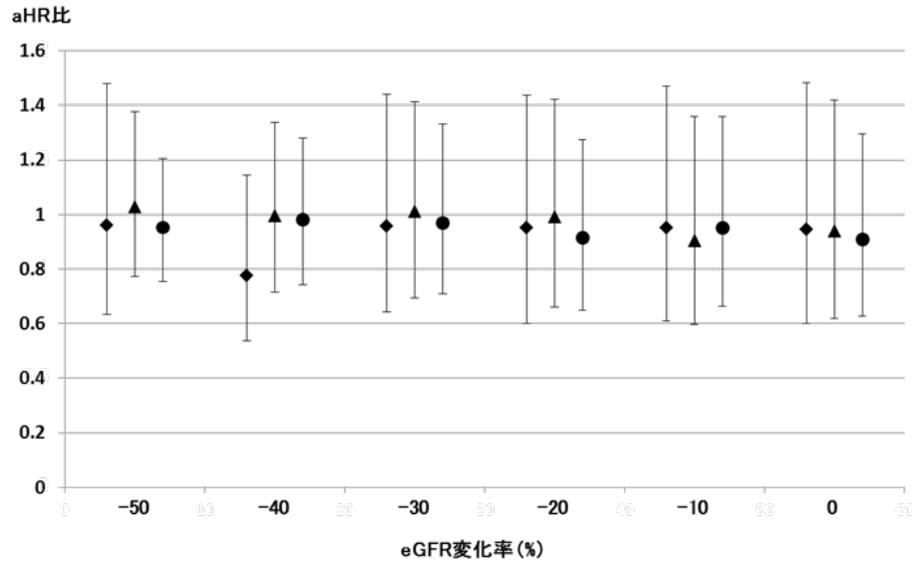


図8 オルメサルタンのエンドポイントへの効果の比較

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

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

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

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

略語 : eGFR, estimated glomerular filtration rate; aHR, adjusted HR

References

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
2. 日・米・EU 三極医薬品規制調和国際会議. 臨床試験のための統計的原則. 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
3. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014; 311: 2518–2531.
4. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 848–859.
5. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 860–866.
6. Greene T, Teng CC, Inker LA, et al. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 867–879.
7. Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, et al. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease – Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. *PLoS One* 2015; 10: e0132927.
8. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 821–835.
9. Matsushita K, Chen J, Sang Y, et al. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2016; 90: 1109–1114.
10. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, et al. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806–814.
11. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992.

12. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978–2986.
13. Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017; 91: 683–690.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.

＜3＞ システマティックレビューによる解析

1. はじめに

末期腎不全に替わるサロゲートエンドポイントとして、従来血清クレアチニン値の2倍化が用いられてきたが、eGFRの57%低下に相当するこのエンドポイントは比較的晩期のイベントであり、十分なイベント数を達成するためには多数の対象を長期に観察する必要がある。そこで松下らの推奨する2年間でeGFRの30%もしくは40%低下のような、より実現可能性の高いサロゲートエンドポイントの妥当性を評価する必要がある。またアルブミン尿・蛋白尿の減少も多用されているが、末期腎不全への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとしての妥当性は、十分に検討されているとはいえない。

以上より、本システマティックレビューWGでは、日本人CKD患者コホートのデータ解析WGとは独立して、以下の2つのクリニカルクエッション（CQ）について、既存のエビデンスに関するシステマティックレビュー（SR）を行う。

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

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

そしてこのSR結果とコホートから得られたエビデンスを併せて検討し、新たなガイドラインの根拠とする。

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

2-1. 背景

これまでCKD治療薬の治験では、ハードエンドポイントとして、ESRDへの進展か、もしくは腎代替療法（透析・腎移植）への導入が広く用いられてきた。しかし、上記ハードエンドポイントへの到達は、基礎の腎機能によってはイベント発生数が少なく時間も長くかかるため、大規模かつ長期間の観察を行う治験が必要となる。さらに腎代替療法の導入基準が統一されていないため、ハードエンドポイント自体も均一ではないことが指摘されてきた。また、これらのハードエンドポイントを達成するために、多数の患者を登録し長期間フォローアップすることは、手間と費用の負担が大きく、新規CKD治療薬開発を困難としている。そのため、CKDに対する新薬開発を促進するため、より早期に評価可能で、かつESRDへの進展の予測能が高いサロゲートエンドポイントが必要とされている。既に評価

が確立したサロゲートエンドポイントとしては、血清クレアチニン値の2倍化に要する時間が挙げられる。血清クレアチニン値の2倍化は、1970年代の臨床研究で既に報告されており、これまで広く用いられている。しかし慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）での解析では、血清クレアチニン値の2倍化は、eGFR57%低下と同等であり、比較的晩期のイベントと考えられる。本検討では、より軽度のeGFR低下をサロゲートエンドポイントとして活用できる可能性があるか否かについて、文献検索を行った。

2-2. 文献検索

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

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

検索式の詳細)

```
("glomerular filtration rate"[MeSH Terms] OR ("glomerular"[All Fields] AND "filtration"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "glomerular filtration rate"[All Fields]) AND (("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage renal disease"[All Fields]) OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage kidney disease"[All Fields])) AND decline[All Fields] AND ("1970/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])
```

2-3. 解説

1)CKD ステージ3、4を対象とした観察研究

国際的な大規模疫学研究であり、日本人のコホート研究も複数含まれている「CKD の予後に関する多施設共同研究 (CKD Prognosis Consortium: CKD-PC)」での 35 コホート 170 万例のデータを用いたメタ解析によって、2 および 3 年間の観察期間での、eGFR30%および 40%低下の発生頻度と ESRD 発症のハザード比 (HR) が示されている。ベースライン eGFR<60 mL/分/1.73m² の患者 (平均 eGFR 48 mL/分/1.73m²) では、観察期間 2 年間で eGFR 30%以上の低下は 6.9% (95%CI : 6.4-7.4)、eGFR 40%以上の低下は 3.2% (2.8-3.7)、eGFR 57%以上の低下は 0.79% (0.52-1.06) に発生し、ESRD 発症の HR は eGFR 0%低下と比較すると、2 年間で eGFR 30%低下では 5.4 (95%CI : 4.5-6.4)、eGFR 40%低下では 10.2 (8.2-12.7)、eGFR 57%の低下では 32.1 (22.3-46.3) であった。一方、観察期間 3 年間で eGFR 30%以上の低下は 9.5% (95%CI : 8.9-10.2)、eGFR 40%以上の低下は 4.8% (4.3-5.4)、eGFR 57%以上の低下は 1.3% (0.9-1.7) に発生し、ESRD 発症の HR は 3 年間で eGFR30%低下では HR 5.0 (95%CI : 3.9-6.4)、eGFR40%低下では HR 10.4 (8.0-13.4)、eGFR 57%の低下では 36.8 (27.3-49.7) であった。また、ベースライン eGFR 35mL/分/1.73m² の患者における、10 年間での ESRD への進展リスク (共変量や競合する死亡リスクで補正) は、2 年間で eGFR 57%低下では 99% (95%CI : 95-100%)、40%低下では 83% (71-93%)、30%低下では 64% (52-77%)、0%低下では 18% (15-22%) だった¹⁾。

CKD 患者を対象とした 37 の RCT のメタ解析 (9488 例、平均年齢 52±13 歳、ベースライン eGFR 49.2 ± 24.9 ml/min/1.73 m²) において、12 ヶ月間で eGFR の 30%もしくは 40%低下が観察された場合の、既に確立されたエンドポイント (ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m²、血清クレアチニン値の 2 倍化) への予測能が評価された。12 ヶ月間の観察期間で、16.1%の患者で eGFR が 30%以上、7.8%の患者で eGFR が 40%以上低下した。12 ヶ月間の観察期間後に、更に追跡して経過観察 (中央値 2 年間) したところ 2661 例がエンドポイントへ到達した。エンドポイント到達への HR は、eGFR が 0%低下と比較し、30%以上低下で 9.6 (95%CI : 7.3-12.6)、40%以上低下で 20.3 (95%CI : 7.3-12.6) であった。この関連性はベースラインの eGFR、蛋白尿、原疾患、治療介入に関係なくみられた²⁾。

本邦で行われた CKD ステージ 3、4 の患者を対象とした観察研究で、ESRD (血液透析もしくは腹膜透析の導入) への進展をエンドポイントとして、ベースラインの eGFR、蛋白尿、原疾患、年齢及び 2 年間の観察期間中のアルブミン、ヘモグロビン、リン、蛋白尿の平均値、2 年間の観察期間での eGFR 低下率などの項目について、エンドポイントに対する寄与度が検討された。追跡期間 (4.5±1.3 年) 内に、701 例中 83 例が ESRD へ進展した。ESRD への進展に対する寄与度について、ベースライン時および観察期間平均値の検査所見の中では、ベースラインの eGFR と蛋白尿が最も影響が大きい因子であった。2 年間の観察期間中の eGFR 低下率が 10%増加するごとに、ESRD 発症の HR は指数関数的に上昇した。30~40%の eGFR 低下は、0~10%の eGFR 低下と比較し、ESRD への HR 38.9 (95%CI : 5.1-298.1) であった。観察期間中の検査所見では、アルブミン、ヘモグロビン、リン、蛋白尿の平均値ではなく、2 年間で 30%の eGFR 低下が、ESRD への進展に最も HR が高かった (HR 31.6)。Cox 比例ハザードモデルでは、ベースライン eGFR、蛋白尿、アルブミン、ヘモグロビンを加えると適合度は向上した³⁾。

以上より、CKD ステージ 3、4 の患者では、2 ないし 3 年間で 30%ないし 40%の eGFR 低下がその後の ESRD への進展を予測することから、サロゲートエンドポイントとして使用出来る可能性がある。報告により観察期間と eGFR 低下率の設定は異なっており、研究対象ごとに適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要があると考えられる。

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

一般住民を対象とした大規模な前向き観察研究である ARIC 研究で、長期間の追跡が可能であった 9703 例において、CKD-EPI 式で算出された eGFR_{cr} (クレアチニン)、eGFR_{cys} (シスタチン C) および β 2-ミクログロブリンの逆数 (1/B2M) の 6 年間の推移と ESRD (透析導入もしくは移植) への進展の関連を検討した結果、6 年間で eGFR_{cr}、eGFR_{cys}、1/B2M の 10~30%低下および 30%以上の低下は、その後の ESRD 進展リスクの予測に有用であることが示されている。HR は eGFR_{cr}10~30%低下で 2.61、30%以上低下では 19.96、eGFR_{cys} 10~30%低下で 3.0、30%以上低下では 16.67、1/B2M10~30%低下で 4.03、30%以上低下では 22.53 だった。3 つの指標の平均値が 30%以上の低下は eGFR_{cr} 単独よりも ESRD への関連が強かった (HR 31.97)⁴⁾。

また、2 年より短期間での腎機能の変化と ESRD への進展の検討が報告されている。Alberta Kidney Disease Network (AKDN) に登録された 18 歳以上の CKD ステージ 1~4 (86%がステージ 1、2) の患者で、6 か月から 1 年の間に 2 回 eGFR を測定した 598397 例を対象とした検討では、初診時の eGFR 値で調整すると、eGFR 不変群と比較し eGFR25%以上低下群では、ESRD の HR が 5.11 倍 (95%CI : 4.56-5.71) へ上昇した。しかし最終受診時の eGFR 及び共変量で調整すると、25%以上の eGFR 低下群は ESRD の HR を増加させなかった。eGFR 変化 (eGFR25%以上低下) は少なくとも 1 年間以上の経過で 2 回以上の血清クレアチニン値の測定を基に、ESRD 発生リスクの予測に用いるべきと結論づけられている⁵⁾。

さらに蛋白尿を有する 1 型糖尿病患者で eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² (CKD ステージ 1、2) の 161 例を対象として、連続 5 回の血清クレアチニン値測定を用いて、eGFR 変化の推移と ESRD の発生を 5-18 年間にわたり追跡調査した検討では、観察開始後 5 年間での 5 ml/min/1.73 m² /年の GFR 低下の傾きが、その後の ESRD への進展を、糖化ヘモグロビンや血圧、尿アルブミン/gCr 比よりも良く予測した⁶⁾。

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

3) 介入研究

CKD への治療介入の効果を、確立されたエンドポイント（ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m²、血清クレアチニン値 2 倍化）と新たなサロゲートエンドポイント（1~3 年間での eGFR 低下 57%、40%、30%、20%）で比較した検討も報告されている。

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の治療効果を検証した RENAAL 及び IDNT に参加した、2 型糖尿病性腎症の成人患者 3228 名（RENAAL 平均 Cr1.9 mg/dl、平均 eGFR41.4 ml/min/1.73m²、IDNT 平均 Cr1.7 mg/dl、平均 eGFR50.2 ml/min/1.73m²）を対象に、12、18、24、36 ヶ月での血清クレアチニン値 2 倍化および eGFR 低下 57%、40%、30%、20%の ESRD 複合エンドポイントもしくは eGFR<15 ml/min/1.73 m² への予測能を比較し、エンドポイントに達する患者数、ARB 治療効果のばらつき、および有意性を評価した検討では、eGFR 低下 20%を用いると、エンドポイントに到達する患者の数が多くなり、治療効果のばらつきが少なくなったが、有意性は低下した⁷⁾。ベースラインの腎機能として、ARB 治療開始前の eGFR を用いた場合と、ARB 治療開始 3 ヶ月後の eGFR を用いた場合で ARB の治療効果を比較すると、治療開始前の eGFR を用いた場合では、治療開始 3 か月後の eGFR を用いた場合より ARB の治療効果が低く評価された（治療効果の減弱）。血清クレアチニン値 2 倍化未満の eGFR 低下は、治療効果のばらつきが減少したにもかかわらず、治療効果の減弱により臨床試験の統計的検出力を改善しなかった。治療効果の減弱は、部分的には、eGFR に対する ARB の急性効果によるものと考えられている。本論文の考察では、臨床試験の代替エンドポイントとしてより軽度の（つまり 20%、30%、40%の）eGFR 低下を使用する場合、ARB 治療介入による糸球体灌流低下による一過性の GFR 低下の影響を考慮し、eGFR 低下の評価開始を治療開始後すぐの時点とするのではなく、治療後の run in period を設ける必要があると述べられている。

また Inker らは⁸⁾、CKD 患者を対象とした 37 の RCT のメタ解析（9488 例）で、5 つの治療介入（RAS 阻害対対照、RAS 阻害対カルシウム拮抗薬、積極的血压管理、たんぱく質制限食、免疫抑制療法）と CKD の進行を解析し、サロゲートエンドポイントとして、12、18、24 か月の観察期間中の eGFR 20%、30%、40%、57%の低下を、既に確立したエンドポイント（ESRD、eGFR<15mL/分/1.73m²、血清クレアチニン値 2 倍化）への予測能で評価した。強い治療効果が観察されたたんぱく質制限食介入を除いて、サロゲートエンドポイントでは治療効果の減弱が見られた。5 つの治療介入それぞれでの、サロゲートエンドポイントと確立されたエンドポイントの HR の比（95% CI）は、eGFR40%低下に対しては 0.91（0.64-1.43）~1.12（0.89-1.40）の間で、eGFR30%低下に対しては、0.88（0.63-1.39）~1.15（0.88-1.54）の間であり、eGFR 40%ないし 30%低下はサロゲートエンドポイントとして利用出来るが、30%低下より 40%低下を用いることを支持すると結論づけられている⁸⁾。本論文の考察で、エンドポイントとして eGFR 低下を用いた場合に観察される HR の変化の原因として、RAS 阻害や積極的血压管理およびたんぱく質制限食などによる初期の eGFR 低下（負の急性効果）や治療介入による GFR 低下への非比例的効果およびたんぱく質制限食介入によるクレアチニン産生への影響などが挙げられている。

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

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

2-4. 結論

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

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

3-1. 背景

アルブミン尿・蛋白尿は、ESRD の独立した危険因子である^{a)}。また、介入試験においては、治療によるアルブミン尿・蛋白尿の変化が、ESRD、血清クレアチニン値の 2 倍化、死亡といったアウトカムと関連することも報告されている¹⁰⁻¹⁴⁾。このことから、アルブミン尿・蛋白尿の低下を介入試験におけるサロゲートエンドポイントとして推奨する報告がある^{b,c)}。その一方で、サロゲートエンドポイントとしては不適切と結論付けた報告^{d)}や蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして有用と結論付ける十分なエビデンスが存在するのは、糖尿病性腎症の場合と糖尿病性腎症以外の CKD においては RA 系阻害薬を用いる場合のみであるとした報告^{e)}もあり、意見がわかれ

ている。そこで本 CQ では、アルブミン尿・蛋白尿の低下が ESRD の進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして適切かどうかを検証した。

3-2. 文献検索

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

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

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

3-3. 解説

本 CQ のエビデンスとして、ベースラインおよび試験終了時のアルブミン尿・蛋白尿が測定され、ESRD をエンドポイントとした RCT6 編^{10-12, 17-19)} とメタ解析 4 編¹³⁻¹⁶⁾ を採用した。

顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症患者を対象とし、ロサルタンの腎保護効果を検証した Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) 試験では、ベースラインを基準とした治療開始 6 か月後のアルブミン尿の変化と ESRD 発症の関連を検討している¹⁰⁾。アルブミン尿は、ベースラインを基準としてロサルタン群で 28%減少し、プラセボ群で 4%増加した。アルブミン尿が 50%減少するごとに ESRD のリスクが 45%減少し、アルブミン尿減少効果

と ESRD 発症の相対危険は、ほぼ直線的な関連性を認めた。同じく顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症を対象とし、イルベサルタン、アムロジピン、プラセボを投与した Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) 試験の事後解析において、12 か月後の蛋白尿変化と複合腎エンドポイント（血清クレアチニン値の 2 倍化または 6.0mg/dL 以上、ESRD）の関連を検討している¹¹⁾。治療開始後 12 ヶ月後の平均蛋白尿減少率は、イルベサルタン群 41%、アムロジピン群 11%、プラセボ群 16%であった。治療開始 12 カ月後の蛋白尿が 50%減少するごとに複合腎エンドポイントのリスクが半分以下に減少した (HR : 0.44、95%CI : 0.40~0.49)¹¹⁾。また、動脈硬化性心血管疾患を有する患者または臓器障害を有する糖尿病患者を対象とし、テルミサルタン、ラミプリルを投与した Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET) 試験と Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) 試験を合わせた検討では、2 年後のアルブミン尿の変化が 2 倍未満の増加または 50%までの減少群と比較し、複合腎エンドポイント（血清クレアチニン値の 2 倍化または透析導入）の HR は、100%超増加群で 1.4 (95%CI : 1.11~1.78)、50%超減少群で 0.73 (95%CI : 0.57~0.95) であり、アルブミン尿の変化はベースラインのアルブミン尿とは無関係に腎エンドポイントを予測した¹²⁾。以上の RCT およびその事後解析の結果は、糖尿病性腎症における RA 系阻害薬治療によるアルブミン尿・蛋白尿低下と ESRD 進展抑制の関連を認めている。一方で、アルブミン尿・蛋白尿低下のサロゲートエンドポイントとしての有用性を検討したシステマティックレビュー/メタ解析が 4 編報告されている¹³⁻¹⁶⁾。腎疾患進行をアウトカムとし、5 つの治療介入 (RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、強化降圧療法、低蛋白食、免疫抑制薬) を評価した 32 の RCT (9,008 名) のメタ解析では、2.5~13 か月後アルブミン尿変化と複合腎エンドポイント（血清クレアチニン 2 倍化、ESRD、死亡）の関連が検討された¹³⁾。尿蛋白の減少を認めた患者では、エンドポイント到達のリスクが低く、アルブミン尿 50%減少あたりの統合 HR は 0.74 (95%CI ; 0.67~0.82) であった。また、RA 系阻害薬、強化降圧療法、脂質異常症治療薬、低蛋白食等の ESRD に対する効果を検討した 21 試験 (78,342 例) のメタ解析では、アルブミン尿変化の観察期間中央値は 6 か月であり、アルブミン尿に対する治療効果は ESRD に対する治療効果と有意に相関し、アルブミン尿が 30%減少するごとに、ESRD のリスクが 23.7% (95%CI : 11.4~34.2%) 減少した¹⁴⁾。IgA 腎症に対する RA 系阻害薬、魚油、免疫抑制薬、ステロイド治療の効果を検討した 11 の RCT (830 名) のメタ解析では、治療開始 9 カ月後の蛋白尿の減少は、複合腎エンドポイント（血清クレアチニン値の 2 倍化、ESRD、死亡）のリスク低下と関連し、蛋白尿 50%減少あたりの統合 HR は 0.40 (95%CI : 0.32~0.48) であった。ここで RA 系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬の蛋白尿変化と複合腎エンドポイントに対する治療効果の方向性は一致しており、IgA 腎症に対して RA 系阻害薬および副腎皮質ステロイド薬を使用する場合、蛋白尿の早期減少はサロゲートエンドポイントとして有用であると報告された¹⁵⁾。さらに ESRD をアウトカムとした 27 編の RCT (97,458 例) のメタ解析では、蛋白尿の変化と血清クレアチニン値の 2 倍化という 2 つのサロゲートエンドポイントの妥当性を TER (treatment effect ratio : TER) という指標を用いて検証している。TER は ESRD に対する治療効果とサロゲートエンドポイントの変化の比であり、TER が 1 に近いほど ESRD の治療効果とサロゲートエンドポイントの変化が一致することを示している。その結果、20 編の RCT (95,457 名、ESRD イベント 3850 件) から得られた血清クレアチニン値の 2 倍化の TER は 0.98 (95%CI : 0.85-1.14) であり、ESRD の治療効果とほぼ一致していた。このことから血清クレアチニン値の 2 倍化は優れたサロゲートエンドポイントであることが示された。蛋白尿の TER は、顕性蛋白

尿を伴う糖尿病性腎症患者を対象とした4編のRCTを含む7編のRCT(17,740名、ESRDイベント173件)から検証された。治療介入はRA系阻害薬5編、脂質異常症治療薬1編、EDTAキレート治療1編であった。その結果、蛋白尿のTERは0.82(95%CI:0.59-1.16)であり、蛋白尿の変化はESRDの治療効果と関連していたが、得られたデータが少ないことからサロゲートエンドポイントとしてのエビデンスには限界があると結論付けられた¹⁶⁾。以上のメタ解析の結果からは、顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対するRA系阻害薬治療のみならず、IgA腎症に対するRA系阻害薬ならびに副腎皮質ステロイド治療時においても、アルブミン尿・蛋白尿の低下を腎疾患進行のサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるものの、血清クレアチニン値の2倍化と比較するとエビデンスが限られていることが示された。

アルブミン尿・蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして採用した場合、その減少率および観察期間について明確に設定することは可能だろうか。顕性アルブミン尿を有する2型糖尿病患者566名に対してオルメサルタンまたはプラセボを投与したOlmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)試験の事後解析では、治療開始24週後の平均蛋白尿変化率はオルメサルタン群-19.3%、プラセボ群+5.1%であった。両群を合わせて蛋白尿増加群と比較した複合腎エンドポイント(ESRD、クレアチニン2倍化、死亡)のHRは、0~29%減少群0.54(95%CI:0.39~0.74)、30%超減少群0.43(95%CI:0.31~0.61)であり、治療開始24週後の蛋白尿の30%の減少と残存蛋白尿<1.0g/gCrの達成が腎予後と関連した¹⁷⁾。また、慢性腎臓病または心血管疾患を有する2型糖尿病患者8,561名に対しアリスキレンまたはプラセボを投与したAliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE)試験の事後解析では6か月後アルブミン尿減少中央値はアリスキレン群12%、プラセボ群0.0%であった¹⁸⁾。両群を合わせると6か月後アルブミン尿30%超減少により複合腎エンドポイント(ESRD、一か月以上持続する血清Cre>6.0mg/dLまたは2倍化、死亡)は62%減少した。ORIENT試験、ALTITUDE試験はともに本試験ではアルブミン尿を減少させたにもかかわらず、複合腎エンドポイントを減少させることはできなかったが、治療群とプラセボ群を合わせた事後解析ではいずれもアルブミン尿30%以上減少により複合腎エンドポイントは有意に減少した。上記の検討より、治療によるアルブミン尿・蛋白尿の減少率は、対照群に比較し有意差があるだけでは不十分であり、30%以上は必要と考えられる。また、アルブミン尿・蛋白尿の観察期間に関しては、3ヶ月から2年間と報告によってさまざまであるが、RENAAL試験とIDNT試験の対象者1,070名のデータを用いて、RA系阻害薬に反応した患者ごとのアルブミン尿変動性と腎アウトカム予測の関連を検討した研究¹⁹⁾では、治療開始3か月のアルブミン尿ROC曲線下面積0.68(95%CI:0.64~0.72)に比べたところ、12か月後のアルブミン尿は0.78(95%CI:0.75~0.82)と有意に腎アウトカム予測能が高かった(p<0.001)。アルブミン尿・蛋白尿変化の観察期間としては12ヶ月が適切な可能性があるが、今後もエビデンスを蓄積し、検討していく必要がある。

以上の結果を総括すると、顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対するRA系阻害薬治療およびIgA腎症に対するRA系阻害薬もしくは副腎皮質ステロイド薬治療では、治療開始12か月後のベースラインから30%以上のアルブミン尿・蛋白尿の低下は、ESRDへの進展抑

制に替わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性がある。しかし、それ以外の組み合わせにおけるエビデンスは十分とはいえず、蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用することは適切ではない。

3-4. 結論

顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対する RA 系阻害薬治療および IgA 腎症に対する RA 系阻害薬もしくは副腎皮質ステロイド薬治療では、治療開始 12 か月後のベースラインから 30%以上のアルブミン尿・蛋白尿の低下は、ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性がある。しかし、それ以外の組み合わせにおけるエビデンスは十分とはいえず、蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用することは適切ではない。

【参考とした二次資料】

- a) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003 ; 63 : 1468.
- b) Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 301.
- c) Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10:1079.
- d) 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.
- e) Levey AS, Cattran D, Friedman A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 205.

【引用文献】

- 1) Coresh J, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311(24):2518-31.
- 2) Lambers Heerspink HJ, et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64(6):860-6.
- 3) Chang WX, et al. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease – Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. *PLoS one.* 2015;10(7):e0132927.

- 4) Rebholz CM, et al. Change in novel filtration markers and risk of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):47–54.
- 5) Turin TC, et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3835–43.
- 6) Skupien J, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2012;82(5):589–97.
- 7) Lambers Heerspink HJ, et al. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):244–50.
- 8) Inker LA, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64(6):848–59.
- 9) Greene T, et al. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(6):867–79.
- 10) de Zeeuw D, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65:2309.
- 11) Atkins RC, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281.

12) Schmieder RE, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22:1353.

13) Inker LA, Levey AS, Pandya K, et al. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. Am J Kidney Dis 2014;64:74.

14) Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, et al. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol 2015; 26(8):2055-64.

Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016; 68: 392. 16) Jun M, Turin TC, Woodward M, et al. Assessing the Validity of Surrogate Outcomes for ESRD: A Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol 2015;26:2289. 17) Imai E, Haneda M, Chan JC, Yamasaki T, Kobayashi F, Ito S, Makino H. Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy: a post hoc analysis (ORIENT-proteinuria). Nephrol Dial Transplant 2013;28(10):2526.

18) Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, et al. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. Diabetes Obes Metab 2016;18(2):169-77.

19) Kröpelin TF, de Zeeuw D, Holtkamp FA, et al. Individual long-term albuminuria exposure during angiotensin receptor blocker therapy is the optimal predictor for renal outcome. Nephrol Dial Transplant 2016;31(9):1471-7.

<4> まとめ

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

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

アルブミン尿・蛋白尿の変化を ESRD に代わるサロゲートエンドポイントとして一般的に使用するためのエビデンスは、現時点では十分ではない。顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症および IgA 腎症においては、アルブミン尿・蛋白尿の低下を ESRD への進展抑制に替わるサロゲートエンドポイントとして採用できる可能性があるが、今後もエビデンスを蓄積し検討していく必要がある。