

# 腎領域における慢性疾患に関する 臨床評価ガイドライン

AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業

腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班

## <研究班> (50音順, \*委員長)

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

## <システマティックレビューチーム> (50音順, \*チームリーダー)

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

## ガイドライン策定にあたって

### 目的

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

て議論が進んでいる。

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

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

### 策定作業

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

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

2016年9月27日に第一回班会議を開催し、それまでに予備的なメール審議にて予定していた解析の方法と担当を確認。以後、神田英一郎、松下邦洋、碓井知子が中心となり、当初予定されていた日本人CKD患者コホート Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) および井関邦敏がデータを収集した沖縄健康人健康診断コホートのデータの解析を行い、特に eGFR の低下および蛋白尿・アルブミン尿の代替エンドポイントの適切性について検討を行った。さらに神田英一郎が日本人糖尿病性腎臓病患者コホートの解析を追加で施行し、並行して岡田浩一が中心となり碓井知子らとともにこれまでの論文のシステムティックレビューを行った。また、その結果が糖尿病性腎臓病に外挿可能かどうか、植木浩二郎、綿田裕孝、和田隆志の協力を得て検討を行った。解析作業の取りまとめについては南学正臣、柏原直樹、田中哲洋が担当し、美上憲一とともに、以上の解析結果に基づいてガイドラインの素案を作成した。

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

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

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

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

### 策定費用

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

### 利益相反

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

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

井関邦敏

なし

植木浩二郎

1 なし, 2 なし, 3 なし, 4 MSD・協和発酵キリン・第一三共・武田薬品工業・日本ベーリンガーインゲルハイム・ノボルディスクファーマ・田辺三菱製薬・小野薬品工業・日本イーライリリー, 5 なし, 6 アステラス製薬, 7 アステラス製薬・協和発酵キリン・第一三共・武田薬品工業・日本ベーリンガーインゲルハイム・サノフィ, 8 ノボルディスクファーマ・MSD・日本ベーリンガーインゲルハイム, 9 なし

碓井知子

なし

岡田浩一

1 なし, 2 なし, 3 なし, 4 アレクシオンファーマ合同会社・協和発酵キリン, 5 なし, 6 なし, 7 アステラス製薬・MSD・

協和発酵キリン・第一三共・武田薬品工業・中外製薬・鳥居薬品・日本ベーリンガーインゲルハイム、8なし、9なし

#### 柏原直樹

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

#### 神田英一郎

なし

#### 田中哲洋

なし

#### 南学正臣

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

#### 松下邦洋

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

#### 美上憲一

なし

#### 和田隆志

1なし、2なし、3なし、4なし、5なし、6資生堂、7協和発酵キリン・三和化学研究所・中外製薬・武田薬品工業・ファイザー、8なし、9なし

#### 綿田裕孝

1なし、2なし、3なし、4キッセイ薬品工業・田辺三菱製薬・富士フィルムファーマ、5なし、6なし、7アステラス製薬・第一三共・田辺三菱製薬・ファイザー、8小野薬品工業・興和・田辺三菱製薬・日本ベーリンガーインゲルハイム

### 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)の医薬品等規制緩和・評価研究事業の支援によって行われた。

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

## I. 緒 言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は国際的にも大きな問題となっており<sup>1)</sup>, その患者数はわが国では 1,330 万人と推定され, 国民病ともいえる<sup>2)</sup>. CKD 患者が腎代替療法を必要とする末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) に至ることを防ぐためには, CKD の進行因子を明らかにし, 腎臓を保護する治療法を確立する必要がある。腎領域における慢性疾患に対する治療法の開発は, 患者の予後改善, Quality of Life の改善の面からも, 医療経済的観点からも, 急務となっている。特に, 透析導入原因の第 1 位となっている糖尿病性腎臓病に対する治療法の開発も重要である。しかしながら, CKD に対する治療法の開発は遅れており, CKD 患者を対象に認可されている治療法は, その合併症に対するものがほとんどである。実際に, 腎領域においては治療法の承認に必要であるランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) の数が他分野に比べ圧倒的に少ない<sup>3)</sup>. この理由としては, 腎臓病の病態生理が複雑であり適切なモデル動物がないことに加え, 臨床試験の実施が難しいことが問題となっていることが認識されている<sup>4)</sup>.

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

CKD の臨床試験においては, 腎臓に特異的なアウトカムがエンドポイントとして適切であることは言うまでもない。総死亡をアウトカムとすることについては, 感度, 一般化可能性ともに低いため, CKD の臨床試験のエンドポイントとして適切に採用できることはほとんどない<sup>5)</sup>. また, ささまざまな原因の死亡について, その直接原因を臨床試験の対象としている CKD に関連づけることも難しい。CKD においては, これまでさまざまな臨床研究で ESRD が真のエンドポイントとして用いられてきた。ESRD の定義は研究によって異なり, 透析導入, 腎移植, 血清クレアチニン値の倍化などが含まれることが多い。しかしながら, イベント発生が少ないため, 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<sup>6)</sup>. また, サロゲートエンドポイントの定義は, 「A biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint. A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit (or harm or lack of benefit or harm) based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other scientific evidence.」とされている<sup>6)</sup>. つまり, サロゲートエンドポイントは, バイオマーカーであり, 真のエンドポイントと強く結びついていなくてはならない。

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

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

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

表 KDIGO による腎臓病のエンドポイントの提案<sup>5)</sup>

	進行の遅い CKD	進行の速い CKD <sup>a)</sup>
Early stage : CKD G1 ~ G3 <sup>a)</sup> (eGFR $\geq$ 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	Slope of mGFR or eGFR or Surrogate outcome <sup>b)</sup> or Combinations of outcomes	30 ~ 40% decline in eGFR using repeat measurements to rule out transient acute effects <sup>c)</sup>
Late stage : CKD G3b ~ G5 (eGFR <45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	End-stage kidney disease or 30 ~ 40% decline in eGFR <sup>c)</sup>	End-stage kidney disease or doubling of serum creatinine level (or 40 ~ 57% decline in eGFR) <sup>c)</sup>

a : For example, in patients with macroalbuminuria

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

c : The added value of eGFRs outside the routine study visit schedule has not yet been demonstrated and they may be unnecessary. (文献 5 より引用)

から前向きに受け止められた<sup>13~15)</sup>。

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

そこで、本研究では疫学研究としてわが国における代表的な CKD 症例コホートである CKD-JAC および沖縄県における健康診断データを、臨床試験として糖尿病性腎症を対象としたランダム化比較試験のデータを検討した。また、日本人コホートのデータ解析とは独立して、既存のエビデンスに関するシステマティックレビューを行い、それらの結果を併せて検討し、ガイドラインを作成した。解析の結果、すべての事例に対して臨床評価方法を一律に規定する

ことが適切でないことが判明し、ガイドラインは幅を持たせたものとなっている。また、eGFR を算出するための血清クレアチニンの適切な測定回数については、エビデンスに基づいて算出することができないため、ガイドラインに盛り込んでいない。条件を細分化していった場合にはガイドラインの記載をより限定的なものにできる可能性はあるが、細分化に伴う検討対象の症例数の減少によりエビデンスが成立しなくなるため、このような記載となっている。研究により適切なエンドポイントは異なる可能性があるため、研究をデザインする際には、対象者特性、原疾患、被験薬などを考慮し適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。また、糖尿病性腎臓病は CKD の原疾患として重要で、わが国でも 1998 年以来透析導入原因疾患の第 1 位を占めているため、本研究では CKD におけるサロゲートエンドポイントが糖尿病性腎臓病においても適応可能かどうかを、特異的に検証した。なお、糖尿病性腎臓病においては、血糖・血圧などの管理が重要であることは言うまでもなく<sup>19)</sup>、新規薬剤の臨床試験を行う際にもそれらの管理を厳格に行うことが大前提であることを認識する必要がある。

## 文 献

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, Kasiske B, Köttgen A, Kretzler M, Levey AS, Luyckx VA, Mehta R, Moe O, Obrador G, Pannu N, Parikh CR, Perkovic V, Pollock C, Stenvinkel P, Tuttle KR, Wheeler DC, Eckardt KU; ISN Global Kidney Health Summit participants. Global kidney health 2017 and beyond : a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017 Apr 20. pii : S0140-6736(17)30788-2.
2. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura

- N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-630.
3. Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology : how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 335-337.
  4. Archdeacon P, Shaffer RN, Winkelmayr WC, Falk RJ, Roy-Chaudhury P. Fostering innovation, advancing patient safety : the kidney health initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1609-1617.
  5. Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, Pfeffer MA, Rossing P, Walsh M, Wanner C, Wheeler DC, Winkelmayr WC, McMurray JJV ; KDIGO Controversies Conference on Challenges in the Conduct of Clinical Trials in Nephrology Conference Participants. Challenges in conducting clinical trials in nephrology : conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017 ; 92 : 297-305.
  6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69 : 89-95.
  7. 日・米・EU 三極医薬品規制調和国際会議. 臨床試験のための統計の原則. 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
  8. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
  9. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, Coresh J, Greene T, Levey AS. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials : a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 848-859.
  10. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes : a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 860-866.
  11. Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD : a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 867-879.
  12. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD : a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 821-835.
  13. Floege J, Mak RH, Molitoris BA, Remuzzi G, Ronco P. Nephrology research—the past, present and future. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 677-687.
  14. Mol PG, Maciulaitis R, Vetter T. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD : a view from Europe. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 838-840.
  15. Thompson A, Lawrence J, Stockbridge N. GFR decline as an end point in trials of CKD : a viewpoint from the FDA. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 836-837.
  16. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013 ; 382 : 260-272.
  17. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, Iseki K, Islam M, Katz R, McClellan W, Peralta CA, Wang H, de Zeeuw D, Astor BC, Gansevoort RT, Levey AS, Levin A ; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 819-827.
  18. Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease—usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0132927.
  19. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes in J-DOIT3, a multicenter, randomized parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* in press.

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

### 1. 方法

#### 研究対象者

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

CKD-JAC のデザインやデータの収集方法に関する詳細は、他の論文に発表されているが<sup>2,3)</sup>、同研究は日本人 CKD 症例における CKD 進行の危険因子を調査するために実施された<sup>2)</sup>。同研究には 2007 年 4 月から 2008 年 12 月の間に日本全国 17 施設から 2,966 例の日本人 CKD 症例(年齢 20~75 歳、ベースライン eGFR 10~59 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)が登録された<sup>3)</sup>。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アルブミン尿、および既往歴などが調査された。今回の調査では、中央検査機関でベースラインに加え 1 年後(2,410 例の参加者)または 2 年後(2,079 例の参加者)血清クレアチニンが測定された症例を対象とした。

#### eGFR 変化率

血清クレアチニンは、LSI Medience Corporation(東京, 日本)で酵素法を用いて測定した。血清クレアチニンは CKD-JAC の研究期間全体にわたって、同じ検査機器および試薬を用いて測定され、Matsuo らが日本人用に提唱した推測式を用いて eGFR を算出した<sup>4)</sup>。NKF-FDA ワーキンググループから発表された一連の論文と同様に、eGFR の変化率は次式で算出した<sup>5,6)</sup>。

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

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 変化率とその後の ESRD 発症リスクを調べた。1 年および 2 年間のベースライン期間後の ESRD 発症のイベント観察期間はそれぞれ中央値で 2.9 年および 2.0 年であった。

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

6 カ月に 1 回の各参加施設における診察を通じて、対象者の追跡調査を行った。必要に応じて電話インタビューも補完的に実施した。本研究において、ESRD は 2013 年 3 月 31 日までに各参加施設で同定された血液透析または腹膜透析または腎臓移植の開始と定義した。ESRD を発症しなかった対象者は、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尿中クレアチニンは LSI Medience Corporation で測定した。総コレステロールの測定には酵素法を用いた。ヘモグロビンは SLS-Hb 法により測定した。尿中アルブミンおよび尿中クレアチニンは、それぞれトリプシンインヒビター活性法および酵素法で評価した。

#### 統計分析

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

際に、共変量を 60 歳，男性，収縮期血圧 130 mmHg，総コレステロール 5 mmol/L，糖尿病ならびに心血管疾患の既往歴なしに設定し，死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用した<sup>7)</sup>。

## 2. 結果

ベースライン eGFR に加え 1 年後に eGFR を再測定した 2,410 例の対象者のうち，1.4% (34 例) が血清クレアチニン値の倍加に相当する eGFR の 53% 以上の低下 (すなわち  $\leq -53\%$  の eGFR 変化率) を示した。40% 以上ならびに 30% 以上の eGFR 低下はそれぞれ 4.3% (104 例) および 9.7% (233 例) で認められた (図 1a)。2 年間の変化率を評価できた 2,079 例の対象者では，53% 以上，40% 以上，30% 以上の低下は，それぞれ 4.2% (87 例)，10.9% (227 例)，19.3% (401 例) であった (図 1b)。2 年間の eGFR 平均変化率は  $-13\%$  (SD 22%) であり，1 年間の平均変化率は  $-7\%$  (SD 19%) であった。eGFR の変化が軽度の群 ( $> -30\%$  から 0% 変化) と比較して，eGFR が 30% 以上低下した群には，女性，喫煙者，糖尿病または心血管疾患の既往を有する症例がより多く認められた。また，eGFR が 30% 以上 53% 未満低下した群では，総コレステロール値，血圧，尿中アルブミン/クレアチニン比が高く，ベースライン eGFR および血中ヘモグロビン濃度が低い傾向を認めた (表 1, 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 2,410 例のうち 498 例 (20.7%) は，1 年間のベースライン期間後，中央値の 2.9 年の観察期間中に ESRD を

発症した。2 年間の eGFR 変化率の解析では，2,079 例の対象者のうち，365 例 (17.6%) が中央値 2.0 年の観察期間中に ESRD を発症した。図 2 に示すように，1 年および 2 年間の eGFR 低下はその後の ESRD 発症リスクと強く関連していた。1 年間と 2 年間の eGFR の 53% 低下 (血清クレアチニン値の倍化に相当) の，ESRD 発症の相対リスクは，それぞれ 21 倍と 17 倍であった [aHR 20.72 (95%CI : 14.27 ~ 30.09) と 17.27 (11.80 ~ 25.30)]。53% 低下ほどでないものの，eGFR の 40% 低下，30% 低下ともに ESRD 発症リスクと強く関連していた。具体的には 1 年間の変化では，aHR が eGFR の 40% 低下で 9.61 (95%CI : 7.42 ~ 12.46)，eGFR の 30% 低下で 5.32 (4.14 ~ 6.85) であった。2 年間の変化の場合，調整ハザード比は，eGFR の 40% 低下で 6.53 (4.70 ~ 9.05)，30% 低下で 3.09 (2.15 ~ 4.42) であった。1 年間の変化の解析では，eGFR 増加も ESRD 発症リスクの上昇に関連していたが (図 2a)，同様の傾向は 2 年間の変化の解析では認められなかった (図 2b)。

主要解析に引き続きいくつかの感度分析も行った。まず，アルブミン尿と血中ヘモグロビン濃度を追加補正したが，eGFR 低下と ESRD 発症リスクの関連は同様の結果であった (図 3)。次に，年齢，性別，原腎疾患別 (糖尿病性腎症，高血圧性腎症，糸球体疾患など) のサブグループ解析を行った (図 4 ~ 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

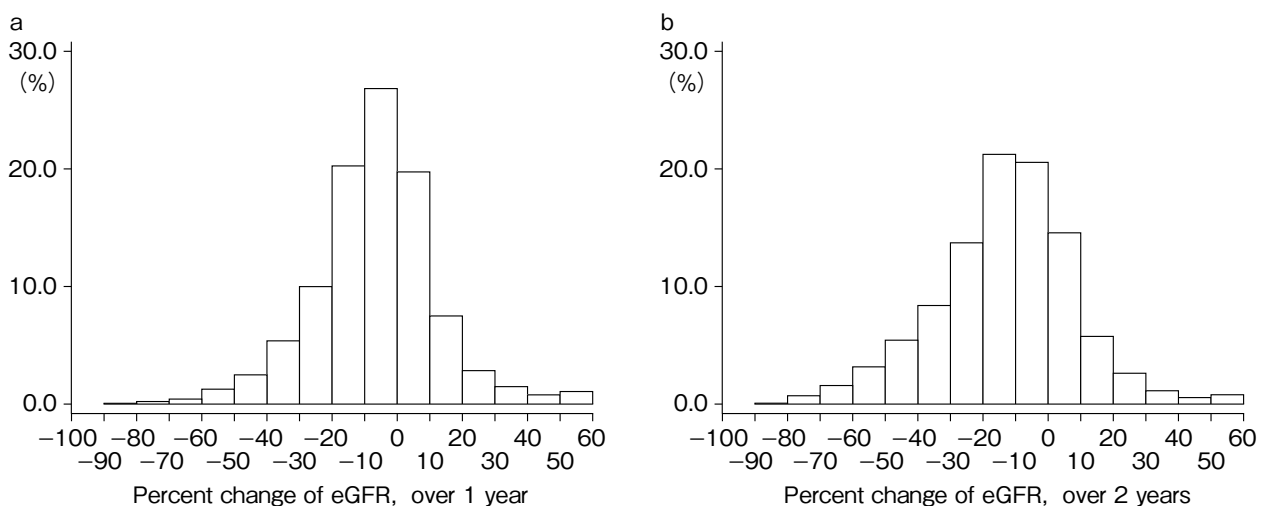


図 1 1 年間(a)および 2 年間(b)のベースライン期間における eGFR の変化率の分布  
eGFR の変化率は次式で求めた。[(最終観察時 eGFR- 観察開始時 eGFR)/(観察開始時 eGFR)] $\times$ 100



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 ~ ≤-30	>-30 ~ ≤0	>0
対象者数	34	199	1,375	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(8.8)	39(19.6)	202(14.7)	102(12.7)
糖尿病, n(%)	18(52.9)	107(53.8)	498(36.2)	268(33.4)
心血管疾患の既往, n(%)	6(17.6)	53(26.6)	285(20.7)	190(23.7)
総コレステロール, 平均(SD)(mmol/L)	5.5(1.8)	5.1(1.3)	5(1.1)	4.9(1.1)
収縮期血圧, 平均(SD)(mmHg)	140.1(21.5)	138.1(18.6)	132.1(17.9)	127.6(17.7)
拡張期血圧, 平均(SD)(mmHg)	76.6(10.2)	76.9(12.3)	76.9(12)	74.7(11.5)
降圧薬の使用, n(%)	34(100)	197(99)	1316(95.7)	741(92.4)
eGFR, 平均(SD)(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	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)	2,663.3 (1,205.5, 4,070.9)	1,688.7 (849.4, 3,241.2)	627.4 (180.2, 1,298.2)	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 ~ ≤-30	>-30 ~ ≤0	>0
対象者数	87	314	1,153	525
ESRD イベント, n(%)	71(81.6)	154(49)	104(9)	36(6.9)
年齢, 平均(SD)(歳)	59.9(10.6)	61.3(11.6)	60.7(11.2)	60.9(11.4)
女性, n(%)	54(62.1)	210(66.9)	670(58.1)	332(63.2)
喫煙者, n(%)	16(18.4)	56(17.8)	153(13.3)	65(12.4)
糖尿病, n(%)	44(50.6)	145(46.2)	378(32.8)	173(33)
心血管疾患の既往, n(%)	25(28.7)	82(26.1)	221(19.2)	117(22.3)
総コレステロール, 平均(SD)(mmol/L)	5.2(1.4)	5.1(1.1)	5(1.1)	5(1.1)
収縮期血圧, 平均(SD)(mmHg)	137.8(19.7)	136.5(16.5)	130.5(17.3)	125.5(17.8)
拡張期血圧, 平均(SD)(mmHg)	76.7(12.2)	77.3(12)	76.5(11.4)	74.4(11.9)
降圧薬の使用, n(%)	86(98.9)	312(99.4)	1092(94.7)	481(91.6)
eGFR, 平均(SD)(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	24.4(11.1)	22.2(11.2)	30(14.9)	30(15)
尿中アルブミン/クレアチニン比, 中央値(四分位範囲)(mg/g)	1,602.8 (956.7, 3,262.3)	1,292.4 (604, 2,291.6)	482.1 (130.1, 1,049.8)	128.3 (29.9, 408.9)
血中ヘモグロビン, 平均(SD)(g/dL)	11.2(1.7)	11.6(1.6)	12.3(1.7)	12.4(1.9)

も同様であった。

最後に、ベースライン時のeGFRとeGFR変化率およびその後1～3年間のESRD発症リスクの予測結果を図7と図8にまとめた。ベースラインeGFRがGFRステージG3aに相当する50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった場合、たとえeGFRが1年間または2年間で53%低下しても、その後3年間のESRD発症リスクは約4～5%と予測された。しかし、ベースラインeGFRがGFRステージG3bに相当する35 mL/分

1.73 m<sup>2</sup>であった場合、1年間でeGFRが53%低下した後の3年間のESRD発症リスクは35%と予測された(2年間でeGFRが53%低下した後の3年間のESRD発症リスクは30%)。1年間でeGFRが40%および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%および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G4に相当する25

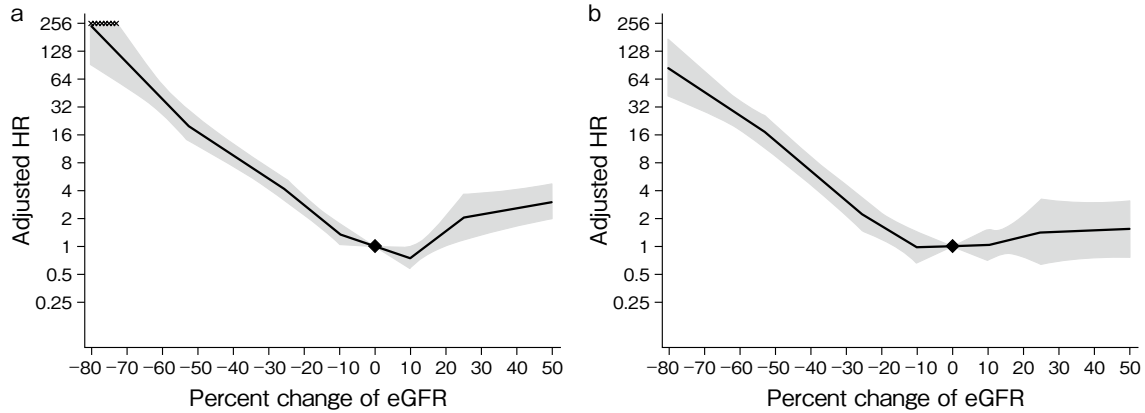


図2 1年間(a)および2年間(b)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比

年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、観察開始時eGFRで補正

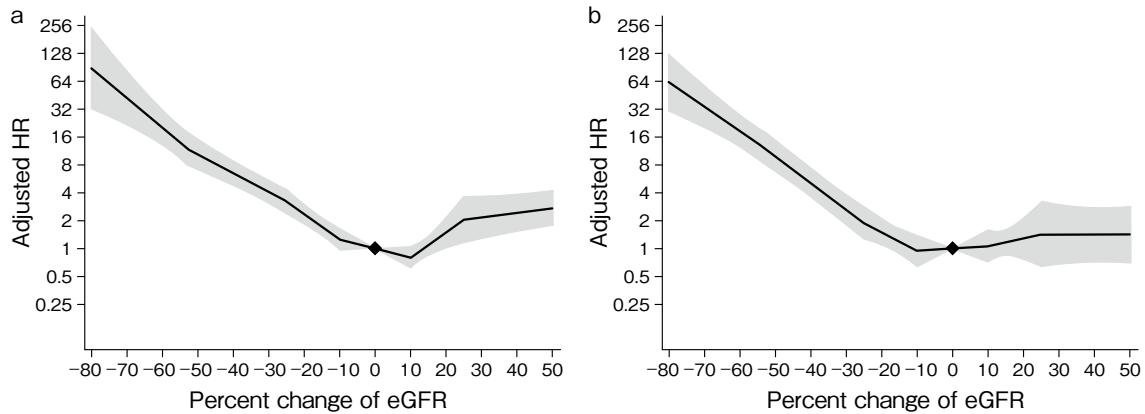


図3 1年間(a)および2年間(b)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比

年齢、性別、糖尿病、心血管疾患の既往、収縮期血圧、総コレステロール、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で補正

mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった場合には、1年間でeGFRが53%、40%、30%低下した後の3年間のESRD発症リスクは、それぞれ86%、61%、42%と予測された(2年間でeGFRが53%、40%、30%低下した後の3年間のESRD発症リスクは、それぞれ77%、45%、26%)。

### 3. 考察

本研究では、日本人CKD症例において、主要交絡因子およびベースラインeGFRで補正後も、1年および2年にわたるeGFRの変化がその後のESRD発症リスクと強く関連することを確認した。クレアチニン値倍化がESRDのサロゲートエンドポイントとしてすでに受け入れられている

という事実に即し、1年または2年にわたるeGFRの53%の低下(クレアチニン値倍化に相当)は、eGFRの変化しなかった場合と比較してESRD発症のリスクが17~21倍高かった。53%の低下ほどではなかったものの、1年間または2年間のeGFRの40%または30%の低下もESRD発症リスクの上昇に関連していた(相対リスクがそれぞれ7~10倍と3~5倍)。eGFRの30%以上の低下は、53%以上の低下と比較して5~7倍多くの対象者で認められたことは、臨床試験のイベント数や統計検出力を考慮すると重要な知見であろう。年齢、性別、および原腎疾患にかかわらず、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。

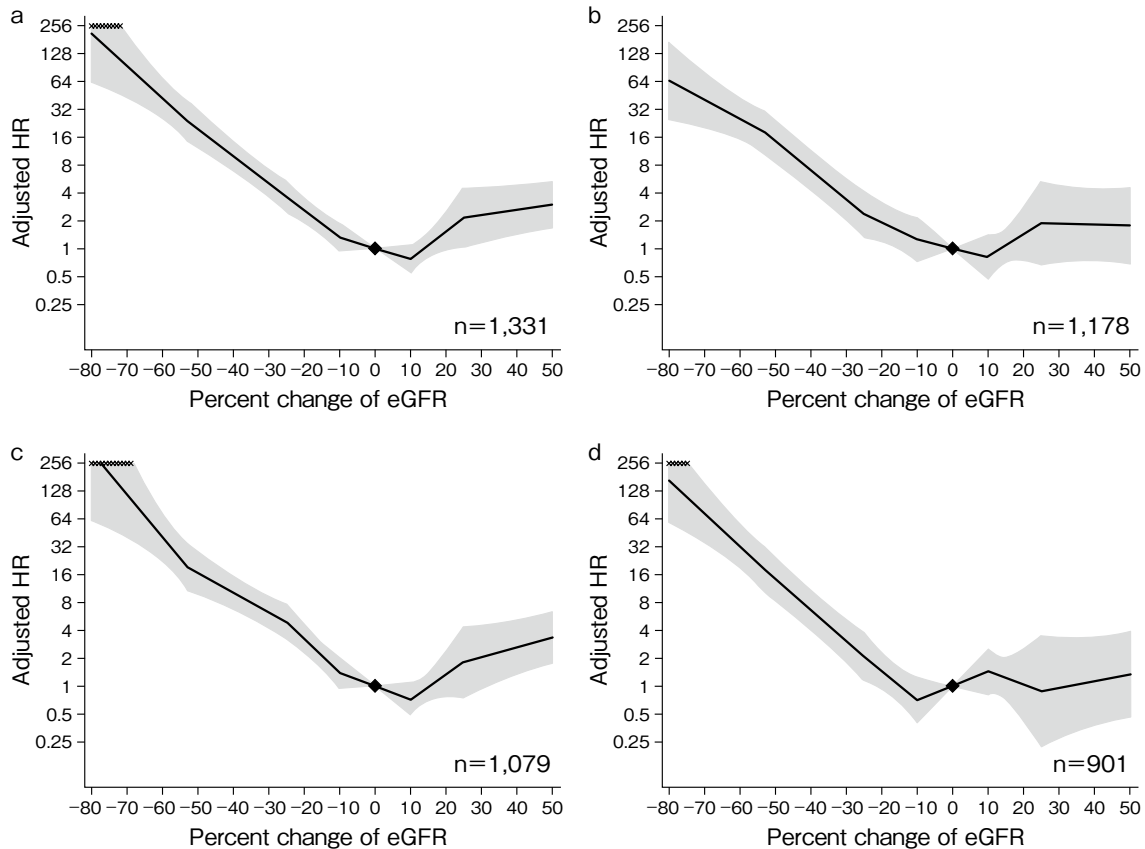


図4 年齢別(65歳未満(a, b), 65歳以上(c, d))の1年間(a, c)および2年間(b, d)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比  
年齢, 性別, 糖尿病, 心血管疾患の既往, 収縮期血圧, 総コレステロール, 観察開始時eGFRで補正

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1つに絞るのは容易ではない。eGFR低下の閾値をクレアチニン値倍化に近づけると、その後のESRD発症リスクがきわめて高い例を同定することにつながるが、イベント数が限定されてしまう。一方で、より軽度のeGFR低下を閾値として選択すると、より多数の症例をイベントとして捉えうるが、その代償として、ESRD発症リスクが若干低い症例もイベント例に含めることになる。NKF-FDAワーキンググループは、eGFR低下とESRD発症リスクの関係、ESRDとサロゲートエンドポイントを用いた場合の治療効果判定の違い、ならびに多数のシミュレーション解析を包括的に評価したうえで、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

11.73 mL/分未満で、薬物の急性効果がない、またはわずかに正の影響がある場合に限って、適切なサロゲートエンドポイントとしてeGFRの30%以上の低下を提案している<sup>8)</sup>。ただし、正の急性効果が長期間持続するような薬剤の場合には、eGFRの30%以上の低下もサロゲートエンドポイントとして用いることは妥当と評価されている。また同ワーキンググループは、サロゲートエンドポイントとしてeGFRの40%以上の低下が、より幅広い薬物の急性効果とベースラインeGFRに適していると結論づけている<sup>8)</sup>。適切なサロゲートエンドポイントの閾値について、本研究のみで結論を導くことはできないが、NKF-FDAワーキンググループの解析と併せ、日本人CKD症例においても、eGFRの53%以上の低下より軽度の低下を、CKD進行のサロゲートエンドポイントとして考慮するのは合理的と考えられる。

本研究では、女性に比べ、男性においてeGFR低下がESRD発症リスクと統計学的により強く関連していた。この結果は、男性のほうが女性よりもGFRが速く低下するこ

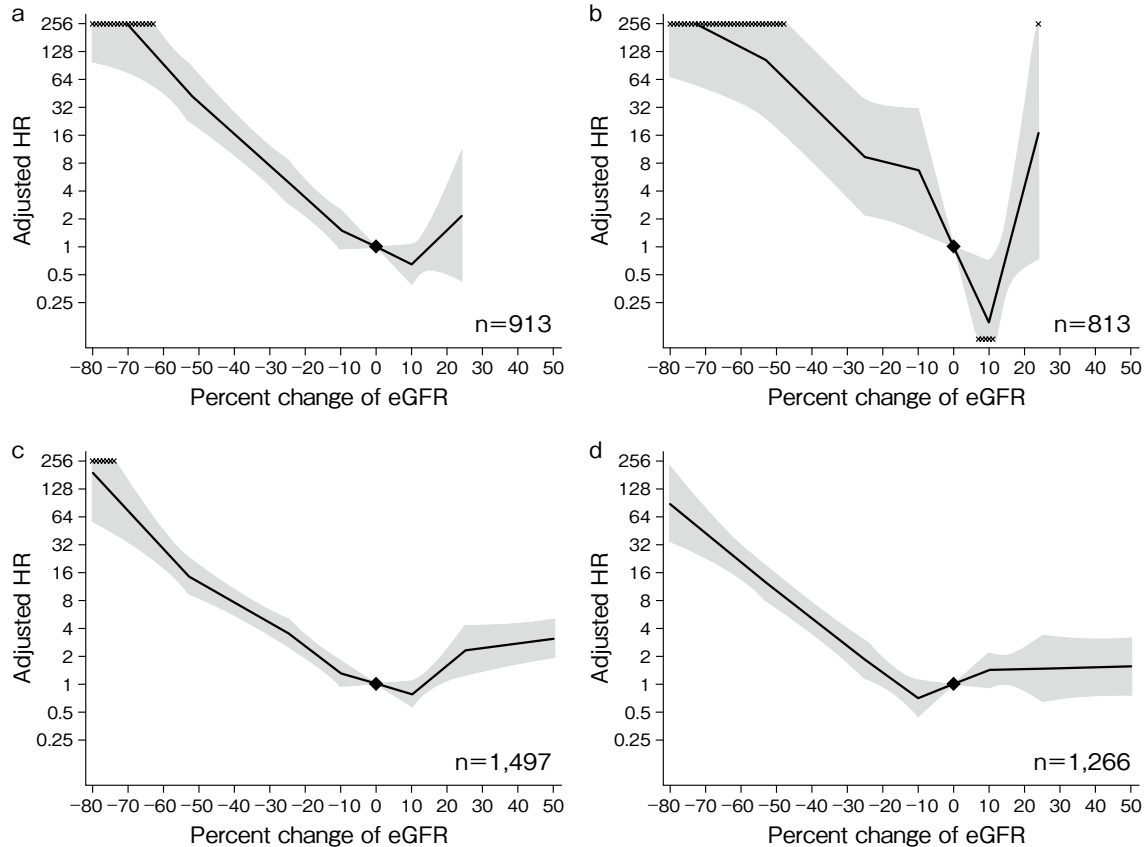


図5 男女別(男性(a, b), 女性(c, d))の1年間(a, c)および2年間(b, d)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後ESRD発症リスクの調整ハザード比  
年齢, 性別, 糖尿病, 心血管疾患の既往, 収縮期血圧, 総コレステロール, 観察開始時eGFRで補正

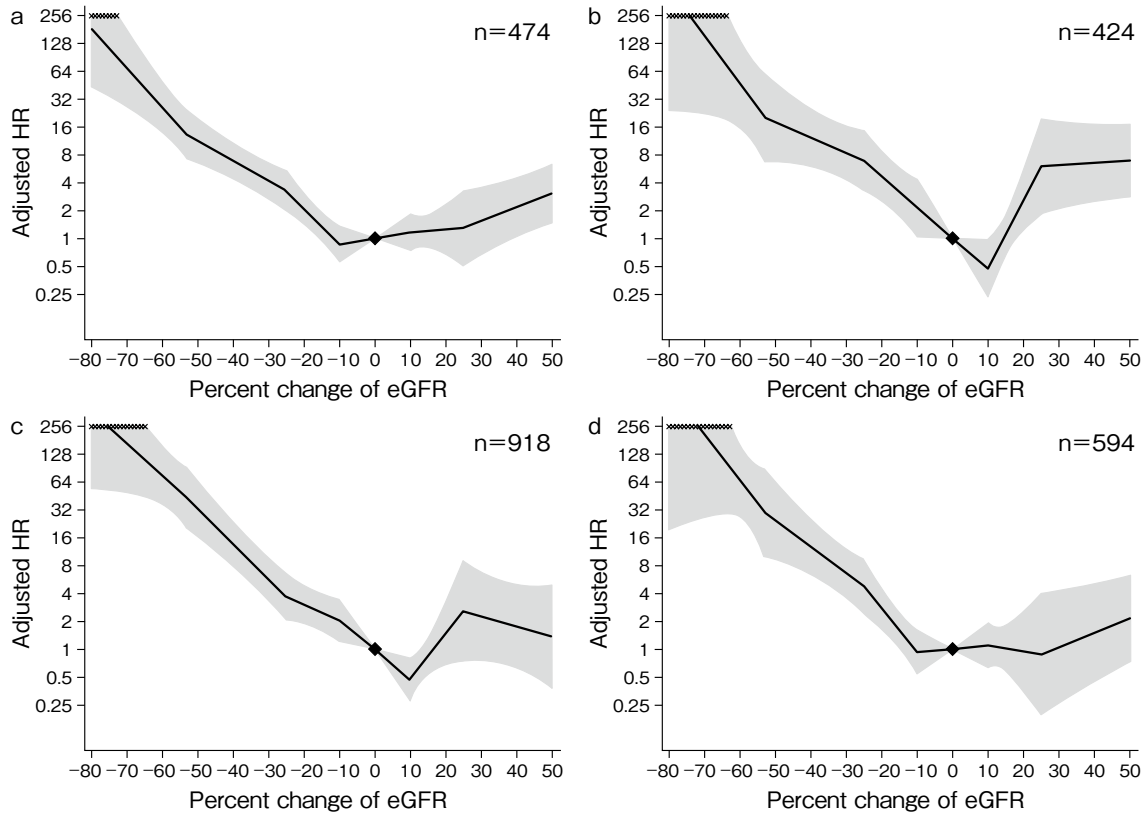
とを示した過去の研究と一致しているかもしれない<sup>9,10)</sup>。しかし、このGFR低下率に関する性差については、異論もある<sup>11)</sup>。いずれにせよ、関連の強さの違いこそあれ、男女ともにeGFRの低下とESRD発症リスクが一貫して関連していたことは重要である。同様に、本研究では、糖尿病性腎症を含むCKDの原疾患別、年齢別の各サブグループで、概ね一貫した関連を認めた。糖尿病は先進国におけるESRDの主要な原因疾患であり、CKDの進行予防のための臨床試験をデザイン、実行するうえで肝心な疾患なので、本知見は重要と考えられる。

本研究の主目的はeGFR低下の予後への影響を評価することであったが、1年間のeGFR変化を検討した解析において、eGFR増加とESRD発症リスクの上昇との関連を認めた。NKF-FDAワーキンググループのメタ解析では、eGFR増加と死亡リスクの関連は観察されたが、ESRD発症リスクについては関連が認められなかった<sup>5)</sup>。しかし、いくつかの過去の研究が、eGFR増加とESRD発症リスクと

の関連を報告している<sup>12,13)</sup>。eGFR増加がESRD発症リスクを上昇させる背景として、いくつかの機序が提案されている。eGFRが増加したグループには、急性腎障害のエピソードから腎機能が回復した症例が含まれている可能性がある。また、eGFRの増加すなわち血清クレアチニンの低下は、筋肉量の減少または循環血漿量の増加といった他の病態を反映している可能性もある<sup>5,14)</sup>。ただし本研究において、ベースライン期間が2年間の解析ではeGFRの増加は必ずしもESRD発症リスクの上昇と関連を示さなかったため、eGFR増加とESRD発症リスクとの関連が確実なものとは断定できない。

本研究の結果は、日本人のCKD症例を超えて、比較的類似した生活様式を持ち(高食塩摂取など)、ESRDや心血管疾患の発症率が近い<sup>15~17)</sup>他の東アジアの国や地域へも一般化できる可能性がある。NKF-FDAワーキンググループのメタ解析と本研究における日本人CKD症例において、eGFR低下とESRD発症リスクの結果が同様であったこと

a~d: 1年間



e~h: 2年間

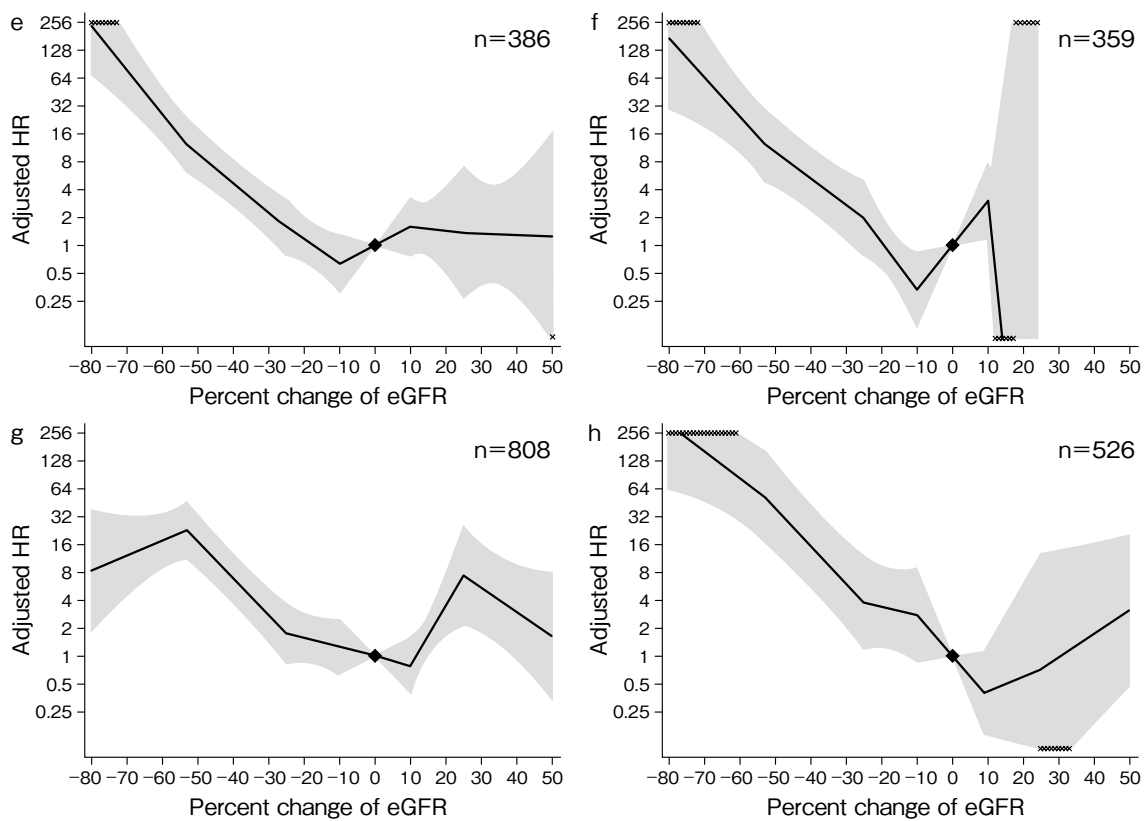


図6 原腎疾患別(糖尿病性腎症(a, e), 高血圧性腎症(b, f), 糸球体疾患(c, g), その他(d, h))の1年間(a~d)および2年間(e~h)のベースライン期間におけるeGFRの変化率とその後のESRD発症リスクの調整ハザード比  
年齢, 性別, 糖尿病, 心血管疾患の既往, 収縮期血圧, 総コレステロール, 観察開始時eGFRで補正

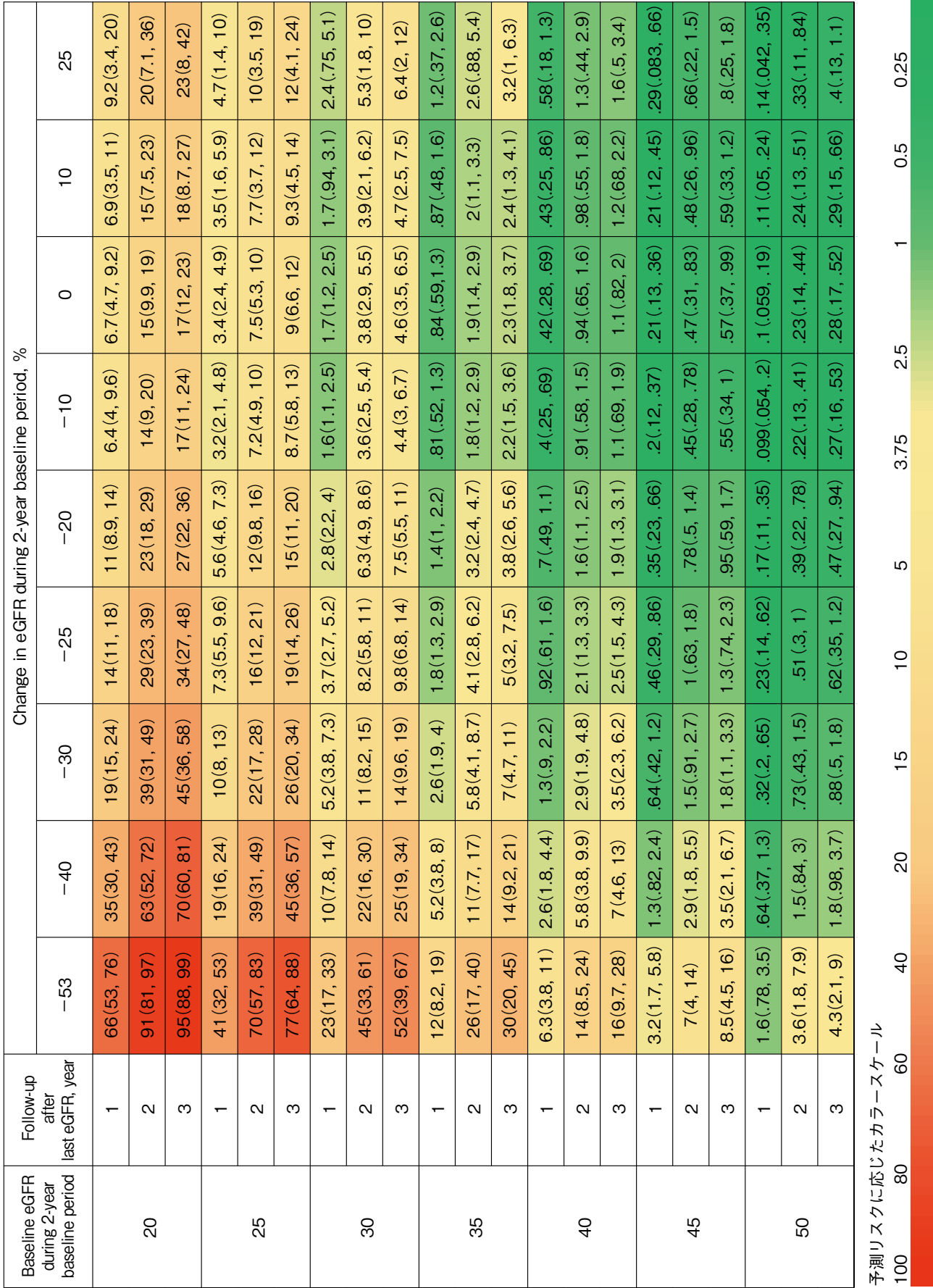
Baseline eGFR during 1-year baseline period	Follow-up after last eGFR, year	Change in eGFR during 1-year baseline period, %										
		-53	-40	-30	-25	-20	-10	0	10	25		
20	1	61 (45, 74)	37 (28, 45)	23 (18, 30)	18 (14, 24)	13 (10, 17)	6.8 (5.2, 9.4)	5 (3.7, 6.7)	3.7 (2.2, 6.2)	9.6 (5.6, 19)		
	2	90 (79, 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 (0.76, 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 80 60 40 20 15 10 5 3.75 2.5 1 0.5 0.25

図7 ベースライン時 eGFR および 1 年間の変化率とその後 1 ~ 3 年間の ESRD 発症の予測リスク

他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130 mmHg、総コレステロール 5 mmol/L、糖尿病または心血管疾患の既往なし、と設定。全死亡を競合エンドポイントとした競合リスクモデルを使用 (コレステロール 1 mmol/L は 38.67 mg/dL に相当)



予測リスクに応じたカラースケール

図8 ベースライン時 eGFR および 2 年間の変化率とその後 1 ~ 3 年間の ESRD 発症の予測リスク

他の共変量は、60 歳、男性、収縮期血圧 130 mmHg、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

から、国際共同試験を実施する場合でも、共通したサロゲートエンドポイントを使用できる可能性が示唆された。

本研究におけるいくつかの限界についても述べる必要がある。第一に、観察期間が比較的短く、NKF-FDA ワーキンググループのように3年間のeGFR変化に関する解析を行うことができなかった。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長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発症リスクの関連を確認することが重要である。

#### 4. 結論

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

#### 参考文献

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



- Nephrol 2016 ; 27 : 2447-2455.
15. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013 ; 382 : 260-272.
  16. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, Lim S, Danaei G, Ezzati M, Powles J ; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 624-634.
  17. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia : a selected review. *Circulation* 2008 ; 118 : 2702-2709.

### Ⅲ. 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. 疫学研究での検討

##### 1) 方法

##### データ

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

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

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<sup>3)</sup>。

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

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

##### 解析

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

を、感度および特異度が一定とし、有病率が変化すると仮定して計算した。

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

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

##### 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58,292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47,688例、43,381例、42,061例から得られた。また、低eGFR群は10,946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8,991例、8,017例、7,787例から得られた。1年間から3年間のeGFR変化率が40%以上低下した対象は、高eGFR群では319例(0.67%)、338例(0.78%)、601例(1.43%)であり、低eGFR群では70例(0.78%)、59例(0.74%)、55例(0.71%)であった。

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

#### 2. 臨床試験での検討

##### 1) 方法

##### データ

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

表1 背景データ

	全体	高 eGFR 群	低 eGFR 群
例数(%)	69,238	58,292 (84.2)	10,946 (15.8)
男性(%)	29,744 (43.0)	25,958 (44.5)	3,786 (34.6)
年齢(歳)	55.6±14.7	53.19±14.2	68.39±10.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.4	24.05±3.4	24.27±3.3
収縮期血圧(mmHg)	127.8±17.4	126.68±17.2	133.77±17.4
血清総コレステロール(mg/dL)	204.3±35.6	203.1±35.5	210.7±35.9
尿蛋白(%)			
-	66,737 (96.4)	56,543 (97)	10,194 (93.1)
±	1,671 (2.4)	1,224 (2.1)	447 (4.1)
1+ 以上	830 (1.2)	525 (0.9)	305 (2.8)
eGFR(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	80.2±21.2	85.4±18.7	52.4±7.0
1年間の eGFR 変化率(%/year)	1.0±19.4	0.8±19.5	2.0±19.0
2年間の eGFR 変化率(%/2 years)	0.5±20.9	0.1±19.5	2.6±27.0
3年間の eGFR 変化率(%/3 years)	-0.3±21.3	-2.4±20.2	10.7±23.5
ESRD 発症(%)	383 (0.55)	186 (0.32)	197 (1.8)

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

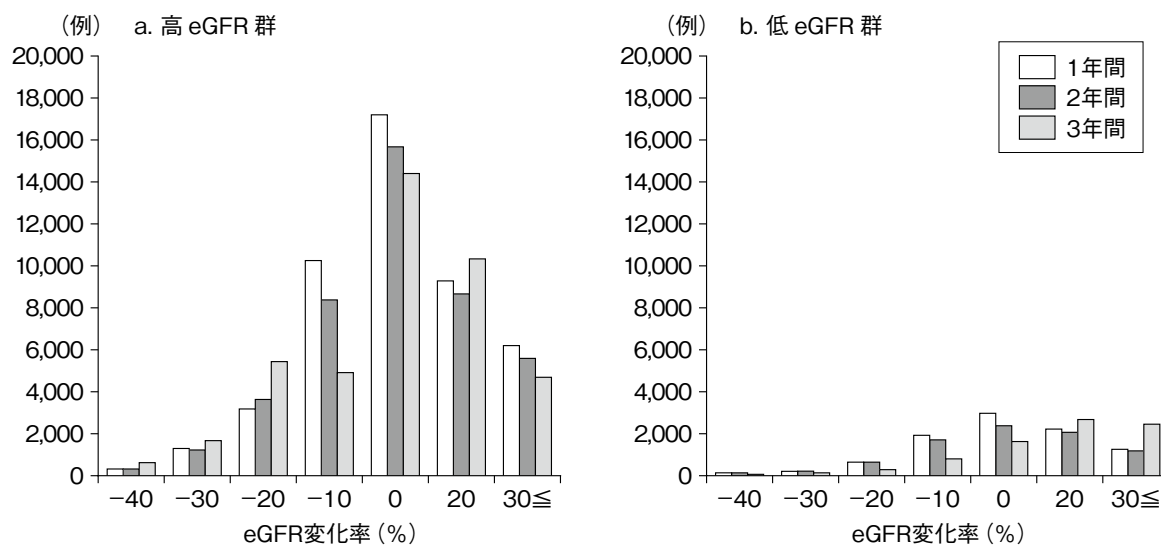


図1 eGFR 変化率の分布

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 47,688 例, 2年間の eGFR 変化率 43,381 例, 3年間の eGFR 変化率 42,061 例

b: 低 eGFR 群; 1年間の eGFR 変化率 8,991 例, 2年間の eGFR 変化率 8,017 例, 3年間の eGFR 変化率 7,787 例

略語 eGFR: estimated glomerular filtration rate

研究ではこのデータを解析した。

**解析**

真のエンドポイントを全研究期間における ESRD(透析

導入)発症とした。観察期間1年間から3年間の eGFR 変化率を前述の方法で同様に求めた。10% ごとの eGFR 変化率をカットオフ値とし、これらをサロゲートエンドポイント

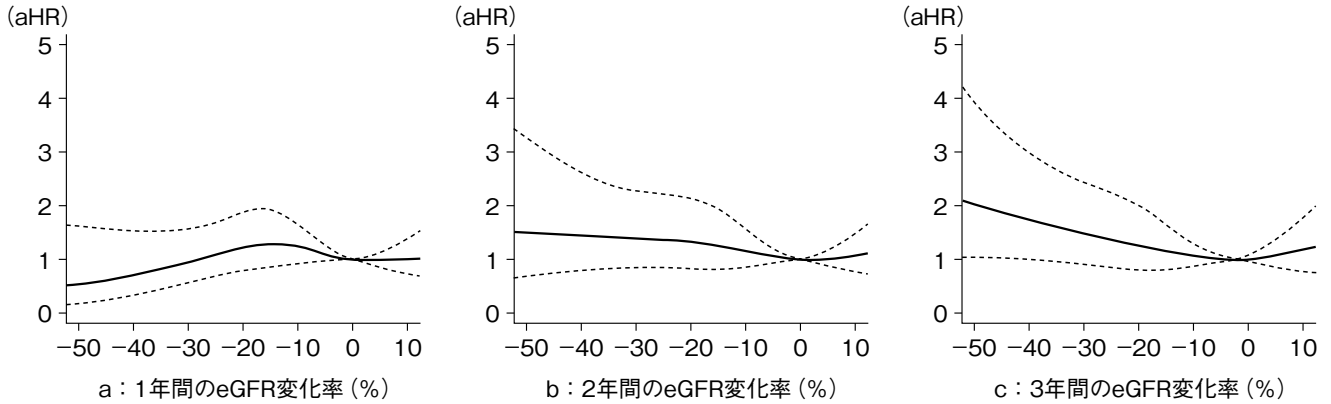


図2 高eGFR群におけるeGFR変化率とESRD発症の関係

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

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

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

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

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

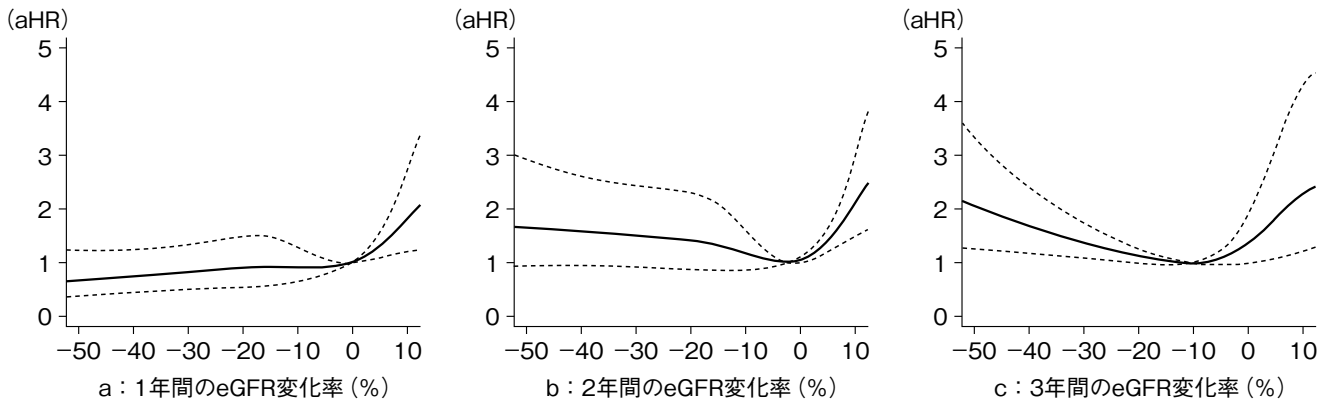


図3 低eGFR群におけるeGFR変化率とESRD発症の関係

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

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

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

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

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<sup>6)</sup>。次に、背景因子で調整したCox比例ハザードモデルを用いて、真のエンドポイントに対するオルメサルタンのaHRとサロゲートエンドポイントに対するオルメサルタンのaHRをそれぞれ求めた。続いて、ブートストラップ法を用いて、背景因子で調整したCox比例ハザードモデルにおけるオルメサルタンの真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントに対するaHRをそれぞれ求め、それらの比および95%CIを得た<sup>7)</sup>。

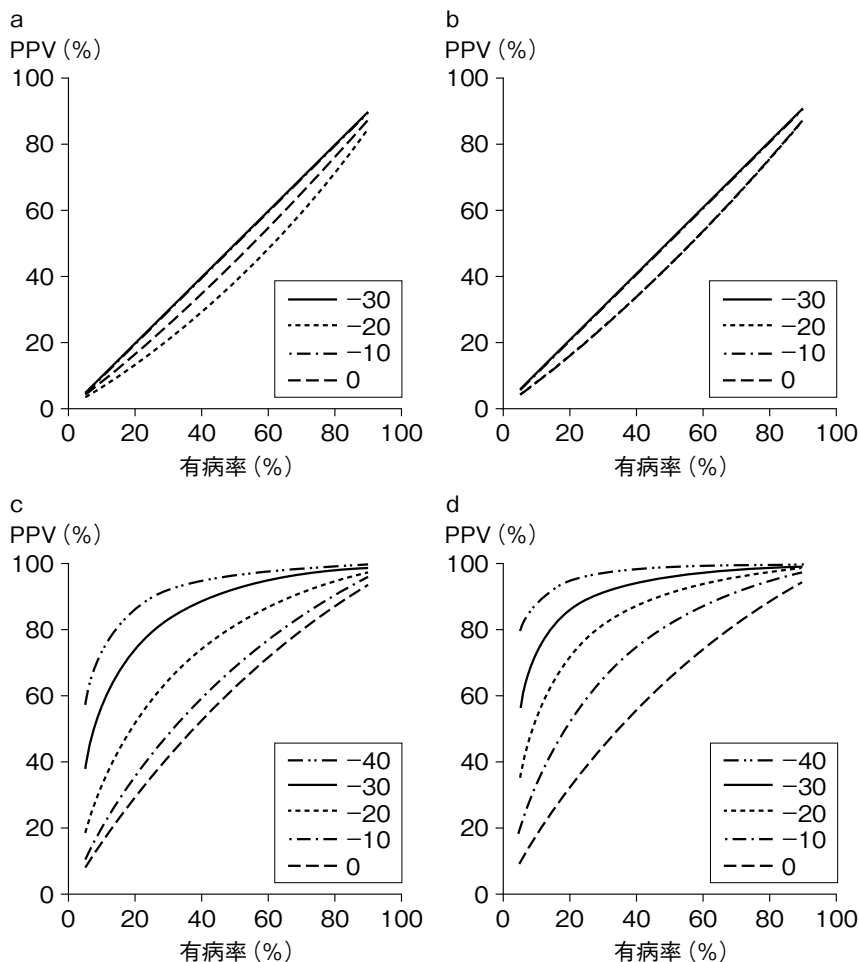


図4 ESRDの陽性的中率

a: 高 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率, b: 高 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率  
 c: 低 eGFR 群での 2 年間の eGFR 変化率, d: 低 eGFR 群での 3 年間の eGFR 変化率  
 略語 PPV: positive predictive value

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

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

## 2) 結果

各群の主な特徴を表 2 にまとめ、eGFR 変化率の分布を図 5 に示す。オルメサルタン群は 282 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 248 例、205 例、135 例から得られた。また、対照群は 284 例であり、1 年間から 3 年間の eGFR 変化率のデータはそれぞれ 252 例、

193 例、126 例から得られた。1 年間から 3 年間の eGFR 変化率が 60% 以上低下した対象は、オルメサルタン群では 8 例(3.2%)、16 例(7.8%)、14 例(10.4%)であり、対照群では 6 例(2.4%)、13 例(6.7%)、16 例(12.7%)であった。1 年間から 3 年間の eGFR 変化率が 50% 以上低下した対象は、オルメサルタン群では 17 例(6.9%)、35 例(17.1%)、29 例(21.5%)であり、対照群では 13 例(5.2%)、32 例(16.6%)、29 例(23.0%)であった。

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

オルメサルタンのサロゲートエンドポイントに対する効

表2 背景データ

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

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。

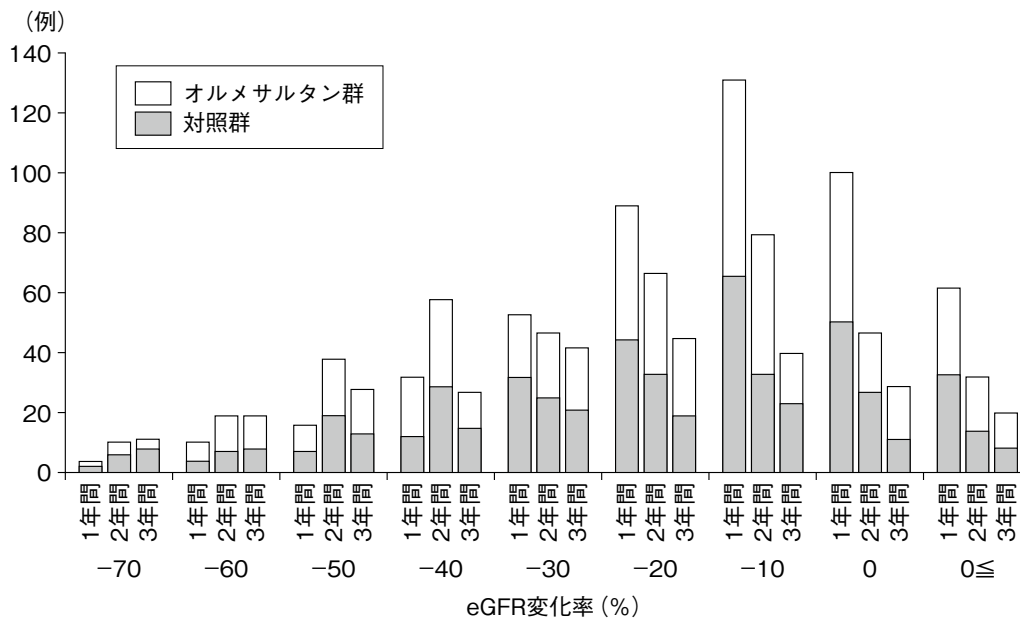


図5 GFR変化率の分布

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

果は，1年間または2年間のeGFR変化率が20%以上低下した場合，真のエンドポイントと同様にaHRが1未満である傾向が示された(図7)。ただし，1年間のeGFR変化率が-40%の場合のみ1以上であった。次に，真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントのaHRの比を検討した

ところ，2年間のeGFR変化率-20%から-40%は1に近い値を示し，-40%が最も近かった(図8)。

### 3. 考察

本研究では，疫学研究と臨床試験のデータを用いて，真

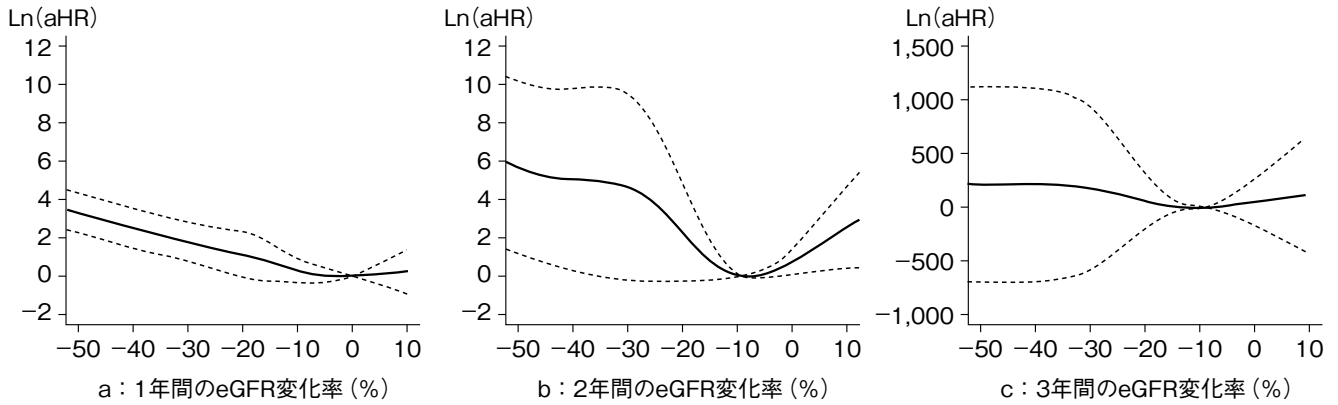


図6 eGFR 変化率と ESRD 発症の関係

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

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

b : 2 年間の eGFR 変化率; -50% 288.40 (3.02~2,7518.50), -40% 154.85 (1.25~19,163.07), -30% 109.03 (0.82~14,519.39), -20% 9.70 (0.74 ~ 127.30)

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

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

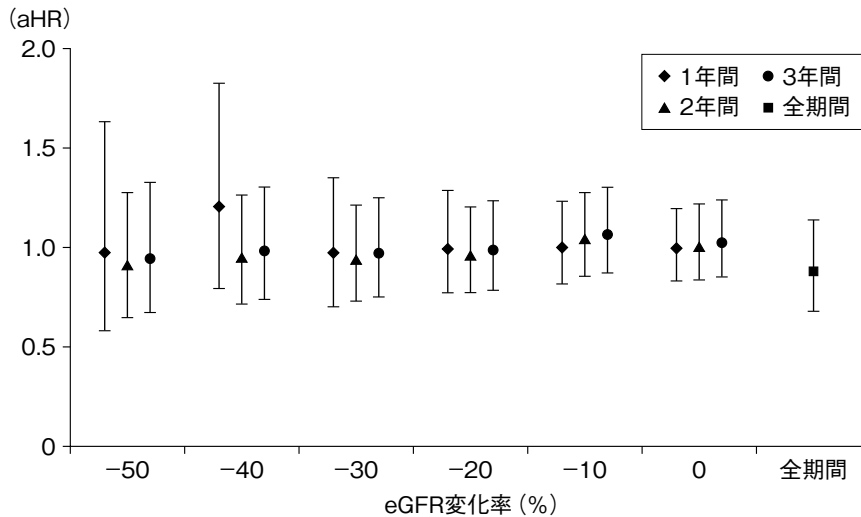


図7 オルメサルタンのエンドポイントへの効果

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

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

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

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

全期間のエンドポイント; 0.88 (0.68~1.14)

全期間: 全研究期間の真のエンドポイント

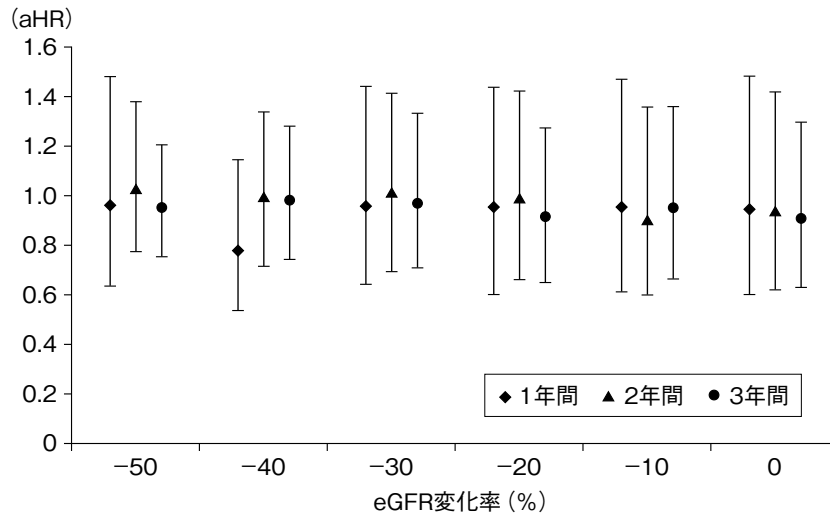


図8 オルメサルタンのエンドポイントへの効果の比較

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

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

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

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

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、わが国のCKD患者を対象としたコホート研究にて、eGFR変化率とESRD発症の相関が報告されている<sup>8,9)</sup>。CKD患者を対象としたChangらの研究によると、30%以上低下した2年間のeGFR変化率がESRD発症と強く相関した<sup>8)</sup>。また、CKD-JAC研究では、1年間または2年間のeGFR変化率による患者分布とESRD発症の関係から、-30%または-40%がサロゲートエンドポイントとして提示された<sup>8)</sup>。この研究では、年齢、性別、CKDの原疾患による患者背景の違いについて検討され、それぞれ同様なeGFR変化率とESRD発症の相関が示されている<sup>9)</sup>。本研究ではこれらの研究とは異なった対象を検討するため、沖縄県における健康診断のデータを解析した。

ESRDのサロゲートマーカーとしてeGFR変化率とESRD発症の関係について検討した。高eGFR群と低eGFR群のいずれも、eGFR変化率が40%以上低下したeGFR変化率の対象者数は非常に少なかった。また、両群とも、2年間

または3年間のeGFR変化率の低下が30%より大きいほどESRD発症のリスクが高い傾向にあった。しかしながら、1年間のeGFR変化率は、そのような傾向は認められなかった。Coreshらは、高eGFR群と低eGFR群ともに、1年間から3年間のeGFR変化率とESRD発症の相関を報告している<sup>3)</sup>。本解析において1年間のeGFR変化率とESRD発生の相関が示されにくかった原因には、Coreshらの研究と比べ40%以上低下したeGFR変化率を示した対象が少なく、ESRDの発症数が少なかった可能性があった。

次に、観察期間2年間または3年間のeGFR変化率のカットオフ値を検討した。PPVを検討したところ、高いPPVを示したカットオフ値は、高eGFR群では-30%、低eGFR群では-30%または-40%であった。以上から、本解析では高eGFR群および低eGFR群ともに、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。

われわれ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



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

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

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

また、カットオフ値の候補は、Coreshらの研究では-30%、Changらの研究では-30%、CKD-JAC研究では-30%または-40%であった<sup>3,8,9)</sup>。われわれの研究においては、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NKFおよび米国FDAによる合同研究グループは-30%および-40%を提案している<sup>11)</sup>。サロゲートエンドポイントのカットオフ値の候補は対象によって異なり、-30%ないし-40%となる可能性がある。従来ESRD発症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倍化に相当するeGFR変化率-57%と-30%を比較すると、eGFR変化率が57%以上低下した対象は少なかった<sup>3)</sup>。なお、ここで血清クレアチニン値の倍化に相当するeGFR変化率として-53%と-57%の2種類の数字が出るのは、日本人用の日本腎臓学会eGFR推算式による場合と、欧米で用いられているCKD-EPI式を使用した場合の式の数学的違いに起因するものである。本研究でも、eGFR変化率が50%以上低下した対象はeGFR変化率-30%ないし-40%と比べESRD発症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変化率が高いほどESRD発症のリスクは高くなるが、対象が減少する傾向がある。また、サンプルサイズ推定のシミュレーションの研究では、eGFR変化率-30%または-40%をサロゲートエンドポイントとした場合と-57%をサロゲートエンドポイントとした場合のサンプルサイズを比較したところ、-30%または-40%によるサンプルサイズは-57%によるサンプルサイズの20%以上少なかった<sup>13)</sup>。

本研究で得られたサロゲートエンドポイントの候補は、観察期間およびカットオフ値に幅があった。研究対象により適切なeGFR変化率の観察期間とカットオフ値は異なる可能性があるため、研究デザインの際にはさまざまな対象や治療法について検討を行い、適切なサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。本研究は、大部分が健康な

人である健康診断時のデータと、比較的小規模のRCTの後向き解析に基づいており、わが国のCKD患者に本研究で得られた結果を広く適用できるかは不明である。また、eGFR変化率は血清クレアチニン値に基づいて計算されるため、筋肉量、栄養状態、クレアチニン排泄量によって影響され、eGFRの推定に誤差が生じる場合がある<sup>6)</sup>。高齢者、栄養障害や慢性炎症などの合併症がある場合には、誤差が生じやすいことがあるため、血清クレアチニン以外のバイオマーカーに基づいた方法も併せて腎機能を評価したほうがよいであろう。対象に心血管疾患などの合併症のある場合や高齢者を対象とする場合などには、ESRDだけでなく死亡や心血管疾患の発生などのESRD以外の競合エンドポイントが発生する<sup>10)</sup>。このような場合には、これらのエンドポイントについて考慮し、複合エンドポイントを評価する必要がある。

#### 4. 結論

本研究ではESRD発症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。

#### 参考文献

- Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 806-814.
- Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A ; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
- Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
- Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for end-stage renal disease in general Japanese population : community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol*. in press.
- Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, Makino H ; ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy : a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 2978-2986.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J ; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 604-612.
- 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.
- Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease—usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0132927.
- Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 1109-1114.
- Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes : a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 860-866.
- Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 683-690.
- Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD : a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 821-835.
- Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD : a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 867-879.

## IV. システマティックレビューによる解析

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

#### 1) 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。すで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倍化に要する時間があげられる。血清クレアチニン値の倍化は、1970年代の臨床研究ですでに報告されており、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) 文献検索

文献はPubmedで1970年1月1日～2016年12月31日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])

#### 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/1.73 m<sup>2</sup>の患者(平均eGFR 48 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)では、観察期間2年間でeGFR 30%以上の低下は6.9%(95%CI: 6.4~7.4)、eGFR 40%以上の低下は3.2%(2.8~3.7)、eGFR 57%以上の低下は0.79%(0.52~1.06)に発生し、ESRD発症のHRはeGFR 0%低下と比較すると、2年間でeGFR 30%低下では5.4(95%CI: 4.5~6.4)、eGFR 40%低下では10.2(8.2~12.7)、eGFR 57%の低下では32.1(22.3~46.3)であった。一方、観察期間3年間でeGFR 30%以上の低下は9.5%(95%CI: 8.9~10.2)、eGFR 40%以上の低下は4.8%(4.3~5.4)、eGFR 57%以上の低下は1.3%(0.9~1.7)に発生し、ESRD発症のHRは3年間でeGFR30%低下ではHR 5.0(95%CI: 3.9~6.4)、eGFR40%低下ではHR 10.4(8.0~13.4)、eGFR 57%の低下では36.8(27.3~49.7)であった。また、ベースラインeGFR 35 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の患者における10年間でのESRDへの進展リスク(共変量や競合する死亡リスクで補正)は、2年間でeGFR 57%低下では99%(95%CI: 95~100%)、40%低下では83%(71~93%)、30%低下では64%(52~77%)、0%低下では18%(15~22%)だった<sup>1)</sup>。

CKD患者を対象とした37のRCTのメタ解析(9,488例, 平均年齢 $52 \pm 13$ 歳, ベースライン $eGFR 49.2 \pm 24.9$  mL/分/ $1.73$  m<sup>2</sup>)において, 12カ月間で $eGFR$ の30%もしくは40%低下が観察された場合, すでに確立されたエンドポイント(ESRD,  $eGFR < 15$  mL/分/ $1.73$  m<sup>2</sup>, 血清クレアチニン値の倍化)への予測能が評価された。12カ月間の観察期間で, 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カ月間の観察期間後に, さらに追跡して経過観察(中央値2年間)したところ, 2,661例がエンドポイントへ到達した。エンドポイント到達へのHRは,  $eGFR$ が0%低下と比較し, 30%以上低下で9.6(95%CI: 7.3~12.6), 40%以上低下で20.3(95%CI: 7.3~12.6)であった。この関連性はベースラインの $eGFR$ , 蛋白尿, 原疾患, 治療介入に関係なくみられた<sup>2)</sup>。

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

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

## (2)非CKDもしくはCKDステージ1, 2を主な対象とした観察研究

一般住民を対象とした大規模な前向き観察研究であるARIC研究で, 長期間の追跡が可能であった9,703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 $\beta_2$ -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2.6, 30%以上低下では20.06,  $eGFR_{cys}$ 10~30%低下で3.0, 30%以上低下では16.7, 1/B2M10~30%低下で4.0, 30%以上低下では22.5だった。3つの指標の平均値が30%以上低下した場合には $eGFR_{cr}$ 単独よりもESRDへの発症リスクがより高かった(HR 32.0)<sup>4)</sup>。

また, 2年より短期間での腎機能の変化とESRDへの進展の検討が報告されている。Alberta Kidney Disease Network(AKDN)に登録された18歳以上のCKDステージ1~4(86%がステージ1, 2)の患者で, 6カ月から1年の間に2回 $eGFR$ を測定した598,397例を対象とした検討では, 初診時の $eGFR$ 値で調整すると,  $eGFR$ 不変群と比較し $eGFR$ 25%以上低下群では, ESRDのHRが5.1倍(95%CI: 4.6~5.7)へ上昇した。しかし最終受診時の $eGFR$ および共変量で調整すると, 25%以上の $eGFR$ 低下群はESRD発症のHRを増加させなかった。 $eGFR$ 変化( $eGFR$ 25%以上低下)は少なくとも1年間以上の経過で2回以上の血清クレアチニン値の測定を基に, ESRD発症リスクの予測に用いるべきと結論づけられている<sup>5)</sup>。

さらに蛋白尿を有する1型糖尿病患者で $eGFR \geq 60$  mL/分/ $1.73$  m<sup>2</sup>(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の発症を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/分/ $1.73$  m<sup>2</sup>/年の $eGFR$ 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比よりもよく予測した<sup>6)</sup>。

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

## (3)介入研究

CKDへの治療介入の効果を, 確立されたエンドポイント(ESRD,  $eGFR < 15$  mL/分/ $1.73$  m<sup>2</sup>, 血清クレアチニン値倍化)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。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の治療効果を

検証した Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) および Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) に参加した、2 型糖尿病性腎症の成人患者 3,228 例 (RENAAL; 平均血清クレアチニン 1.9 mg/dL, 平均 eGFR 41.4 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>, IDNT; 平均血清クレアチニン 1.7 mg/dL, 平均 eGFR 50.2 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) を対象に、12, 18, 24, 36 カ月での血清クレアチニン値倍化および 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/分/1.73 m<sup>2</sup> への予測能を比較し、エンドポイントに達する患者数, ARB 治療効果のばらつき, および有意性を評価した検討では, eGFR 低下 20% を用いると, エンドポイントに到達する患者の数が多くなり, 治療効果のばらつきが少なくなったが, 有意性は低下した<sup>7)</sup>。ベースラインの腎機能として, ARB 治療開始前の eGFR を用いた場合と, ARB 治療開始 3 カ月後の 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 カ月後の 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<sup>8)</sup>, CKD 患者を対象とした 37 の RCT のメタ解析 (9,488 例) で, 5 つの治療介入 (RAS 阻害対照, RAS 阻害対カルシウム拮抗薬, 積極的血压管理, 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 カ月の観察期間中の eGFR 20%, 30%, 40%, 57% の低下を, すでに確立したエンドポイント (ESRD, eGFR<15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>, 血清クレアチニン値倍化) 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みられた。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) から 1.12 (0.89~1.40) の間で,

eGFR30% 低下に対しては, 0.88 (0.63 ~ 1.39) から 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できるが, 30% 低下より 40% 低下を用いることを支持すると結論づけられている<sup>8)</sup>。本論文の考察で, エンドポイントとして eGFR 低下を用いた場合に観察される HR の変化の原因として, RAS 阻害や積極的血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 eGFR 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あげられている。

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) を評価したうえで行う必要があると結論づけられている<sup>9)</sup>。

これらの介入研究およ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 年間で eGFR 低下 30% ないし 40%) で評価する場合, 一時的な eGFR の低下をきた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% を選択することを検討するなど, 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。

#### 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, ESRD への進展に代わる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。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 低下をきたしうる治療介入の評価にサロゲートエンドポイントを用いる場合は, 観察期間の開始時期の設定や eGFR 低下率の選択に注意を要する。

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

### 1) 背景

アルブミン尿・蛋白尿は、ESRDの独立したリスク因子である<sup>10)</sup>。また、介入試験においては、治療によるアルブミン尿・蛋白尿の変化が、ESRD、血清クレアチニン値の倍化、死亡といったアウトカムと関連することも報告されている<sup>11～15)</sup>。このことから、アルブミン尿・蛋白尿の低下を介入試験におけるサロゲートエンドポイントとして推奨する報告がある<sup>16,17)</sup>。その一方で、サロゲートエンドポイントとしては不適切と結論づけた報告<sup>18)</sup>や、蛋白尿の低下をサロゲートエンドポイントとして有用と結論づ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RAS阻害薬を用いる場合のみであるとした報告<sup>19)</sup>もあり、意見が分かれている。そこで本CQでは、アルブミン尿・蛋白尿の低下がESRDの進展抑制に代わるサロゲートエンドポイントとして適切かどうかを検証した。

### 2) 文献検索

文献はPubmedで1970年1月1日～2016年9月31日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。

#### 検索式の詳細

```
("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) 解説

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

顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症患者を対象とし、ロサルタンの腎保護効果を検証したRENAAL試験では、ベースラインを基準とした治療開始6カ月後のアルブミン尿の変化とESRD発症の関連を検討している<sup>11)</sup>。アルブミン尿は、ベースラインを基準としてロサルタン群で28%減少し、プラセボ群で4%増加した。アルブミン尿が50%減少するごとにESRD発症のリスクが45%減少し、アルブミン尿減少効果とESRD発症の相対危険は、ほぼ直線的な関連性を認めた。同じく顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症を対象とし、イルベサルタン、アムロジピン、プラセボを投与したIDNT試験の事後解析において、12カ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倍化または6.0 mg/dL以上、ESRD)の関連を検討している<sup>12)</sup>。治療開始後12カ月後の平均蛋白尿減少率は、イルベサルタン群41%、アムロジピン群11%、プラセボ群16%であった。治療開始12カ月後の蛋白尿が50%減少するごとに複合腎エンドポイントのリスクが半分以下に減少した(HR:0.44, 95%CI:0.40～0.49)<sup>12)</sup>。また、動脈硬化性心血管疾患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、ラムプリルを投与した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)試験を併せた検討では、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倍化または透析導入)のHRは、100%超増加群で1.4(95%CI:1.11～1.78)、50%超減少群で0.73(95%CI:0.57～0.95)であり、アルブミン尿の変化はベースラインのアルブミン尿とは無関係に腎エンドポイントを予測した<sup>13)</sup>。以上のRCTおよびその事後解析の結果は、糖尿病性腎症におけるRAS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<sup>14,15,23,24)</sup>。腎疾患進行をアウトカムとし、5つの治療介入(RAS阻害薬、カルシウム拮抗薬、強化降圧療法、低たんぱく食、免疫抑制薬)を評価した32のRCT(9,008例)のメ

タ解析では、2.5～13 カ月後のアルブミン尿変化と複合腎エンドポイント(血清クレアチニン値倍化, ESRD, 死亡)の関連が検討された<sup>14)</sup>。尿蛋白の減少を認めた患者では、エンドポイント到達のリスクが低く、アルブミン尿 50% 減少あたりの統合 HR は 0.74(95%CI: 0.67～0.82)であった。また、RAS 阻害薬、強化降圧療法、脂質異常症治療薬、低たんぱく食などの ESRD に対する効果を検討した 21 試験(78,342 例)のメタ解析では、アルブミン尿変化の観察期間中央値は 6 カ月であり、アルブミン尿に対する治療効果は ESRD に対する治療効果と有意に相関し、アルブミン尿が 30% 減少するごとに、ESRD 発症のリスクが 23.7% (95%CI: 11.4～34.2)減少した<sup>15)</sup>。IgA 腎症に対する RAS 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 例)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 RAS 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 RAS 阻害薬および副腎皮質ステロイド薬を使用する場合、蛋白尿の早期減少はサロゲートエンドポイントとして有用であると報告された<sup>23)</sup>。さらに ESRD をアウトカムとした 27 編の RCT(97,458 例)のメタ解析では、蛋白尿の変化と血清クレアチニン値の倍化という 2 つのサロゲートエンドポイントの妥当性を TER (treatment effect ratio) 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 3,850 件)から得られた血清クレアチニン値の倍化の 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 RAS 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づけられた<sup>24)</sup>。以上のメタ解

析の結果からは、顕性蛋白尿を伴った糖尿病性腎症に対する RAS 阻害薬治療のみならず、IgA 腎症に対する RAS 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。顕性蛋白尿を有する 2 型糖尿病患者 566 例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。両群を併せて蛋白尿増加群と比較した複合腎エンドポイント (ESRD, 血清クレアチニンの倍化, 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<sup>20)</sup>。また、CKD または心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者 8,561 例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 カ月後アルブミン尿減少中央値はアリスキレン群 12%、プラセボ群 0.0% であった<sup>21)</sup>。両群を併せると 6 カ月後アルブミン尿 30% 超減少により複合腎エンドポイント (ESRD, 1 カ月以上持続する血清クレアチニン >6.0 mg/dL または倍化, 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併せた事後解析では、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 カ月から 2 年間で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 例のデータを用いて、RAS 阻害薬に反応した患者ごとのアルブミン尿変動性と腎アウトカム予測の関連を検討した研究<sup>22)</sup>では、治療開始 3 カ月のアルブミン尿 ROC 曲線下面積 0.68(95%CI: 0.64～0.72) と比べたところ、12 カ月後のアルブミン尿は 0.78

(95%CI : 0.75~0.82)と有意に腎アウトカム予測能が高かった( $p < 0.001$ )<sup>注1</sup>。

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

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

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

#### 4) 結論

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

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

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

#### 参考文献

1. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
2. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes : a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 860-866.
3. Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease—usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. *PloS One* 2015 ; 10 : e0132927.
4. Rebholz CM, Grams ME, Matsushita K, Selvin E, Coresh J. Change in novel filtration markers and risk of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 47-54.
5. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, Matsushita K, Hemmelgarn BR. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3835-3843.
6. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Niewczas MA, Gohda T, Pezolesi MG, Cantarovich D, Stanton R, Krolewski AS. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 589-597.
7. Lambers Heerspink HJ, Weldegiorgis M, Inker LA, Gansevoort R, Parving HH, Dwyer JP, Mondal H, Coresh J, Greene T, Levey AS, de Zeeuw D. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure : a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 244-250.
8. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, Coresh J, Greene T, Levey AS. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials : a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 848-859.
9. Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD : a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 867-879.
10. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Pro-



- teinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2309-2320.
12. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 281-287.
  13. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S ; ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1353-1364.
  14. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N2, Okparavero A, Greene T ; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression : an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 74-85.
  15. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D ; Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2055-2064.
  16. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 301-306.
  17. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD : The pro view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1079-1088.
  18. Fried LF, Lewis J. Albuminuria is not an appropriate therapeutic target in patients with CKD : the con view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1089-1093.
  19. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD : report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 205-226.
  20. Imai E, Haneda M, Chan JC, Yamasaki T, Kobayashi F, Ito S, Makino H. Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy : a post hoc analysis (ORIENT-proteinuria). *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2526-2534.
  21. Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, Desai AS, Haffner SM, McMurray JJ, Solomon SD, Pfeffer MA, Parving HH, de Zeeuw D. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. *Diabetes Obes Metab* 2016 ; 18 : 169-177.
  22. Felix Kröpelin T, de Zeeuw D, Holtkamp FA, Packham DK, L Heerspink HJ. Individual long-term albuminuria exposure during angiotensin receptor blocker therapy is the optimal predictor for renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 1471-1477.
  23. Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, Katafuchi R, Appel GB, Maes BD, Li PK, Praga M, Del Vecchio L, Andrulli S, Manno C, Gutierrez E, Mercer A, Carroll KJ, Schmid CH, Levey AS. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy : an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 392-401.
  24. Jun M, Turin TC, Woodward M, Perkovic V, Lambers Heerspink HJ, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR. Assessing the validity of surrogate outcomes for eSRD : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2289-2302.
  25. Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Jun 20. doi : 10.1111/nep.13093. [Epub ahead of print]

## V. まとめ

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

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

ンドポイントを設定する必要がある。

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

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