

特集：腎臓病のエンドポイント

# 進行期 CKD のサロゲートエンドポイントの検討

Surrogate endpoints in chronic kidney disease

神田英一郎

Eiichiro KANDA

## はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は進行とともに末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) に至る。日本での保存期 CKD 患者数は 1,330 万人、透析患者は約 30 万人と報告されている<sup>1,2)</sup>。CKD は透析だけでなく、死亡や心血管疾患発症の危険因子であるため、進行を抑制する治療法の開発が強く望まれている。しかしながら、腎領域での臨床試験は、他の分野に比べて著しく少ない(図 1)<sup>3)</sup>。その要因としては、生物学的な治療目標が不足しているこ

と、CKD のステージが早期か末期かによって治療目的や効果が異なること、適切なエンドポイントが不十分なため試験期間が長くなり予算が巨額になってしまうことなどがあげられている(表 1)<sup>4)</sup>。

医薬品の開発のための臨床試験は、多くの場合新薬の効果を評価するために行われる。臨床試験をデザインするには、あらかじめエンドポイントが設定され、サンプルサイズなどが設定される。エンドポイントとは、治療行為の有効性を示すための評価項目のことであり、死亡や透析導入など客観的に評価できる項目(真のエンドポイント)が望

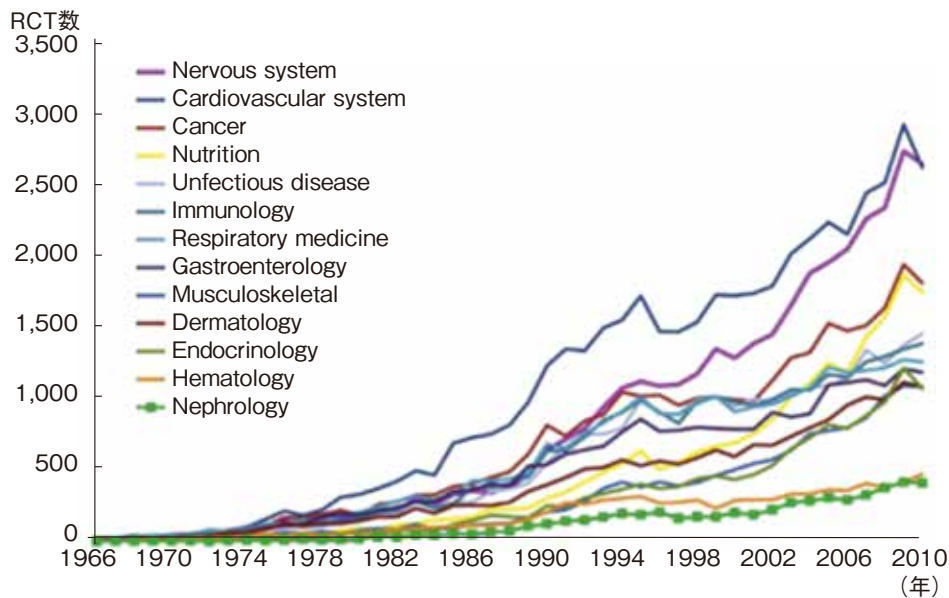


図 1 医学各分野でのランダム化比較試験数  
RCT : randomized controlled trial (文献 3 より引用, 改変)

表 1 腎領域で臨床試験が少ない理由

- ・新薬の治療ターゲットが少ないこと
- ・CKD ステージの違いにより治療効果が異なること
- ・適切なエンドポイントや妥当なサロゲートエンドポイントがないこと
- ・予算が巨額であること
- ・新しい臨床試験のデザインがないこと
- ・臨床試験のパワー不足やバイアスのリスクがあること
- ・不適切な比較群
- ・臨床のニーズと臨床試験の目的にずれがあること
- ・CKD 関連領域において、臨床試験の全体的な戦略がないこと

(文献 4 より引用, 改変)

ましい。しかしながら、これらの真のエンドポイントの発生は頻度が少なく、発生するまでの期間は数年の長期にわたり、新薬の効果を期間内に評価することは難しいことが多い。そこで費用とマンパワーを削減するため、真のエンドポイントの代わりとして、短期間で評価できるサロゲートエンドポイントが採用されることになる。

腎機能に関するサロゲートエンドポイントとして、尿蛋白量、血清クレアチニン値の倍化、推定糸球体濾過量低下速度 [estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline] などが使用されてきた。真のエンドポイントの代わりに容易にしかも短期間で観察することができるサロゲートエンドポイントが存在すれば、開発費用の削減とともに臨床試験の実施期間が短縮される。そして、その結果、新薬をできるだけ早く使用することが可能になる。そのため、サロゲートエンドポイントの検討が必要となった。

### 研究班の設立

米国では、2014 年に National Kidney Foundation (NKF) および Food and Drug Administration (FDA) による国際ワーキンググループが編成され、CKD の臨床試験のため、ESKD のサロゲートエンドポイントとして eGFR 変化率の妥当性が検討された<sup>5)</sup>。ワーキンググループの検討によると、2～3 年間の観察期間に 30～40% の eGFR の低下が ESKD のサロゲートエンドポイントとして妥当であるとされた。この解析は欧米のデータに基づいたものであったため、一概に日本人にそのまま適応できるか、妥当性について検討する必要があった。

このような状況を鑑み、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Develop-

ment : AMED) の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」(以下、研究班)が設立された。日本腎臓学会・日本糖尿病学会の合同チームが編成され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の協力の下、日本人の CKD 患者を対象とした新薬開発を適切かつ迅速に行えるようにするため、臨床評価ガイドラインの策定を行った。

### サロゲートエンドポイントとは

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「生物学的経過や治療的介入に対する反応を表わす指標」として定義されている<sup>6)</sup>。CKD に関連したバイオマーカーには、クレアチニンや intact PTH、シスタチン C などの頻用されている指標だけでなく、N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-Pro-BNP)、fibroblast growth factor 23 (FGF23)、liver type fatty acid-binding protein (L-FABP)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) などの指標も含まれる<sup>7)</sup>。また、サロゲートエンドポイントは、クリニカルエンドポイントの代用であり、「疫学的、治療的、病態生理的、科学的なエビデンスに基づいてクリニカルベネフィットを予測するバイオマーカー」と定義されている。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) 臨床試験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<sup>8)</sup>。ESKD のサロゲートエンドポイントとして eGFR 変化率を上記の条件に即して検討すると、(i) は腎機能が低下すると ESKD に至るためほぼ成立している。つまり、(ii) と (iii) の条件について、日本人の CKD 患者データを使用して検討する必要があった。

そこで、本研究班では以下の検討を行った。疫学研究と

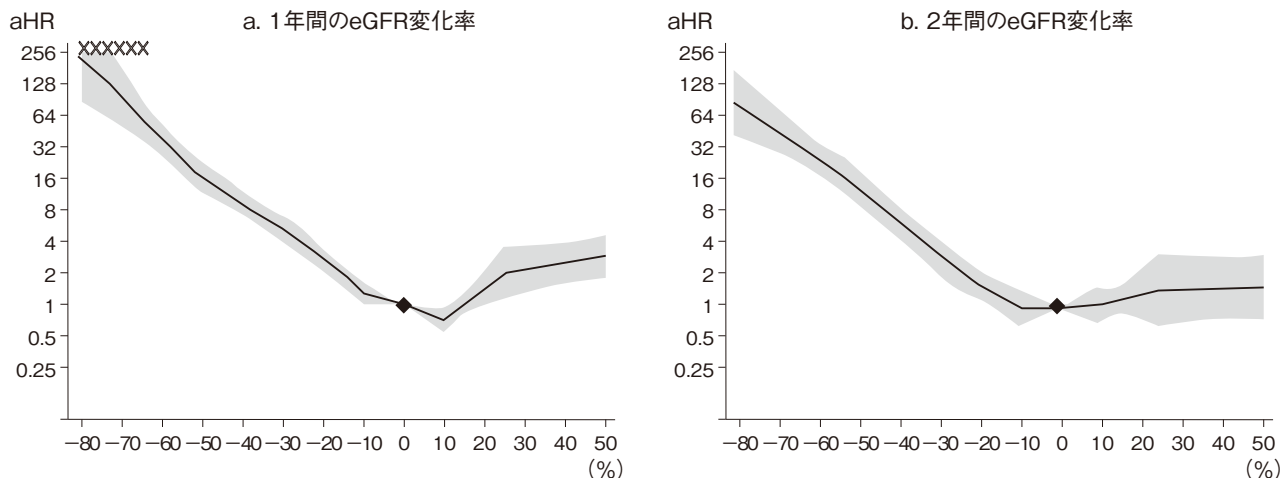


図2 CKD-JAC 研究における1年間および2年間のeGFRの変化率とESKD発症リスク  
aHR：adjusted hazard ratio（文献12より引用，改変）

して、CKD患者を対象とした日本CKDコホート研究（Chronic Kidney Disease Japan Cohort study：CKD-JAC study），および健常者を対象とした沖縄県において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データを解析した。次に、臨床試験として、顕性腎症を伴う2型糖尿病患者を対象としてOlmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial（ORIENT）試験のデータを用いて検討した。さらに、これまで報告されてきた文献を対象にシステマティックレビューを行った。

が53%以上、40%以上、30%以上低下した対象は、それぞれ、1.4%、4.3%、9.7%であった。2年間のeGFR変化率では、それぞれ4.2%、10.9%、19.3%であった。ESKDの発症は、1年間のeGFR変化率を評価した対象のうち20.7%、2年間のeGFR変化率を評価した対象では17.6%であった。

次に、ESKD発症との関係性を評価するため、調整ハザード比（adjusted hazard ratio：aHR）を検討した。1年ないし2年間のeGFR変化率が低下するとaHRが上昇する傾向が認められた（図2）。

### 疫学研究での検討

eGFRの推定は、日本腎臓学会による日本人eGFR推算式を使用した<sup>9)</sup>。NKF-FDAワーキンググループと同様に、eGFR変化率は以下の式で算出した<sup>10)</sup>。

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

この式によると、血清クレアチニン値の倍化（クレアチニン倍化）は53%以上の低下に相当する。

### 沖縄県における健康診断データ

1993年から1996年にOGHMAによって行われた健康診断のスクリーニング調査の参加者69,727例を対象として15年間追跡したデータを解析した<sup>13)</sup>。eGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満である対象を解析した。1年間から3年間のeGFR変化率が40%以上低下した対象は、0.78%、0.74%、0.71%であった。ESKDの発症率は1.8%であった。eGFR変化率とESKD発症の関係性を検討したところ、2ないし3年間のeGFR変化率が30%以上低下した場合ESKDのリスクが高い傾向にあった（図3）。1年間のeGFR変化率の低下とESKDのリスクの上昇の相関は示されなかった。

### CKD-JAC 研究

CKD-JAC研究は、日本人CKD患者2,966例を対象として行われたコホート研究である<sup>11,12)</sup>。1年間のeGFR変化率

### 臨床試験での検討

ORIENT試験は、顕性腎症を伴う2型糖尿病患者566例を対象とした臨床試験であり、5年間追跡され、オルメサ

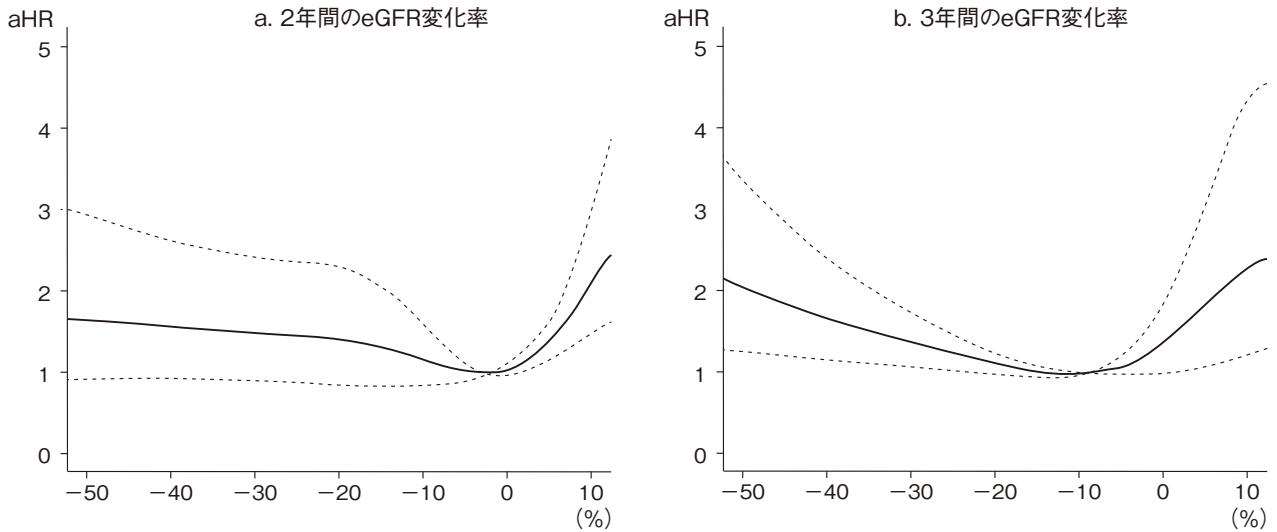


図3 沖縄健康診断データにおける2年間および3年間のeGFRの変化率とESKD発症リスク  
aHR: adjusted hazard ratio

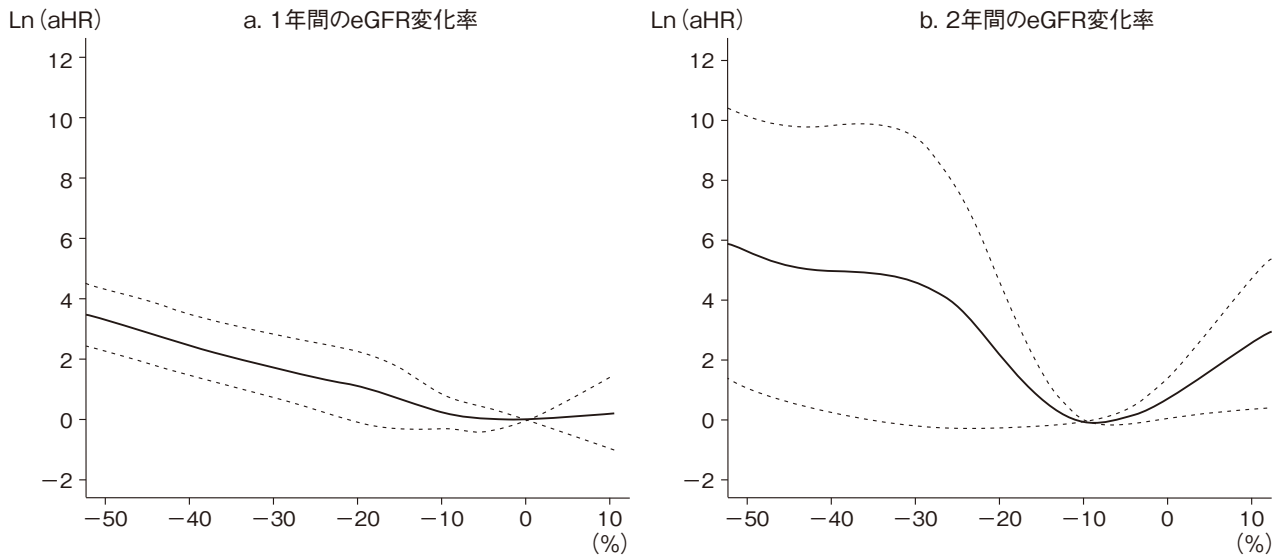


図4 ORIENT試験での1年間および2年間のeGFRの変化率とESKD発症リスク  
Ln(aHR): Ln(adjusted hazard ratio)

ルトンの腎症進行の抑制効果が評価された<sup>14)</sup>。1年間から2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3.2%, 7.8%であり、対照群では2.4%, 6.7%であった。ESKDの発症率は、オルメサルタン群では26.2%, 対照群では27.5%であった。eGFR変化率とESKD発症の関係を検討したところ、1年間または2年間のeGFR変化率の低下が大きいほど、ESKDのリスクは高かった(図4)。

#### サロゲートエンドポイントの妥当性の検討

Prenticeの基準によると、サロゲートエンドポイントの妥当性を示すためには、治療効果がサロゲートエンドポイントに正しく反映されることのほか、代替エンドポイントと真のエンドポイントとの間に強い相関関係が存在すること、および、治療効果を代替エンドポイントが完全に補足



図5 介入とエンドポイントの関係

介入から真のエンドポイントへの経路の途中にサロゲートエンドポイントは位置する。理想的には、サロゲートエンドポイントを介さない経路が存在してはならない。

することを示す必要がある<sup>15)</sup>。強い相関関係だけでは、代替エンドポイントが真のエンドポイントを必ずしも補足できていないことがあり、サロゲートエンドポイントを介さない経路が存在することもある(図5)。

そこで、本研究班では ORIENT 試験のデータを用いて、この補足性について検討した。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。真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントの aHR の比は2年間の eGFR 変化率 20% から 40% は 1 に近い値を示し、40% で最も補足性が高いことが示唆された(図6)。

システマティックレビューでの検討

本研究班では、「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」という臨床クエスチョンのシステマティックレビューが検討された。CKD ステージ 3,4 を対象とした観察研究のシステマティックレビューでは、2 ないし 3 年間で 30% ないし 40% の eGFR 低下がその後の ESKD への進展を予測することが示された。

ESKD のサロゲートエンドポイントとしての eGFR 変化率

eGFR 変化率を実際にサロゲートエンドポイントとして使用するため、CKD 患者、健診参加者、糖尿病患者など、背景の異なった対象について多角的に検討を行った。いずれの集団でも eGFR 変化率と ESKD リスクの関係が示され、糖尿病性腎症ないしそれ以外の疾患においても、2 年間ないし 3 年間に eGFR が 30% ないし 40% 低下することがサロゲートエンドポイントとなりうることが示唆された(表2)。また、欧米人だけでなく日本人でもこの関係が示されたと言える。

いずれの研究でも、ESKD とサロゲートエンドポイントとの関係性は認められたが、観察期間とカットオフ値は少

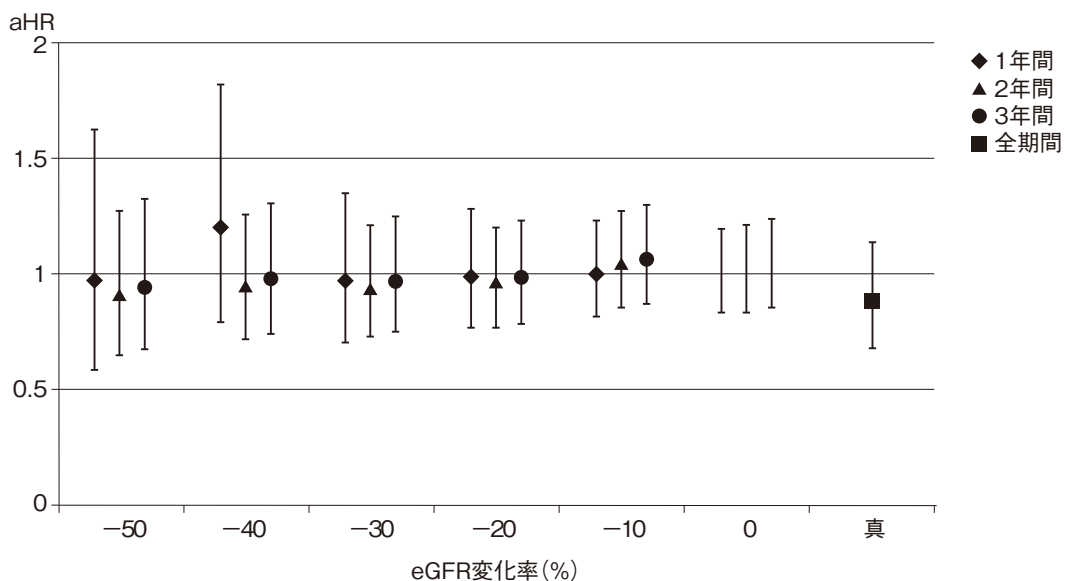


図6 オルメサルタンのエンドポイントへの効果の比較

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。aHR: adjusted hazard ratio, 真: 真のエンドポイントを全期間追跡した場合

表 2 解析結果のまとめ

対象	沖縄健診受診者 eGFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	CKD 患者 (CKD-JAC 研究) eGFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	糖尿病性腎症患者 (ORIENT 研究) eGFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>
ESKD とサロゲートエンドポイントとの関係性	あり	あり	あり
観察期間	2~3 年	1~2 年	1~2 年
カットオフ値	30%	30~40%	30~40%

し異なっていた。この原因としては、対象集団の背景が異なっていることが一因として考えられる。例えば、2年間で eGFR 変化率 40% 以上の低下を示したのは、CKD-JAC 研究では 10.9%、OGHMA データでは 0.74%、ORIENT 研究では約 15% であった。この分布を考慮すると、2年間で eGFR 変化率 40% 以上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、CKD-JAC 研究や ORIENT 研究のように腎機能が速く低下する対象の場合は結果が出やすいが、健診参加者のように腎機能の低下が遅い対象では結果が出にくく、サンプルサイズが CKD 患者を対象とした場合よりも多くなることが予想される。すなわち、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。

1年よりも短い観察期間については、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る<sup>16)</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場合がある<sup>17)</sup>。また、本研究班によるシステマティックレビューによる検討では、一時的な eGFR の低下を生じる可能性がある場合は、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、治療後に一定の観察期間を設ける必要性が指摘された。観察期間は、研究の目的、治療の種類や対象の背景に影響されるため、十分に評価して観察期間を設定する必要がある。

測定法に関しては、eGFR 変化率は血清クレアチニン値に基づいて計算されており、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、筋肉量、栄養状態、クレアチニン排泄量によって影響されることがあるため注意を要する。また、eGFR 変化率の計算方法として、OGHMA データでは、前後の2ポイントに基づいた計算方法だけでなく、複数の測定値に最小二乗法を用いた方法で eGFR 変化率スロープを評価した<sup>13)</sup>。eGFR 変化率スロープと ESKD リス

クに有意な関係は認められなかった。その原因として、計算方法によって eGFR 変化率の誤差が異なることが関与していると考えられた。より精度の高い eGFR 変化率の測定方法は、検討課題である。

ORIENT 研究では、試験期間中に ESKD だけでなく死亡も観察された。心血管疾患などの合併症のある症例や高齢者を対象とする研究では、ESKD だけでなく死亡や心血管疾患の発症などの ESKD 以外のエンドポイントが発生するため、これらのエンドポイントや複合エンドポイントについても考慮したほうがよいであろう。

## 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 ESKD に代わるサロゲートエンドポイントとして、日本人においても有用である可能性が示された。2年間ないし3年間に eGFR が 30% ないし 40% 低下することがサロゲートエンドポイントとなりうる可能性が示唆された。しかしながら、研究対象により適切な観察期間と eGFR 変化率が異なる可能性があるため、研究対象の特徴を考慮してサロゲートエンドポイントを設定する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6) : 621-630.
2. 日本透析医学会. 図説わが国の慢性透析療法の現況 2015 年末. 2016.
3. Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology : how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3) : 335-357.

4. Perkovic V, Craig JC, Chailimpamontree W, Fox CS, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, et al. Action plan for optimizing the design of clinical trials in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7(2) : 138-144.
5. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, 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. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69(3) : 89-95.
7. Pena MJ, Stenvinkel P, Kretzler M, Adu D, Agarwal SK, Coresh J, et al. Strategies to improve monitoring disease progression, assessing cardiovascular risk, and defining prognostic biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7(2) : 107-113.
8. 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.
9. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53(6) : 982-992.
10. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311(24) : 2518-2531.
11. Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study : design and methods. *Hypertens Res* 2008 ; 31(6) : 1101-1107.
12. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, 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.
13. Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population : community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 318-327.
14. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, 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(12) : 2978-2986.
15. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials : definition and operational criteria. *Stat Med* 1989 ; 8(4) : 431-440.
16. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, 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(3) : 683-690.
17. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, 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.