

【各論】
わが国からの新しい臨床エビデンス

保存期慢性腎臓病の ESA 低反応性腎性貧血患者に
対するエポエチン ベータ ペゴル製剤投与時の
維持ヘモグロビン値による腎予後の評価
—RADIANCE-CKD Study*—

平方秀樹¹⁾ 山本裕康²⁾ 長谷弘記³⁾ 西 慎一⁴⁾ 山縣邦弘⁵⁾ 南学正臣⁶⁾
鶴屋和彦⁷⁾ 和田隆志⁸⁾ 林 晃正⁹⁾ 上村夕香理¹⁰⁾ 大橋靖雄¹¹⁾

■ はじめに

わが国における腎性貧血治療ガイドラインでは、保存期慢性腎臓病（CKD）患者における治療目標ヘモグロビン（Hb）値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満と設定されている^{1,2)}。これまで、保存期 CKD 患者を対象として erythropoiesis-stimulating agent (ESA) 治療による目標 Hb 値を検討した CHOIR 試験³⁾および TREAT 試験⁴⁾では、目標 Hb 値を 13 g/dL 以上と高く設定した患者群において、死亡および心血管イベントや脳卒中が有意に増加したことが示された。また CREATE 試験⁵⁾では、目標 Hb 高値群における心血管イベントの抑制効果は認められず、むしろ腎生存率が有意に不良であった。その後の二次解析^{6,7)}では、ESA 低反応例で ESA が高用量使用された場合に予後が不良であり、ESA に対する低反応性や ESA の過

剰投与が予後の悪化と関連していることが示唆された。しかし、ESA 低反応例を対象として至適 Hb 値を検討した研究はなく、至適 ESA 投与量についても不明である。また、海外とわが国では保存期 CKD 患者の特性が大きく異なり、日本人で ESA 低反応性を示す保存期 CKD 患者における目標 Hb 値の検討が必要と考えられた。

今回、ESA 低反応と考えられる症例に対してエポエチン ベータ ペゴル製剤 (continuous erythropoiesis receptor activator : CERA) の至適投与量や目標 Hb 値を検討するため、Hb 値 11 g/dL 以上を目標とする積極的治療群と、登録時の Hb 値を維持する維持治療群を設定し、両群間で腎予後および心・脳血管 (CV) 予後を比較検討するランダム化比較研究を実施した。なお腎生存期間、CV イベント発現率などの結果に関しては、海外誌に論文を投稿中であるため成績を記述しないことを

* Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis stimulating agent : RADIANCE-CKD study

key words : ESA 低反応、CERA、腎予後、心血管イベント

¹⁾ 福岡腎臓内科クリニック HIRAKATA Hideki

(〒810-0004 福岡市中央区渡辺通り 4-6-20 星野ビル内)

²⁾ 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 YAMAMOTO Hiroyasu ³⁾ 青葉病院 HASE Hiroki ⁴⁾ 神戸大学大学院腎臓・免疫内科学分野 NISHI Shin-ichi ⁵⁾ 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 YAMAGATA Kunihiro ⁶⁾ 東京大学大学院腎臓内内分泌内科学 NANGAKU Masaomi ⁷⁾ 奈良県立医科大学腎臓内科学 TSURUYA Kazuhiko ⁸⁾ 金沢大学大学院腎臓内科学 WADA Takashi ⁹⁾ 大阪急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科 HAYASHI Terumasa ¹⁰⁾ 国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部生物統計研究室 UEMURA Yukari ¹¹⁾ 中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計学 OHASHI Yasuo

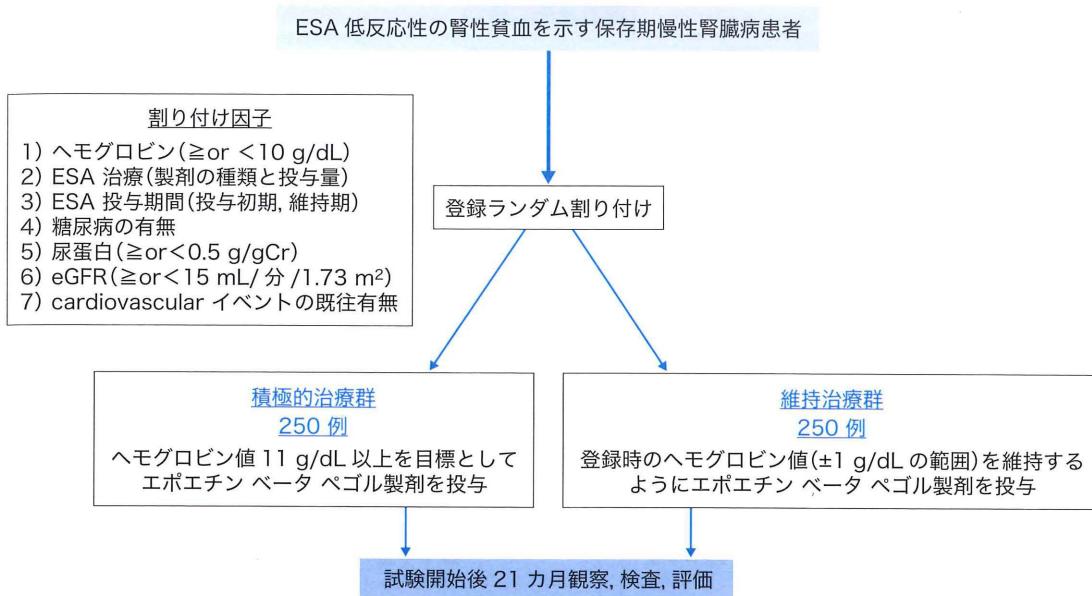


図1 研究デザイン

了承いただきたい。

I 対象と方法

1. 研究デザインと対象患者

本研究は多施設共同、オープンラベル、ランダム化群間比較研究で、患者は全国89施設から登録された。対象は保存期CKDならびにESA低反応性を示す腎性貧血患者で、以下に示す4選択基準をすべて満たす患者とした。すなわち、①適格性確認時のHb値が8 g/dL以上、11 g/dL未満で、ESA低反応性であることが確認されている患者、②研究治療開始から6カ月以上は透析導入を予定していない患者、③同意取得時の年齢が20歳以上の患者、④患者本人から本研究の参加に対して文書による同意が得られた患者の4つの基準である。研究デザインの概略を図1に示す。

ESA低反応性は次に示すように定義した。すなわち、①投与初期は、以下の用法・用量で治療を開始して8~12週間後にHb値が11 g/dLまで上昇しない、または開始時からのHb値上昇が1.0 g/dL未満の患者とした。薬剤投与量は、エリスロポエチン製剤として週当たり6,000 IU、ダルベポエチ

チンアルファ製剤では2週当たり30 µg、CERAで2週当たり25 µgと設定した。②維持期では、以下の用法・用量で12週間以上治療してもHb値が11 g/dLを維持できない患者で、薬剤投与量としては、エリスロポエチン製剤として週当たり6,000 IU (4週当たり24,000 IU)以上、ダルベポエチーンアルファ製剤では2週当たり30 µg (4週当たり60 µg)以上、CERAで2週当たり25 µg (4週当たり50 µg)以上と設定した。

本研究はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、ICH-GCPに準拠して保険診療の範囲内で実施した。また、本研究は中央および各施設の倫理審査委員会で承認され、UMINデータベースに登録した(UMIN 00000617)。

2. 治療方法

積極的治療群はHb値11 g/dL以上を目標としてCERAを積極的に投与し、維持治療群は各被験者の登録時のHb値を±1 g/dLの範囲内に維持するように、CERAを投与した。研究治療は開始21カ月後まで継続した。

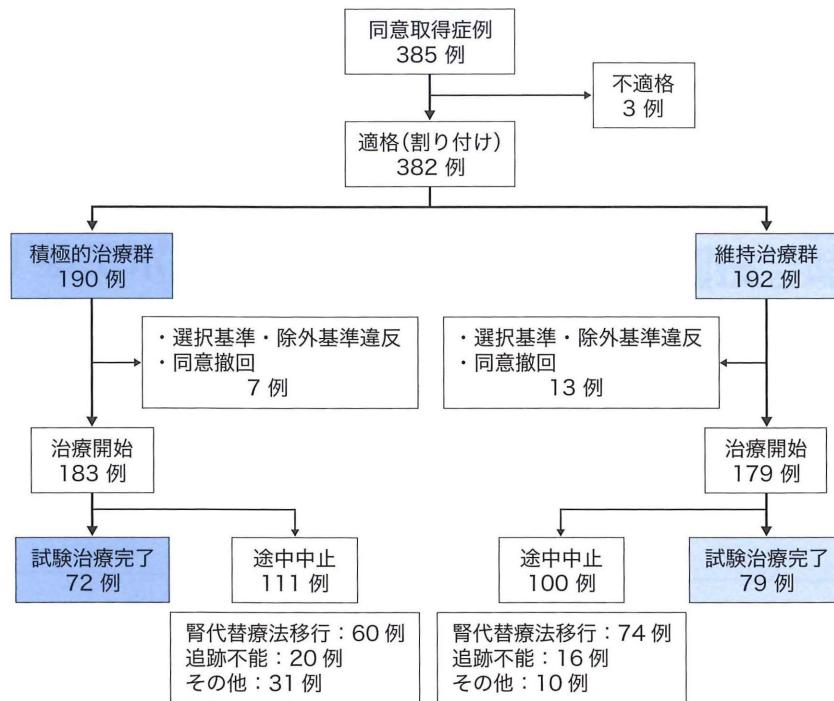


図2 登録症例の内訳

3. 評価項目

主要評価項目は腎予後イベントの初発までの腎生存期間とし、腎予後イベントとして、①腎代替療法（透析療法、腎移植）への移行、②eGFRが6.0 mL/min/1.73 m²未満に低下、③eGFRが30%以上の低下の複合イベントとした。また、心・脳血管イベント発現率についても検討した。

4. 統計解析

被験者数の目標設定は、Hb値を11 g/dLを目標とする積極的治療群での腎予後イベントの発症確率が30%低下、Hb値を維持する群の1年腎予後イベント発症確率を30%と仮定し、検出力80%、片側有意水準5%、登録期間1年半、追跡期間21カ月の条件で必要となる被験者数は両群合わせて476名となり、目標被験者数を500名とした。なお、約70%の検出力を確保するためには300例の集積が必要と設定した。

Kaplan-Meier法を用いて各群の腎予後イベント非発症確率を求め、log-rank検定により群間比較を行った。さらに、Cox比例ハザードモデルに

より積極的治療群の維持治療群に対するハザード比、およびその95%信頼区間(CI)を算出した。

II 結 果

2012年8月～2015年12月の間に385例を登録し、選択基準を満たした382例を無作為に両群に割り付けた。同意撤回、適格基準から外れた症例を除き、積極的治療群183例、維持治療群179例の合計362例で研究治療を開始し、21カ月間治療を継続した(図2)。

1. 患者背景

患者背景を表に示す。このなかで、割り付け因子ではなかった性別以外、両群の背景因子はバランスがとれていた。

2. 主要評価項目

複合腎予後イベント発現数は両群で208例(57.5%)に発現した。項目別の初発腎予後イベントは、腎代替療法への移行が30例、eGFR値6

表 患者背景

	全症例 (N=362)	積極的治療群 (N=183)	維持治療群 (N=179)	p
年齢	75±11	75±10	75±11	0.64
性別 (女性)	150 (41%)	88 (48%)	62 (35%)	0.01
身長 (cm)	158±9	158±9	159±10	0.35
糖尿病合併症	162 (45%)	83 (45%)	79 (44%)	0.82
心血管・脳血管イベント既往歴	105 (29%)	52 (28%)	53 (30%)	0.80
原疾患				
慢性糸球体腎炎	76 (21%)	43 (23%)	33 (18%)	0.25*
糖尿病性腎症	119 (33%)	60 (33%)	59 (33%)	1.00*
腎硬化症	103 (28%)	46 (25%)	57 (32%)	0.16*
その他	75 (21%)	38 (21%)	37 (21%)	1.00*
ヘモグロビン (g/dL)	9.9±0.7	9.9±0.7	9.9±0.7	0.55
尿蛋白 (g/gCr)	1.54 (0.59, 3.13)	1.35 (0.58, 3.06)	1.68 (0.61, 3.41)	0.27**
eGFR 値 (mL/分/1.73 m ²)	15.6±8.5	15.3±8.1	15.9±8.9	0.52
eGFR 値 (15 mL/分/1.73 m ² 以上)	152 (42%)	77 (42%)	75 (42%)	0.97
試験開始直前の ESA 製剤投与量				
エポエチチペゴル (μg/4 週)	100 (50, 100)	86 (50, 100)	100 (50, 100)	0.91**
ダルベポエチナルファ (μg/4 週)	110 (60, 120)	120 (60, 120)	80 (60, 120)	0.14**

平均値±SD, 例数 (%), 中央値 (25%点, 75%点), p: 無印t検定, *Fisherの正確検定, **Wilcoxonの順位和検定

eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESA: erythropoiesis-stimulating agent

mL/分/1.73 m²未満への低下が63例, eGFR 値の30%以上の低下が139例みられた(重複例あり)。主要評価項目である群別の腎生存期間については、現在海外誌に投稿中で本稿では記述しない。

3. CV イベント

CV イベント発現率は全体で44例(12.2%)であった。項目別で最も多く発現したCV イベントは、心不全35例(9.7%)であった。群別の発現率については、前述のように海外誌に投稿中で本稿では記述しない。

確な指針はない。海外の大規模研究の二次解析^{5,6)}では、目標Hb高値ではなくESA低反応性、ないしはESA大量投与が予後不良の主因であると示唆されているが、ESA低反応例に対して、ESAを投与する際の目標Hb値や投与量についてのエビデンスは全くなく、不明である。そこで本研究では、ESA低反応性の保存期CKD患者を対象に、目標Hb値としてガイドラインの推奨レベルである11~13 g/dLを目指した積極的治療群と、現状維持を継続した維持治療群の2群を設定し、腎予後とCV予後について比較検討した。

本研究における腎予後イベントの発現は、全体で208例(57.5%)に認められた。これは既報と比べて高めであったが、ランダム化時点でのeGFRが15.6 mL/分/1.73 m²とすでに腎機能低下が進行した症例が多く含まれていたことや、eGFRの30%以上の低下を複合エンドポイントの構成要素にしていたためと考えられた。また本研究では、全体としてのCV イベントの発現率が12.2%と非常に低かった。この点は、これまでの海外の大規模研究と異なるが、その大きな理由として挙げら

III 考 察

近年、保存期CKD患者および透析患者を対象とした多くの臨床研究^{8~13)}で、ESA低反応例では生命予後やCV 予後が不良なことが明らかにされてきた。CERAの治験データを用いてプール解析を行った検討¹⁴⁾でも、ESA低反応例では腎予後が不良であった。しかし、ESA低反応例に対する適切なESA投与法や至適な目標Hb値についての明

れるのが患者特性の違いであろう。海外の患者と比べ、わが国の患者ではCV疾患の既往例も少なく、ESAの積極的な投与によるCVイベント発現増加も起こりにくかった可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの課題ある。まず第一に、ESA低反応性の定義に関するものである。海外およびわが国においても、ESA低反応性は明確に定義されてはいない。本研究では、「I. 対象と方法 1. 研究デザインと対象患者」で前述した基準でESA低反応性を定義した。その基準が適切であったかどうかの検証が必要であろう。次に、研究開始時には発売されていなかった鉄含有リン吸着薬が研究開始後に発売され投与されたことが挙げられる。しかし、実際に使用された症例数はわずかで、その影響は小さかったと考えられた。最後に、半数以上の症例がエンドポイントに到達したことから腎予後についての評価は十分と考えられたが、CVイベント自体の発現数が少なく、CV発現の予後に関して明確な結論を得るために、さらに症例数を増やすか、より長期の観察期間を設ける必要があると考えられた。以上のような課題はあるが、ESA低反応性腎性貧血と定義した保存期CKD患者におけるHb目標値とESA投与法の検討を目的とした本研究の臨床的意義は十分に高いと考えられる。

おわりに

ESA低反応性を呈する保存期CKD患者における腎性貧血治療において、主要評価項目の結果および詳細な成績については、現在海外誌に投稿中の論文の公表が待たれるところである。

なお、本研究は中外製薬株式会社より研究費の提供を受けて実施されている。

文 献

- 1) Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al : 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy : Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Ren Rep Ther* 3 : 36, 2017
- 2) Japanese Society of Nephrology : Essential points

from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. *Clin Exp Nephrol* 23 : 1-15, 2019

- 3) Singh A, Szczech L, Tang KL, et al : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085-2098, 2006
- 4) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361 : 2019-2032, 2009
- 5) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071-2084, 2006
- 6) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 74 : 791-798, 2008
- 7) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363 : 1146-1155, 2010
- 8) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al : Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients : results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 59 : 108-116, 2012
- 9) Ishigami J, Onishi T, Shikuma S, et al : The impact of hyporesponsiveness to erythropoietin-stimulating agents on time-dependent mortality risk among CKD stage 5D patients : a single-center cohort study. *Clin Exp Nephrol* 17 : 106-114, 2013
- 10) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomaiya T, et al : Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients : the Q-Cohort study. *J Nephrol* 28 : 217-225, 2015
- 11) Guerrero-Riscos MÁ, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, et al : Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia* 32 : 343-352, 2012
- 12) Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, et al : Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 27 : 2880-2886, 2012
- 13) Kuwahara M, Mandai S, Kasagi Y, et al : Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 19 : 598-605, 2015
- 14) Tsuruya K, Uemura Y, Hirakata H, et al : Association between responsiveness to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and renal survival in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease : A pooled analysis of individual patient-level data from clinical trials. *Nephrology (Carlton)* 22 : 769-775, 2017