

平成 28 年 11 月 16 日

研究計画書

課題名

腎臓病サロゲートエンドポイント検討 沖縄スタディ・データベースの標準解析ファイルを用いた検討

目的

末期腎不全により透析を行う患者数は毎年 3 万 8 千人が新規導入され、現在 32 万人を超えている（日本透析医学会 2014 年末の慢性透析患者に関する基礎集計）。慢性腎臓病（CKD）の患者は全国で 1330 万人いると推計され（Imai et al. Clin Exp Nephrol 2009）、日本人の 8 人に 1 名が罹患している。しかしながら、現状で CKD に対する特異的治療薬はなく、高血圧などの腎機能低下の加速因子と腎性貧血などの腎不全合併症に対する治療介入が対応の中心である。治療薬がないため、創薬基盤推進研究事業：政策創薬マッチング研究においても、CKD は明確な unmet needs として認識されている。

腎臓病を対象とした無作為化比較試験は他分野に比べて非常に少なく、内科の他分野との比較においても常に最も少ない数しか行なわれていない（Archdeacon et al. CJASN 2013）。これまでの治療薬開発において腎死あるいは死亡というハードエンドポイントが求められ、多数の患者をリクルートして長期にわたる治験を行なうのにかかる費用と労力が莫大であることが、大きなハードルとなっている。このため、ハードエンドポイントに代わる適切なサロゲートエンドポイントを確立し、効率的な治験を短期間で安価に行うことを可能にすることが、腎臓病の治療薬開発に必須である。

サロゲートエンドポイントの問題について、大きな進歩をもたらしたのが、松下、Coresh らによる CKD Prognosis Consortium (CKD PC) のデータの解析であり、170 万人のデータから 2 年間での 30% の eGFR 低下が正確に末期腎不全および死亡を予測することを示した（Coresh et al. JAMA 2014）。しかしながら、松下、Coresh らの研究で解析対象となったデータのうち、アジア人の占める割合は 0.5% であり、その結果を日本人に外挿できるかどうかは検討の必要がある。

2015 年、日本腎臓学会に「腎臓病エンドポイント検討ワーキンググループ」が設立された。本ワーキンググループでは、上記の知見の日本人への外挿適切性について検討を行う。本研究は、そのワーキンググループの活動の一環とし

て、友愛会豊見城中央病院の井関邦敏臨床研究支援センター長の協力の下、Okinawa Heart and Renal Association (OHRA)の一般住民を対象とした沖縄のコホート研究データを解析する。

実施者

所属：東京大学医学部 腎臓・内分泌内科学 氏名：南学正臣

所属：川崎医科大学 医学部 腎臓・高血圧内科学 氏名：柏原直樹

所属：豊見城中央病院 臨床研究支援センター 氏名：井関邦敏

所属：一般社団法人 沖縄心臓腎臓機構 (OHRA) 氏名：井関千穂

所属：東京共済病院 氏名：神田英一郎

所属：東京大学 保健・健康推進本部 氏名：碓井知子

研究期間

倫理委員会承認後～2018年12月31日

方法

1993年度の沖縄県総合保健協会 (OGHMA) の健診受診者(N=69,248) を対象として 1994～1996 年度の再受診者が特定されている。これらの検診受診者がその後、透析導入に至ったか否か、沖縄透析研究レジストリ (OKIDS) で同定された。それぞれのレジストリは当該機関 (沖縄県人工透析研究会および OGHMA:現沖縄県健康づくり財団) の許可を得て作成され、現在、OHRA に引き継がれている。そのデータベースはすでに個人情報除外されている。本研究は、このデータの一部を標準解析用ファイル (SAF) として研究者が解析を行う。

データセットには、年齢、性別、健診受診日、身長、体重、収縮期血圧、血液データ (総コレステロール値、中性脂肪値、尿素窒素値、クレアチニン値、尿酸、総蛋白値、アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値)、検尿データ (尿蛋白、尿潜血、尿糖)、透析導入日が含まれている。

解析は、エンドポイントを透析導入とし、以下のように行う。①ベースラインデータに基づいて経年的 eGFR 変化率を求める。②基準とする eGFR 変化率と比較し、各 eGFR 変化率の透析導入オッズ比やハザード比を算出する。③各 eGFR 変化率について人口寄与危険割合 (PAR%) を算出し、治療対効果の高い eGFR 変化率の集団を明らかにする。また、尿蛋白についても、試験紙法の検査結果に基づいて層別化し、eGFR 変化率と同様に、透析導入リスクとの関係を解

析する。これらの解析から、eGFR 変化率と透析導入の関係が示され、どの程度の eGFR 変化率が透析導入というエンドポイントを代替できるのか明らかにされる。

実施場所

データベースは個人情報除外し、個人情報は連結不可能匿名化されて、種々の SAF として研究毎に一般社団法人、沖縄心臓腎臓機構（理事長：井関千穂）に保管されている。SAF を貸与された研究者（神田英一郎、碓井知子）が解析を行う。

倫理的配慮

本解析の対象は過去の一定期間（1993～2011年）に渡って収集された2つのレジストリより複合した既存のデータに基づいたデータベースであり、データの提供を行う沖縄心臓腎臓機構の理事長がデータ内容を把握している。当時の参加者からインフォームドコンセントを受けることは困難であるが、すでに個人情報は連結不可能匿名化されており個人の同定は不可能であるため、インフォームドコンセントを受けることを要しない。

研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性

本研究は既存情報の解析を行うため、侵襲は全くない。また、データはインターネットとは独立して保管する。万一流出した場合でも、すでに個人情報は匿名化されており、特定の個人への不利益は生じない。

医学上の貢献の予測

本データの一部は CKD PC との共同研究として、Coresh J et al (JAMA 311:2518-2531, 2014)に発表されている。本研究によって、日本人における CKD 関連の治療薬物の有効性を検討する臨床治験が活性化され、治療の選択肢が広がることが期待される。