

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制緩和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Researches to establish a guideline of clinical endpoints in trials of patients with chronic kidney disease

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学部附属病院 教授 南学正臣  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Masaomi Nangaku

実施期間： 平成28年8月22日 ～ 平成29年3月1日

分担研究 (日本語) 臨床評価項目決定と、それに基づいたガイドライン策定  
開発課題名： (英語) Determination of clinical endpoints and establishment of a guideline

研究開発分担者 (日本語) 川崎医科大学附属病院 教授 柏原 直樹  
金沢大学医薬保健研究域医学系 教授 和田 隆志  
埼玉医科大学病院 教授 岡田 浩一  
所属 役職 氏名： (英語) Kawasaki Medical School Hospital, Professor, Naoki Kashihara  
Kanazawa University, Professor, Takashi Wada  
Saitama Medical University Hospital, Professor, Hirokazu Okada

分担研究 (日本語) 日本人コホート解析  
開発課題名： (英語) Analysis of Japanese cohorts

研究開発分担者 (日本語) 東京共済病院 部長 神田 英一郎  
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Kyosai Hospital, Chief of Department of Nephrology, Eiichiro Kanda

分担研究 (日本語) 糖尿病性腎臓病に関する妥当性の検討  
開発課題名： (英語) Validity of clinical endpoints in diabetic kidney disease

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター 研究センター長 植木 浩二郎  
順天堂大学大学院医学研究科 教授 綿田 裕孝

所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Global Health and Medicine Research Institute, Director  
of Diabetes Research Center, Kohjiro Ueki  
Juntendo University, Professor, Hiroyuki Watada

## II. 成果の概要（総括研究報告）

薬品の開発において、適切なエンドポイントを置くことは重要である。死亡等のハードエンドポイントの検証には一般に長期に渡って多数の被験者が必要となり、治験期間の長期化を余儀なくされるため、医薬品の早期開発を促進するためには、長期予後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用性の評価方法の作成が必須である。慢性腎臓病、糖尿病性腎臓病などの腎臓病における慢性疾患の治療満足度は低く、新薬の開発が求められている領域であり、これらの領域の疾患における代替エンドポイントの使用について欧米において議論が進んでいる。

本研究では、この状況を踏まえ、腎臓病における慢性疾患を対象に、日本人コホートのデータを解析・利用し、新たに開発される薬剤の承認審査が更に適切かつ迅速に行えるようになるための治療薬の臨床評価ガイドラインの策定を目指している。

初年度は神田英一郎、松下邦洋、碓井知子が中心となり当初予定されていた日本人CKD患者コホートおよび健常人コホートのデータの解析を行い、特に eGFR の低下および蛋白尿／アルブミン尿の代替エンドポイントの適切性について検討を行った。更に神田英一郎が日本人糖尿病性腎臓病患者コホートの解析を追加で施行し、並行して岡田浩一が中心となり碓井知子らとともにこれまでの論文のシステマティックレビューを行った。その結果が糖尿病性腎臓病に外挿可能かどうかについては、植木浩二郎、綿田裕孝が中心となって検討を行った。以上の結果を社会貢献の観点から周知するとともに広く意見を募るため、柏原直樹が中心となって公開セミナーを企画し、国民との対話の機会を創出するとともに、海外の識者を招聘して美上憲一をはじめとする医薬品医療機器総合機構の方々とともに討論を行った。

現在、その結果をガイドライン案として文書化し、委員によりブラッシュアップを行っており、今後パブコメを求める予定としている。

It is important to employ appropriate endpoints in clinical trials for development of novel drugs. Clinical trials utilizing hard endpoints such as death generally require recruitment of a large number of subjects and long observation periods. To encourage development of novel drugs in shorter periods, it is essential to establish appropriate surrogate endpoints that can predict critical aspects of the disease including long-term prognosis. People are not satisfied with treatment modalities of chronic diseases in the field of nephrology including chronic kidney disease and diabetic kidney disease, and development of novel drugs is urgently needed. Establishment of surrogate endpoints in this field is being discussed intensively in Europe and U.S.A. recently.

In this project, based on these conditions, we plan to utilize and analyze the data of Japanese cohorts of chronic disease in the field of nephrology and establish a clinical endpoint guideline to encourage appropriate and rapid investigation and approval of newly developed drugs.

In the first year of the project, Eiichiro Kanda, Kunihiko Matsushita, Tomoko Usui and colleagues analyzed the data of Japanese CKD cohort and healthy cohort according to the original plan, focusing on the validity of eGFR decline and proteinuria/albuminuria. Further, Eiichiro Kanda performed additional analysis of the Japanese diabetic kidney disease cohort. Hirokazu Okada performed systematic review of previously published manuscripts with Tomoko Usui and colleagues. Kohjiro Ueki, Hirotaka Watada, and colleague checked whether the results obtained by these analyses are valid in diabetic kidney disease. Naoki Kashihara and colleagues held a public seminar to contribute to the public society and obtain

comments from various communities, communicating with the people, inviting leaders in this field from other countries, and discussing with experts at the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency including Kennichi Mikami.

Currently we are making and brushing up a draft of our guideline. We plan to get public comments on this draft soon.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Evaluation of Glomerular Filtration Rate Change as Surrogate Endpoint for End-Stage-Renal Disease. ポスター発表 Eiichiro Kanda, Tomoko Usui, Naoki Kashihara, Chiho Iseki, Kunitoshi Iseki, Masaomi Nangaku, 50<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Nephrology, 2016/11/17.  
国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腎臓病克服への挑戦—臨床試験の最適化による腎臓病撲滅—. 公開シンポジウム、2017/2/5、国内
2. 臨床試験の最適化による腎臓病撲滅、南学正臣. CKD 啓発イベント講演会「実践的な CKD 対策：学際的連携と協働」、2017/3/12、国内

(4) 特許出願

無し