

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 早期の慢性腎臓病治療薬開発に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究  
(英語) Research to establish a guideline of clinical evaluation to develop drugs against chronic kidney disease of early stage

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 南学 正臣  
(英語) Masaomi Nangaku

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科 教授  
(英語) Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Professor

## II 研究開発の概要 (和文)

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は、国民の健康寿命を短縮する重要な要因の一つである。近年、SGLT2 阻害薬などの新たな CKD 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、また CKD 患者の治療満足度は低く、CKD 患者の予後と quality of life (QOL) を向上させるためには、新薬の開発が求められている。CKD を対象とした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サロゲートエンドポイントを用いた治療薬の臨床的有効性評価方法が必要となる。進行した CKD については2～3年での推算糸球体濾過量 (eGFR) の30～40%の低下がサロゲートエンドポイントとして国際的に認められている。

本邦においても以前 AMED 研究班が日本人データを解析して同様のサロゲート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。しかしながら、早期の CKD に対してのサロゲート 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た。新しい適切なサロゲートエンドポイントは、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、医療費の削減にもつながることが期待される。以上を踏まえ、本研究班では、欧米において早期 CKD を対象とした臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとして提唱されている eGFR 及びアルブミン尿の長期予後との関連について、日本人 CKD 又は糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) を対象としたデータベースを用いて検討した。なお、本研究においては CKD のうち eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上を早期 CKD と定義した。

解析としては、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)”を用い、早期の糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD) 症例における 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得るかを検討した。また、SS-MIX2 標準化ストレージを活用し国内大学病院の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 CKD 患者のリアルワールドデータベースである J-CKD-DB-Ex を用いた解析を行った。加えて、腎臓内科医が診ている患者を全国 17 施設から集めフォローした多施設共同前向きコホート研究である CKD-JAC 研究の調査期間を延長して透析導入や全死亡をフォローした研究が CKD-JAC2 研究のデータを使って、eGFR slope や 2 年間のアルブミン尿又は蛋白尿の変化が、臨床試験における末期腎不全 (透析導入や移植) のサロゲートエンドポイントとして使用可能であるかを検討した。更に、早期 CKD における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を行った。

以上の日本人データの解析から、現時点において明確に結論付けることは困難であるものの、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や海外で報告されているメタアナリシス又は観察研究等を踏まえると、早期 CKD (DKD を含む) を対象とした臨床試験では、eGFR slope をサロゲートエンドポイントとして使用することが可能な場合もあることが分かった。ただし、その妥当性やカットオフ値については、最新のエビデンス、原疾患、対象集団や薬物の特性等も踏まえ、慎重に検討する必要があると考えられた。臨床試験の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定であることが想定される場合には、サロゲートエンドポイントとして eGFR slope を用い得る可能性がある。eGFR slope は、投与初期に eGFR が低下する (initial drop) 薬物の場合も含めて、一般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、得られるエビデンスはより強固になる。eGFR slope のカットオフ値は、欧米における議論において提言された 0.5~1.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year を用いることが可能な場合も想定されるが、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えられる。検証仮説の設定においては原疾患や薬物の特性等に応じた指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 (eGFR slope 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 (PMDA) と協議することが強く推奨される。

アルブミン尿 (UACR) / 蛋白尿 (UPCR) については、本研究班における観察研究から UACR 30 mg/gCr 又は、UPCR 150 mg/gCr 以上の患者において、1 又は 2 年間程度でベースラインから 30% 以上の減少が一つの目安という結果が示唆された。一般的にはカットオフ値が大きいほ

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原疾患や薬物の特性等に応じた指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（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 PMDA と協議することが強く推奨される。

なお、早期 CKD を対象とした臨床試験におけるサロゲートエンドポイントについて、本研究で得られた結果は現時点で得られた知見に基づくものであり、今後、更なるエビデンスを蓄積し、見直していく必要があると考えられる。

## 研究開発の概要（英文）

Chronic kidney disease (CKD) is one of the important factors that shorten the nation's healthy life expectancy. Although new CKD drugs such as SGLT2 inhibitors have been developed recently, the residual risks are still significant, and CKD patients' satisfaction about current treatment is low. Therefore, it is urgent to develop new drugs. In order to promote the early development of drugs for CKD, it is necessary to develop evaluation methods of clinical efficacy for therapeutic drugs using appropriate surrogate endpoints that predict long-term prognosis. For advanced CKD, a decline of 30-40% in estimated glomerular filtration rate (eGFR) over 2-3 years is internationally accepted as a surrogate endpoint. In Japan, the previous AMED research group analyzed Japanese data and created a guideline of surrogate endpoints to develop new drugs against kidney disease. However, surrogate endpoints for early-stage CKD were not sufficiently examined when the previous guidelines were developed. Since that time, discussions have progressed in Europe and the United States, and the use of the eGFR slope and decreased albuminuria was proposed. A new appropriate surrogate endpoint will promote the creation of novel renal disease therapeutic drugs, and therapeutic drugs that have been approved as a result will improve the prognosis and QOL of patients, improve the welfare of the people, and contribute to the realization of a healthy and long-lived society. This will also contribute to the reduction of medical expenses. Thus, the present research group investigated the relationship between eGFR and albuminuria, which have been proposed as surrogate endpoints in clinical trials targeting early-stage CKD in Europe and the United States, with long-term prognosis in Japanese patients with CKD or diabetic kidney disease (DKD) using data of Japanese patients. In this study, early CKD was defined as eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or more among CKD.

We analyzed the data of Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS) of Japanese diabetic patients, the data of J-CKD-DB-Ex of Japanese CKD patients, and the data of CKD-JAC2 of Japanese CKD patients. We also performed evidence review of published studies about surrogate endpoints of early CKD.

We concluded that it is sometimes possible to use the eGFR slope as a surrogate endpoint. However, the appropriateness and cut-off value should be carefully considered in light of the latest evidence, underlying disease, target population, drug characteristics, etc. The eGFR slope generally assumes the total slope from the start of drug administration, including the case of drugs that initially drop eGFR. The appropriateness of setting the eGFR slope should be examined according to the characteristics of the drug. It is desirable to evaluate the eGFR slope

based on an observation period of at least 2 years. While the specific setting of the cutoff value of the eGFR slope requires careful consideration, the eGFR slope cutoff value of 0.5 to 1.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year, which was proposed in discussions in Europe and the United States, is likely to be applicable. Regarding albuminuria (UACR)/proteinuria (UPCR), we concluded that in patients with UACR 30 mg/gCr or UPCR 150 mg/gCr or higher, the baseline level decreased by 30% or more in about 1 or 2 years can serve as a surrogate endpoint.

In general, the higher the cutoff value, the stronger the evidence obtained. In case of planning a clinical trial for approval of a new drug and interpretation of the results, we strongly recommend investigators to discuss with PMDA.