

201132070A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

糖尿病性腎症の治療薬に関する 臨床的評価方法確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

四方 賢一

平成24年4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

糖尿病性腎症の治療薬に関する
臨床的評価方法確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方 賢一

平成24年4月

目 次

I. 総括研究報告

- 糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究 -----4-8
四方 賢一 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授

II. 分担研究報告

1. 糖尿病性腎症における予後規定因子の解析
-アルブミン尿/蛋白尿および腎機能低下の重要性- -----9-11
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授
遠山 直志 金沢大学附属病院腎臓内科
榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
2. 2型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究における糖尿病性腎症の代用
エンドポイントについて -----12-14
二宮 利治 九州大学病院 腎高血圧脳血管内科 助教
羽田 勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授
3. 糖尿病性腎症治療薬の有効性を評価するサロゲートマーカーとして
アルブミン尿/蛋白尿の有用性の検討 -----15-18
荒木 信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科 助教
羽田 勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授

III. 資料

「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法に関するガイドライン（案）」 -----19-36

I. 緒言

II. 糖尿病性腎症の特徴

III. 糖尿病性腎症治療薬の有効性の評価方法

IV. 非臨床試験

V. 臨床試験

1. 第 I 相試験

2. 第 II 相試験 2-1-1. 前期第 II 相試験（早期＝腎症 2 期）

2-1-2. 前期第 II 相試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

2-2-1. 後期第 II 相試験（早期＝腎症 2 期）

2-2-2. 後期第 II 相試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

3. 第 III 相試験 3-1-1. 無作為化二重盲検群間比較試験（早期＝腎症 2 期）

3-1-2. 無作為化二重盲検群間比較試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

3-2. 長期投与試験(早期および顕性期＝腎症 2・3・4 期)

IV. 会議資料

資料1：糖尿病性腎症治療薬として承認されている薬剤 -----37
資料2：ARBの2型糖尿病に対する試験のまとめ -----38
資料3：clinical trials gov. に登録された糖尿病性腎症を対象とした phase3の臨床試験
-----39

糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究

研究代表者：四方 賢一 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授

研究要旨

近年の日本では、糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性腎症の患者数が増加を続けている。糖尿病性腎症の進行の結果、最終的に末期腎不全となり、患者の身体的負担も医療費の負担も大きい透析療法が余儀なくされる。現在、わが国の透析患者数は増加の一途をたどっており、この中で透析導入原因疾患の第一位が糖尿病性腎症となっている。わが国の問題として、欧米に比べて腎移植移行率も低いこともあり、適切な薬物療法により末期腎不全への移行を抑制することが必要である。しかしながら、糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、承認前例を踏まえ、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全および死亡を主要評価項目とした複合エンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められているため、長期間かつ大規模な臨床試験が必要となることから、新規治療薬の開発が困難となっている。糖尿病性腎症に対する臨床試験を実施するに当たり、実臨床で本疾患の進行を診断するために用いられるアルブミン尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、推算 GFR またはクレアチニンクリアランス等を臨床評価に用いることについての可否を含めて検討し、臨床評価ガイドラインを早急に作成することが必要である。本研究では、糖尿病性腎症の臨床評価ガイドラインを作成するために、これまでに発表された糖尿病性腎症治療薬の臨床試験のレビューを行い、薬効評価における倫理的側面に配慮し、我が国の状況に応じた適切なエンドポイントを設定し、科学的な厳密さを備えた臨床試験計画を検討して臨床評価ガイドライン案を作成した。

研究分担者：

榎野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
羽田勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代
謝内科学分野 教授

研究協力者：

鈴木芳樹 新潟大学保健管理本部 保健管理セ
ンター 教授
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液
情報統御学 教授
守屋達美 北里大学医学部内分泌代謝内科
准教授
荒木信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経
内科学 助教

二宮利治 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内
科 助教

小川大輔 岡山大学医歯薬学総合研究科 糖尿
病性腎症治療学講座 准教授

小寺 亮 岡山大学病院 新医療研究開発セン
ター 助教

A. 研究目的

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、承認前例を踏まえ、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行および死亡を主要評価項目とした複合エンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められ

ている。しかしながら、そのような複合エンドポイントを設定した臨床試験では、イベントの発現までの期間の延長から予後改善効果を検証する必要があるため、長期間かつ大規模な試験が必要となり、これまで 1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と 2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の各 1 例ずつのみしか承認されておらず、アンメットメディカルニーズとなっていると言える。

一方、診療ガイドラインでは、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量および腎機能によって重症度を判断し、重症度に応じて治療方針を決定することが推奨されており、医療現場ではこれらのガイドラインに基づく診療が行われている。腎機能の評価には主に血清クレアチニン値、推算 GFR またはクレアチンクリアランスが用いられていることから、透析導入時期の推定に使用されている実臨床に沿ったサロゲートマーカーを代替エンドポイントとして使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの指摘もある。

本研究では、高齢化社会の進展する中、患者数が増加の一途をたどっている糖尿病性腎症に関する治療薬の円滑な開発に資するよう、国内外の臨床診断の実態や治療方法の相違も含め、国際的な整合などに向けた臨床評価方法の確立を検討し、国内ガイドライン案の作成を行う。

B. 研究方法

本研究では、糖尿病性腎症の臨床評価ガイドラインを作成するために、これまでに発表された糖尿病性腎症治療薬の臨床試験のレビューを行い、薬効評価における倫理的側面に配慮し、我が国の状況に応じた適切なエンドポイントを設定し、さらに科学的な厳密さを備えた臨床試験計画を検討して臨床評価ガイドライン案を作成する。

I. 国内および海外の糖尿病性腎症治療薬の臨床試験結果の収集、レビューを行う。

II. 糖尿病性腎症治療薬の臨床試験結果の

レビューの結果と、医学文献その他の資料により、糖尿病性腎症治療薬の臨床試験に関わる現状を把握し、科学的根拠に基づいた考察により、臨床の実態に則した臨床試験ガイドラインを作成する。

1. 前臨床試験：

- 1) 物理化学的性質など基礎的資料に関する検討。
- 2) 動物実験の在り方、薬効薬理試験、一般薬理試験、薬物動態試験に関する検討。

2. 臨床試験：

第 I 相試験：試験担当者、被験者、安全性、試験方法、観察項目に関する検討。

第 II 相試験：

- 1) 前期第 II 相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、併用薬、観察項目、製剤試験に関する検討。
- 2) 後期第 II 相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、対照薬、併用薬、観察項目、製剤試験、長期投与、追加試験に関する検討。

第 III 相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、対照薬、併用薬、観察項目、製剤試験に関する検討。

第 IV 相試験に関する検討

- 1) 効能・効果の記載方法に関する検討。
- 2) ガイドライン案作成過程において、臨床研究に関する専門家の意見を聴取。

C. 研究結果

第一回班会議 (2011.6.15)

現行のプロトコールでは、腎疾患の治療薬効

果を判定するために、末期腎不全、死亡、血清クレアチニン値の 2 倍化を複合エンドポイントとしていた。上述したように、時間的、経済的なハードルが高いため、その代替えとなるうるサロゲートについて検討を行った。

研究協力者の和田らが行ったコホート研究のメタ解析の結果が報告された。既報 6,546 の論文から最終的に 21 コホート研究を抽出して計 13 万人のデータを解析した。その結果、アルブミン尿／蛋白尿ならびに腎機能低下が、腎症、心血管イベント、総死亡に対して、有意なリスク因子であった。また、自験例約 260 症例の 8 年間の観察により、GFR と蛋白尿による層別化解析を行った結果、蛋白尿が最も強い腎症の予後規定因子であった。さらに、事前登録前向き試験として平均 4.4 年の観察の結果、蛋白尿の増加、腎機能低下と腎症進行、死亡率および心血管イベントの間に相関を認めた。(p9-11)。

現在、糖尿病性腎症の臨床試験における有力なサロゲートエンドポイントの候補は、尿蛋白と GFR であり、数多くの研究、報告が世界的にされている。しかし、FDA、EMA では新規薬剤の治験に関して、エンドポイントに依然、末期腎不全、総死亡、血清クレアチニン値の 2 倍化を採用しており、蛋白尿、GFR がサロゲートエンドポイントとして十分なエビデンスを有するかどうかの検証が必要と考えられる。

第二回班会議 (2011.8.13)

前回会議の内容を踏まえ、慢性腎不全および腎死と同等のインパクトのあるサロゲートマーカーの検索を検討した。

研究協力者からの報告

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 和田隆志 (p9-11)

糖尿病性腎症における腎症進行・心血管イベント・総死亡に影響する予後規定因子を解析した。アルブミン尿／蛋白尿ならびに GFR 低下の影響について、事前登録前向き試験 (3300 例の

多施設コホート研究で平均観察期間 4.4 年)ならびに既報の文献を用いたメタ解析 (21 コホート研究における計 13 万人のデータを解析) を用いて検討した。その結果、アルブミン尿／蛋白尿ならびに GFR 低下は腎症進行はじめ心血管イベントならびに総死亡に対する予後規定因子であることが判明した。さらに、顕性蛋白尿例において、GFR 低下は腎症進行の増悪要因であることが明らかとなった。

2) 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 二宮利治 (p12-14)

過去に行われた 2 型糖尿病患者を対象として降圧治療や血糖管理、脂質管理の末期腎不全発症に対する治療効果と血清クレアチニン値の 2 倍化あるいはアルブミン尿の増悪に対する治療効果を報告した 10 の研究を研究対象として、血清クレアチニン値 2 倍化またはアルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症に対する治療効果の関係を検討した。その結果、血清クレアチニン値の 2 倍化の治療効果が大きくなるにつれて末期腎不全発症の治療効果が大きくなる傾向が見られたが、アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症の治療効果の間に有意な関連を認めなかった。血清クレアチニン値の 2 倍化は末期腎不全発症のサロゲートエンドポイントとして使用可能であるかもしれない。アルブミン尿の変化については末期腎不全発症のサロゲートエンドポイントとしては妥当性に疑問が残るが、有用な臨床試験の数が不十分であったことを考慮する必要がある。

3) 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科学 荒木信一 (P15-18)

糖尿病性腎症治療薬の有効性を評価するための指標として、アルブミン尿/蛋白尿が有用なサロゲートマーカーである可能性を検証するため、滋賀医科大学の長期前向き経過観察研究の成績ならびに既報の臨床成績の結果により検証を行った。その結果、2 型糖尿病患者のアルブミン尿

の合併は、末期腎不全への進展・心血管イベントの発症と強く関連し、治療介入により腎症の進展抑制のみならずアルブミン尿の寛解・減少が認められること、アルブミン尿の寛解・減少がその後の腎機能低下抑制・心血管イベント発症抑制につながることを示された。糖尿病性腎症治療薬の開発過程において、末期腎不全・心血管イベントの良好なサロゲートマーカーであるアルブミン尿を指標として用いることは妥当であると考えられる。

上記を基に、サロゲートエンドポイントとして、GFR またはアルブミン尿/蛋白尿が現時点で有力な候補となりうることから、早期腎症、顕性腎症に分け、かつ治験のステージ毎に評価指標を検討することとした。

まず、顕性腎症の第Ⅲ相においては治験薬の内容（レベル）別で評価項目を検討することとし、レベル1：新薬（全世界で初めて使用）、レベル2：海外での腎症に対するエビデンスがある薬剤（イルベサルタンとロサルタン）、レベル3：ARB など類薬での腎症に対するエビデンスがある薬剤、レベル4：適応拡大を目指す薬剤、に分類した。

第三回班会議（2011.12.4）

第Ⅱ相で用いる評価項目は、早期腎症、顕性腎症期ともに、早朝尿のアルブミン/クレアチニン比または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/or GFR とした。GFR は、eGFR、クレアチニンクリアランス（Ccr）、イヌリンクリアランスのいずれかを用いる。

早期腎症第Ⅲ相の主要評価項目は、2期（早期腎症）から3期（顕性腎症）への移行とし、副次評価項目として早朝尿のアルブミン/クレアチニン比または蓄尿によるアルブミン排泄量（変化量、変化率など）and/or GFR を用いることとした。

顕性腎症第Ⅲ相の主要評価項目について、レベル1（新薬）：世界で初めて開発する薬剤は以下の①～③の3項目からなる複合エンドポイントを用いることとした。①末期腎不全（透析、腎移

植）、②死亡と非致死的心血管イベント、③GFR<15ml/min、GFRの半減、または血清クレアチニン値（Cr）の2倍化（いずれか1つを選択する）。レベル2およびレベル3の薬剤については、海外のエビデンス又は類薬のエビデンスを外挿可能であることが説明できることを前提として、早朝尿のアルブミン/クレアチニン比または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/or GFR とした。

ただし、早期腎症の第Ⅲ相の主要評価項目を2期（早期腎症）から3期（顕性腎症）への移行とした場合は、早期腎症のみでの承認は認められず、別途顕性腎症期の試験が必須である。また、治験薬によっては、対象を早期腎症と顕性腎症に分ける必要のないものもあるため、早期、顕性期を同一の指標で評価が可能であれば（例えばGFRなど）、早期腎症と顕性腎症を含めた患者を対象とした試験を行うことが可能である。

第四回班会議（2012.2.19）

第Ⅲ相試験における治験薬の分類について、名称をレベルからグループに変更した。

早期腎症を対象とした第Ⅲ相試験では、2期→1期への寛解（remission:アルブミン尿の陰性化）も主要評価項目となり得る。早期腎症を対象として、寛解を主要評価項目とする試験の場合は、顕性腎症を対象とした試験は必ずしも必要とはしない。しかし、2期→3期への移行を主要評価項目とした場合は、顕性腎症を対象とした試験を併せて行うことが必要である。早期腎症の寛解の定義は、尿アルブミン/クレアチニン比が30mg/gCr未滿かつ前値の30%以上の減少とする。

ただし、早期腎症の寛解後の投与継続、寛解持続の期間、顕性期へ移行してしまった場合の投与の是非等は今後の検討が必要である。

対照薬については、原則プラセボを使用とする（糖尿病性腎症に対して行われている標準的治療を併用療法とすることは許容可能）。グループ3については承認されている薬剤に対する非劣性を証明することが可能であれば優先する。

観察間隔について、第Ⅱ相については原則 2 週間、第Ⅲ相については原則 4 週間とする。

研究期間の定義については、治験薬の特性、評価項目などによる。

D. 考察

	早期腎症(2期)	顕性腎症(3期~)
現行のプロトコール	なし	①末期腎不全(透析導入、腎移植) ②死亡 ③sCrの2倍化
糖尿病学会、腎臓学会からの提案	①アルブミン尿の減少 ②2期→3期への移行 ③2期→1期への移行	①アルブミン尿の減少 ②GFRの変化
今回検討を行ったプロトコール案	2期→1期への移行 2期→3期への移行 (注)ただし、2期→3期への移行を評価する場合は、顕性腎症期の試験を必須とする。	複合エンドポイント ①末期腎不全(透析、腎移植) ②心血管イベント(致命的または非致命的)or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか

第Ⅲ相試験における一次エンドポイント/評価項目の概要

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行および死亡を主要評価項目とした複合エンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められている。これらのエンドポイントを用いた臨床試験は、時間的および経済的に大きな負担がかかるため、糖尿病性腎症の治療薬の開発が進まない原因の一つとなっていることから、現在、早期腎症の診断に使用されているアルブミン尿、または、腎症のステージ分類の指標となっている **GFR** を主要評価項目とする案が、日本糖尿病学会、日本腎臓学会から提案された。

多くの臨床試験の結果から、アルブミン尿、蛋白尿は腎症進展と心血管イベントの危険因子であることが示されており、また、**GFR** も腎機能評価の指標として認知されている。しかし、米食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration)、欧州医薬品庁 (EMA : European Medicines Agency) においても、未だこれらのサロゲートエンドポイントは採用されていないのが現状である。

そこで、今回、顕性腎症期の主要評価項目に

GFR<15ml/min、**GFR** の半減を加え、非致命的な心血管イベントを追加した複合エンドポイントとし、早期腎症では 3 期への移行または 1 期への寛解をエンドポイントとする案を作成した。顕性腎症に対する治療薬の開発を迅速化するために、海外や国内での臨床試験成績の有無などによって、治療薬を 4 つのグループに分類する案を作成したが、グループ 4 の定義および設定すべき主要評価項目については今後の検討課題である。

E. 結論

	早期腎症(2期)	顕性腎症(3期~)
Ⅱ相	・アルブミン/クレアチニン比(早朝尿)or アルブミン排泄量(蓄尿) and/or GFR	・アルブミン/クレアチニン比(早朝尿) or アルブミン排泄量(蓄尿) and/or GFR
Ⅲ相-グループ1-	2期→1期への移行 2期→3期への移行 (注)ただし、2期→3期への移行を評価する場合は、顕性腎症期の試験を必須とする。	複合エンドポイント ①末期腎不全(透析、腎移植) ②心血管イベント(致命的または非致命的) or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか
-グループ2-	2期→1期への移行 2期→3期への移行	アルブミン/Cr比(早朝尿) or アルブミン排泄量(蓄尿) and/or GFR
-グループ3-	2期→1期への移行 2期→3期への移行	アルブミン/Cr比(早朝尿) or アルブミン排泄量(蓄尿) and/or GFR
-グループ4-	2期→1期への移行 2期→3期への移行	アルブミン/Cr比(早朝尿) or アルブミン排泄量(蓄尿) and/or GFR

本研究における第Ⅲ相試験の一次エンドポイント/評価項目 (案)

糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法に関するガイドライン案を作成した。今後は、本ガイドライン案をさらに詳細に検討し、専門家から幅広く意見を聴取して、最終的なガイドライン案を作成したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- | | |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

糖尿病性腎症における予後規定因子の解析
—アルブミン尿／蛋白尿および腎機能低下の重要性—

研究分担者：槇野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
研究協力者：和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授
遠山 直志 金沢大学附属病院腎臓内科

研究要旨

本研究では、糖尿病性腎症における腎症進行・心血管イベント・総死亡に影響する予後規定因子を解析した。ことにアルブミン尿／蛋白尿ならびに腎機能低下の影響について、事前登録前向き試験ならびに既報の文献を用いたメタ解析を用いて検討した。その結果、アルブミン尿／蛋白尿ならびに腎機能低下は腎症進行はじめ心血管イベントならびに総死亡に対する予後規定因子であることが判明した。さらに、顕性蛋白尿例において、腎機能低下は腎症進行の増悪要因であることが明らかとなった。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の病態やその予後を規定する因子は未だ十分に解明されていない。さらに、予後推定が可能な簡便なサロゲートマーカーについては未だに議論が多い。そこで本研究では、糖尿病性腎症における腎症進行・心血管イベント・総死亡に影響する予後規定因子を解析した。特にアルブミン尿／蛋白尿および腎機能低下が各々の予後にはたす影響を検討した。

B. 研究方法

1) 事前登録前向き試験

全国的な大規模コホートの協力を得て、10 のコホートから 4,814 例の症例登録を得た。主要評価項目は、1. 経時的な eGFR の低下あるいは透析導入、2. 総死亡、3. 心血管イベントの 3 項目とした。

2) メタ解析

文献の検索対象となるデータベースとして MEDLINE、EMBASE、CINAHL を用いて、コホート

研究論文を対象とした。主なキーワードは糖尿病性腎症・腎機能・心血管障害・総死亡とした。スクリーニングは 2 名の査読者が独立して行った。相対危険 (RR) の統合にはランダム効果モデルを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。また、本研究においては各研究の分担研究者は、臨床研究のプロトコールを作成し、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1) 事前登録前向き試験

腎イベント、心血管イベントならびに総死亡のいずれも、正常アルブミン尿に比べて微量アルブミン尿、顕性蛋白尿に進展するにつれてその予後が不良となった。

さらに、腎機能低下かつ顕性蛋白尿を示す症例では腎イベントのリスクが増大した。

2) メタ解析

データベース検索の結果、6546本の論文が抽出され2名による査読の結果、31のコホート研究が選択された。腎症進行、心血管死亡、総死亡のいずれにおいても、微量アルブミン尿・顕性蛋白尿は正常アルブミン尿群と比較してリスクが上昇した。心血管イベントにおいては、微量アルブミン尿で1.8倍、顕性蛋白尿で3.0倍

のリスクとなった。総死亡においては、それぞれ1.6倍、2.6倍であり、腎症進行については3.2倍、11.6倍であった。さらに、アルブミン尿の合併の有無に分けて、腎機能低下の影響を各アウトカムにおいて検討した。その結果、腎機能低下はアルブミン尿に合併した場合にリスクの増悪要因となった。いずれのアウトカムにおいても、腎機能低下とアルブミン尿を合併する症例のリスク比は、それぞれ単独で有する症例のリスク比を掛け合わせたものに近似していた。

糖尿病性腎症においてアルブミン尿／蛋白尿ならびに腎機能低下は予後規定因子である

腎イベント

	eGFR ≥90	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30	
正常アルブミン尿	Ref		0.7	1.7	6.0
微量アルブミン尿	4.0*	3.2*	3.9*	3.8*	5.8
顕性蛋白尿	16.4*	17.1*	33.3*	12.7*	81.7*

心血管イベント

	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30	
正常アルブミン尿	Ref			1.0	1.4	0.4
微量アルブミン尿	1.1	1.5*	1.4	2.0*	0.6	
顕性蛋白尿	1.5	2.3*	1.9*	2.4*	2.0*	

*: p<0.05

総死亡

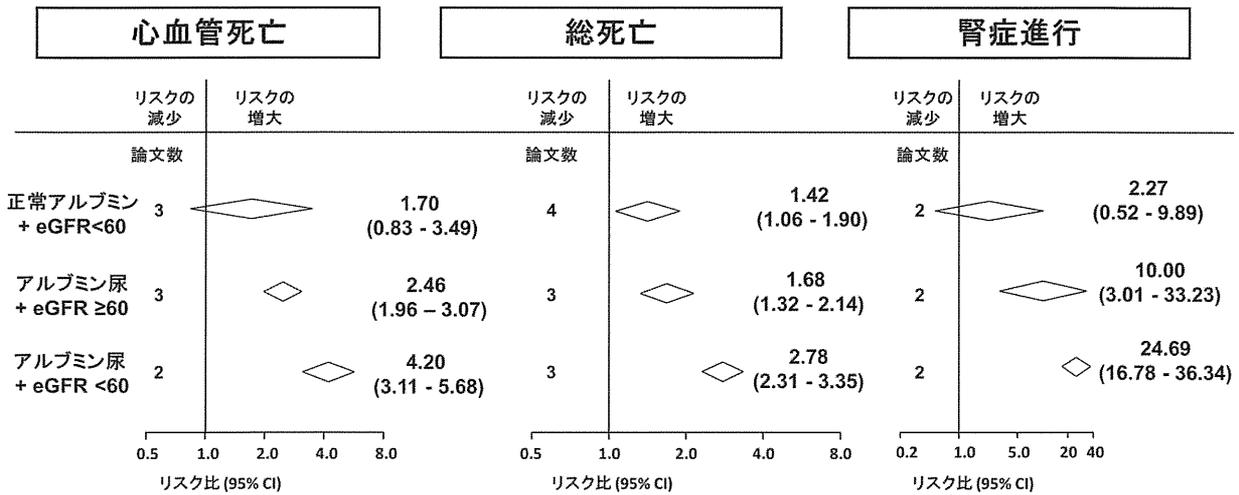
	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref		1.6*	1.2	7.6*
微量アルブミン尿	1.6	1.5*	1.3	0.9	9.3*
顕性蛋白尿	5.2*	2.2*	4.9*	4.0*	5.9*

死因

アルブミン尿30未満で、GFR30未満の症例:
2例が感染症,
2例が不明

アルブミン尿30-300で、GFR30未満の症例:
心血管イベント2名
癌2名
感染症1名
不明1名

アルブミン尿・蛋白尿ならびに腎機能低下は 心血管死・総死亡・腎症進行に対する危険因子である



リスク比はいずれも、正常アルブミン尿+正常eGFRをリスク比1としたもの

D. 考察

本邦のコホート研究ならびにメタ解析により、アルブミン尿／蛋白尿および腎機能低下が糖尿病性腎症における腎症進行を含む予後に影響することが明らかとなった。本邦の事前登録前向き試験と、海外の大規模コホート研究を統合したメタ解析のいずれの解析においても、腎機能低下がアルブミン尿と合併した場合にリスクが増大する傾向を示した。また、本研究で得られた予後を規定する因子は、今後の介入研究・観察研究等によりサロゲートマーカーとしての有用性をさらに検証することが求められる。

E. 結論

本研究により、糖尿病性腎症におけるアルブミン尿／蛋白尿および腎機能低下が腎症進行、心血管イベントおよび総死亡を規定する予後因子であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

2 型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究における
糖尿病性腎症の代用エンドポイントについて

研究分担者：羽田 勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授
研究協力者：二宮 利治 九州大学病院 腎高血圧脳血管内科 助教

研究要旨 過去に行われた 2 型糖尿病患者を対象として降圧治療や血糖管理、脂質管理の末期腎不全発症に対する治療効果と血清クレアチニン値の 2 倍化あるいはアルブミン尿の増悪に対する治療効果を報告した 10 の研究を研究対象として、血清クレアチニン値 2 倍化またはアルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症に対する治療効果の関係を検討した。その結果、血清クレアチニン値の 2 倍化の治療効果が大きくなるにつれて末期腎不全発症の治療効果が大きくなる傾向が見られたが、アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症の治療効果の間に有意な関連を認めなかった

A. 研究目的

日本透析医学会統計調査委員会の成績によると、わが国における透析導入患者の主要原疾患は、平成 10 年以降糖尿病性腎症が第 1 位となっている。そのため、わが国の慢性腎臓病対策において糖尿病性腎症対策は重要な課題の一つである。しかしながら、糖尿病性腎症発症後に末期腎不全に至るまでには長期間を要するため、末期腎不全を評価項目とした臨床研究は困難であるのが、現状である。そこで本研究では、これまで報告された臨床研究の成績を基に、末期腎不全発症の代用エンドポイントとしてアルブミン尿や腎機能低下が有用かどうかを検討する。

B. 研究方法

本研究では、これまでに行われた 2 型糖尿病患者を対象として降圧治療や血糖管理、

脂質管理の末期腎不全発症に対する治療効果を報告した 11 の研究のうち、血清クレアチニンの 2 倍化あるいはアルブミン尿の増悪に対する治療効果を報告した 10 の研究を研究対象として選択した（表）。これらの研究の成績をもとに、血清クレアチニン値 2 倍化またはアルブミン尿の増悪に対する治療効果（相対危険）と末期腎不全発症に対する治療効果の関係をメタ回帰解析を用いて検討した。

表：2 型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究

研究名	試験内容	対象人数	主要エンドポイント	代用エンドポイント	
				sCr 倍化	Alb 尿増悪 (新規発症も含む)
UKPDS	血糖管理 (Intensive vs. Standard)	1791	eGFR <15 sCr ≥ 3 mg/dl	○	○
VADT	血糖管理 (Intensive vs. Standard)	3867	透析、 sCr ≥ 2.8 mg/dl	○	○
ACCORD	血糖管理 (Intensive vs. Standard)	10251	透析、腎移植、 sCr ≥ 3 mg/dl	○	○
ADVANCE	血糖管理 (Intensive vs. Standard)	11140	透析、腎移植、 腎死亡	○	○
IDNT	降圧療法 (Irbesartan vs. Amlodipine vs. Placebp)	1715	透析、腎移植	○	
RENAAL	降圧療法 (losartan vs. Placebp)	1513	透析、腎移植	○	
DIABHYCAR	降圧療法 (Ramipril vs. Placebp)	4912	透析、腎移植	○	
MICRO HOPE	降圧療法 (Ramipril vs. Placebp)	3577	透析		○
FIELD	脂質低下療法 (Fenofibrate vs. Placebo)	9795	透析		○
ABCD (H)	血圧管理 (Intensive vs. Standard)	470	腎不全		○

C. 研究結果

まず、血清クレアチニン値 2 倍化に対す

る治療効果と末期腎不全発症に対する治療効果の関係を検討した。メタ回帰解析の結果、血清クレアチニン値の2倍化の治療効果が大きくなるにつれて末期腎不全発症の治療効果が大きくなる傾向が見られたが、その関係に有意差を認めなかった ($R=0.54$, $p=0.17$) (図1)。

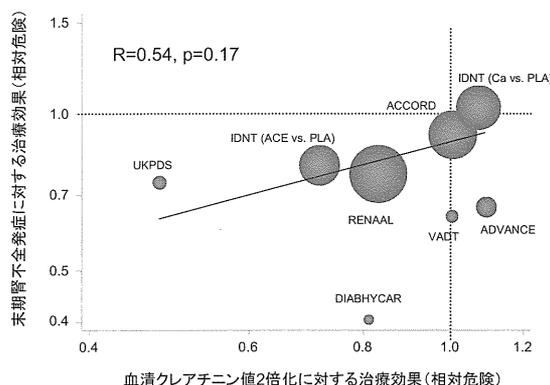


図1. 血清クレアチニン値2倍化の治療効果と末期腎不全の治療効果の関係

次に、アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症に対する治療効果の関係を検討した。メタ回帰解析の結果、アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症の治療効果の間に有意な関連を認めなかった ($R=0.18$, $p=0.70$) (図2)。

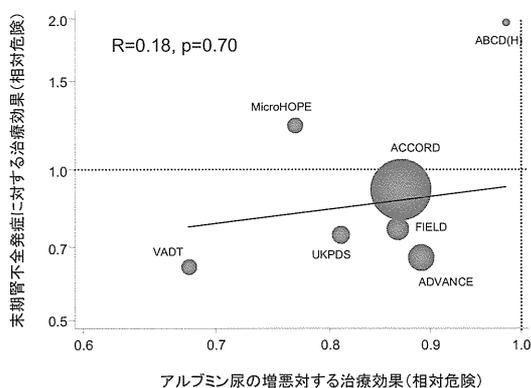


図2. アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全の治療効果の関係

D. 考察

今回の検討では、血清クレアチニン値の2倍化の治療効果が大きくなるにつれて末期腎不全発症の治療効果が大きくなる傾向が見られた。その関係は統計学的には有意では無かったが、これは統計学的検出力不足によるものと思われる。このことから、血清クレアチニン値の2倍化は末期腎不全発症の代用エンドポイントとして使用可能であるかもしれない。一方、アルブミン尿の増悪に対する治療効果と末期腎不全発症の治療効果に関する検討では、アルブミン尿の変化を末期腎不全発症の治療効果判定の代用エンドポイントとして用いることの妥当性には疑問が残る結果であった。しかしながら、2型糖尿病患者における末期腎不全発症に対する治療効果を予測しうる代用エンドポイントを検討する上で、有用な臨床試験の数が不十分であった。更なる臨床研究が待たれる。

E. 結論

血清クレアチニン値の2倍化は末期腎不全発症の代用エンドポイントとして使用可能であるかもしれない。

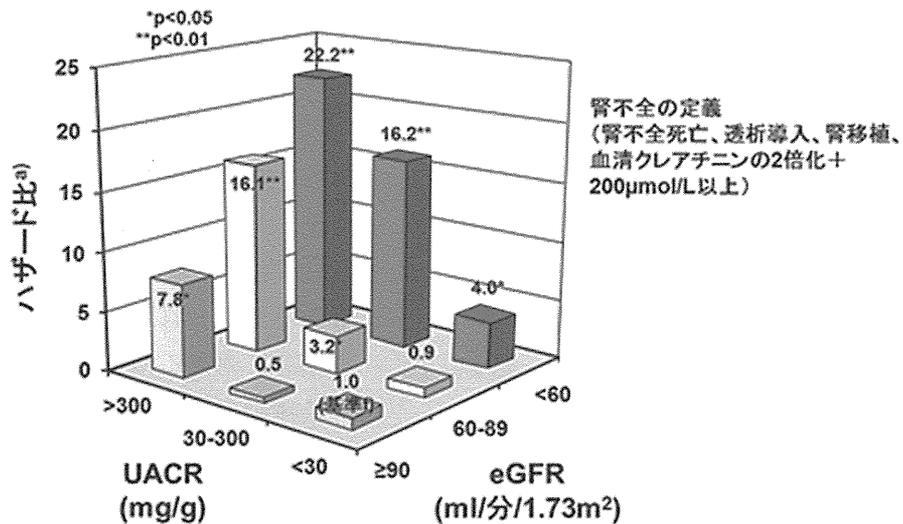
F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

アルブミン尿とGFR低下が腎不全発症に与える影響 ADVANCE研究 10,640名、55歳以上、平均4.3年追跡(多変量調整)



a) 調整変数: 年齢、性、糖尿病罹患期間、収縮期血圧、高血圧治療、心血管病既往歴、ヘモグロビンA1c、LDL-コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、BMI、心電図異常、喫煙、飲酒

Ninomiya T et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821

腎症の予後を予測する臨床指標について

Definitive:

- 末期腎不全(透析、腎移植)
- 血清クレアチニン値 $\geq 2\sim 3$ mg/dl

Probable:

- 血清クレアチニン2倍化
- eGFR 50%低下(血清クレアチニン2倍化にほぼ相当)
- eGFR < 15 ml/分/1.73 m² (血清クレアチニン値 $\geq 2\sim 3$ mg/dlにほぼ相当)

Possible:

- マクロアルブミン尿発症

?

- 血清クレアチニン値の変化量
- eGFRの変化量
- ミクロアルブミン尿発症
- アルブミン尿の変化量
- 糖尿病腎症の病期の変化

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

糖尿病性腎症治療薬の有効性を評価するサロゲートマーカーとして
アルブミン尿/蛋白尿の有用性の検討

研究分担者：羽田 勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授
研究協力者：荒木 信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科 助教

研究要旨 糖尿病性腎症治療薬の有効性を評価するための指標として、アルブミン尿/蛋白尿が有用なサロゲートマーカーである可能性を検証するため、滋賀医科大学の長期前向き経過観察研究の成績ならびに既報の臨床成績の結果により検証を行った。その結果、2型糖尿病患者のアルブミン尿の合併は、末期腎不全への進展・心血管イベントの発症と強く関連し、治療介入により腎症の進展抑制のみならずアルブミン尿の寛解・減少が認められること、アルブミン尿の寛解・減少がその後の腎機能低下抑制・心血管イベント発症抑制につながることを示された。糖尿病性腎症治療薬の開発過程において、末期腎不全・心血管イベントの良好なサロゲートマーカーであるアルブミン尿を指標として用いることは妥当であると考えられる。

A. 研究目的

一般的な糖尿病性腎症の発症・進展過程は、微量アルブミン尿の出現をもって早期腎症の発症と臨床診断され、十数年の経過を経て末期腎不全へ至ると考えられている。そのため、末期腎不全への進展をアウトカムとして糖尿病性腎症治療薬を開発・評価することは、長期にわたる介入試験が必要となり、現実的に実施困難と言わざるを得ない状況である。また、腎症を合併した糖尿病患者は、心血管イベントの発症リスクが高率であることが多くの疫学研究から明らかである。そのため、糖尿病性腎症治療薬の開発過程においては、末期腎不全あるいは心血管イベント発症との関連が科学的に明確なサロゲートマーカーを用いることで、その有効性を評価することが現実的な

方法論として考えられる。そこで、本研究では、糖尿病性腎症治療薬の有効性を評価するための指標として、アルブミン尿/蛋白尿が、末期腎不全・生命予後の有用なサロゲートマーカーとなりえるのかを、我々の成績および既報の臨床試験の成績から検証をおこなった。

B. 研究方法

本研究課題を検証するため、以下の3項目について、滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科で1996年より実施している長期前向き経過観察研究の結果を解析すると共に、既報の臨床研究の成績のレビューをおこなった。

①アルブミン尿/蛋白尿は、末期腎不全・心血管イベント発症と関連するか？

②何らかの治療介入により、アルブミン尿を減少させることが可能か？

③アルブミン尿/蛋白尿の減量により、腎機能の改善、心血管イベントの発症を抑制することに繋がるのか？

C. 研究結果

①アルブミン尿/蛋白尿は、末期腎不全・心血管イベント発症と関連するか？

滋賀医科大学にて実施している長期前向き経過観察研究に 1996-98 年に参加された 2 型糖尿病患者で観察開始時に血清クレアチニン値が 2mg/dL 未満であった 598 症例を対象に、2010 年までの平均 7.3 年間の追跡調査の解析をおこなった。観察開始時に正常アルブミン尿期であった症例では、透析導入に至った症例は 0.7%とわずかであったが、微量アルブミン尿期の症例で 2.3%、顕性蛋白尿期の症例で 36.6%とアルブミン尿の増加に伴い透析導入へのリスクが高まることが示された (図 1)。さらに興味深いことに、微量アルブミン尿期の症例では、透析導入に至る割合よりも高率に心血管イベントの発症が認められた (表 1)。

表 1. 腎症病期別にみた平均 7.3 年間の追跡調査による透析導入率と心血管イベントの発症率

	透析導入	心血管イベント
Normoalbuminuria (n=356)	0.6%	9.3%
Microalbuminuria (n=171)	2.3%	20.5%
Overt proteinuria (n=71)	36.6%	21.1%

同様の成績が、11, 140 名の 2 型糖尿病患者を平均 4.3 年間追跡調査した ADVANCE 研究のサブ解析 (J Am Soc Nephrol 20:883, 2009) において報告されている。その結果、

正常アルブミン尿期の症例に比べ、微量アルブミン尿期あるいは顕性蛋白尿期の症例では、末期腎不全・心血管イベントのリスクがそれぞれ 1.99、1.61 倍高いことが示されている。英国で実施された UKPDS の結果も同様であった (Kidney Int 63:225, 2003)。

②何らかの治療介入により、アルブミン尿を減少させることが可能か？

微量アルブミン尿を示す早期腎症患者 (216 名) を 6 年間追跡調査した結果、正常アルブミン尿期への寛解の 6 年間の累積発症率が 51%、50%以上の尿中アルブミン排泄量減少の 6 年間累積発症率が 54%と、顕性腎症期への累積発症率 28%に比較して高頻度に認められた (図)。

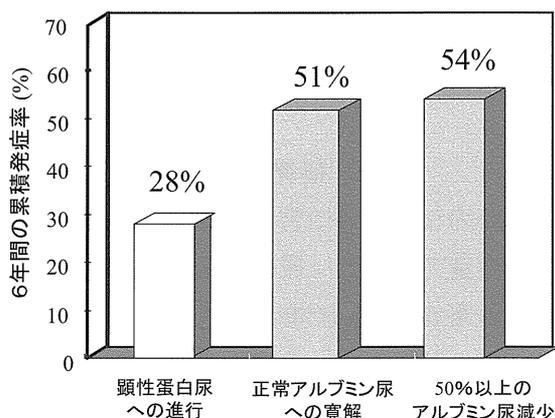


図. 早期腎症からの 6 年間の累積進展・寛解率

さらに、早期腎症の寛解は、血糖・血圧・脂質の管理目標をより多く達成できた症例において高頻度に認められた。

また、ADVANCE 研究のサブ解析 (J Am Soc Nephrol 20:883, 2009) においては、約 50% の症例で正常アルブミン尿期への寛解が認められ、通常介入群に比較し積極的介入群で高頻度に認められたことが報告されている。さらに、日本人 2 型糖尿病患者を対象

に ARB による微量アルブミン尿の増加抑制効果を検証した INNOVATION 研究(Diabetes Care 30:1577, 2007, Hypertens Res 31:657, 2008)においても、ARB 投与により顕性蛋白尿期への進展を抑制すると共に、正常アルブミン尿期への寛解が高頻度で認められたことが報告されている。

③アルブミン尿/蛋白尿の減量により、腎機能の改善、心血管イベントの発症を抑制することに繋がるのか？

微量アルブミン尿を示す早期腎症患者(216名)を8年間追跡調査した結果、正常アルブミン尿期へ寛解あるいはアルブミン尿が50%以上減少した症例では、腎機能の低下速度の遅延、心血管イベントの発症率の低下が認められた。

同様に、微量アルブミン尿の寛解が、その後の腎機能低下抑制に繋がること、デンマークのステノ糖尿病センターから報告されている(Nephrol Dial Transplant 19:2784, 2004)。また、イタリアで実施された BENEDICT-B 研究のサブ解析(J Hypertension 29:207, 2011)では、微量アルブミン尿期から寛解した症例では、心血管イベントの発症が有意に抑制されていたことが報告されている。さらに、アルブミン尿の減少幅が大きいほど、末期腎不全への進展、心血管イベントの発症が抑制されることが RENNAL 研究(Kidney Int 65:2309, 2004)・AMADEO 研究(Kidney Int 74:364, 2008)において報告されている。

D. 考察

滋賀医科大学の成績ならびに既報の臨床試験の結果から、2型糖尿病患者において、アルブミン尿/蛋白尿(腎症病期の進行)が、末期腎不全および心血管イベントの発症と強く関連することが示された。さらに、微量アルブミン尿期の症例に治療介入をおこなうことで、顕性蛋白尿期への進展を抑制できるだけでなく、正常アルブミン尿期への寛解あるいはアルブミン尿が減少する症例が高頻度に認められること、さらに、微量アルブミン尿の寛解・減少することができた症例では、その後の腎機能の低下抑制、心血管イベントの発症抑制に繋がる可能性が示唆された。

以上の結果より、アルブミン尿/蛋白尿は、2型糖尿病患者の末期腎不全への進展、心血管イベントの発症を予測するための有用なサロゲートマーカーであると考えられることができる。生命予後・心血管イベントの重要なサロゲートマーカーである血圧値と対比した場合において、表2に示すようにアルブミン尿/蛋白尿は、血圧と同様のサロゲートマーカーとしての特徴を有していることが理解でき、アルブミン尿/蛋白尿を指標とした糖尿病性腎症治療薬の開発は妥当であると考えられる。

さらに、糖尿病治療薬としてのみならず、アルブミン尿/蛋白尿減少薬という新しい概念で考えることができれば、糖尿病患者の予後改善を目指すうえで有効な治療戦略となるものと考えられる。

表 2. サロゲートマーカーとしてのアルブミン尿と
血圧との対比

	アルブミン尿	血圧
臓器障害との関連性	あり	あり
介入が可能か	可能	可能
減少・低下させることで 臓器障害のリスクが軽減 できるか？	可能	可能
測定値の変動	あり	あり

E. 結論

2 型糖尿病患者のアルブミン尿/蛋白尿の
合併は、末期腎不全・心血管イベントの有

用なサロゲートマーカーとして考えること
ができる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法に関するガイドライン（案）

「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究班」作成

Ver.1（2012年2月20日作成）

I. 緒言

近年、糖尿病罹患患者の増加に伴い腎症の合併者数も増加し、糖尿病が透析導入のもつとも主要な原因疾患となっている。糖尿病性腎症治療の目的は、透析導入の抑制によって、健康者と変わらない日常生活の質（Quality of Life, 以下「QOL」という。）を維持し、健康寿命を確保することであり、腎症治療薬の開発が重要となっている。

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行および死亡等の複合エンドポイントを主要評価項目として腎予後の改善効果を示すことが国際的に求められている。しかしながら、そのような複合エンドポイントを設定した臨床試験では、イベントの発現までの期間の延長から予後改善効果を検証する必要があるため、長期間かつ大規模な試験が必要となり、未だ、糖尿病性腎症治療薬として承認されている薬剤は数種類にしか至っていない。一方、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインでは、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量および腎機能によって重症度を判断し、重症度に応じて治療方針を決定することが推奨されており、医療現場ではこれらのガイドラインに基づく診療が行われている。腎機能の評価には主に血清クレアチニン値、推算 GFR またはクレアチニンクリアランスが用いられていることから、透析導入時期の推定に使用されている実臨床に沿ったサロゲートマーカーを生命予後に対する代替エンドポイントとして使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの指摘もある。

本ガイドラインは、糖尿病性腎症治療薬として開発される新医薬品の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価法などについて、現時点で妥当と考えられる方法と、その一般的手順をまとめ、糖尿病性腎症に関する治療薬の円滑な開発に資するよう作成したものであり、臨床試験の質の向上に役立つことを願うものである。

適用にあたっては患者の利益に対して慎重に配慮すべきであることは言うまでもない。今後の経験や成果、更には科学的根拠あるいは新知見の蓄積などに応じて柔軟に対応されることを望むものである。

II. 糖尿病性腎症の特徴

1. 疾患の概念