早期慢性腎臓病治療薬の開発における臨床評価ガイドライン

- 早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイント
- 早期糖尿病性腎臓病症例における末期腎不全サロゲートエンドポイントとし ての eGFR 年間変化率の検討: J-DREAMS の解析
- 早期の慢性腎臓病研究におけるサロゲートエンドポイントの検討: J-CKD-DB-Ex における解析
- 慢性腎臓病でのサロゲートエンドポイントの研究—CKD-JAC 研究の解析
- サロゲートエンドポイントに関する既存のエビデンスレビュー
- まとめ

早期慢性腎臓病におけるサロゲートエンドポイント

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は、国民の健康寿命の短縮の重要な原因である。近年、SGLT2阻害薬などの新たな慢性腎臓病治療薬が開発されているものの、依然としてリスクは重大であり、慢性腎臓病患者の予後と quality of life (QOL)を向上させるためには、有効な治療薬の開発が必須である。

医薬品の早期開発を促進するためには、長期予後等を予測する適切な代替エンド ポイントなどの治療薬の臨床的有効性評価方法が必須である。慢性腎臓病患者の 治療満足度は低く、新薬の開発が求められており、進行した慢性腎臓病については2 ~3年での推算糸球体濾過量(eGFR)の30~40%の低下が代替エンドポイントとして 国際的に認められている。本邦においても我々の研究班が日本人データを解析して 同様の代替エンドポイントが適切であることを示すガイドラインを作成した(1)。しかし ながら、早期の慢性腎臓病に対しての代替エンドポイントについては、先のガイドライ ン作成時には十分な検討に至らず、その後欧米において議論が進み、eGFR slope やアルブミン尿減少を用いることが提唱されている(2-7)。

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

本ガイドラインでは eGFR30 ml/min/1.73m²以上を早期 CKD と定義し、日本人 CKD 又は DKD データを解析することで早期慢性腎臓病を対象とした臨床試験における長期予後を予測する代替エンドポイントを検討した。

引用文献)

- AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業 腎領域における慢性疾患に関する 臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班;井関邦敏、植木浩二郎、碓井知子、 岡田浩一、柏原直樹、神田英一郎、田中哲洋、南学正臣、松下邦洋、美上憲一、 和田隆志、綿田裕孝、友利浩司、渡辺裕輔. 腎領域における慢性疾患に関する 臨床評価ガイドライン. 日腎会誌 2018;60(2):67-100.
- Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis. 2020 Jan;75(1):84–104
- 3. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, Black C, Brunskill NJ, Carrero JJ, Feldman HI, Fox CS, Inker LA, Ishani A, Ito S, Jassal S, Konta T, Polkinghorne K, Romundstad S, Solbu MD, Stempniewicz N, Stengel B, Tonelli M, Umesawa M, Waikar SS, Wen CP, Wetzels JFM, Woodward M, Grams ME, Kovesdy CP, Levey AS, Gansevoort RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Feb;7(2):115-127.
- 4. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, Chang AR, Inker LA, Kenealy T, Kovesdy CP, Lee BJ, Levin A, Naimark D, Pena MJ, Schold JD, Shalev V, Wetzels JFM, Woodward M, Gansevoort RT, Levey AS, Coresh J. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1746-1755
- Greene T, Ying J, Vonesh EF, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Herrick JS, Imai E, Jafar TH, Maes BD, Perrone RD, Del Vecchio L, Wetzels JFM, Heerspink HJL, Inker LA. Performance of GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical Simulation. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1756–1769.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, Chan TM, Hou FF, Lewis JB, Locatelli F, Praga M, Schena FP, Levey AS, Inker LA; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as

a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Feb;7(2):128-139.

 Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1735-1745.

早期糖尿病性腎臓病症例における末期腎不全サロゲートエン ドポイントとしての eGFR 年間変化率の検討: J-DREAMS の解

析

【方法】

データベース

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

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

なお、本邦の比較的進行した CKD においてサロゲートエンドポイントの検討に用い られた沖縄の健診コホート(症例数 69,238 例、追跡期間 15 年)と比較すると²、J− DREAMS は症例数が少なく追跡期間も短いが、参加者の全例が糖尿病症例で、また 年齢の平均値が 63.9 歳と高齢であることから、ESKD の発症率が比較的高いコホー トである。

対象集団

今回は、J-DREAMS 登録症例の eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²の記録がある 51,483 症例について付随するデータ(年齢・性別などの基本情報、腎機能に関連する検査 値情報、薬剤情報、心血管疾患等の合併症情報など)を抽出し、以下の各種解析を 実施した。eGFR slope 算出に使用した期間(算出期間)中に ESKD 発生あるいは観察 期間が終了した症例は、今回の解析からは除外した。なお、尿中アルブミン/クレア チニン比(UACR)が正常値である症例は除外しておらず、本解析対象には慢性腎臓 病の定義を満たさない症例も含有されうる。

観察期間

2014 年以降、J-DREAMS への各症例の登録後 eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上が 最初に記録された時点を起点として、今回の解析にあたりデータ抽出を行った 2020 年 8 月 27 日までの間での最終 eGFR 記録日あるいは最終テンプレート入力日までを 観察期間とした。

eGFR 年間変化率の定義

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

末期腎不全の定義

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

共変量

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

多重補完

ベースライン UACR が欠損している場合は、本欠損が missing at random (MAR)で あると仮定し、multivariate imputation by chained equations (MICE)のアルゴリズムを 用いて多重補完を行った³。具体的には、R のパッケージ aregImpute を用い、ESKD のアウトカム、追跡期間、以降の Cox 比例ハザードモデルでの解析の際に使用する 変数(年齢、性別、心血管疾患の既往、喫煙歴、ベースライン eGFR)をアルゴリズム に投入し、代入回数は 5 回と設定し、補完を実施した。多重補完の推定精度へ及ぼ す影響として、データの欠損割合よりも Fraction of missing information (FMI)が小さい 数値であることを指標とした方が良いと報告されていることから⁴、本指標についても R のパッケージ mice³を用いて算出した。補完前後のデータを比較したところ、UACR の分布に大きな差を認めず(表 1)、FMI が小さいことを確認した。

統計解析

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

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

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

【結果】

主要解析

eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² の記録がある J-DREAMS 登録者 51,483 例のうち、 eGFR slopeを算出可能かつ除外基準に非該当であったのは 1-year slope では 19,879 例、2-year slope では 18,807 例、3-year slope では 10,604 例であった。観察期間は、 1-year slope を算出可能であった例では平均 816 日 (標準偏差 ±374 日)、2-year slope では平均 1,052 日 (標準偏差 ±323 日)、3-year slope では平均 1304 日 (標準 偏差±202 日)であった。調整因子として用いる項目のうち、年齢、性別、心血管疾患 の既往、喫煙歴、ベースライン eGFR には欠損値はなかったが、ベースライン UACR については欠損値が半数以上を占めたため多重補完を実施した:1-year slope 12,721 例 (64.0%)、2-year slope 10,591 例 (56.3%)、3-year slope 6,883 例 (64.9%)。補 完前後での UACR の分布を比較したところ大きな違いを認めなかった(表 1)。また、 FMI は 1-year slope では 0.0671、2-year slope では 0.071、3-year slope では 0.0899 であった。1-year slope、2-year slope、3-year slope の各解析対象集団のうち、ESKD のイベントを発症したのはそれぞれ 171 例 (0.86%)、205 例 (1.1%)、155 例 (1.5%)であった。

対象者の基本・臨床属性について、2-year slope を算出した 18,807 例を対象に eGFR slope の値(<-5 mL/min/1.73m²/year、-5~-2.5 mL/min/1.73m2/year、-2.5~ 0 mL/min/1.73m²/year、≥ 0 mL/min/1.73m²/year)により4つのサブグループに分 け比較した結果を表 2 に示す。全体としては年齢の平均値が 63.9 歳(標準偏差 13.4 歳)、男性が 57%を占め、ベースライン eGFR の平均値は 72.2 mL/min/1.73m²(標準 偏差 22.7 mL/min/1.73m²)、ベースライン UACR の中央値は 20.0 mg/gCre(四分位範 囲 10.0-75.0 mg/Cre)、eGFR slope の平均値は-1.7 mL/min/1.73m²/year(標準偏差 5.0 mL/min/1.73m²/year)であった。

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

具体的な eGFR slope の変化の程度とその後の ESKD 発症リスクの調整ハザード 比の関係性について、図 2 に示す。1-year slope では eGFR slope が 1.0 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるときハザード比 0.93(95%信頼区間 0.92-0.94)に とどまったが、2-year slope、3-year slope では eGFR slope が 1.0mL/min1.73m²/year 緩やかであるときハザード比 0.83(95%信頼区間 0.82-0.85)、0.79(95%信頼区間 0.77-0.82)と ESKD 発症リスクの低下とより強く関連することが推測された(図 2A)。ま た、eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるとき、1-year slope でのハ ザード比が 0.95(95%信頼区間 0.94-0.95)、2-year slope でハザード比 0.87(95%信頼 区間 0.86-0.89)、3-year slope で 0.84(95%信頼区間 0.82-0.86)程度の発症リスクの 低下と関連することが推測された(図 2B)。

サブグループ解析

次に、今回の解析対象者のうち、ベースラインの CKD 重症度分類が G3a、G3b (eGFR 30~60 mL/min/1.73m²)に相当する症例のみについて、同様に解析を実施した。1-year slope を算出できたのは 5,770 例、2-year slope については 5,480 例、3-year slope については 3,090 例であり、それぞれについて ESKD イベントを発症したの は 134 例(2.3%)、167 例(3.0%)、121 例(3.9%)であった。

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

図 4 に eGFR slope が 1.0、0.75 あるいは 0.5 mL/min/1.73m²/year 緩やかである場

合のハザード比を示す。eGFR slope が 1 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるとき、2year slope でハザード比 0.81(95%信頼区間 0.79-0.84)、3-year slope では 0.75(95% 信頼区間 0.69-0.83)(図 4A)であった。eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73m²/year 緩 やかであるとき、2-year slope ではハザード比 0.8695%信頼区間 0.84-0.87)、3-year slope では 0.81(95%信頼区間 0.75-0.87)であった(図 4B)。

ベースラインの CKD 重症度分類が G1、G2(eGFR 60 mL/min/1.73m²以上)に相当 する症例のみについても同様に解析を実施した。1-year slope を算出可能であったの は 14,109 例、2-year slope については 13,327 例、3-year slope については 7,514 例 であり、そのうち ESKD イベントを発症したのは 37 例(0.26%)、38 例(0.29%)、34 例 (0.45%)であった。本サブグループ解析の対象には UACR が正常値であり慢性腎臓 病の定義を満たさない症例も含有されており(2-year slope 算出可能かつベースライ ンの CKD 重症度分類が G1、G2 であった症例における UACR の分布は、中央値 19.1 mg/gCre (IQR 8.8 - 58.0)、UACR 正常値(30 mg/gCre 未満)の症例は 62.0%を占め た)、ESKD イベント発生率は低かった。

解析結果については図 5、6 に示すが、これまでの結果と同様にマイナス方向に eGFR slope が急峻となるほどハザード比が上がる傾向が認められたものの、そのリ スクの上昇は G3a、G3b のみで解析した場合と比較して緩やかであった。eGFR slope が 1.0 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるとき、2-year slope でハザード比 0.87(95% 信頼区間 0.85-0.90)、3-year slope では 0.82(95%信頼区間 0.79-0.85)(図 6A)、0.75 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるとき、2-year slope では 0.90(95%信頼区間 0.88-0.92)、3-year slope では 0.86(95%信頼区間 0.84-0.89)であった(図 6B)。

【考察】

医薬品の開発において実施する臨床試験では、適切なエンドポイントを置くことは 重要である。比較的進行した CKD(CKD 重症度分類における G3b-G5)においては、 2017 年に KDIGO により eGFR の 30-40%低下やクレアチニン値の倍化が ESKD の サロゲートエンドポイントとして提唱された⁵。その後本邦においても、「腎領域におけ る慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班(AMED 医薬品等 規制緩和・評価研究事業、南学班)」において海外と同じカットオフ値が使用可能か検 討された。当該研究班により、「糖尿病性腎症においてもそれ以外の腎領域における 慢性疾患においても、比較的進行した CKD においては、2 年間ないし 3 年間に eGFR が 30%ないし 40%低下すること」をサロゲートエンドポイントのカットオフ値として採用で きる可能性が示された⁶。

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

本研究では、この海外 workshop の提言内容が日本人集団においても外挿可能か どうかを評価すべく、J-DREAMSという日本人糖尿病症例の疫学データベースを用い て、糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)を含む集団を対象とし、真のエン ドポイントである ESKD とサロゲートエンドポイントである eGFR slope との関係性の評 価を行った。まず、対象集団の違いについて述べる。海外 workshop で扱われた解析 においては、疫学コホートのメタ解析、治験データのメタ解析、シミュレーションデータ の解析が含まれ、疫学コホートについては約 390 万人を含む 14 コホートのデータが 含まれた。この約 390 万人のうち、ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 以上の群で は DKD の割合が 24%、60 mL/min/1.73m²未満の群では 30%であったのに対し、今回 の解析では全例が糖尿病を背景にもつ。2-year slope を算出可能であった症例にお いては、ベースライン eGFR 60mL/min/1.73m²以上は 70.9%、60mL/min/1.73m²未満 は 29.1%であり、ベースライン UACR(ただしこれは多重補完により補完された数値も 含まれる)が正常値(30 mg/gCre 未満)であったのは 57.5%、それ以外は 42.5%であ った。ベースライン eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満、あるいは/かつ、ベースライン UACR 30mg/gCre 以上という基準を満たし、DKD に該当すると考えられるのは全体の 55%程度の症例であった(1-year/2-year/3-year slope 算出可能であった症例のうち、 それぞれ 55.1%、56.1%、54.6%)。また、上述のメタ解析には DKD のみの集団であるコ ホートが2つ含まれるが、これらにおいて、eGFR slope が 0.75 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるときのハザード比の値は、メタ解析全体でのハザード比の値と同様の 数値であり、DKD コホートにおける結果と CKD 全体における結果に大きな差異は認 められない可能性は考えられる。ただし、本研究における解析対象集団には腎機能 障害を伴わない糖尿病患者も含まれていることから、日本人の CKD 集団における結 果が本研究や海外 workshop と同様となるのかは、今後更なる検討も必要と考える。

本研究ではベースライン UACR の欠損が多かったため、欠測値補完法として多重 補完を用いた。また、感度分析としてリストワイズ法を用いて解析を実施し、主解析と 同様の結果を得た。

"早期 CKD"として、ベースライン eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上の症例(CKD 重症 度分類における G1-G3b)を対象に解析を実施した。1-year slope、2-year slope、3year slope のいずれにおいても、eGFR slope がマイナス方向に急峻になるほどハザ ード比は大きくなり、プラス方向に急峻になるほどハザード比は小さくなる傾向が見ら れ(図 1)、また 1-year slope、2-year slope、3-year slope のいずれの場合でも、eGFR slope が 0.5 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるとき、ハザード比は 1 を下回ることが 示された(図 2)。 eGFR slope を求めるために必要な算出期間については、この期間が長くなるほど eGFR slopeとESKDリスクとの関連は強くなる傾向が得られており、特に1-year slope では強い関連が認められなかった。上述の workshop でも同等の結果が得られてお り、2-3年以上の期間から eGFR slopeを算出することが推奨されている。今回の結果 からも同様に eGFR slope 算出のための期間としては少なくとも 2-3年間が必要であ ると考えられた。

次に、eGFR slopeの低下がそれぞれ 0.5、0.75、1.0 mL/min/1.73m²/year 緩やかで ある際のハザード比の算出を行った。上述の海外 workshop の疫学コホートのデータ において、mixed-effects model を用いて算出した 2-year slope が 0.75 mL/min/1.73m²/year 程度緩やかである場合のハザード比は、ベースライン eGFR < 60 mL/min/1.73m2 である場合 0.71、ベースライン eGFR ≧ 60 mL/min/1.73m2 であ る場合 0.70 であったのに対し、同様の条件で最小二乗法を用いた場合、ベースライン eGFR < 60 mL/min/1.73m2 である場合 0.79、ベースライン eGFR ≧ 60 mL/min/1.73m2 である場合 0.84 であった。すなわち、eGFR slope の算出方法により ハザード比の数値はやや異なり、最小二乗法の方が ESKD と eGFR slope の関連が 弱くなる傾向があった。このため、結果の検討にあたっては eGFR slope の算出方法 も考慮にいれる必要がある。我々の解析では、最小二乗法を用いて解析を行ってお り、2-year slope が 0.75 mL/min/1.73m²/year 緩やかであるときのハザード比は全体 で 0.87、ベースライン eGFR < 60 mL/min/1.73m²である場合 0.86、ベースライン eGFR ≧ 60 mL/min/1.73m2 である場合 0.90 であった。上述の workshop の最小二乗法を 用いた場合のハザード比と比較してやや大きいものの概ね同様の結果を得た。ハザ ード比の数値がやや異なる点については、workshopの解析対象は CKD 全般であっ たのに対し今回の解析で対象としたのは糖尿病を背景に持つ症例であること、かつ eGFR、UACR ともに正常値の DKD ではない症例が含まれていること、ESKD の定義 が異なること、さらに解析対象集団の規模(症例数)が異なることなどが影響したもの と考えられる。

ベースライン eGFR の数値によりその後の eGFR slope は影響を受けると考えられ ることから、ベースライン eGFR が CKD 重症度分類 G3a-G3b に相当する群と、G1-G2 に相当する群とに分けてサブグループ解析も実施した。いずれの群においても、 eGFR slope がマイナス方向に急峻になるほどハザード比は大きくなり、プラス方向に 急峻になるほどハザード比は小さくなる傾向が見られた(図 4、図 6)。G1-G2 群と G3a-G3b 群の eGFR slope が同程度(例えば 1.0 mL/min/1.73m²/year)緩やかである ときを比較した場合、G3a-G3b 群の方がリスク低下の程度が大きく、やはり G3a-G3b に相当する群の方が ESKD という真のエンドポイントと eGFR slope というサロゲート エンドポイントとの関係性は強いことが示唆された。このことから、研究対象とする集 団の CKD ステージにより、eGFR slope が ESKD のサロゲートエンドポイントになり得 るのか、慎重な検討が必要と考えられた。

最後に本研究の限界について述べる。第一に、本研究は疫学データベースを用い た観察研究であり、介入研究では異なった結果となる可能性がある。第二に、本研究 では eGFR slope 算出期間と観察期間を重複して定義しており、海外 workshop で報 告された研究と設定が異なるため¹⁾、結果を比較する際には注意が必要である。また、 本研究では eGFR slope 算出期間に ESKD が 1 件も発生しない前提のため、比例ハ ザード性の仮定が成立していないことや、本研究で求めたハザード比を eGFR slope と ESKD 発症の関連性として解釈することが困難となる可能性があることに注意する 必要がある。第三に、データベース内の死亡のデータとの統合が容易ではなく eGFR slope と死亡リスクとの関連を調査することはできなかった。第四に、本研究の追跡期 間は平均で 3 年程度であり、ESKD イベントがこれよりも後に発生した症例について は正確に評価できていない可能性がある。これについては、J-DREAMS データベー スは現在も情報収集を継続しており、今後更に蓄積されたデータを用いてより詳細か つ精緻な解析が実施可能となる可能性がある。第五に、対象集団が糖尿病症例であ り DKD を伴わない症例を含んでいることから、日本人 CKD 集団への一般化可能性 は限定的である。その他、ESKD イベントについても、上述の workshop においては ESKD を腎代替療法の実施のみと定義しているのに対し、本解析では腎代替療法の 実施に加えて eGFR< 15 mL/min/1.73m²の記録も含めて定義している点などが、結果 に影響している可能性がある。

【結論】

日本人糖尿病症例のデータベースである J-DREAMS のデータを用いて eGFR slope と ESKD 発症との関連について解析を行った。日本人糖尿病症例において 2-3 年以 上の期間から算出した eGFR slope の変化は ESKD 発症リスクと関連する可能性が 示唆され、NKF-FDA-EMA workshop で報告された海外 CKD 症例の解析結果の報告 と同様の傾向が認められた。

¹⁾ 本研究では eGFR slope 算出期間を含めた ESKD 発生までの期間と eGFR slope との関連を検討している一方、海外 workshop における報告では、eGFR slope 算出期間を除いた ESKD 発生までの期間と eGFR slope との関連を検討している。



図2. eGFR slopeとESKD発症リスクの調整ハザード比との関係。 1年間、2年間、3年間の観察期間から算出したslopeについて、A:1.0 mL/min/1.73m²/year、B:0.75 mL/min/ 1.73m² /year、C:0.5 mL/min/ 1.73m² /year緩やかである場合のハザード比を、95%信頼区間とともに示す。



0.4 0.6 0.8 1.0 HR for every 0.5mL/min/1.73m2 reduction in eGFR decline (95% CI)



図4. ベースラインeGFR 60 mL/min/1.73m²未満の場合の、eGFR slopeとESKD発症リスクの調整ハザード比との関係。 1年間、2年間、3年間の観察期間から算出したslopeについて、A:1.0 mL/min/1.73m²/year、B:0.75 mL/min/1.73m²/year、C:0.5 mL/min/1.73m²/year緩やかである場合のハザード比を、95%信頼区間とともに示す。



0.4 0.6 0.8 1.0 HR for every 0.5mL/min/1.73m2 reduction in eGFR decline (95% CI)



図6.ベースラインeGFR 60 mL/min/1.73m²以上の場合の、eGFR slopeとESKD発症リスクの調整ハザード比との関係。 1年間、2年間、3年間の観察期間から算出したslopeについて、A:1.0 mL/min/1.73m²/year、B:0.75 mL/min/1.73m²/year、C:0.5 mL/min/1.73m²/year緩やかである場合のハザード比を95%信頼区間とともに示す。



0.4 0.6 0.8 1.0 HR for every 0.5mL/min/1.73m2 reduction in eGFR decline (95% CI)

参考文献

- Sugiyama T, Miyo K, Tsujimoto T, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, et al. Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). Diabetol Int. 2017;8:375-82.
- 2. . Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. Clin Exp Nephrol. 2018;22:318-27.
- 2. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009;53:982-92.
- van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. J Stat Soft. 2011;45, 1-67.
- Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. J Clin Epidemiol. 2019;110:63-73.
- Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, et al. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;92:297-305.
- 7. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis. 2020;75:84-104.

1 表 1 多重補完前後の Baseline UACR の分布

	N	Imputed $p(0/)$ -	Baseline UACR, mg	/gCre, median (IQR)
	IN	Imputed, II (%)	Before MI	After MI
1-year slope	19879	12721 (64.0)	20.0 (10.0 - 78.5)	20.0 (10.0-75.0)
2-year slope	18807	10591 (56.3)	20.0 (10.0 -75.0)	20.0 (10.0 - 80.0)
3-year slope	10604	6883 (64.9)	20.0 (8.9 - 70.8)	20.0 (9.5 - 80.0)

2 IQR: interquartile range MI: multiple imputation, UACR: urine albumin/creatinine ratio.

表 2.2 年間の eGFR 年間変化率による対象者の基本・臨床属性

			2-year	r slope	
	Total	< -5	-5 to -2.5	-2.5 to 0	≥ 0
		mL/min/1.73m²/year	mL/min/1.73m ² /year	mL/min/1.73m²/year	mL/min/1.73m²/year
1	N=18,807	N=3,214	N=3,576	N=5,498	N=6,519
Age, years, mean (SD)	63.9 (13.4)	60.4 (15.1)	64.8 (13.0)	65.4 (12.4)	63.8 (13.3)
Male, n (%)	10,800 (57%)	1,721 (54%)	2,016 (56%)	3,267 (59%)	3,796 (58%)
Type 1 Diabetes Mellitus, n (%)	1,473 (7.8%)	289 (9.0%)	274 (7.7%)	414 (7.5%)	496 (7.6%)
Current smoker, n (%)	2,055 (11%)	458 (14%)	387 (11%)	522 (9.5%)	688 (11%)
Past smoker, n (%)	3,396 (18%)	596 (19%)	677 (19%)	972 (18%)	1,151 (18%)
Body Mass Index, kg/m ^{2,} mean (SD)	24.9 (4.5)	25.2 (5.1)	24.8 (4.3)	24.8 (4.1)	24.9 (4.7)
Baseline eGFR, mL/min/1.73m ^{2,} mean (SD)	72.2 (22.7)	83.8 (30.3)	72.2 (20.0)	67.8 (18.5)	70.2 (20.9)
CKD stage					
G1, n (%)	3,172 (17%)	1,132 (35%)	583 (16%)	564 (10%)	893 (16%)
G2, n (%)	10,155 (54%)	1,508 (47%)	2,020 (56%)	3,062 (56%)	3,565 (55%)
G3a, n (%)	3,816 (20%)	370 (12%)	686 (19%)	1,280 (23%)	1,480 (23%)
G3b, n (%)	1,664 (8.8%)	204 (6.3%)	287 (8.0%)	592 (11%)	581 (8.9%)
eGFR slope,	· · ·				
mL/min/1.73m ² /year,	-1.7 (5.0)	-9 (5.3)	-3.6 (0.7)	-1.3 (0.7)	2.7 (3.1)
Recoling	20.0				
ma/aCre	20.0 (10.0-	26.4 (10.0-116.0)	20.0 (10.0-81.4)	20 0 (10 0-76 1)	19 5 <i>(</i> 9 ೧-53 ೧)
median (IQR)	75.0)				

	1,760	306 (9 5%)	375 (10%)	536 (97%)	543 (8 3%)
History of CVD, n (%)	(9.4%)	500 (5.576)	575 (1070)	556 (5.176)	545 (0.570)

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

15 早期の慢性腎臓病研究におけるサロゲートエンドポイントの検討:

16

J-CKD-DB-Ex における解析

- 17
- 18 【背景】

早期の慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; CKD)を対象とした研究において、真のエンドポイ 19 ントである末期腎不全(End Stage Kidney Disease; ESKD)を予測するサロゲートエンドポイントとし 20 τ, National Kidney Foundation (NKF), US Food and Drug Administration (FDA), European 21 Medicines Agency (EMA)の合同ワークショップは、eGFR slope reduction 0.5~1.0mL/min/1.73m²/ 22 年が ESKD リスクの低下を予測するカットオフ値となることを示している⁽¹⁾。本検討では、この報告 23 が日本人 CKD 患者においても適用可能であるか否か、外的妥当性について検討することを目的 24 とし、国内の CKD 患者のデータベースである J-CKD-Database (DB)⁽²⁾のデータ(J-CKD-DB-Ex) 25 を用いて eGFR slope を算出し、ESKD の部分分布ハザード比との関連性を検討した。 26

27

28 【方法】

29 <u>データソース</u>:

今回の解析では、国内大学病院における CKD 患者のリアルワールドデータ収集を目的とした 30 データベースである J-CKD-DB-Ex を用いた。J-CKD-DB は、SS-MIX2 標準化ストレージを活用 31 し電子カルテ情報から CKD 該当例のデータを自動抽出し、データベース化したものである⁽²⁾。第2 32 世代のデータベースである J-CKD-DB-Ex は複数年の経時的データが収載されている。本データ 33 ベースは、厚生労働省臨床効果データベース事業として 2014 年に採択され、日本腎臓学会が構 34 築した。J-CKD-DB-Ex には 2021 年 12 月末時点で国内 18 の大学病院が参加しており、約 35 152,815 例の CKD 患者情報が登録されている。J-CKD-DB-Ex への登録対象となる患者のクライ 36 テリアは、研究対象期間内に(1) eGFR 60 mL/min/1.73m²未満または(2) 尿蛋白定性 1+以上が 37 一回以上認められた18歳以上の患者であり、該当者の研究対象期間内のデータが抽出される。 38 収集される情報は年齢・性別などの患者基本情報、処方薬、検査値、病名(ICD-10 コード)などで 39 ある。J-CKD-DB-Exを利用した本研究の実施にあたっては川崎医科大学・同附属病院倫理委員 40 会において研究実施承認を得た(承認番号 5609-00)。 41

42

43 <u>解析対象と除外基準</u>:

44 J-CKD-DB-Ex に登録されている 2014 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日の 5 年間のデータに
 45 含まれる全症例を対象とした。解析からの除外基準は、1)eGFR slope を算出するのに必要なべ
 46 ースラインを含めて 2 回以上の eGFR 測定がなされていない例、2)1~3 年の各 eGFR slope 算出
 47 期間以降のデータがない例、3)共変量欠測例(欠測が 1 項目でもあれば解析対象から除外し

- 48 た)、4) ベースライン eGFR が 30 ml/min/1.73m² 未満の例とした(本研究課題が早期 CKD におけ
- 49 るサロゲートエンドポイントの策定を目的としているため、進行した CKD 例を除外した)。

51 <u>観察期間:</u>

52 1~3年間の各 eGFR slope 算出期間を除いた、アウトカム発生または eGFR 最終測定時点まで
 53 の期間を観察期間と設定した(図1)。

54

55 <u>eGFR slope の算出方法</u>:

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

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

66

67 <u>アウトカム(ESKD)の定義</u>:

68 ESKD として、主要評価項目は透析導入の新規発生とした。副次評価項目として CKD ステージ
 69 G5 の新規発生(eGFR<15 mL/min/1.73m²)とした。

70

71 <u>統計解析</u>:

記述統計は1~3 年間の各 eGFR slope の患者情報について平均値±SD、または中央値(第1
 四分位点、第3四分位点)で示し、2値変数については数と百分率で示した。ESKD の定義である
 透析導入、および CKD ステージ G5 の新規発生については eGFR slope いずれも死亡イベントが
 競合するため、Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルによる多変量解析を行った。また、eGFR slope
 の変化量ごとのアウトカム発生リスクを推定した。サブグループ解析として、(1)ベースライン eGFR
 45 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ 1~3a)、(2)60 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ G1~G2)
 を対象に解析を行った。

- 79
- 80 <u>共変量</u>:

81 共変量の選定は J-CKD-DB-Ex に登録されているもので、臨床上重要と考えられる因子を選択
82 した。性別、ベースライン時の年齢、eGFR、各検査値(ヘモグロビン値、血清 Alb 値、血清 CRP 値)、
83 降圧薬処方、レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬処方、糖尿病の有無を共変量として扱った。
84 各検査値はベースライン日±30 日のデータのうちベースライン日に最も近い測定日のものを採用
85 した。降圧薬処方はベースライン日±30 日の期間内に降圧薬処方があるものと定義し、同様の方
86 法で RA 系阻害薬処方も定義した。糖尿病は糖尿病薬の処方または HbA1c≥6.5%が、ベースライ
87 ン日+30 日の時点までに一回以上認められたものと定義した。なお、腎予後に関連すると考えられ

- 88 る尿蛋白/尿クレアチニン比や尿アルブミン/尿クレアチニン比、フェリチン、血漿脳性ナトリウム利
 89 尿ペプチド(BNP)などは対象者の 8~9 割以上が欠測となり補完も困難と判断し本解析では共変
 90 量として扱わなかった。
- 91
- 92
- 93 【結果】

データセット内に死亡と透析導入の有無情報が収集されている施設が限定されていたため、こ 94 れらが収集されていない施設の症例は全て除外し、実質的に1施設のみが解析対象となった。そ 95 の結果、データベース全症例数 152,815 例のうち、症例数は 31,616 例となった。このうち、eGFR 96 slope を算出するのに必要な複数時点の eGFR 測定がなされていない例(1year-slope 18,713 例、 97 2year-slope 19,972、3year slope 22,293 例)、共変量欠測例(ヘモグロビン値 1,575 例、血清 Alb 98 2,356 例、血清 CRP 6,930 例)、ベースライン eGFR が 30 ml/min/1.73m²未満の例(2,793 例)は除 99 外した。最終的に 1~3 年間の eGFR slope を算出する解析対象者数はそれぞれ、1 year-slope 100 7,768 例、2 year-slope 6,778 例、3 year slope 5,219 例であった。これらの背景情報を表1に示す。 101 観察期間の平均値は、1 year-slope、2 year-slope、3 year-slope で、それぞれ 877±491 日、 102 706±346 日、495±215 日であり、観察期間内の死亡は、827 例(10.7%)、533 例(7.9%)、317 例 103 (6.1%)であったが、透析導入の発生は、28 例(0.4%)、24 例(0.4%)、14 例(0.3%)と非常に少数であ 104 った。CKD ステージ G5 の新規発生は 186 例(2.4%)、129 例(1.9%)、71 例(1.4%)であった。なお、 105 ベースラインの eGFR を 60 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ G1~G2)の対象者に限定すると、 106 主要評価項目に用いる透析導入の発生数は、それぞれ 6 件(0.1%)、6 件(0.1%)、4 件(0.1%)であ 107 り、45 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ 1~3a)に限定した場合でも 11 件(0.2%)、11 件(0.2%)、 108 8 件(0.2%)といずれも少数であった。このため、透析導入については CKD ステージによるサブグ 109 ループ解析を実施することは不可能であった。副次評価項目に用いる CKD ステージ G5 新規発生 110 については CKD ステージによるサブグループ解析を行った。 111

112

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

117

次に、eGFR slope と ESKD の部分分布ハザード比との関連性を検討した。1~3 年間の各算出 118 期間における eGFR slope の変化量毎に、ESKD を透析導入発生とした場合の調整部分分布ハザ 119 ード比を図 3A に、ESKD を CKD ステージ G5 の新規発生とした場合の調整部分分布ハザード比 120 を図 3B に示す。ESKD を透析導入とした場合、eGFR slope が+0.5~+1.0ml/min/1.73m²/年緩やか 121 になると、対応する調整部分分布ハザード比は、最小二乗法を用いた 1 year-slope では 0.986~ 122 0.972、2 year-slope では 0.951~0.905、3 year-slope では 0.970~0.941 となった。同様に、混合効 123 果モデルを用いた 1 year-slope では 0.979~0.959、2 year-slope では 0.931~0.867、3 year-slope 124 では 0.872~0.760 となった(図 3A)。ESKD を CKD ステージ G5 の新規発生とした場合、eGFR 125

slope が+0.5~+1.0ml/min/1.73m²/年緩やかになると、対応する調整部分分布ハザード比は、最 126 小二乗法を用いた 1 year-slope では 0.990~0.981、2 year-slope では 0.963~0.927、3 year-slope 127 では 0.958~0.917 となった。同様に、混合効果モデルを用いた 1 year-slope では 0.985~0.971、2 128 129 year-slope では 0.950~0.902、3 year-slope では 0.896~0.802 となった(図 3B)。 混合効果モデル による eGFR slope において部分分布ハザード比の低下が観察され、eGFR slope の算出期間が 130 長いほど、部分分布ハザード比がより低下する傾向が認められた。最小二乗法による eGFR slope 131 も算出期間が1年間よりも2~3年間で部分分布ハザード比の低下が大きい傾向は認められた。 132 ESKDを透析導入発生とした場合の部分分布ハザード比については、2 year-slopeの方が3 year-133 slope よりやや低下しており、混合効果モデルによる結果と異なる傾向が認められた。 134

135

サブグループ解析として、eGFR 45 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ 1~3a)または 60
 ml/min/1.73m²以上(CKD ステージ G1~G2)を対象に、CKD ステージ G5 を ESKD アウトカムとし
 た場合の eGFR slope の変化量毎の調整部分分布ハザード比を表 2 に示す。混合効果モデルに
 おいて、60 ml/min/1.73m²以上の CKD を対象とした場合に部分分布ハザード比の低下の程度が
 やや小さくなる傾向がみられ、また 2 year-slope より 3 year-slope の方がより部分分布ハザード比
 の低下が認められた。最小二乗法ではサブグループ間及び eGFR slope 算出期間のいずれにつ
 いても部分分布ハザード比に大きな差は認められなかった。

143 く考察>

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

サロゲートエンドポイントとしての eGFR slope の算出期間について、今回の検討では1年間、2 150 年間、および3年間で検討した。eGFR slopeの分布については図2で示した通り、1年間の eGFR 151 値から slope を算出した場合には、2 年間または 3 年間のデータを用いた場合と比べ、変化量が 152 大きい例が多く認められた。この理由として、1年間では eGFR 測定回数が少なく、eGFR 値(血清 153 クレアチニン値)の短期的なばらつきや、急性腎障害や筋肉量の変化などによる短期的変動の影 154 響を受けやすいこと等が推察される。NKF-FDA-EMA workshop の推奨においても信頼性の高い 155 eGFR slope の算出には 2~3 年間の追跡期間のデータを用いることが示されており⁽¹⁾、今回の結 156 果からも1年間よりも、2 年間あるいは 3 年間の eGFR に基づいた slope を用いることがより妥当 157 であると考えらえた(図 2、3)。次に、2 年間と3 年間の eGFR slope と ESKD 発生との関連性につ 158 いては、透析導入をアウトカムとした場合、混合効果モデルにより算出した2 year-slopeと比較し、 159 3 year-slope で変化量が大きくなるにつれ部分分布ハザード比が低下する傾向が認められ、 160 eGFR slope とESKD 発生との関連性が示唆された。最小二乗法により算出した eGFR slope では 161 混合効果モデルと同様の傾向は認められなかった。CKD ステージ G5 移行をアウトカムとした場 162 合、混合効果モデル、最小二乗法のいずれにおいても2 year-slope に比べて3 year-slope でより 163

部分分布ハザード比は低下傾向を示し、部分分布ハザード比との関連が示唆された(図3)。混合 164 効果モデル又は最小二乗法による eGFR slope の算出について、最小二乗法では個々の症例に 165 おける eGFR 値のばらつきの影響を受けるため、推定値による補正により分散の影響が小さくな 166 る混合効果モデルと比べ変動幅が大きくなったと推測される。本検討に用いたデータの解析対象 167 者数が限られることが、最小二乗法での変動が大きくなった主な要因と考えられる。また、部分分 168 布ハザード比の推定においても eGFR slope のばらつきが影響したため、最小二乗法と混合効果 169 モデルから得られる部分分布ハザード比に差異が生じた可能性がある。また、ESKD アウトカムに 170 ついて、透析導入の発生は約 0.2~0.4%と限られ、CKD ステージ G5 新規発生(約 1.4%~2.4%)と 171 比較して、両モデルにおける部分分布ハザード比のばらつきが大きくなり推定精度が低下した。特 172 に3年間の eGFR slope では観察期間の平均値は 495±215 日と1 year-slope や2 year-slope と 173 比較してかなり短く、ESKD の発生まで十分追跡できなかったことも部分分布ハザード比の推定精 174 度に影響した可能性がある。 175

本検討の Limitation として、第一に電子カルテ情報を基にしたデータベースを使用した観察研究 176 であり、未測定の交絡因子を考慮することはできなかった。例えば、腎予後に大きく関連すると考 177 えられる心血管疾患の既往、血圧、喫煙、身体活動度などの情報はデータベースには収集されて 178 いなかった。また、尿蛋白/尿クレアチニン比や尿アルブミン/尿クレアチニン比など CKD 進行と関 179 連する因子に関しても欠測が多かったものは共変量として扱っていない。そのため、交絡調整が 180 不十分であった可能性がある。また、死亡の原因の内訳の情報もデータベースに含まれておらず、 181 CKD 患者の予後としての死亡について解析時に考慮することができなかった。第二に、本検討で 182 は J-CKD-DB-Ex のうちー施設のデータのみを用いているため、解析対象者数等が限られデータ 183 のばらつきが生じ解析精度に影響を与えたと考えられる。また、解析結果の一般化可能性につい 184 ても限定的である。第三に、J-CKD-DB-Ex のデータ期間が最大で5年であり、eGFR slope 算出 185 期間を除いた観察期間内に殆ど透析導入が発生していなかった。特に、ベースライン eGFR を>45 186 ml/min/1.73m²あるいは>60 ml/min/1.73m²の対象者に限定した場合はアウトカム発生数が少なく、 187 サブグループ解析を実施することができなかった。より早期の CKD の集団に限定した場合に同様 188 の結果が得られるのかは更なる検討が必要である。第四に、複数の選択バイアスが存在する。ま 189 ず、J-CKD-DB-Ex 自体が国内の大学病院を対象としており、一般的な CKD 集団より重症度の高 190 い CKD 症例が多い傾向にあると考えられる。こういった対象者を含むため一般的な日本人 CKD 191 集団に比べ母集団の腎予後が悪いことが想定される。加えて、J-CKD-DB-Ex に登録されている 192 患者特性に伴った選択バイアスにも留意する必要がある。J-CKD-DB-Ex の患者抽出条件は研 193 究対象期間内のいずれかの時点に(1) eGFR 60 ml/min/1.73m²未満または(2) 尿蛋白定性 1+以 194 195 上が一度でもあった 18 歳以上の患者を対象とし、該当者の研究対象期間内におけるデータが自 動的に抽出されている。この条件によって、例えばベースラインの eGFR が 60 ml/min/1.73m²以 196 上である症例は、観察期間内に eGFR 60 ml/min/1.73m²未満への移行、あるいは尿蛋白 1+以上 197 のいずれかが必ず出現するため、必然的に腎予後が悪い集団であることが想定される。第五に、 198 本検討では ESKD の発生リスクは Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルを用いて部分分布ハザー 199 ド比を推定しており、NKF-FDA-EMA workshop で報告された各解析では Cox 比例ハザード回帰モ 200 デルを用いてハザード比が用いられているため、ハザード比を直接比較することはできない。 201

以上の Limitation を踏まえた上で、今回の検討の結果と先行研究⁽¹⁾⁽³⁾の結果を比較する。NKF-202 FDA-EMA workshop⁽¹⁾では、eGFR slope reduction 0.5~1.0 ml/min/1.73m²/年の変化量は、ESKD 203 のリスク軽減に関連する可能性が示された。本検討においても、2 year-slope や 3 year-slope が 204 205 緩やかになるに従い、ESKD の発生リスクが低下する傾向は認められ、特に 3 year-slope でその 傾向は強くなり、NKF-FDA-EMA workshop が提示した eGFR slope が緩やかになることと ESKD の 206 リスク低下が関連することと矛盾しない結果であった。また、本検討と Grams らの研究⁽³⁾の各集団 207 における eGFR slope の平均値を比較すると、本検討の混合効果モデルによる 2-year slope の平 208 均値は、eGFR 60 ml/min/1.73m²未満の集団で-1.08 ml/min/1.73m²/年、eGFR 60 ml/min/1.73m² 209 以上の集団で-3.95 ml/min/1.73m²/年であったのに対し、Grams らの研究⁽³⁾において研究対象とし 210 た複数のコホート研究の 2-year slope の平均値は、eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満を対象としたも 211 のでは-4.92~+0.27 ml/min/1.73m²/年、eGFR 60 ml/min/1.73m²以上を対象としたものでは-3.71 212 ~-1.06 ml/min/1.73m²の範囲であった。本検討の解析対象者の腎機能低下速度はこれらを大き 213 く逸脱しておらず、対象とした研究期間における eGFR slope からは、本検討で用いた集団と 214 Grams らの研究で用いた集団は大きく異なることはなかったものと考えられる。しかしながら、本検 215 討で用いた集団は、一般的な CKD 集団と比較して腎予後が悪いことが想定されること等の 216 Limitation を踏まえ、日本人の一般的な早期 CKD 集団への NKF-FDA-EMA workshop の結果の 217 外挿の可能性については、複数のコホートでの検証を含めた更なる検討が必要と考える。また、 218 eGFR slope 算出期間についても、研究対象とする集団の特性により最適な算出期間が異なり得 219 ると考えられ、CKD 原疾患やベースラインの GFR などの背景も考慮し eGFR slope の算出期間を 220 設定する必要があると推察される。以上から、2年間と3年間あるいはより長期が最適かという課 221 題についても、今後の研究が必要である。 222

223

224

225 【結論】

226 国内大学病院における CKD 患者のデータベースである J-CKD-DB-Ex に登録された CKD 患
 227 者を対象に、NKF-FDA-EMA workshop⁽¹⁾が透析導入のサロゲートエンドポイントとして報告した
 228 eGFR slope reduction 0.5~1.0mL/min/1.73m²/年が、日本人早期 CKD 患者においても適用可能
 229 であるかを検討した。本研究は単施設での検討であり、一般化可能性は限定的であるが、2 年間
 230 または 3 年間の eGFR 値から算出した eGFR slope が緩やかになるに従い、ESKD の発生リスクが
 231 低下する傾向は認められ、NKF-FDA-EMA workshop が提示した eGFR slope が緩やかになること
 232 が ESKD のリスク低下に関連することに、矛盾しない結果が得られた。

233

235 引用文献)

Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart
 H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU,
 Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical

239 Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney

- 240 Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines
- 241 Agency. Am J Kidney Dis. 2020 Jan;75(1):84–104.
- Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Sugiyama H, Shigematsu T, Ito T, Tamura K, Isaka Y, Okada H, Tsuruya K, Yokoyama H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Kashihara N. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease
- 246 database in Japan. Sci Rep. 2020 Apr 30;10(1):7351.
- Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a
 Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of
 Observational Data. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1746-1755.
- 250
- 251



254 図 1:eGFR slope の算出期間および観察期間

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

	1year-slope	2year-slope	3year-slo
例数	7,768	6,778	5,219
年齢	64.9±15.5	64.0±15.6	63.6±15
男性 (%)	4,176 (53.8)	3,618 (53.4)	2,758 (52
糖尿病(%)	1,464 (18.9)	1,171 (17.3)	868 (16.6
降圧薬 処方あり(%)	2,307 (30.0)	1,901 (28.1)	1,492 (28.
RA系阻害薬 処方あり(%)	1,343 (17.3)	1.117 (16.5)	897 (17.2
eGFR (ml/min/1.73m ²)	74.0 ± 25.3	74.9±26.1	74.5±25
ヘモグロビン (g/dL)	13.2±2.0	13.4±1.9	13.5±1.8
血清アルブミン (mg/dL)	4.0±0.5	4.0±0.5	4.0±0.5
C-reactive protein (mg/dL)	0.15 (0.06, 0.44)	0.13 (0.06, 0.36)	0.12 (0.05, 0
観察期間(日)	877±491	706±346	495±21
最小二乗法 eGFR slope (ml/min/1.73m ² /年)	$+0.24 \pm 18.62$	-3.00 ± 8.85	-2.60 ± 8.0
混合効果モデル eGFR slope (ml/min/1.73m ² /年)	-0.40 ± 10.25	-3.14±5.81	-3.41 ± 4.5
全死亡(件/1,000人年)	44.3	40.7	44.8
透析導入(件/1,000人年)	1.5	1.8	2.0
CKD ステージG5移行 (件/1 000人年)	10.65	9.96	10.16

292 表1:患者背景

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



- 299 図 2: 各 eGFR slope 算出期間ごとの slope 値の分布
- 300 eGFR slope の値ごとの症例数をヒストグラムで示した。(A) 最小二乗法による 1year-slope、(B)
- 301 最小二乗法による 2year-slope、(C) 最小二乗法による 3year-slope、(D) 混合効果モデルによる
- 302 1year-slope、(E) 混合効果モデルによる 2year-slope、(F) 混合効果モデルによる 3year-slope。
- 303
- 304





308 図 3:eGFR slope reduction ごとのアウトカム発生の調整ハザード比

309 1~3 年間の各期間の eGFR slope について、eGFR slope reduction +0.25~+1.50 ml/min/1.73m²
 310 の範囲における、アウトカム発生ハザード比と 95%信頼区間を示した。

311 (A)透析導入の調整ハザード比, (B) CKD ステージ G5 新規発生の調整ハザード比を表す。ハザー

312 ド比の推定は死亡を競合リスクとする Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルで行った。年齢、性別、

- 313 eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、CRP、降圧薬の処方有無、RA 系阻害薬の処方有無、糖尿
 314 病の有無を共変量として多変量解析モデルで調整した。
- 314 病の有点を只愛重して多愛重用術です
- 315
- 316

			CKDステージ	、G5移行の調整ハ	ザード比(95%信	頓区間)	
		9e	FR ≥45 ml/min/1.73r	n²	eGFF	{ ≥60 ml/min/1.73r	n²
	最小 二乗法	1 year-slope	2year-slope	3year-slope	1 year-slope	2year-slope	3year-slope
	+0.25	0.997 (0.994,1.000)	0.985 (0.977,0.992)	0.984 (0.972,0.996)	0.998 (0.995,1.002)	0.989 (0.980,0.998)	0.993 (0.978,1.008)
ear)	+0.50	0.994 (0.987,1.000)	0.970 (0.955,0.985)	0.968 (0.945,0.992)	0.997 (0.990,1.003)	0.977 (0.960,0.995)	0.985 (0.956,1.015)
∧∕շա	+0.75	0.991 (0.981,1.000)	0.955 (0.933,0.977)	0.952 (0.919,0.987)	0.995 (0.985,1.005)	0.966 (0.940,0.993)	0.978 (0.935,1.023)
1.73i	+1.00	0.988 (0.975,1.000)	0.940 (0.912,0.969)	0.937 (0.893,0.983)	0.993 (0.980,1.007)	0.955 (0.921,0.991)	0.971 (0.914,1.031)
/uim	+1.25	0.985 (0.969,1.001)	0.926 (0.891,0.962)	0.922 (0.868,0.979)	0.992 (0.975,1.008)	0.944 (0.902,0.989)	0.964 (0.894,1.039)
/Im)	+1.50	0.981 (0.963,1.001)	0.911 (0.870,0.954)	0.907 (0.844,0.975)	0.990 (0.971,1.010)	0.934 (0.884,0.986)	0.956 (0.874,1.047)
noita	混合効果 モデル	1 year-slope	2year-slope	3year-slope	1 year-slope	2year-slope	3year-slope
onpə	+0.25	0.996 (0.990,1.001)	0.979 (0.968,0.990)	0.956 (0.936,0.977)	0.998 (0.992,1.003)	0.984 (0.971,0.997)	0.965 (0.940,0.991)
ı ədo	+0.50	0.991 (0.981,1.001)	0.958 (0.937,0.980)	0.914 (0.875,0.954)	0.995 (0.984,1.006)	0.968 (0.943,0.994)	0.932 (0.884,0.983)
ls Я	+0.75	0.987 (0.971,1.002)	0.938 (0.907,0.971)	0.874 (0.819,0.932)	0.993 (0.976,1.009)	0.953 (0.915,0.991)	0.900 (0.831,0.974)
θЭ	+1.00	0.982 (0.962,1.003)	0.919 (0.878,0.961)	0.835 (0.766,0.910)	0.990 (0.969,1.012)	0.937 (0.889,0.989)	0.869 (0.781,0.966)
	+1.25	0.978 (0.953,1.003)	0.899 (0.850,0.951)	0.798 (0.717,0.889)	0.988 (0.961,1.015)	0.922 (0.863,0.986)	0.839 (0.735,0.957)
	+1.50	0.973 (0.943,1.004)	0.880 (0.823,0.942)	0.763 (0.671,0.868)	0.985 (0.953,1.018)	0.907 (0.838,0.983)	0.810 (0.691,0.949)

- 318 <u>表 2:eGFR サブグループにおける eGFR slope reduction ごとの CKD ステージ G5 新規発生の調</u>
- 319 <u>整ハザード比</u>
- 320 eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² および eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² のサブグループ別に、1~3 年間の
- 321 各算出期間の eGFR slope reduction (ml/min/1.73m²/年)と CKD ステージ G5 新規発生の調整ハ
- 322 ザード比を示した。ハザード比の推定は死亡を競合リスクとする Fine-Gray 比例ハザード回帰モ
- 323 デルで行った。年齢、性別、eGFR、ヘモグロビン、血清アルブミン、CRP、降圧薬の処方有無、RA
- 324 系阻害薬の処方有無、糖尿病の有無を共変量として多変量解析モデルで調整した。
- 325

慢性腎臓病でのサロゲートエンドポイントの研究

— CKD-JAC 研究の解析

327

326

328

329

330 【背景】

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

338 【方法】

eGFR slope を算出する期間を評価期間とし、それぞれ 0.5 年、1 年、2 年とした場合に腎代替 339 療法を要する末期腎不全(kidney failure with replacement therapy: KFRT)との関連をみた。2 340 年より長い評価期間を採択しなかった理由は、この長い評価期間では Stage 4 以上では真の 341 アウトカムである KFRT に至ることが稀ではなく、サロゲートエンドポイントとして意味をなさな 342 いからである。本研究では全フォローアップ期間が長い患者では 10 年を超えるため、さらには、 343 Stage 5の患者も含んでいることからアウトカムは eGFR<15 と透析導入などといった複合イベ 344 ントにする必要はなく、真のアウトカムの KFRT とした。KFRT のハザード比は施設を層とする 345 層別 Cox 回帰で求め、eGFR slope との関連はハザード比(HR)と 95%信頼区間で評価した。補 346 正変数として、腎予後と関わることが報告されている年齢、性、ベースライン eGFR、収縮期血 347 圧、心血管イベント(狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患)の既往歴、 348 喫煙状況、総コレステロールを用いた。補正変数に一部欠損値があり、多重補完法で20個の 349 データセットを作り欠損値の補完をした。eGFR slope は、施設で測定されたすべての eGFR を 350 用いて、混合効果モデルおよび最小二乗法の二つの方法で算出した。また、KFRT との関連 351 が非線形の可能性があり、それを評価するため3つのノット(10th, 50th, and 90th percentiles) 352 をもつ制限つきスプライン関数を使って評価した。CKD または DKD を対象に実施された最近 353 の RCT においてプラセボ群に対する KFRT の HR は概ね 0.7 から 0.8 であること(Losartan³⁾ 354 0.72, Canagliflozin⁴⁾ 0.74, Dapagliflozin⁵⁾ 0.66, Finerenone⁶⁾ 0.86)を参考とし、KFRTのHRが0.8 355 に相当する eGFR slope を全グループに加え CKD ステージごとに算出した。さらに、KFRT の 356 HR に対応する各 Stage における eGFR slope をスプライン関数で表示し、HR が 0.7 から 0.8 に 357 相当する eGFR slope を slope 評価期間別、CKD ステージ別に示した。また、eGFR slope と従 358

359 来のサロゲートエンドポイントとして使われている eGFR30%低下の KFRT との関連の強さを比
 360 較するため、それぞれの KFRT の HR を比較した。

2 年間のアルブミン尿(尿アルブミンクレアチニン比; UACR)の変化と KFRT の関連も eGFR 361 slope 同様に評価した。欧米では UACR 30%低下がサロゲートエンドポイントの候補として提 362 唱されているので、これに対応する HR とさらに UACR 43%上昇(1/(1-0.3))に対応する HR も 363 364 算出した。また、欧米と異なり、日本ではアルブミン尿は糖尿病でしか保険償還されず、一般 臨床では非糖尿病では蛋白尿しか測定できないため、曝露因子を蛋白尿(尿蛋白クレアチニ 365 ン比; UPCR)の変化に変え、UPCR の変化と KFRT との相関についても比較した。なお、本研 366 究では UACR はベースラインと2 年後時点の残検体を測定して算出しているが、UPCR は各 367 施設でベースライン、1 年後、2 年後の 3 時点で評価されている。UPCR に関しては 1 年間及 368 び2年間の変化と KFRT との関連を見て、サロゲートエンドポイントとしての使用可能性を検 369 370 討した。

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

376

377 【結果】

CKD stage ごとの患者のベースライン背景を Table 1 に示す。CKD-JAC 研究に属する患者は 378 379 ほとんどが CKD stage 3 又は 4 であった。研究の Flow chart を Figure 1 に示す。0.5 年、1 年、 2年の間 eGFR を評価できた患者の、評価期間後の観察期間の中央値(四分位範囲)はそれ 380 ぞれ 5.1 (2.5 to 9.3)年、5.0 (2.4 to 8.9)年、4.9 (2.1 to 8.0)年であった。Figure 2に 30% 381 382 eGFR の低下あるいは KFRT の複合アウトカムと KFRT の発生に関してカプランマイヤー曲線 で示す。Stage 5の患者のうち、約60%が2年で30%の eGFR 低下または KFRT に至った(本 383 稿では「従来のサロゲートエンドポイント」という)。Stage 3 及び Stage 4 の患者のうち、2 年で 384 従来のサロゲートエンドポイントを満たした患者は 25%、10%程度であり、また、KFRT に関し 385 ては Stage 3 では 2 年間の発生はほとんどなく、Stage 4 においても 2 年間の発生は 5%程度 386 であった。仮に CKD-JAC と類似する集団において薬剤介入の RCT を実施する場合、従来の 387 サロゲートエンドポイントを使って十分な検出力を確保するには非常に多くの人数が必要にな 388 る。一方で eGFR を 2 年間フォローできる患者は十分に存在するので、2 年までは eGFR slope 389 を計算できる患者は十分に存在することになる。 390

391 eGFR slope は、混合効果モデルおよび最小二乗法で計算した。一般に、最小二乗法による
 392 eGFR slope は、急性腎障害の場合などの外れ値の影響を非常に受けやすい。特に、観察期
 393 間が短いほど測定回数が少なくなるため、最小二乗法による eGFR slope は、欠損値に強い混
合効果モデルによるそれに比べてばらつきが大きくなる結果となった(Supplementary Figure 394 1)。Table 2 に eGFR slope が 1mL/min/1.73m² per year 緩やかな場合の KFRT のハザード比 395 を示す。評価期間が 0.5 年間では eGFR slope が 1mL/min/1.73m² per year 緩やかになっても 396 KFRT の HR は有意なものの 0.9 を超えていた。評価期間が 1 年、2 年と長くなるほどそのハ 397 ザード比が低下し、KFRTとの関連が強くなる傾向が認められた。Figure 3に、2年間の eGFR 398 slope が 1mL/min/1.73m² per year 緩やかな場合の HRをアルブミン尿の程度、糖尿病の有無、 399 心血管イベントの既往有無、CKDの原疾患別に示す。どの層においても、KFRTのHRのpoint 400 estimate は 0.8 未満であった。また、eGFR slope を混合効果モデルで算出した方が、どの評価 401 期間においても最小二乗法で算出するよりも、その関連は強かった(Figure 4A)。さらに、CKD 402 stage が進むほど、KFRT との関連がより強くなった(Figure 4B)。Supplementary Figure 2 に示 403 すように、どの CKD stage においても eGFR slope と KFRT の関連はほぼ線形で変曲点がない 404 ことから、eGFR slope に関して特定のカットオフ値は得られなかった。Figure 5 に、KFRT のハ 405 ザード比 0.8 に相当する eGFR slope の変化を CKD ステージごとに算出した結果を示す。Stage 406 3,4 では eGFR slope は 2 年間の評価期間で 0.50 mL/min/1.73m2 per year 程度緩やかであ 407 ることが 0.8 に相当した。さらに、KFRT の HR に対応する各 Stage における eGFR slope をス 408 プライン関数で表示した(Supplementary Figure 3)。2年間の混合効果モデルで算出した eGFR 409 slope については、CKD 全体では、0.5-0.85mL/min/1.73m² per year 緩やかなことが KFRT の 410 HR が 0.7-0.8 に相当した。また、Stage 3 では同 HR に相当する eGFR slope は 0.6-0.85 411 412 mL/min/1.73m² per year、Stage 4 では 0.5-0.75mL/min/1.73m² per year 緩やかなことが相当 した。 413

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

UACR を baseline と 2 年後の両時点で測定できた患者は 1753 名おり、これをアルブミン尿コ 417 ホートと名付けた(Figure 6)。アルブミン尿コホートでは、UACR が 30%低下すると KFRT のハ 418 ザード比は 0.81(95% 信頼区間 0.77-0.85) であり、逆に 43% 増えるとハザード比は 1.27 (1.22-419 1.31)となった(Table 4)。また UACR が 2 倍化した時の KFRT の HR を層別に Figure 7 に示す。 420 UACR<30 mg/gCr 以外のどの層においても UACR の 2 倍化は KFRT と有意な関連が見られ 421 た。しかし、UACR<30 mg/gCr では KFRT に至る患者が少なかったため、有意な関連は認めら 422 れなかった。アルブミン尿コホートのうち、UPCR を baseline, 1 年後、2 年後ともに測定できた 423 患者は 484 例存在した。UACR と UPCR の比較をする場合には、この 524 名の蛋白尿コホー 424 トを使った。蛋白尿コホートを使って2年間の UACR あるいは UPCR の変化と KFRT との関連 425 を施設ごとの baseline hazard 関数を置く層別 Cox 回帰で評価した(Figure 8)。その結果、両者 426 とKFRTの関連は非常に類似した関係だった。2年間のUACRあるいはUPCRの変化とKFRT 427 の関連も変曲点のある関係ではなく線形であり、特定のカットオフ値は得られなかった。また、 428 484 名の蛋白尿コホートにおいてもこの UACR の effect size はほぼ変わらなかった。さらに、 429 2年間の UPCR 変化でも UACR と同様な HR であった。1年間の UPCR 変化と KFRT の関連 430

431 は、2年のそれに比してやや弱まった(Table 4)。UACR 又は UPCR とKFRT のハザード比との
432 関連について Baseline の背景(CKD stage、UACR 値、UPCR 値、CKD の原疾患)別の Forest
433 plot を Figure 9 に示す。KFRT との関連は UACR の変化も UPCR の変化も概ね類似していた。
434 しかし、CKD stage 5 では、UPCR の KFRT との関連は UACR の関連よりも弱かった。UACR 又
435 は UPCR の少ない患者では、KFRT に至る患者が少ないこともあって、UACR の変化も UPCR
436 の変化も KFRT と有意な相関は認められなかった。UACR の変化は CKD stage 間で KFRT と
437 の関連の強さはそれほど変わらないが、UPCR の変化は Stage が進むほど関連がなくなった。

438 我々は、2 年間の UACR の変化と2 年間の eGFR slope を組み合わせることで KFRT をより正
439 確に予測できるかについても検討した。Figure 10A の KFRT のハザード比に示すとおり、eGFR
440 slope が負なほど、UACR の変化量が正なほど、KFRT のリスクが高かった。どの eGFR slope
441 の層であれ、UACR の変化と KFRT の関連が見られた。これは CKD stage 3 に限定した解析
442 をしても同様な結果であった(Figure 10B)。

443 【考察】

欧米においては、eGFR slope のサロゲートエンドポイントとしての妥当性は、概して eGFR が 444 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者で検証されてきた¹³⁾。たとえば、観察研究のメタ解析では、低 445 い eGFR 群(<60 mL/min/1.73 m²)の平均 eGFR は 47 mL/min/1.73 m² であった ⁷。 つまりほと 446 んどの患者は stage 3A に属することになる。しかし、RCT が行われている対象患者の eGFR 447 は徐々に低下をしてきており、Stage 4 以上の患者が入っていることは稀ではない⁸⁻¹¹⁾。特に、 448 米国の透析導入時の平均 eGFR は 10 mL/min/1.73 m²以上であり、日本の導入時のそれは 449 約 5 mL/min/1.73 m² である¹²ことを考えると、日本では腎代替療法開始までの期間は長い。 450 実際、CKD-JAC では Stage 4 ですら2 年間の KFRT 発生は 5%程度にすぎず、KFRT をアウ 451 トカムにする臨床試験は長期の試験期間を要する。本研究班の主な目的は早期 CKD におけ 452 るサロゲートエンドポイントの検討であるものの、Stage 4 においても eGFR slope などのサロゲ 453 ートエンドポイントが必要となろう。eGFR slope の持つ意味は、eGFR によって違うために、本 454 455 研究では Stage 別に解析をした。

欧米の観察研究からは、KFRT の HR が 0.7 程度に相当する eGFR slope としては 0.5-1.0 456 mL/min/1.73m² per year が挙げられているが、これは Stage 別に解析されたものではない。ま 457 た、これらの研究における eGFR の測定回数は非常に少なく半年ごとに測定された eGFR を使 458 っていることも多く、日本の実臨床に即した本研究の eGFR 測定頻度とは全く異なる。一般に 459 測定回数が増えると slope の評価の正確性は増すので、1 年間であってもサロゲートエンドポ 460 イントとして eGFR slope を使える可能性は高まるが、同じ KFRT の HR に相当する slope の大 461 きさは2年間のそれに比べて大きくなる。本研究結果からサロゲートエンドポイントとして eGFR 462 slope を利用する場合は観察期間が長いほど KFRT との関連性が強くなることが示唆された。 463 本研究では KFRT の HR が 0.7-0.8 に相当する eGFR slope を調べたが、2 年間の混合効果モ 464 デルで算出した eGFR slope については、CKD 全体では、0.5-0.85mL/min/1.73m² per year 緩 465 やかなことが KFRT の HR が 0.7-0.8 に相当した。Stage 3 では同 HR に相当する eGFR slope 466

は 0.6-0.85 mL/min/1.73m² per year 程度で、Stage 4 では 0.5-0.75 mL/min/1.73m² per year 467 程であった。つまり、日本人においても欧米からの提言¹³と概ね同様の結果が得られた。また、 468 Supplementary Figure 3 によると、1 年以下の評価期間では eGFR slope と KFRT との関連は 469 470 弱まり、サロゲートエンドポイントとして使うことは難しいことが示唆された。なお、Stage 5 につ いて、2 年間 で 40%程度近くまでが KFRT に至る(Figure 2B)ので KFRT 自体や eGFR30%低 471 下と KFRT の複合アウトカム (Figure 2A)をエンドポイントとして使うことが妥当となろう。ただし、 472 サイアザイド⁸やクエン酸第二鉄⁹の RCT が Stage 5 で実施され報告されているので、このよ 473 うな薬剤の評価を1年でするということならば、eGFR slopeをエンドポイントとして使用する可 474 能性は残されるだろう。本研究はそのような場合についても示唆を与える。具体的には、KFRT 475 の HR が 0.7-0.8 に相当するのは、stage 5 では 1 年間の観察期間では eGFR slope で 1.0-476 1.7mL/min/1.73m² per year 程度になる(Supplementary Figure 3)。 477

- 478 最小二乗法よりも混合効果モデルによる eGFR slope の算出の方が KFRT との関連がやや強
 479 くなるのは、後者のモデルが外れ値の影響を受けにくいこと、欠損値の存在に強いこと、さら
 480 には各個人の eGFR slope を算出する場合に同様な baseline 背景をもつ他の患者のデータか
 481 らも一部外挿されて算出できることによると考えられる。このことは、このモデルによる特に
 482 eGFR 測定回数の少ない半年間の eGFR slope のばらつきの少なさにも反映されている。
- 2 年間の UACR の 30%低下は欧米でサロゲートエンドポイントとして報告されている ¹³⁾が、 483 CKD-JAC のデータで解析した場合にも UACR の 30%低下は KFRT のハザード比 0.81 に相 484 当した。CKD Prognosis Consortium によるコホート研究のメタ解析 (N=693, 816)¹⁴⁾からは、 485 UACR の 30%低下はハザード比 0.83 (95% 信頼区間; 0.74-0.94)に相当し、非常に類似した結 486 果となっている。UACR の変化はベースライン UACR が 30 mg/gCr 未満ではサロゲートエンド 487 ポイントとして使えないことがこのメタ解析から報告されている¹⁴⁾が、本研究の CKD 患者のほ 488 489 とんどが 30 mg/gCr 以上であったこと、およびそのような患者では KFRT に至ることが稀であ ったために、本研究においても有意な関連は観察できなかった。アルブミン尿が多いと尿細管 490 障害が惹起され腎予後が悪いことは確立されており、介入の腎予後への恩恵のメカニズムの 491 主因が UACR の低下である場合には、日本人においても UACR が 30 mg/gCr 以上ではサロ 492 ゲートエンドポイントとして使えることが示唆された。本邦の保険診療上 UACR が測定できるの 493 は糖尿病だけであることを考えると、すべての CKD で保険償還される UPCR の変化がサロゲ 494 ートエンドポイントとして使えるかが現実的には重要である。全体的には UPCR の変化と KFRT 495 との相関の強さは UACR の変化のそれとほぼ同様であった。しかし、UACR が 300mg/gCr 未 496 満の患者では、UPCRの変化とKFRTの相関は、UACRのそれよりも弱かった。蛋白尿が少な 497 い場合に、UACR は微量アルブミン尿のレンジでも測定できる一方で、希釈尿の CKD 患者で 498 は尿蛋白濃度の検出限界以下になるためであろう。1年間の UPCR 変化の KFRT との関連の 499 強さは 2 年間の UPCR 変化のそれに比べてやや劣るものの、ほとんど近く、実臨床では使っ 500 ても問題ないことが本研究からうかがえた。 501
- 502 eGFR slope と UACR の変化を組み合わせると予後予測は改善することが海外 workshop で報 503 告されたシミュレーション研究ではわかりつつある。これは、観察期間が1年など短いときに明

504 瞭であるが、長い時には eGFR slope だけでもある程度予測ができ、組み合わせても positive
505 predictive value はほとんど改善しないことが NKF-FDA-EMA 会議で議論された。我々の研究
506 でも確認できたように、eGFR slope が緩やかでアルブミン尿が低下するほど、KFRT のリスク
507 が低下することが明瞭であった。両者を使った KFRT の予測は、アルブミン尿は増加させる
508 が、eGFR slope を緩やかにするような薬剤に関しても今後有用な情報を与えると考える。観察
509 期間の短い1年の場合は eGFR slope と KFRT との関連が弱いので、UPCR の1年変化と組
510 み合わせることで、KFRT の予後の予測がいかほど改善するかは今後の検討課題である。

511 【結論】

本研究の全体の結果は CKD stage 3 に特化した解析でも同様な結果であり、日本人の早期 512 CKD においても eGFR slope や UACR 変化、UPCR 変化はサロゲートエンドポイントとして使用 513 できる可能性が示唆された。ただし UACR<30 mg/gCr、UPCR<0.15 g/gCr では両者と KFRT 514 との関連は有意でなく、その使用に限界がある。全集団では、2 年間の eGFR slope が 0.5-515 0.85mL/min/1.73m² per year 程度緩やかな場合が KFRT の HR が 20-30%低下に相当した。 516 ただし、ハザード比の低下はベースラインの CKD Stage(eGFR 値)によって異なることに留意 517 する必要がある。また、2 年間の UACR30%の低下は KFRT の HR が 20%低下に相当した。 518 UPCR30%の低下に関してもUACR30%同様に使用できる可能性が示唆された。 519

- 521 引用文献)
- 522 1) Imai E, Clin Exp Nephrol. 2010 Dec;14(6):558-70.
- 523 2) Hamano T, et al. Nephrol Dial Transplant. 2022 Mar 22;gfac134.
- 524 3) Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001; 345:861-869
- 525 4) Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295–2306.
- 526 5) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- 527 6) Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
- 528 7) Grams ME, et al. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1746-1755.
- 529 8) Agarwal R, et al. N Engl J Med. 2021;385(27):2507-2519.
- 530 9) Block GA, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Aug;30(8):1495-1504.
- 531 10) Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021;32(9):2352-2361.
- 532 11) Chin MP, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):40-47.
- 533 12) Yamagata K, et al. Ther Apher Dial. 2012;16(2):111–120.
- 13) Levey AS, et al. Am J Kidney Dis. 2020 Jan;75(1):84–104.
- 535 14) Coresh J, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Feb;7(2):115–127.
- 536

537

540 **Table 1.** Baseline characteristics of the whole cohort

541

539

	Total	Stage 3	Stage 4	Stage 5
	(2,966)	(1,353)	(1,148)	(465)
Age, years	60 (12)	59 (12)	61 (11)	62 (11)
Male	1,841 (62.1)	869 (64.2)	705 (61.4)	267 (57.4)
eGFR, ml/min/1.73m²	29 (12)	40 (7)	23 (4)	12 (2)
	492	245	653	1085
UACR, mg/gGr	(115–1,314)	(52-813)	(196–1,427)	(454–2,026)
<300	1,074 (40.1)	650 (53.8)	347 (33.2)	77 (18.1)
300-1000	757 (28.3)	311 (25.7)	319 (30.5)	127 (29.9)
>1000	848 (31.7)	247 (20.4)	380 (36.3)	221 (52.0)
Kidney disease				
CGN	1,285 (43.3)	634 (46.9)	471 (41.0)	180 (38.7)
DMN	624 (21.0)	245 (18.1)	245 (21.3)	134 (28.8)
Nephrosclerosis	567 (19.1)	226 (16.7)	256 (22.3)	85 (18.3)
Others	490 (16.5)	248 (18.3)	176 (15.3)	66 (14.2)
Diabetes mellitus	1,117 (37.7)	477 (35.3)	444 (38.7)	196 (42.2)
Smoking habits				
Never smoker	1,390 (55.1)	628 (54.5)	535 (54.7)	227 (58.2)
Active smoker	425 (16.9)	203 (17.6)	154 (15.7)	68 (17.4)
Ex-smoker	706 (28.0)	322 (27.9)	289 (29.6)	95 (24.4)
BMI, kg∕m²	23.5 (3.8)	23.8 (3.8)	23.3 (3.8)	23.2 (3.7)
Systolic blood pressure, mmHg	132 (19)	130 (18)	132 (19)	136 (19)
Diastolic blood pressure, mmHg	76 (12)	76 (11)	76 (12)	76 (12)
Total cholesterol, mg/dL	194 (43)	198 (44)	192 (41)	187 (46)
History of any CVD	726 (24.5)	291 (21.5)	296 (25.8)	139 (29.9)
Use of ACEi/ARB	2.427 (81.8)	1.079 (79.7)	967 (84.2)	381 (81.9)

542 Data are expressed as N (%) for categorical values and mean (standard deviation) or median 543 (interquartile range] for continuous values. Abbreviations: BMI, body mass index; CKD, chronic 544 kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin: creatinine ratio; 545 CVD, cardiovascular disease; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin 546 receptor blocker.

- 547
- 548

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

549 **Table 2.** Association between eGFR slope and subsequent KFRT

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

552 and total cholesterol

553 Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement 554 therapy; CKD, chronic kidney disease.

556	Table 3. Associations between surrogate endpoints during the evaluation periods and subsequen
557	KFRT

Evaluation	Surrogate	Total	Stage 3	Stage 4	Stage 5
period	endpoints	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
1 year	eGFR slope*				
(NI-0 710)	F	2.43 (2.15–	1.86 (1.58–	2.87 (2.39–	3.93 (2.53–
(N-Z, 713)	-5	2.74)	2.20)	3.43)	6.11)
	A	2.10 (1.87–	1.66 (1.42-	2.36 (1.99-	3.44 (2.22-
	-4	2.36)	1.93)	2.81)	5.33)
	_0	1.80 (1.62-	1.47 (1.28-	1.94 (1.66-	2.91 (1.90-
	-3	2.00)	1.68)	2.26)	4.47)
	0	1.51 (1.39–	1.30 (1.17–	1.57 (1.39–	2.25 (1.58-
	-2	1.65)	1.44)	1.78)	3.21)
	4	1.24 (1.18–	1.14 (1.07–	1.26 (1.17-	1.54 (1.27–
	-1	1.30)	1.22)	1.35)	1.88)
	0	Reference	Reference	Reference	Reference
	. 4	0.79 (0.75-	0.87 (0.81-	0.79 (0.73-	0.64 (0.53-
	+1	0.84)	0.94)	0.86)	0.79)
	%decline in				
	eGFR				
	50	9.78 (7.89–	12.6 (8.05-	10.7 (7.83–	7.94 (4.77–
	-50	12.1)	19.7)	14.6)	13.2)
	40	5.86 (4.98-	7.15 (5.07–	6.25 (4.95-	4.89 (3.37-
	-40	6.89)	10.1)	7.89)	7.08)
	20	3.51 (3.13-	4.06 (3.18-	3.65 (3.11-	3.01 (2.33-
	-30	3.93)	5.18)	4.29)	3.89)
	20	2.12 (1.97-	2.31 (1.98-	2.17 (1.95-	1.92 (1.58-
	-20	2.28)	2.68)	2.42)	2.32)
	10	1.36 (1.30-	1.38 (1.27-	1.38 (1.29–	1.32 (1.16-
	-10	1.42)	1.49)	1.48)	1.50)
	0	Reference	Reference	Reference	Reference
		0.83 (0.76-	0.91 (0.79-	0.80 (0.71-	0.80 (0.67-
	+10	0.89)	1.04)	0.89)	0.95)
2 years	eGFR slope*				
	_	10.1 (8.14-	8.83 (6.19-	12.0 (8.94–	
(N=2,336)	-5	12.4)	12.6)	16.1)	181 (55–592)
	_	6.87 (5.60-	5.94 (4.21-	7.47 (5.69–	52.5 (21.8-
	-4	8.43)	8.38)	9.81)	127)

_0	4.61 (3.79-	3.95 (2.85–	4.63 (3.57–	15.3 (7.69–
-3	5.60)	5.48)	5.99)	30.4)
0	2.96 (2.50-	2.58 (1.95-	2.83 (2.26-	4.71 (2.46-
-Z	3.50)	3.40)	3.54)	9.02)
4	1.78 (1.60-	1.63 (1.37–	1.70 (1.48–	1.92 (1.23-
-1	1.97)	1.93)	1.95)	3.02)
0	Reference	Reference	Reference	Reference
. 4	0.54 (0.48-	0.60 (0.49-	0.59 (0.50-	0.54 (0.33–
+1	0.62)	0.74)	0.69)	0.87)
%decline i	n			
eGFR				
- 50	20.9 (16.8-	34.6 (21.8-	22.2 (16.3-	21.2 (11.2-
-50	26.0)	54.9)	30.2)	40.1)
40	10.1 (8.55–	14.9 (10.5-	10.5 (8.25–	8.45 (5.22-
-40	12.0)	21.1)	13.2)	13.7)
-20	4.94 (4.32-	6.38 (4.93-	5.05 (4.16-	3.64 (2.41-
-30	5.64)	8.26)	6.12)	5.50)
-20	2.55 (2.28-	2.86 (2.33-	2.62 (2.22-	1.89 (1.32-
-20	2.86)	3.51)	3.08)	2.72)
-10	1.49 (1.38-	1.49 (1.29-	1.52 (1.37–	1.27 (1.02-
-10	1.61)	1.73)	1.69)	1.58)
0	Reference	Reference	Reference	Reference
+10	0.73 (0.66-	0.80 (0.64-	0.70 (0.61-	0.83 (0.65-
τīυ	0.81)	1.00)	0.80)	1.07)

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

	ul ja najlduch daad		Specific c	hange rate of UA(cR/UPCR
	Each doubling of 0/		30% decrease	No change	43% increase
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)		HR (95% CI)
アルブミン尿コホート (N=1753)					
Changes in UACR within 2 years	1.57 (1.46-1.70)	<0.001	0.81 (0.77-0.85)	Reference	1.27 (1.22-1.31)
蛋白尿コホート (N=484)					
Changes in UACR within 2 years	1.43(1.25-1.63)	<0.001	0.85 (0.79-0.91)	Reference	1.21 (1.13-1.30)
Changes in UPCR within 2 years	1.45(1.26-1.68)	<0.001	0.84 (0.78-0.90)	Reference	1.23(1.14-1.34)
Changes in UPCR within 1 year	1.36 (1.17-1.58)	<0.001	0.86 (0.79-0.94)	Reference	1.18 (1.09-1.28)

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

565 Figure 1. Flow diagram and the study design



566

567 A. Flow diagram. Three evaluation periods (0.5 years, 1 year, and 2 years) to estimate the annual decline in eGFR. Participants were measured eGFR at least once every 6 months during the 568 569 evaluation period. After excluding those who died, developed ESKD, or were transferred to other facilities within the evaluation period, the numbers of those who remained in the study were 2,813, 570 571 2,713, and 2,336, respectively. B. Study design. Slopes of eGFR were estimated during the 572 evaluation periods and covariates were collected at the study enrollment. Median follow-up periods were 5.1 [2.5 to 9.3], 5.0 [2.4 to 8.9], and 4.9 [2.1 to 8.0] years since the end of the 0.5, 1, and 2-573 year evaluation periods, respectively. Abbreviations: KFRT, kidney failure with replacement therapy; 574 eGFR, estimated glomerular filtration rate. 575



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

577

578 (Figure legend)

579 **A.** Composite of 30% decline in eGFR and KFRT. **B.** KFRT. Analysis was conducted using the whole 580 cohort of CKD-JAC, stratified by CKD stage. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration 581 rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CKD, chronic kidney disease.

582

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

	KFRT /	Incidence rate			D (co
	Observation	(/100 person- years)	Adjusted Haz	ard Ratios (95% CI)	P for interaction
Total	794/2336	7.0	0.66 (0.64-0.68)	Het	
CKD stage					<0.001
Stage 3	190/1171	2.7	0.70 (0.67-0.74)	H 0 -1	
Stage 4	435/930	11.1	0.64 (0.61-0.68)	H H -1	
Stage 5	169/235	31.2	0.43 (0.35-0.53)		
UACR					0.59
<300	135/923	2.6	0.66 (0.60-0.73)		
300-1000	251/631	8.1	0.65 (0.60-0.71)		
>1000	348/576	16.6	0.66 (0.62-0.69)	⊢♦ −1	
Diabetes mellitus					0.075
Yes	316/841	8.4	0.64 (0.60-0.67)	⊢ ●-I	
No	478/1495	6.3	0.64 (0.61-0.67)	H H H	
Any CVD					0.053
Yes	194/539	8.3	0.68 (0.64-0.73)	⊢→	
No	600/1797	6.6	0.62 (0.60-0.65)	18-1	
Kidney disease					<0.001
CGN	248/768	6.7	0.80 (0.77-0.83)	Hert	1
DMN	232/697	6.7	0.79 (0.75-0.83)		
Nephrosclerosis	233/643	8.0	0.74 (0.68-0.81)		
Others	44/474	1.6	0.68 (0.63-0.75)	⊢ ∎—i	
				0.40 0.60 0.80	1.00

585

586 (Figure legend)

587 Analysis was performed with stratification by CKD stage, UACR category, history of DM, history 588 of any CVD, and BMI. Multivariable models were adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic 589 blood pressure, CVD history, smoking status, and total cholesterol in the Cox proportional hazards 590 models. Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; UACR, urinary albumin: creatinine ratio; DM, 591 diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease (; CGN, chronic glomerulonephritis; DMN, diabetic 592 nephropathy

593



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

596

597 (Figure legend)

A. Hazard ratios estimated by multivariable models stratified by different evaluation periods and
 slope estimation methods.

600 **B. Stratified analyses by CKD stage.** Hazard ratios were estimated by Multivariable Cox models 601 adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and 602 total cholesterol. eGFR slopes were calculated by mixed effects models. Abbreviations: eGFR, 603 estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with replacement therapy; CVD, 604 cardiovascular disease; CI, confidence interval.

605





607

608 (Figure legend)

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

613 Figure 6. Flow chart of study of UACR & UPCR



*Measurement was performed centrally.

615 Figure 7. Association between the doubling of UACR during 2 years and subsequent KFRT.

616 (N=1753, albuminuria analysis subset)

	Haz	zard Ratio (95% Confidence Interval)	P for interaction
Total	1.57 (1.46-1.69)	⊢●⊣	
CKD stage		I	0.79
3	1.61 (1.36-1.90)	⊢	
4	1.61 (1.45-1.78)	⊢●→	
5	1.34 (1.10-1.63)	I	
UACR			0.060
<30	1.64 (0.50-5.38)		
30-300	1.69 (1.42-2.00)	⊢	
300-1000	1.67 (1.46-1.92)	⊢ ●	
1000<	1.63 (1.43-1.86)	⊢ ●	
UPCR		l l	0.33
<0.15	1.42 (1.09-1.85)	↓ →	
0.15-0.5	1.63 (1.36-1.96)	⊢ −●−−1	
0.5-1.5	1.66 (1.43-1.94)	⊢ −●−−1	
1.5<	1.62 (1.41-1.86)	⊢ ●	
Kidney disease			0.41
CGN	1.56 (1.38-1.76)	⊢ ●1	
DMN	1.79 (1.49-2.14)	⊢ −•	
Nephrosclerosis	1.57 (1.31-1.90)	⊢ •−−1	
Others	1.51 (1.15-1.99)	• — • — •	
		0.7 1.0 1.5 2.0 3.0 Hazard Ratios (95% confidence interva	l)

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



A. ACR fold change within 2 years

(Figure legend)

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

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

637 proteinuria analysis subset)

	ACR fold change within 2 years
	PCR fold change within 2 years
⊢	PCR fold change within 1 years





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

***Results could not be calculated.**

- Figure 10. Association between the combination of surrogate markers (eGFR slope and change in
 UACR) and subsequent KFRT. Hazard ratios of KFRT are shown.
- 646

647 A. All CKD stages

Change in UACR Slope	30% decline	no change	43% increase	648 Total
<-5	5.30 (3.15-8.9)	8.97 (5.76-14.0)	19.7 (12.8-30.3)	141
-5 to -2.5	1.32 (0.92-1.88)	2.82 (2.09-3.80)	4.25 (3.07-5.89)	415
-2.5 to 0	0.79 (0.57-1.11)	Reference	1.77 (1.34-2.36)	832
>0	0.14 (0.04-0.44)	0.27 (0.12-0.62)	1.11 (0.69-1.77)	344
Total	468	592	672	1732

649 B. CKD stage 3

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

650

651 HRs were calculated by the multivariate model aHR was calculated by the multivariate models 652 CVD history, and ACEi/ARB

Low risk of ESKD
Not significant
High risk of ESKD

655 **Supplementary Figure 1.** Distributions of eGFR slopes in different types of estimation. 656



- 657
- 658 (Figure legend)

659 A. Mixed-effects model with the 0.5-year evaluation period.

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



667 Supplementary Figure 2. Association between eGFR slope and subsequent KFRT

668

666

669 (Figure legend)

670 Restricted cubic splines analysis shows the association between eGFR slope and the risk of KFRT, 671 adjusted for age, sex, baseline eGFR, systolic blood pressure, CVD history, smoking status, and 672 total cholesterol in the Cox models, in total participants (A), stage 3 (B), stage 4 (C), and stage 5 673 (D). Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; KFRT, kidney failure with 674 replacement therapy; CVD, cardiovascular disease.





677

678 (Figure legend)

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

686 サロゲートエンドポイントに関する既存のエビデンスレビュー

687 688

689 CQ1: 早期 CKD 患者において eGFR slope の減少は末期腎不全への進展抑制のサロゲートエン 690 ドポイントとなりえるか?

- 691
- 692 1-1. 背景

693

CKD の新規治療薬開発のために、臨床試験における適切なサロゲートエンドポイントの設定が 694 求められている。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)は、2016 年に開催した腎疾 695 患治療薬の臨床試験についての Controversies Conference の結果、eGFR≥ 45 ml/min/1.73m² 696 の早期 CKD (G1-G3a)で進行が緩徐な腎疾患では、eGFR slope (勾配・傾き)をサロゲートエンドポ 697 イントの一つとして提案している。2018年に全米腎臓財団 (NKF)は、米国食品医薬品局 (FDA)お 698 よび欧州医薬品庁 (EMA)とともに、CKD の初期段階における臨床試験のサロゲートエンドポイン 699 トとして、アルブミン尿と GFR slope の有用性を検討するワークショップを開催し、治療薬による 700 GFR slope の改善が 0.5 - 1.0 ml/min/1.73 m²/year よりも大きい場合は、末期腎不全 (ESKD)な 701 ど臨床的エンドポイントへの進行抑制を予測する有効なサロゲートエンドポイントになりうると結論 702 づけている。このような背景のもと本レビューでは、「早期 CKD 患者において eGFR slope の減少 703 は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか?」について、文献検索を行った。 704 なお本研究班における早期 CKD の定義としては、eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m² を採用する。 705

- 706
- 707 1-2. 解説
- 708
- 709 文献は PubMed で 1975 年1月~2021 年 12 月までの期間で検索を行った。

710 検索語として、(slope)(decline)(trajectory)(glomerular filtration rate)(end stage renal disease)(end 711 stage kidney disease)を用いた。

712 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
 713 を対象に二次査読(全文評価)を行い、CQに合致する論文を選択した。

- 714
- 715 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]) 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] AND "failure" [All Fields] AND

⁷²³ "stage"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage kidney
⁷²⁴ disease"[All Fields])) AND ("slope"[All Fields] OR "sloped"[All Fields] OR "slopes"[All Fields] OR
⁷²⁵ "sloping"[All Fields] OR ("decline"[All Fields] OR "declined"[All Fields] OR "decliner"[All Fields]
⁷²⁶ OR "decliners"[All Fields] OR "declines"[All Fields] OR "declining"[All Fields]) OR
⁷²⁷ ("trajectories"[All Fields] OR "trajectory"[All Fields] OR "trajectory s"[All Fields]))

728

早期 CKD に対する治療介入による eGFR slope の改善が、ESKD への進展など臨床的エンド 729 ポイントの抑制を予測するサロゲートエンドポイントとなりうるか、を検証している論文を採用した。 730 結果として、2018年に NKF、FDA および EMA により開催された、CKD の初期段階における臨床 731 試験のサロゲートエンドポイントとして GFR slope の有用性を検討するワークショップをもとに発表 732 された、1) CKD に対する治療介入の Randomized Controlled Trials (RCT)のメタ解析、2) 統計的 733 シミュレーション研究、3) CKD の観察研究のメタ解析、の3論文、およびこれらの論文発表以降、 734 2022 年 12 月までに発表された、4) 治療介入による eGFR slope の減少と ESKD への進展を検討 735 736 した論文を採用した。

- 737
- 738 1) CKD に対する治療介入を行った RCT のメタ解析
- 739

Inker らは、CKD 進行のサロゲートエンドポイントとしての GFR slope を評価するために、CKD へ 740 741 の治療介入についての 47 報の RCT (合計 60,620 名の患者、12 種類の治療介入)のメタ解析を 行った(1)。主な治療介入は、RA系阻害薬投与、厳格降圧、たんぱく質制限、免疫抑制療法、脂質 742 低下療法などである。ベースラインの GFR>15 ml/min/1.73m²の患者が対象の RCT のみを採用 743 し、解析対象の平均ベースライン GFR は 61.7 (SD 26.4) ml/min/1.73m² で、GFR ≧ 30 744 ml/min/1.73m²の早期 CKD 患者が多く含まれている。日本人の IgA 腎症患者を対象とした片渕ら 745 746 の報告や、Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) 研究が含まれているが、日本人が対象に含まれる RCT はごく僅かである。GFR 747 slopeの平均の差(治療介入群と対照群の GFR slope の差)、および臨床的エンドポイント(血清ク 748 レアチニン値の倍化、GFR<15 ml /min/1.73 m²への低下、または ESKD: 透析・腎臓移植の開始) 749 に対する各治療介入の効果を RCT ごとにそれぞれ推算した。GFR slope は無作為化時点を起点 750 とする total slope と、治療による急性効果を排するために無作為化3か月後を起点とする chronic 751 slope の2つを算出した。ベイズ混合効果分析を用い、GFR slope に対する治療効果と臨床的エン 752 ドポイントとの関連を検討し、GFR slope が臨床的エンドポイントに対する治療効果をどの程度予 753 測できるかを検証した。 754

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

3年間の GFR total slope および chronic slope 低下に対する抑制効果は、臨床エンドポイントに対 761 する治療介入効果と強い相関を示した((決定係数 R²=0.97; 95%ベイズ信頼区間[BCI] 0.78, 762 763 1.00) および (R²=0.96; 95% BCI, 0.63, 1.00))。1 年間もしくは 2 年間での total slope は 3 年間 以上の total slope と比較し R² は低値であった。GFR ≧ 60 ml/min/1.73 m² と GFR < 60 ml/min/1.73 764 m²で比較すると、3 年間の total slope でも chronic slope でも、GFR≧60 ml/min/1.73 m²のほうが 765 GFR<60 ml/min/1.73 m²よりも R²が高値であった。(R²=1.00 (95% BCI, 0.87, 1.0) vs R²=0.86 766 (95% BCI, 0.18, 0.99), R²=0.99 (95% BCI, 0.70, 1.00) vs R²=0.89 (95% BCI, 0.13, 0.99)) 3 年間 767 の GFR total slope の改善が 0.75 ml/min/1.73m²/year 以上となる治療介入効果は臨床的エンド 768 ポイントのハザード(リスク)を平均 27%(95% BCI, 20, 34 %)低下させた。十分なサンプルサイ 769 ズがあれば、3 年間以上の total slope または chronic slope で、GFR 0.75 ml/min/1.73m²/year 以 770 上の治療介入効果は、臨床的エンドポイントへの進行に対する治療介入効果を少なくとも 96 % 771 の確率で予測出来ると考えられた。今後の新たな臨床試験で、サロゲートエンドポイントの臨床的 772 エンドポイント予測として陽性反応的中率 97.5%を得るために必要な治療介入効果(治療介入群と 773 対照群の GFR slope の差)は、3 年間以上の GFR total slope では、サンプルサイズが大きい場合 774 775 (n = 1,900 程度)、中等度の場合(n = 720 程度)で、それぞれ 0.48, 0.74 ml/min/1.73 m²/year、 chronic slope では、0.62, 0.85 ml/min/1.73 m²/year と推算された。 776

- 777 著者らは結論として、サンプルサイズが十分に大きい場合、GFR slope の改善は CKD への治療
 778 介入を行う RCT において、臨床的エンドポイントへの進展抑制のサロゲートエンドポイントに成り
 779 得るとしている。特に GFR≧60 ml/min/1.73 m²の早期 CKD において、3 年間以上の GFR total
 780 slope もしくは chronic slope の改善は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントに成り得る
 781 としている。
- 782

783 2)統計的シミュレーション研究

784

Greene らは、統計的シミュレーションによって、GFR slope が血清クレアチニンの倍化または 785 ESKD などの臨床的エンドポイントと比較して、より高い統計的検出力を得うる臨床試験の設定を 786 検討した(2)。47 報の CKD への治療介入を行った RCT のデータに基づいて、GFR の経時変化が 787 シミュレーションされた。BaselineのGFRは、27.5, 42.5, 67.5 ml/min/1.73 m²の3段階に設定され 788 た。無作為化時点および無作為化 3 か月後の時点から計算された GFR slope(total slope と 789 chronic slope)に基づいて、適切な統計的検出力に必要なサンプルサイズを評価したところ、治療 790 介入が急性効果をもたらさないような多くのケースでは、GFR slope の分析により、臨床的エンドポ 791 792 イントと比較して同等以上の統計的検出力が得られ、多くの場合に観察期間を少なくとも半分に 短縮でき、同時にサンプルサイズを削減可能であった。例えば、ベースラインの GFR 42.5 793 ml/min/1.73 m²で、GFR slope が -3.25 ml/min/1.73 m²/year、急性効果が無く total slope を用い 794 た場合、臨床的エンドポイントを用いる場合と比較し、観察期間が 4~6 年間から2 年間へ短縮で 795 き、臨床試験の効率が 17~63 %改善した(サンプルサイズ 14~39 %削減と同等)。またベース 796 ラインの GFR が 67.5 ml/min/1.73 m²である場合、GFR slope の統計的検出力の優位性が増加し 797 た。ただし無作為化から数か月以内の急性効果の存在は、治療法に関する誤った結論を導くリス 798

799 クを高める可能性があり、2年間未満の観察期間でtotal slopeを用いた場合、急性効果が存在す
 800 ると、臨床試験の効率の低下とバイアスの可能性が高まる。このような誤った結論を回避するた
 801 めに、臨床試験の設計とその分析には注意が必要としている。

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

806

807 3) CKD の観察研究のメタ解析

808

Gramsらは、1年、2年および3年間のeGFR slopeと、長期腎予後との関連を評価するために、 809 CKD Prognosis Consortium (CKD-PC)に参加している14の観察研究のデータを用いて、変量効果 810 モデルによるメタ解析行った(3)。解析対象には、ベースライン eGFR ≧ 60 ml/min/1.73m²の 811 3,758,551名と eGFR < 60 ml/min/1.73m²の122,664名が含まれ、平均観察期間は4.2年間であった。 812 結果として、ベースライン eGFR ≧ 60 ml/min/1.73m² およびeGFR <60 ml/min/1.73 m² のどち 813 らにおいても、2年間で0.75 ml/min/1.73m²/year より緩徐なeGFR slopeの低下はESKDへの進展 814 の低リスクと関連していた(調整ハザード比0.70: 95% CI, 0.68, 0.72),(調整ハザード比0.71; 95% 815 CI, 0.68, 0.74)。これらの関連は1年間でのeGFR slopeでは弱く、3年間でのeGFR slopeでより強固 816 であった。平均eGFR 75 ml/min/1.73 m² でeGFR slopeの低下が -5 ml/min/1.73 m²/yearの患 817 者群では、5年間でのESKDへの進展リスクが8.3%であると予測される。このような急速に進行す 818 る患者群の場合、eGFR slopeの低下を0.75 ml/min/1.73 m²/year減らす治療介入は、ESKDへの 819 進展リスクを1.6 %減少させた(8.3 %から6.7 %へ減少)。一方、eGFR slopeの低下が -1 820 821 ml/min/1.73 m²/yearの患者群では、同じ治療介入でESKDへの進展リスクは0.13 %しか減少しな 822 かった(0.58 %から0.45 %へ減少)。著者らは結論として、eGFR slopeの減少は、急速に進行す る患者群を対象とした臨床試験において、ESKDへの進行の優れた代替エンドポイントである可能 823 824 性があるとしている。

825

826 4) CKD への治療介入による eGFR slope の減少と ESKD への進展との関連性を検討した報告 827

SGLT2阻害薬Canagliflozinの糖尿病性腎臓病 (DKD)進行抑制効果を検証したCREDENCE 試 828 験(4)では、eGFR 30~90 ml/min/1.73m²(mean±SD: 56.2±18.2)、アルブミン尿(UACR) 300~ 829 5000 mg/gCr(median(IQR): 927(463 - 1833))で、RA系阻害薬が投与されたDKD患者を対象と 830 して、Canagliflozin投与群では プラセボ投与群と比較し、ESKD (eGFR < 15 ml/min/1.73m²への低 831 下もしくは腎代替療法導入)への進展を32%減少させている(ハザード比 0.68; 95% CI, 0.54, 0.86; 832 P=0.002)。CREDENCE試験 における、ベースラインから観察期間中央値2.62年までのeGFR slope 833 (ml/min/1.73m²/year)の変化は、Canagliflozin投与群で -3.19± 0.15 (最小二乗平均±標準誤 834 差)ml/min/1.73m²/year、プラセボ投与群では -4.71± 0.15 ml/min/1.73m²/yearで、両群の 835 eGFR slopeの差は、1.52 ml/min/1.73m²/year (95% CI, 1.11, 1.93)であった。またベースラインの腎 836

837 機能別(eGFR 30~<45, 45~<60, 60~<90 ml/min/1.73m²)に腎複合エンドポイント(ESKD、血清
 838 クレアチニン値の倍化、腎疾患による死亡)へのハザード比を評価したところ、eGFR 45~60
 839 ml/min/1.73m²の群で最もハザード比が低く、腎保護効果が得られていた。

840

2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬 Canagliflozin の心血管イベントの発症抑制効果を検証 841 した CANVAS Program の追加解析で、腎イベント抑制効果についての検討が報告されている(5)。 842 Canagliflozin 投与群はプラセボ投与群と比較し、腎複合エンドポイント(血清クレアチニン値倍化、 843 ESKD 又は腎疾患による死亡)の発生を有意に抑制した(ハザード比 0.53, 95%CI, 0.33, 0.84)。-844 方で、本試験では約 80%の患者がベースラインの eGFR ≧60 ml/min/1.73m² であり、観察期間 845 中の ESKD のイベント発生数は少なく、両群で ESKD の発生に関して有意差はなかった。(ハザー 846 ド比 0.77; 95%CI, 0.3, 1.97) 両群の eGFR slope の差は 1.2 ml/min/1.73m²/year (95% CI, 1.0, 1.4) 847 であった。 848

849

850 SGLT2 阻害薬 Dapagliflozin の CKD 進行抑制効果を検証した DAPA-CKD 試験 (6)では eGFR 851 $25 \sim 75 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2 (\text{mean} \pm \text{SD} 43.1 \pm 12.4), \text{UACR } 200 \sim 5000 \text{ mg/gCr}(\text{median } 949.3)$ \tilde{C} ACE 阻害薬もしくは ARB 内服中の CKD 患者を対象として、Dapagliflozin 投与もしくはプラセボ投 852 与を行った結果、Dapagliflozin 投与群は プラセボ投与群と比較し、腎複合エンドポイント(eGFR 853 50%低下、ESKD (eGFR < 15 ml/min/1.73m² への低下もしくは腎代替療法導入)又は、腎疾患によ 854 る死亡)への進展を44 %減少させた(ハザード比 0.56; 95% CI, 0.45, 0.68; P<0.001)。DAPA-CKD 855 試験 における、ベースラインから 2.4 年間の eGFR slope (ml/min/1.73m²/year)の変化は、 856 Dapagliflozin 投与群 -2.86 ± 0.11 (最小二乗平均±標準誤差) ml/min/1.73m²/year、プラセ 857 ボ投与群 - 3.79 ± 0.11 ml/min/1.73m²/year で、両群の eGFR slope の差は 0.93 858 859 ml/min/1.73m²/year (95% CI, 0.61, 1.25)であった。 両群とも eGFR 45 ml/min/1.73m² 以上の患者が 860 40%以上を占めており、一次複合エンドポイント(eGFR 50%低下、ESKD(eGFR < 15%) ml/min/1.73m² への低下もしくは腎代替療法導入)、腎疾患もしくは心血管疾患による死亡)発生 861 862 は2型糖尿病合併の有無と関わらず有意に抑制されていた。

863

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

871

872 SGLT2阻害薬Empagliflozin のCKD進行抑制効果を検証したEMPA-KIDNEY試験(8)では、eGFR
 873 20以上45未満(ml/min/1.73m²)、もしくはeGFR 45以上90未満(ml/min/1.73m²)かつUACR 200
 874 mg/gCr以上の、RA系阻害薬内服下のCKD患者を対象として、Empagliflozin投与群(eGFR mean±

SD, 37.4±14.5 ml/min/1.73m²)とプラセボ 投与群(eGFR mean±SD, 37.3±14.4 ml/min/1.73m²) 875 を比較したところ、Empagliflozin 投与群では腎複合エンドポイント(ESKD, eGFR < 10 876 877 ml/min/1.73m²への持続的低下、ベースライン eGFR からの40%以上の持続的低下, 腎疾患によ 878 る死亡)が28 %減少した(ハザード比 0.72; 95% CI, 0.64, 0.82; P<0.001)。 両群のeGFR slopeの差 は、ベースラインから観察期間中央値2 年間のtotal slope で0.75 (95% CI,0.54, 0.96) 879 ml/min/1.73m²/yearであり、内服開始2か月後を起点とするchronic (Long-Term) slopeでは1.37 880 (95% CI,1.16, 1.59) ml/min/1.73m²/yearであった。 腎複合エンドポイント発生は糖尿病合併の有無 881 と関わらず有意に抑制されていた。 882

Heerspink らは、SGLT2 阻害薬の腎保護効果を、eGFR slope の減少および ESKD への進行や
 eGFR 57 %, 50 %, 40 %低下などで評価した、日本を含む国際共同観察研究である CVD-REAL 3 を
 報告している(9)。

新規に SGLT2 阻害薬もしくは他の糖尿病治療薬の投与が開始された患者からなる2 群を置き、 887 各患者は propensity score matching でマッチングされた (propensity score はベースラインの eGFR、 888 投薬開始前の eGFR slope 等)。各群でそれぞれ 35,561 回、合計 71,122 回の新規処方が開始さ 889 れ、投与が開始された SGLT2 阻害薬の内訳は、Dapagliflozin (57.9 %), Empagliflozin (34.1 %), 890 Canagliflozin (5.7%), Ipragliflozin (1.4%), Tofogliflozin (0.5%), and Luseogliflozin (0.4%)であった。 891 Baseline の平均 eGFR は 90 ml/min/1.73m²で、投薬開始前の eGFR slope は SGLT2 阻害薬群 892 893 で -0.73 (ml/min/1.73 m²/year)、他の糖尿病治療薬群で、-0.75 (ml/min/ 1.73 m²/year)であった。 SGLT2 阻害薬開始後と他の糖尿病治療薬開始後では、ベースラインを起点とした平均観察期間 894 14.9 ヶ月の GFR slope で 1.53 ml/min/1.73m² /year の差が生じており(95% CI, 1.34, 1.72; 895 P<0.0001)、SGLT2 阻害薬開始により eGFR slope の減少が認められた。平均観察期間 14.9 ヶ月 896 の間で、351 例の複合エンドポイント(ESKD もしくは eGFR 50 %低下)が発生し、SGLT2 阻害薬群 897 898 では 114 例(3.0 / 10,000 人·年)、他の糖尿病治療薬では 237 例(6.3/ 10,000 人·年)で、SGLT-2 阻害薬投与群では、複合エンドポイント発生および ESKD が有意に少なかった(ハザード比 0.49; 899 95 % CI, 0.35, 0.67; p < 0.0001),(ハザード比 0.33; 95 % CI, 0.16, 0.68; p=0.0024)。 900

901

883

長洲・柏原らは、SGLT2 阻害薬の腎保護効果について、慢性腎臓病患者包括的縦断データベ 902 ース(J-CKD-DB-Ex)を用いたリアルワールドデータの解析を報告している(10)。Propensity score 903 matching を用いて、SGLT2 阻害薬投与群(n=1,033)と、その他の血糖降下薬投与群(n=1,033)で 904 腎保護効果を比較している。投薬開始時の SGLT2 阻害薬投与群の eGFR は 68.2 ± 17.2 905 mL/min/1.73 m²であり、その他の血糖降下薬投与群の eGFR は 68.0 ± 19.1 mL/min/1.73 m²で 906 あった。SGLT2 阻害薬投与群の観察期間 21.0 ±9.8 か月(mean±SD)、その他の血糖降下薬投 907 与群の観察期間 19.5±10.4 か月の total slope で比較すると、SGLT2 阻害薬投与群では eGFR 908 slope -0.47 (95%CI, -0.63, -0.31) mL/min/1.73 m²/year、他の血糖降下薬投与群の eGFR 909 slope -1.22 (95%CI,-1.41, -1.03) mL/min/1.73 m²/year で、両群の eGFR slope の差は 0.75 910 mL/min/1.73 m²/year (95%CI,0.51, 1.00)であり、SGLT2 阻害薬投与群では eGFR slope の有意な 911 912 「減少が認められた(p<0.001)。また SGLT2 阻害薬投与群では、他の血糖降下薬投与群と比較し、

913 複合エンドポイント(ESKD もしくは eGFR 50 %低下)への進展が有意に少なかった(ハザード比
 914 0.4, 95% CI 0.26, 0.61; p = 0.002)。

915

916 CKD を伴う 2 型糖尿病患者における非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 Finerenone の腎・心血管系アウトカムに対する長期効果を検討した FIDELIO-DKD 試験では、 917 UACR 30~300 mg/gCr, eGFR 25~60 mL/min/1.73m², および糖尿病性網膜症の既往歴、もし 918 くは UACR 300~5000 mg/gCr および eGFR 25~75ml/min/1.73m²のいずれかに該当する、RA 919 系阻害薬内服下の2型糖尿病患者(Mean±SD eGFR 44.3±12.6 mL/min/1.73m², Median (IQR) 920 UACR 852 (446-1634) mg/gCr)を対象に、Finerenone 投与群もしくはプラセボ投与群を比較したと 921 ころ、観察期間中央値 2.6 年において、一次複合エンドポイント(ESKD、eGFR 40%以上の持続的 922 低下又は腎疾患による死亡)の発生は Finerenone 投与群でプラセボ投与群と比較し有意に少な 923 かった(HR 0.82, 95% CI 0.73, 0.93; p=0.001)(11)。本試験において、eGFR slope を両群で比較す 924 ると、Finerenone 投与群では投薬開始後に急性効果による eGFR の低下が生じ、約 24~28 ヵ月 925 後にプラセボ投与群の eGFR slope と交差していた。(投薬開始時から開始後 4 か月までの eGFR 926 927 slope(ml/min/1.73m², 95% CI)は、Finerenone 群-3.18(-3.44, -2.91)、 プラセボ投与群-0.73 (-1.03) ~-0.44)であった。 投薬開始後4か月の時点から観察期間終了時までの eGFR slope(ml/min/1.73) 928 m²/year, 95% CI)は、Finerenone 群-2.66(-2.96, -2.36)、 プラセボ投与群-3.97 (-4.27, -3.66)であっ 929 た。) 930

931

932 1-3 まとめ

933

2018 年に開催された、NKF、FDA および EMA による早期 CKD における臨床試験のサロゲート 934 エンドポイントとして、アルブミン尿と GFR slope の有用性を検討するワークショップから発表された 935 936 論文をまとめた総説では、eGFR ≧45 ml/min/1.73 m²の早期 CKD において、CKD 治療薬の第3 相臨床試験を行う際のエンドポイントの設定として、治療薬による eGFR slope の減少が、2~3年 937 間の観察期間平均値として 0.5 - 1.0 ml/min/1.73 m²/year よりも大きい場合は、GFR 低下>40% 938 と同等に有効なサロゲートエンドポイントになりうるとしている。(12)。また上記に取り上げたSGLT2 939 阻害薬などによる腎イベント抑制効果を検証した複数の RCT や観察研究(表 1)では、早期 DKD お 940 よび CKD 患者において eGFR slope が 0.75 - 1.53 ml/min/1.73 m²/year 程度減少する治療薬に 941 より、臨床的エンドポイントへの進行リスク軽減が示されており、少なくとも 0.75 ml/min/1.73 942 m²/year よりも大きい eGFR slope の改善は、ESKD への進行抑制のサロゲートエンドポイントとな 943 りえる可能性が示されている。但し、治療薬によっては投薬開始後に急性効果が生じ、急性効果 944 による eGFR の低下度合いや、急性効果から回復するまでの期間は薬剤によって異なることが明 945 946 らかとなった。

947 結論として、「早期 CKD 患者において eGFR slope の減少は ESKD への進展抑制のサロゲート
 948 エンドポイントとなりえる」ことが提唱されている。新規 CKD 治療薬の臨床試験において、サロゲー
 949 トエンドポイントとして eGFR slope の減少を用いる場合は、カットオフ値として≧0.5~1.0
 950 ml/min/1.73 m²/year が一つの目安とされている。eGFR slope の評価法の選択(ベースラインから)

951 評価する total slope か、急性効果が生じた後から評価する chronic slope か)については、急性効
952 果の有無や程度、急性効果から回復するまでの期間などが事前に予測出来ない可能性があるこ
953 とや、SGLT2 阻害薬を用いた複数の RCT や観察研究での検討実績からも、total slope が基本に
954 なると述べられている。評価期間の設定については、2 年間未満の観察期間で total slope を用い
955 た場合、急性効果が存在すると臨床試験の効率の低下とバイアスの可能性が高まることや、急性
956 効果の影響が長期にわたる治療薬の臨床試験で total slope を用いた場合、治療効果を過少評価
957 する可能性があることなどを考慮すると、観察期間は 2~3 年間以上が望ましいとされている。

958

959 【引用文献】

960

Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR
 Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis
 of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Society of
 Nephrology : JASN. 2019;30(9):1735-45.

Greene T, Ying J, Vonesh EF, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, et al. Performance of
 GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical
 Simulation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2019;30(9):1756–69.

Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, et al. Evaluating
 Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual
 Participant Meta-Analysis of Observational Data. Journal of the American Society of Nephrology :
 JASN. 2019;30(9):1746-55.

972 4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.
973 Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The New England journal
974 of medicine. 2019;380(24):2295–306.

975 5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. Canagliflozin
976 and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical
977 trials. The lancet Diabetes & endocrinology. 2018;6(9):691–704.

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.
 Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. The New England journal of medicine.
 2020;383(15):1436-46.

7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al.
Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. The New England journal of
medicine. 2016;375(4):323-34.

9848.Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.985Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. The New England journal of medicine. 2022.

986
 9. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al.
 987 Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD 988 REAL 3): a multinational observational cohort study. The lancet Diabetes & endocrinology.

989 2020;8(1):27-35.

Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, et al. Kidney
 Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world
 Olivited Drastice: The Januar Chargin Kidney Disease Database Disease Disease 2021;44(11):2542

- 992 Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. Diabetes care. 2021;44(11):2542–
 993 51.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone
 on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine.
 2020;383(23):2219-29.
- 997 12. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in 998 Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop 999 Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug 1000 Administration and European Medicines Agency. American journal of kidney diseases : the official
- 1001 journal of the National Kidney Foundation. 2020;75(1):84–104.

1002

1004 CQ2:アルブミン尿/蛋白尿の減少は末期腎不全への進展抑制のサロゲートエンドポイントとな 1005 りえるか?

1006

- 1007 1-1. 背景
- 1008

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

2018年3月、全米腎臓財団(NKF)、米国食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)は共同で
scientific workshop を開催し、早期 CKD におけるサロゲートエンドポイントとしてのアルブミン尿/
蛋白尿と GFR 変化の妥当性を検証している(7)。その結果、アルブミン尿(UACR)の早期変化は、
原疾患や介入によって適切性は異なってくるものの、CKD 進行の有効なサロゲートエンドポイント
になりうる可能性があると結論づけている。このような背景のもと、本レビューでは、「アルブミン尿
/蛋白尿の減少は ESKD への進展抑制のサロゲートエンドポイントとなりえるか?」という CQ に
ついて文献検索を行った。

- 1021 1022
- 1023 1-2. 解説

1024

1025 文献は PubMed で 2016 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までの期間に発表された論文を
 1026 対象とし、下記検索式を用いて検索を行った。974 編の論文からタイトルとアブストラクトについて
 1027 一次査読を実施し、該当する可能性のある論文を選択後、それらを対象に二次査読(全文評価)
 1028 を行った。一部ハンドサーチを行い、本 CQ に合致する論文を選択した。

1029 1030

1031 検索式の詳細

(("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND 1032 "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("end"[All Fields] AND 1033 "stage"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "end stage kidney 1034 disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND 1035 "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR 1036 ("end"[All Fields] AND "stage"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR 1037 "end stage renal disease"[All Fields]) OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR 1038 ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney 1039 failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR 1040 "chronic renal failure"[All Fields]) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR 1041

("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal 1042 insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All 1043 Fields])) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND 1044 "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] 1045 OR ("chronic" [All Fields] AND "kidney" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "chronic kidney 1046 disease"[All Fields])) AND ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[All Fields] OR 1047 ("proteinuria" [MeSH Terms] OR "proteinuria" [All Fields] OR "proteinurias" [All Fields]))) AND 1048 ((clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] 1049 1050 OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2016/1/1:2020/12/31[pdat])) 1051

- 1052
- 1053

2018 年 3 月に NKF が FDA および EMA と共同で主催した scientific workshop では、早期 CKD 1054 を対象とした新規薬剤の臨床試験におけるサロゲートエンドポイントの妥当性についての検証が 1055 行われ、これまでに発表されたエビデンスが集約され解析されていた(7)。そのため、このワークシ 1056 ョップで発表され、2019 年の Lancet Diabetes and Endocrinology に掲載された(1) Chronic Kidney 1057 Disease Prognosis Consortium(CKD-PC)コホートのメタ解析1編(8)と(2)RCT のメタ解析1編(9)、 1058 ワークショップ後に発表された SGLT-2 阻害薬および GLP-1 アナログの RCT の post hoc 研究 4 1059 1060 編(10−13)、MR 拮抗薬の RCT1 編(14)、そして IgA 腎症を対象としたメタ解析1編(15)を本 CQ のエ ビデンスとして採用した。 1061

1062

1063 1-3-1. NKF-FDA-EMA scientific workshop で報告された systematic review

1064

1065 1) CKD-PC コホート研究のメタ解析

Coresh らは、CKD-PC の 28 コホートから 693,816 人の個人レベルの患者データを抽出し、ベー 1066 スラインの2年間のUACRまたは蛋白尿(UPCR)の変化とESKD発症リスクとの関連性を検証し 1067 た(8)。全体の患者背景は、平均年齢 63 歳、女性 25%、糖尿病 80%、eGFR 78 ml/min/1.73m²、 1068 UACR または UPCR 11mg/gCr であった。その結果、ESKD(腎代替療法の開始と定義)が 7,461 発 1069 生し、UACR または UPCR の変化は、ESKD のリスクと関連し、2 年間で UACR30%以上の減少に 1070 より、ESKD リスクは 22%低下した(ハザード比: 0.78, 95 % CI 0.66-0.92)。また、この効果は、糖 1071 尿病患者と非糖尿病患者で同等であったが、ベースラインの UACR が多いほど大きく、ベースライ 1072 ン UACR が 300mg/g 以上では、2 年間で UACR が 30%減少すると、ESKD のリスクを 10 年間で 1073 1074 1%以上減少させると推定された。UPCRの変化を用いた場合も、結果は概ね同様であった。

1075

1076 2) RCT のメタ解析

Heersplink らは、UACR の早期変化に対する治療効果と臨床エンドポイントに対する治療効果の 1078 関連性を明らかにするために、6 つの治療介入(RA 系阻害薬、強化降圧療法、たんぱく質制限、 1079 免疫抑制薬、Sulodexide、SGLT2 阻害薬)を評価した RCT のメタ解析を行った(9)。41 試験から 1080 29,973 名の患者データを抽出し、UACR の 6 カ月間の変化に対する治療効果と臨床エンドポイン 1081 トに対する治療効果との関連性をモデル化することにより、CKD の進行を示す代替エンドポイント 1082 としての UACR の変化の妥当性を評価した。全体の患者背景は平均年齢 58.2歳、女性 33.2%、糖 1083 尿病 70.7%、ベースラインの eGFR 58.2 ml/min/1.73m²、UACR 272 mg/gCr であった。フォローアッ 1084 プ期間中央値 3.4 年で腎複合エンドポイント(ESKD、eGFR < 15 ml/min/1.73m²、血清クレアチニン 1085 値の倍化)が3,395件(13.1%)発生した。UACRに対する治療効果は臨床エンドポイントと関連し(R² 1086 0.47、95%ベイズ信頼区間[BCI] 0.02-0.96)、30%の UACR を減少は、腎複合エンドポイントのハ 1087 ザードを平均 27%減少させた(95% BCI 5~45)。また、ベースラインの UACR が高い集団(ACR 1088 >30mg/gCr)では、UACR に対する治療効果と臨床エンドポイントに対する治療効果は、より強い 1089 相関を示した(R² 0.72、95%BCI 0.05-0.99)。予測モデルでは、将来の無作為化比較試験におい 1090 1091 て、臨床エンドポイントに対する有用性を 97.5%保証する UACR に対する治療効果の閾値は、大 規模試験(n = 1,000 程度)では 21%の減少、中規模試験(n = 200 程度)では 27%の減少と試算さ 1092 れた。 1093

- 1094 これらの結果に基づいて、NKF・FDA・EMA 合同委員会は、第3相 RCT において、UACR の早
 1095 期変化は、状況に応じて、腎臓病進行のサロゲートエンドポイントとして合理的な可能性があると
 1096 結論づけた。
- 1097

1098 1-3-2. NKF-FDA-EMA scientific workshop 後に報告された研究

- 1099
- 1100 1) CREDENCE 試験の Post hoc 研究

1101 顕性アルブミン尿(UACR> 300mg/gCr)を有する2型糖尿病患者を対象とし、プラセボを対照とし た Canagliflozin による腎アウトカムを検証した CREDENCE 試験の Post hoc 研究(n = 3,836 人 1102 (Asian19.9%)、eGFR 56.2 \pm 18.2 ml/min/1.73m²、UACR 927[463-1,833] mg/gCr) では 1103 Canagliflozinの UACR に対する効果および UACR の早期変化(26 週の変化率)が主要な腎複合 1104 アウトカム(ESKD、血清クレアチニン値の倍化、腎臓死)に関連するかどうかが評価された(10)。そ 1105 の結果、Canagliflozin 群では 26 週後 UACRを 31% (95% CI:27%~36%) 減少させ、UACR の 30% 1106 以上の減少が有意に認められた(オッズ比 2.69; 95% CI、2.35-3.07)。UACR の早期変化(26 週の 1107 変化率)は腎複合アウトカムと関連し、UACR の 30%減少は腎複合アウトカムのハザードの 29% 1108 (HR:0.71、95% CI 0.67-0.76)低下と関連した。このように SGLT2 阻害薬においても UACR の早 1109 期変化が、長期的な腎および心血管の転帰と独立して関連していることが示された。 1110

- 1111
- 1112 2) EMPA-REG OUTCOME Trial の Post hoc 研究
- 1113

1114 心血管疾患のある 2 型糖尿病患者 7,028 例(平均年齢 63.1±8.6 歳、女性 28.5%、eGFR 74.1
 1115 ±21.3 ml/min/1.73m²、UACR 17.7 [6.2-71.6] mg/gCr)を対象とし、Empagliflozin の心血管および
腎リスクを評価した EMPA-REG OUTCOME 試験の Post hoc 研究では、UACR の初期変化として 1116 ベースラインから 12 週目までの変化率が採用された(11)。その結果、Empagliflozin は、プラセボと 1117 比較して 12 週目に UACR を 18%(95% CI、14~22)減少させ、UACR が 30%以上の減少が有 1118 意に認められた(オッズ比 1.42;95% CI、1.27~1.58)。3.0 年の追跡期間中に 168 件の腎複合イベ 1119 ント(eGFR40%低下、eGFR < 15 ml/min/1.73m²、腎代替療法の導入、腎臓死)が観察され、12 週 1120 間の UACR30%減少は、腎複合アウトカムのリスク低下と有意に関連していた(HR、0.83: 95% CI、 1121 0.78-0.89; P < 0.001)。Empagliflozin 投与開始後の早期の UACR の変化は、長期的な心血管およ 1122 び腎臓のリスクと関連し、Empagliflozinの投与を受けている患者の早期の UACR の変化は、腎疾 1123 患の予後を予測する有用なマーカーとなる可能性があると結論づけられた。 1124

1125

1126 3) DAPA-CKD 試験の Prespecified analysis

2型糖尿病の有無を問わない CKD(eGFR 25~75 mL/分/1.73 m²、UACR 200~5,000 mg/g)の 1127 患者 4,304 例(平均年齡 61.8 歳、女性 33.1%、2 型糖尿病 67.5%、eGFR 43.1 mL/分/1.73m²、 1128 UACR 949 mg/gCr)を対象とし、Dapagliflozinの腎臓および心血管アウトカムへの効果を検証した 1129 DAPA-CKD 研究の prespecified analysis では、Dapagliflozin の UACR への影響および UACR の 1130 早期変化と腎機能の長期変化との関連性が評価された(12)。その結果、プラセボと比較した 1131 Dapagliflozinの UACR 幾何平均変化率は2週目で-26.5%(95%CI:-22.1~-30.9%、P<0.0001) 1132 であり、追跡期間全体では-29.3%(95%CI:-33.1~-25.2%; P < 0.0001)であった。この効果は、非糖 1133 尿病性腎症患者で-14.8%(-22.9~-5.9;p=0-0016)、糖尿病性腎症患者で-35.1%(95% CI -39.4 1134 ~ -30.6; p<0-0001)と糖尿病患者でより大きかった。また、試験開始 2 週間の UACR のベースラ 1135 インからの変化とその後の eGFR 低下率を検討したところ、2 週目の UACR の減少が大きいほど、 1136 時間経過とともに eGFR の低下速度が緩やかになる逆相関が認められた(β--3.06, p=0.0056)。こ 1137 の関連性は糖尿病患者(β=-2.78, p<0.0001)、非糖尿病患者 y(β=-3.35, p<0.0001)ともに一貫して 1138 いた。UACRの早期減少と長期的な eGFR の低下抑制との関連は、患者管理の指針となるマーカ 1139 ーとして UACR をモニタリングすることの重要性を示唆した。 1140

1141 4) LEADER 試験の Post hoc 研究

1142 心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者において、liraglutide の心血管アウトカムに対する長
 1143 期効果を検討した LEADER 試験の Post hoc 研究では、試験参加者(n=8.270)を対象とし、UACR
 1144 の 1 年間の変化とその後の腎複合アウトカム(血清クレアチニン値の倍化、eGFR < 45
 1145 ml/min/1.73m²、腎代替療法の導入、腎臓死)のリスクが解析された(13)。ベースラインで微量アル
 1146 ブミン尿または顕性アルブミン尿を有するサブグループでは、UACR が 30%以上減少した群で腎
 1147 複合イベントが有意に減少した(ハザード比 0.67(95% CI 0.49-0.93)。UACR の 1 年後の減少率が
 1148 30%以上であれば、腎予後の改善と関連する可能性があると結論づけられた。

1149

1151

^{1150 5)} 糖尿病性腎臓病患者に対する Finerenone の効果を検証した RCT (FIDELIO-DKD)

Bakris らは、2 型糖尿病合併 CKD 患者 5,674 例(平均年齢 65.6 歳、男性 70.2%、 eGFR eGFR 1152 44.3±12.6 mL/min/1.73m²、UACR 中央値(IQR)852(446-1634) mg/gCr)を対象に非ステロイド 1153 性選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 finerenone の腎臓/心血管アウトカムに対する長期 1154 効果を検証した(14)。観察期間中央値 2.6 年において、一次複合エンドポイント(ESKD、eGFR 40% 1155 以上の持続的低下又は腎疾患による死亡)は finerenone 群で 504 件(17.8%)、プラセボ群で 600 件 1156 (21.1%)発生し、finerenone 群で有意に少なかった(HR 0.82, 95%CI 0.73, 0.93; p=0.001)。また、 1157 finerenone 群は、プラセボ群と比較してベースラインから4か月目までの UACR を31%減少させ 1158 た。 1159

1160

1161 6) IgA 腎症に対する RCT のメタ解析

1162

Inkerらは、IgA 腎症を対象に4種類の介入(RA 系阻害薬、fish oil、その他の免疫抑制薬)を検証 1163 した 1,037 人の患者のデータを含む 12 の RCT のメタ解析を行い、尿蛋白値の早期変化に対する 1164 治療効果と GFR slope に対する治療効果との関連性を評価した(15)。12 試験の 1,037 人の患者 1165 (平均年齢 39.7±12.5歳、女性 33.5%、ベースラインの eGFR 71.9±29.8 mL/min/1.73 m², UP 1.8 1166 mg/gCr)のデータを抽出し、UPCRに対する治療効果(ベースライン時と6か月時に測定)とeGFR 1167 の傾き(ベースライン時からの total slope, または無作為化後3カ月からの chronic slope として計 1168 (算)に対する治療効果の関連性をモデル化した。6ヵ月間の尿蛋白の変化率平均値は、対照群が 1169 -35% (IQR, -57% 18%)、治療群が-53% (IQR, -68% -9%)であり、幾何平均比 0.75 (95% CI, 0.61-1170 0.94)に相当する治療効果が得られた。3年間の total slope に対する治療効果の平均値(1.39 [95% 1171 CI, -0.21-2.99] mL/min/1.73 m² per year) は、chronic slope に対する治療効果の平均値(0.70 [95% 1172 CI, -0.62 2.02] mL/min/1.73 m² per year)よりも強かったが、研究によってばらつきがあった。 1173 UPCR に対する治療効果と GFR slope に対する治療効果の関連性は、すべての研究において、6 1174 カ月での UPCR に対する治療効果は、3 年後の total slope に対する治療効果(中央値 R² = 0.88; 1175 95% BCI, 0.06-1)および chronic slope に対する治療効果と有意に関連した(R² = 0.98; 95% BCI, 1176 0.29-1)。6 ヵ月後の尿蛋白量が 30%減少した場合、3 年後、2 年後の total slope および chronic 1177 slope に対する治療効果がゼロにならない確率は約 90%となると試算された。これらの結果は、 1178 IgA 腎症の進行に関する研究において、UPCR の早期減少が代替エンドポイントとして使用できる 1179 可能性があると結論づけられた。 1180

- 1181
- 1182 1-3. まとめ
- 1183

1184 「アルブミン尿・蛋白尿の減少」についても eGFR slope と同様に NKF-FDA-EMA Workshop にお
 1185 いて、これまでに発表されたエビデンスが集約・解析されており(7)、UACR 30 mg/gCr 以上の CKD
 1186 患者において 6 ヶ月間での UACR の 30%以上の減少は ESKD 進展のサロゲートエンドポイントに
 1187 なり得ると結論づけられた。また、Workshop 以降では、SGLT2 阻害薬を用いた CREDENCE trial、
 1188 EMPA-REG OUTCOME Trial の Post hoc 研究、DAPA-CKD の prespecified analysis、GLP-1 アナ
 1189 ログについての LEADER trial の post hoc 研究が報告され、いずれの介入においても UACR の早

期変化率は腎アウトカムと関連し、UACR が 30%減少するとハザード比が有意に低下するという結 1190 果であった。また、MR 拮抗薬である finerenone を用いた FIDELIO-DKD においても UACR の減少 1191 と腎アウトカムの改善が確認された。さらに、IgA 腎症に対する RCT のメタ解析 ⁶では、UACR が 1192 減少するほど eGFR slope の傾きが緩やかになるという関連性が認められ、6ヶ月で UPCR が 30% 1193 低下した場合、90%以上の的中率で eGFR slope に対する治療効果を予測すると報告している。 1194 以上の結果より、特に微量アルブミン尿以上の UACR を伴う疾患や UACR の減少が主な作用機 1195 序の一つと仮定される介入においては、6ヶ月で30%以上の UACR の減少は、臨床試験における 1196 サロゲートエンドポイントとなる可能性が提示されている。 1197

1198

1200

1199 【引用文献】

- 1201 (1) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end 1202 stage renal disease. Kidney Int. 2003;63(4):1468-74.
- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van Der Velde M, Woodward M, Levey
 AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are
 associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of
 kidney disease population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1331-40.
- Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Observation period for
 changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population.
 Nephrology. 2018;23(9):821-9.
- 1210 (4) Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome
 1211 measure in chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(4):516-23.
- Heerspink HJL, Gansevoort RT. Albuminuria Is an appropriate therapeutic target in
 patients with CKD: The pro view. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(6):1079-88.
- 1214 (6) Fried LF, Lewis J. Albuminuria is not an appropriate therapeutic target in patients with
 1215 CKD: The con view. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(6):1089–93.
- 1216 (7) Levey A, Gansevoort R, Coresh J, Inker L, Heerspink H, Grams M, et al. Change
 1217 in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A
 1218 Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With
 1219 the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis
 1220 [Internet]. 2019; Available from:
- 1221

21 https://www.semanticscholar.org/paper/5d68adb3e18bf9d78a8fa7a4e1142e0e706d42f7

- 1222 (8) Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al.
 1223 Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual
 1224 participant-level consortium meta-analysis of observational studies. lancet Diabetes
 1225 Endocrinol. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jul 13];7(2):115-27.
- 1226 (9) Heerspink H, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort R, Coresh J, Simon AL, et al.
 1227 Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-

- 1228analysis of treatment effects in randomised clinical trials. lancet Diabetes Endocrinol1229[Internet]. 2019;7 2:128-39.
- (10) Oshima M, Neuen B, Li J, Perkovic V, Charytan D, de Zeeuw D, et al. Early
 Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A
 Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020;
 Available from:

1234 https://www.semanticscholar.org/paper/8df81eff9ed1da35024e909115cbadf6048d10ae

(11) Waijer SW, Xie D, Inzucchi S, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al.
 Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in
 Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Am
 Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]. 2020;9. Available from:

1239 https://www.semanticscholar.org/paper/db768e91d8dd094ec6d95b232478aa01c345e57d

- (12) Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al.
 Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease
 with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet
 Diabetes Endocrinol. 2021;9(11):755-66.
- 1244 (13) Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, et al.
 1245 Changes in albuminuria predict cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A
 1246 post hoc analysis of the leader trial. Diabetes Care. 2021;44(4):1020-6.
- 1247 (14) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of
 1248 Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med.
 1249 2020;383(23):2219-29.
- (15) Inker L, Lambers-Heerspink HJ, Tighiouart H, Chaudhari J, Miao S, Diva U, et al.
 Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects
 on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. Am J Kidney
 Dis [Internet]. 2021; Available from:
- 1254 https://www.semanticscholar.org/paper/dbd47ffbe9ed3b69015a1e335555bee79d9f8e7d
- 1255
- 1256

1257 アブストラクトテーブル

試験名	CREDENCE	CANVAS Program	DAPA-CKD	EMPA-REG OUTCOME	EMPA-KIDNEY	CVD-REAL 3	Nagasu,Kashihara (J-CKD-DB-Ex)	FIDELIO-DKD
対象患者 梁割	DKD Canagliflozin	2型變成病 Canaglificzin	CKD Dapaglillozin	2型建設物 Empegliflozin	CKD Empagliflozin	2毕 潮泉湾 Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ipragliflozin Tofogliflozin Luseogliflozin	CKD &2年線禄病 Dapagliflozin Empagliflozin Canagliflozin Ipragliflozin Tofogliflozin Luseogliflozin	CKD &2型建設病
Baseline eGFR (ml/min/1.73m²) (mean ±SD)	56.2 ± 18.2	76.5 = 20.5	43.1 ± 12.4	74.0 ± 21.4	Empagiiflozin≇≌ 37.4 ± 14.5 Placebo∄≇ 37.3 = 14.4	SGLT2祚 害薬鮮 90.6 = 21.5, 他の糖尿病治療薬 群 90.9 = 23.1	SGLT2 用害薬群 68.2± 17.2, 他の糖尿病治療 薬群 68.0±19.1	44.3 + 12.6
Baseline UACR (mg/gCr) median(IQR)	927 (463 1833)	12.3 (6.65 42.1)	Dapaglifiozin≇ 965 (472–1903) Placebo≇≋ 934 (482–1868)	Placebo# <30 mg/g 59.2%. 30 to 300 mg/g 28.9%. >300 mg/g 11.1% Empagliflozin# <30 mg/g 59.5 %. 30 to 300 mg/g 28.5 %, >300 mg/g 10.9 %	Empagliflozinৠ 331 (46 - 1061) Placeboậ¥327 (54-1074)	アータなし	Proteinuria SGL12紅言東葬 28.5%。 他の健長病治療実群 27.5%	852 (446 1634)
観察期間	2.62年(median)	2.63年(median)	2.4年 (median)	3.1年間 (median)	2.0年間 (median)	1.24年 (mean)	SGLT2 第書薬群1.75 年。 他の雑誌病治療薬群 1.63 年 (mean)	2.6年 (median)
eGFR slopeの差 (ml/min/1.73m ² /year)	1.52 (95% Cl, 1.11, 1.93)	1.2 (95% CI, 1.0, 1.4)	0.93 (95% CI, 0.61, 1.25)	1.52 (95% Cl, 1.29, 1.77)	lotal 0.75 (95%Cl, 0.54, 0.96) chronic (Long-Term) 1.37 (95%Cl, 1.16, 1.59)	1.53 (95%Cl, 1.34, 1.72)	0.75 (95%Cl, 0.51, 1.0)	1.31
Slopeの種類	total	total	total	total	total & chronic (投薬開 始2か月後から観察期間 終了時点まで)	total	total	chronic (投薬開始後4 か月から観察期間終了 時点まで)
臨床的エンドポイント のハザード出	0.68 (95% CI, 0.54, 0.86)	0.77 (95%Cl, 0.3, 1.97)	0.56 (95% CI, 0.45, 0.68)	0.54 (95% CI, 0.40, 0.75)	0.72 (95%Cl, 0.64, 0.82)	0.49 (95 % Cl, 0.35, 0.67)	0.4 (95% CI 0.26, 0.61)	0.82 (95%CI 0.73, 0.93)

.....

1262

1263

1264

まとめ

- 1265 本研究班における各データベースを用いた観察研究の結果等を踏まえると、早期 CKD (DKD
 1266 を含む)を対象とした臨床試験では、eGFR slope を代替エンドポイントとして使用することが可能な
 1267 場合もあるが、そのカットオフ値ついては、最新のエビデンス、対象集団及び試験薬の特性等も踏
 1268 まえ、慎重に検討する必要がある。
- 1269

試験対象が比較的均一な集団(例:比較的狭い範囲の eGFR を有する集団、慢性糸球体腎炎 1270 で組織型や進行度が明らかになっている集団 etc.)であり、かつ、薬物の効果が年余に亘って一 1271 定であることが想定される場合には、代替エンドポイントとして eGFR slope を用い得る可能性があ 1272 る。eGFR slope は、投与初期に eGFR が低下する(initial drop)のある薬物の場合も含めて、一般 1273 的には薬物投与開始時からの total slope を想定している。eGFR slope の設定の妥当性等につ 1274 いては薬物の特性に応じて検討する必要がある。また、eGFR slope は、早期 CKD の病態も考慮 1275 し、少なくとも 2 年以上の観察期間に基づき評価することが望ましい。eGFR slope のカットオフ値 1276 の具体的な設定には十分な検討が必要であり、一般的にはカットオフ値が大きいほど、得られる 1277 エビデンスはより強固になる。eGFR slope のカットオフ値として欧米における議論において提言さ 1278 れた 0.5 ~ 1.0 mL/min/1.73m² per year を超える eGFR slope を用いることが可能な場合もある 1279 が、ベースラインの eGFR 値によっては、これらの slope 値が個体内変動の範囲である可能性も考 1280 えられる。薬事承認を目的とした臨床試験(治験)の場合は、試験計画(eGFR slope の使用やその 1281 カットオフ値を含む)やその結果解釈について、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と協議すること 1282 を強く推奨する。 1283

1284

1285 蛋白尿/アルブミン尿: UACR 30 mg/gCr 以上の患者において 2 年間程度でベースラインから
 1286 30%以上の減少が一つの目安となることも示唆されているが、一般的にはカットオフ値が大きい
 1287 ほど、得られるエビデンスはより強固になる。検証仮説の設定においては薬物の特性に応じた指
 1288 標を用いることが必要とされるため、薬事承認を目的とした臨床試験(治験)の場合は、試験計画
 1289 (UACR の使用やそのカットオフ値を含む)やその結果解釈について、医薬品医療機器総合機構
 1290 (PMDA)と協議することを強く推奨する。

- 1291
- 1292
- 1293
- 1294