

【各論】  
わが国からの新しい臨床エビデンス

PREDICT 試験\*

今井圓裕\*\*

I なぜ PREDICT 試験が企画されたか？

保存期腎不全患者の腎性貧血の治療における至適ヘモグロビン (Hb) 値は、まだ決定されていない。わが国では目標 Hb 11～13 g/dL とすることが慢性腎臓病患者の貧血治療ガイドラインに記載されている<sup>1)</sup>が、Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) の腎性貧血治療ガイドラインでは Hb 10～11.5 g/dL が推奨されており<sup>2)</sup>、相違している。KDIGO のガイドラインは、エリスロポエチン製剤を使用して行われた CREATE<sup>3)</sup>、CHIOR<sup>4)</sup>、TREAT<sup>5)</sup>などの大規模臨床試験の対照群に使用された Hb 値により決定されたものである。これらの試験では Hb 13 g/dL を目指した高 Hb 群が対照群に優る有効性を示しえなかったことから、対照群の Hb を腎性貧血の目標 Hb として推奨している。一方、わが国の CKD 患者の腎性貧血治療ガイドラインの推奨 Hb 値策定時に最も重要なエビデンスとされたのは、Tsubakihara らによって行われたダルベポエチンの臨床開発試験 (A21 試験)<sup>6)</sup>である。この試験では、ダルベポエチン  $\alpha$  を使用して Hb 11～13 g/dL を目指した高 Hb 群が、エポエチン  $\alpha$  を使用して Hb 9～11 g/dL を目指した低 Hb 群より腎アウトカム (透析導入、腎移植、クレアチニン倍加、死亡) を有意に

低下させた (図 1)。ただし Cox 比例ハザードによる解析で、年齢、性別、糖尿病、血清クレアチニン値、Hb で補正し得られた結果であるが、高 Hb 群でハザード比 0.71 (95% CI 0.52～0.98) と、有意に腎アウトカムを改善したことが示されている。しかしながらこの研究の一次アウトカムである log-rank 解析では、有意差を示すことができなかった ( $p=0.11$ )。

その後、A21 試験の post-hoc 解析で、どのような患者が高 Hb で治療することで恩恵を受けるかが解析された<sup>7)</sup>。糖尿病患者では高 Hb 群と低 Hb 群の腎アウトカムに差がないこと、CKD ステージ 4 とステージ 5 の比較ではステージ 5 の患者にのみ高 Hb による腎アウトカムの改善がみられた (図 2)<sup>7)</sup>。TREAT<sup>5)</sup>に代表されるように、これまでに行われてきた糖尿病患者における高 Hb 群の有効性を示すことはできなかったが、A21 試験においても、糖尿病患者では腎アウトカムを改善させることはなかった。以上の知見から、A21 試験で有効性を示した非糖尿病患者で、より進行した CKD 患者を対象にダルベポエチン  $\alpha$  を使用して A21 試験を追試することにより、腎性貧血の治療の目標 Hb 値を決定しようとしたのが PREDICT 試験である<sup>8)</sup>。

\* PREDICT study

key words : renal anemia, hemoglobin, erythropoietin stimulating agent

\*\* 中山寺いまいクリニック/藤田医科大学腎臓内科/愛知医科大学腎臓内科 IMAI Enyu  
(〒665-0861 宝塚市中山寺 2-8-18)

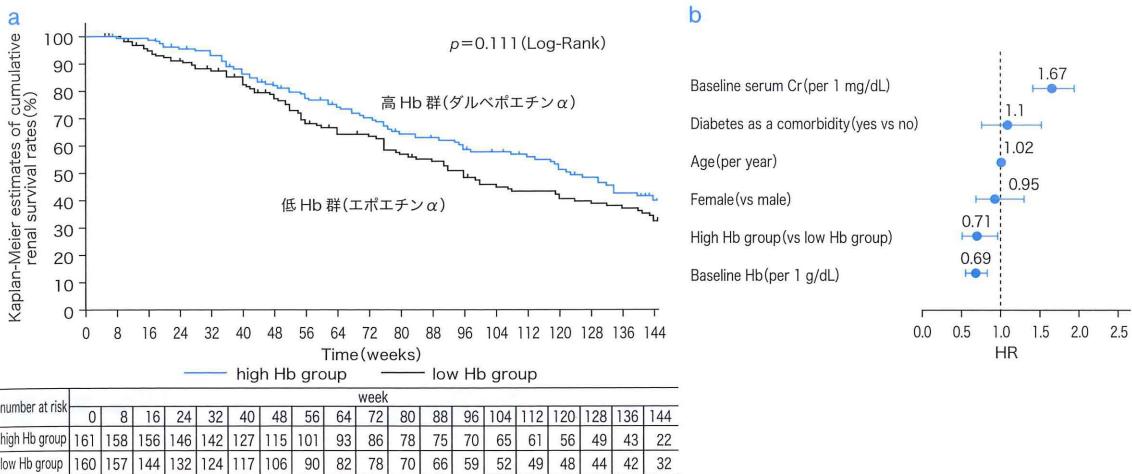


図 1 高 Hb 群と低 Hb 群の腎複合 1 次アウトカム

Log-rank テストでは差がなかった (a) が、補正した Cox 比例ハザードでは 0.71 (95%CI 0.52~0.98) と有意に高 Hb 群で腎不全への進行が抑制された (b)。

(Tsubakihara Y, et al : High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. Ther Apher Dial 16 : 529~540, 2012<sup>6</sup> より引用)

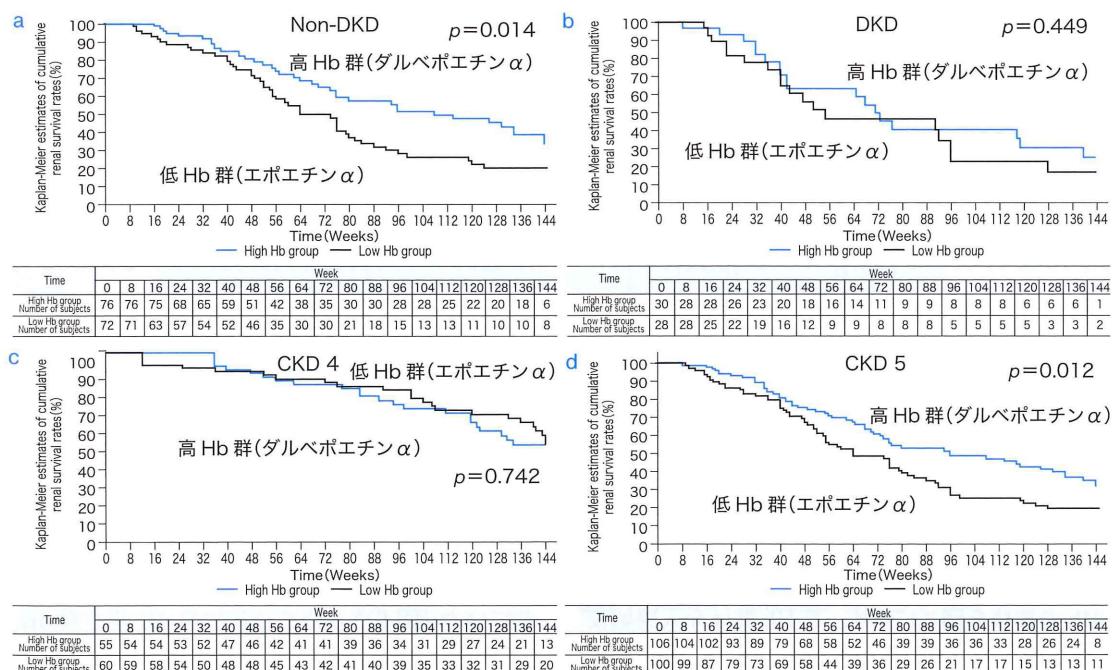


図 2 A21 試験のサブ解析

糖尿病患者では両群に差を認めなかつたが、非糖尿病患者では高 Hb で有意に腎アウトカムが抑制された。

CKD ステージ 4 では両群で差を認めなかつたが、CKD ステージ 5 では高 Hb 群で有意に腎アウトカムが抑制された。

(Tsubakihara Y, et al : High hemoglobin levels maintained by an erythropoiesis-stimulating agent improve renal survival in patients with severe renal impairment. Ther Apher Dial 19 : 457~465, 2015<sup>7</sup> より引用)

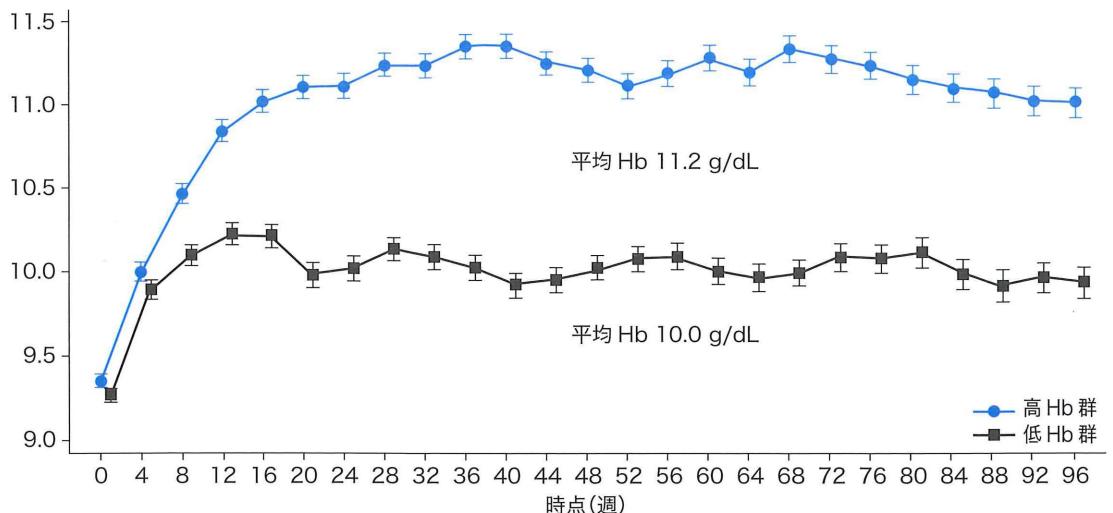


図 3 Hb の変化

高 Hb 群 (平均 Hb 11.2 g/dL) は低 Hb 群 (平均 Hb 10.0 g/dL) と比較して有意に高い Hb 値で維持された。

## II 介入開始前の患者の特徴

PREDICT 試験に参加した非糖尿病患者は 491 名であったが、12 名が除外基準に該当したため除外され、479 名が解析対象となった<sup>9)</sup>。高 Hb 群が 239 名、低 Hb 群が 240 名である。患者の平均年齢は 70 歳で、60% が男性であった。登録時において平均 eGFR 14 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、平均 Hb 9.6 g/dL、平均血圧 133/72 mmHg であった。原疾患の割合は糸球体腎炎 31%、腎硬化症 51%、多発性囊胞腎 8%、その他 10% であった。TSAT 33%，フェリチン 148 ng/mL と鉄は充足していた<sup>9)</sup>。

## III 介入後の Hb 値の推移

Hb の推移を図 3 に示す。高 Hb 群は介入開始後 16 週以内に Hb 11 g/dL 程度に上昇し、そのまま維持されている。一方、低 Hb 群は 10 g/dL で維持され、両群は試験期間中 Hb 値に有意な差を認めた<sup>9)</sup>。

## IV 一次アウトカムおよび腎副次アウトカムの結果

透析導入、腎移植、eGFR 6 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満への腎機能低下、eGFR 50% 減少からなる腎複合エンドポイントは log-rank 試験で  $p = 0.32$  と平均 73 週間の介入試験で両群間に差がなかった（図 4）<sup>9)</sup>。また、年齢、性別、ベースライン eGFR、Hb、尿蛋白、収縮期血圧で補正した Cox 比例ハザードは、低 Hb 群を対照とした場合に 0.78 (95% CI 0.60~1.03, 0.08) で有意差を認めなかった<sup>9)</sup>。

表 1 に示すように、腎副次エンドポイントである透析導入（図 5）と eGFR 6 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満への減少には両群で差がなかったが、ベースライン eGFR からの 50% 減少は高 Hb 群で有意に減少していた（図 6）<sup>9)</sup>。

## V 複合心血管イベントと死亡ならびに副作用

複合心血管イベントおよび死亡に関する結果を表 2 に示す。エリスロポエチニ製剤は血栓を起こすことが知られており、脳心血管イベントの増加と関連する可能性が示唆されている。心血管イベ

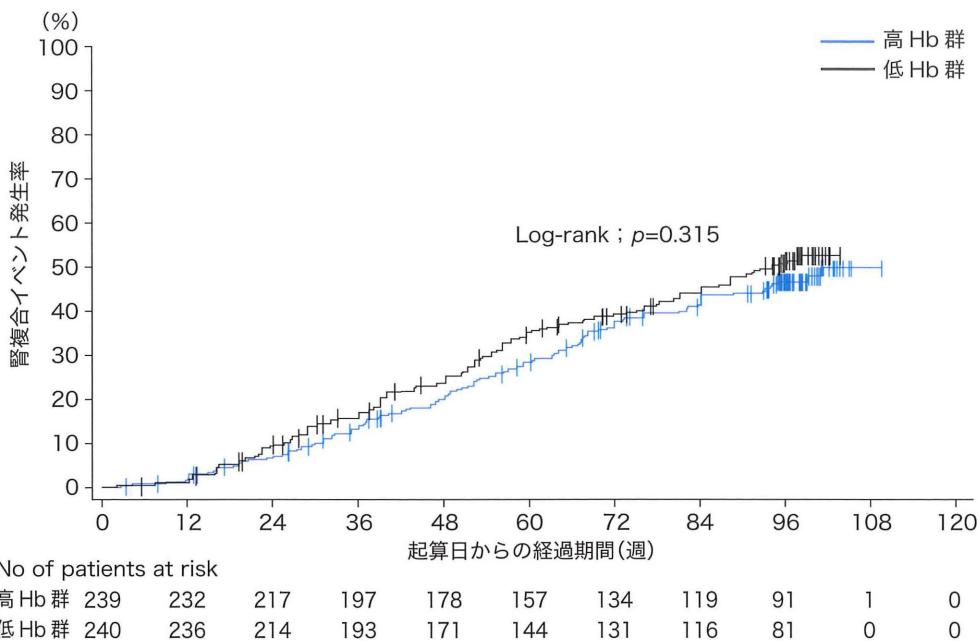


図4 腎一次アウトカム

高 Hb 群は低 Hb 群と比較して一次複合エンドポイント（透析導入、GFR 50%減少、 $eGFR < 6 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ）を有意に抑制することはなかった。

表1 腎アウトカム

Outcome		高 Hb 群	低 Hb 群
		n = 239	n = 240
		N (%)	N (%)
一次複合アウトカム		105 (43.9 %)	116 (48.3 %)
腎イベント	透析導入	57 (23.8 %)	53 (22.1 %)
	腎移植	1 (0.4 %)	2 (0.8 %)
	$eGFR < 6 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$	35 (14.6 %)	37 (15.4 %)
	eGFR 50 %減少	21 (8.8 %)	37 (15.4 %)

ントは補正したハザード比 1.07 (0.55~2.90) と、高 Hb 群と低 Hb 群で差がなかった<sup>9)</sup>。死亡も、補正したハザード比 1.28 (0.56~2.90) と、有意な差はなかった。血栓のイベントは両群で発症がなく、悪性腫瘍の発症も差がなかった<sup>9)</sup>。以上より、Hb を 11~13 g/dL を目指して治療することによる Hb 11.2 g/gCr 程度の上昇は心血管イベントの増加や死亡の増加は認められず、安全であることが示された。

## V PREDICT の結果がもたらすもの

PREDICT は PROBE 法で行ったランダム化比較試験である。したがって、エビデンスの質は二重盲検法ほど高くはないが、十分意義があると思われる。PREDICT の結果は、非糖尿病患者で平均 Hb 11.2 g/dL に維持された高 Hb 群は、低 Hb 群と比較して複合一次エンドポイントで有意な腎機能保護作用を示す項目がなかった。この結果

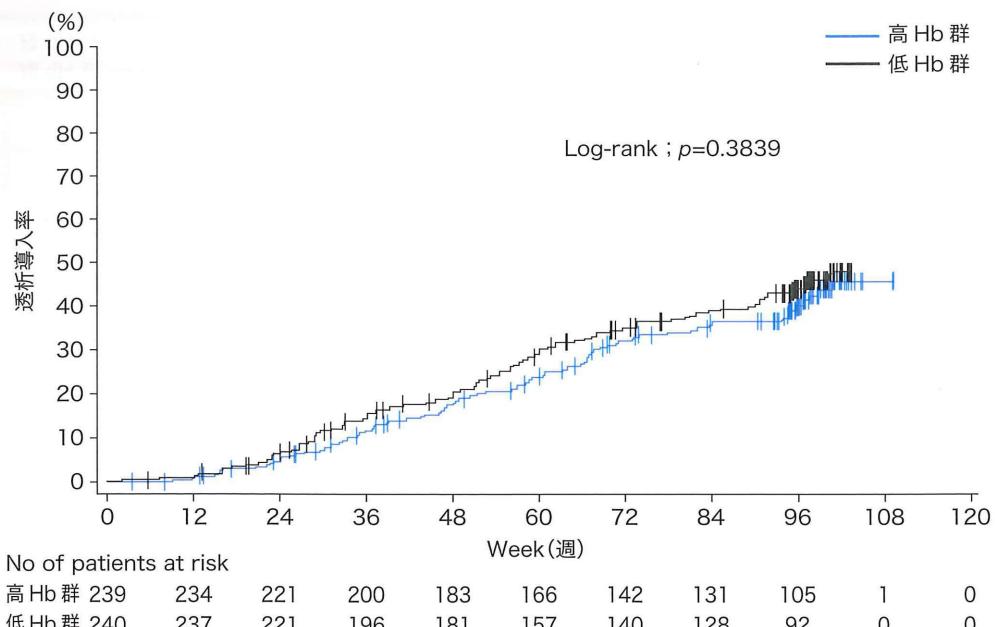


図 5 透析導入

透析導入率は高 Hb 群と低 Hb 群で差はなかった。

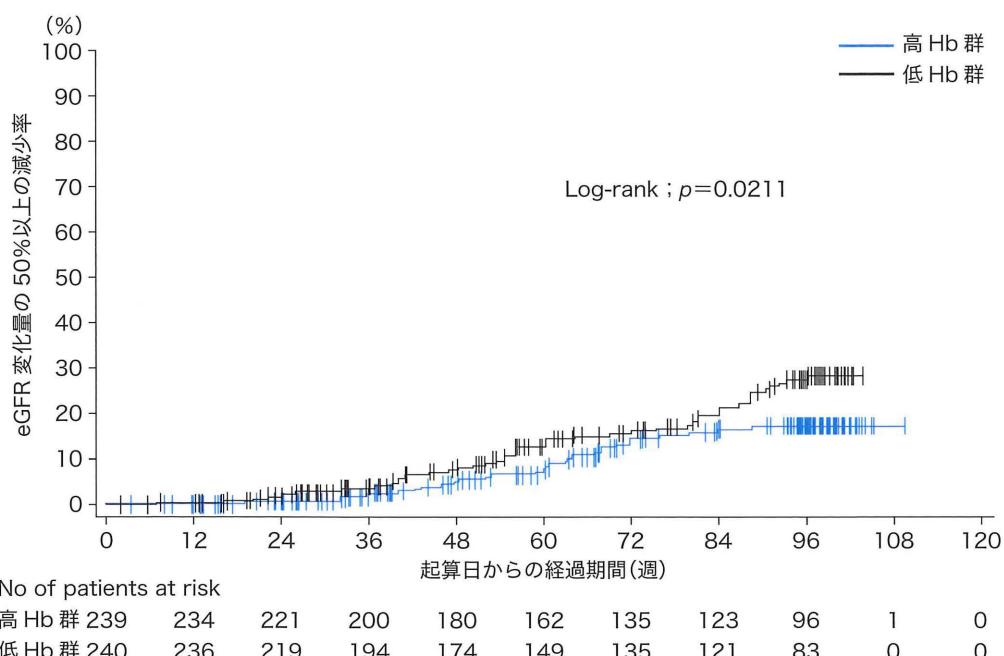


図 6 eGFR の 50% 減少

高 Hb 群では低 Hb 群と比較して腎機能低下速度が抑制されている可能性がある。

表2 心血管イベントと全死亡

	高Hb群	低Hb群	ハザード比 (95%CI)
心血管複合 エンドポイント	19 (8%)	16 (7%)	1.07 (0.55~2.10)
全死亡	14 (6%)	11 (5%)	1.28 (0.56~2.90)
血栓性疾患	0	0	

は、現在のガイドラインで推奨されている Hb 11~13 g/dL を積極的にサポートするものではない。むしろ、KDIGO で示されている目標 Hb 10~11.5 g/dL を支持するものである。今後のガイドラインの改訂において、わが国のエビデンスを踏まえて Hb 10~12 g/dL に変更することも議論に挙がるのではないかと思う。

A21 試験との比較は興味ある課題である。まず、A21 試験では PREDICT と異なり、高 Hb 群が平均 12 g/dL に維持できたことが腎保護につながったと解釈できる可能性がある。はたして、Hb を 0.8 g/dL 上昇させることで、結果が変わるであろうか？ 高 Hb 群のなかで観察期間の 1/2 以上 Hb 11~13 g/dL に維持された患者を選択した per-protocol 解析などで、Hb を高値に維持したことにより腎保護効果が確認できるか、今後の研究結果が待たれる。

A21 試験で高 Hb 群ではダルベポエチンが使用されており、低 Hb 群ではエポエチン  $\alpha$  が使用されている。PREDICT で高 Hb 群と低 Hb 群で差がなかったことは、ダルベポエチンはエポエチン  $\alpha$  に比較して腎保護作用があるという仮説が提唱できる可能性が示唆される。

今回、平均 Hb 11.2 g/dL に維持しても心血管イベント、死亡率は対照群と比較して差がなく、腎性貧血を治療するうえでダルベポエチンは安全に使用できることが改めて確認された。これは、現在の臨床で ESA を使用するうえでの安心材料になる。

## VII 高 Hb は腎保護に有効ではないのか？

PREDICT の副次エンドポイントをみると、eGFR 50% 減少は高 Hb 群で有意に減少している。一方、透析導入と eGFR 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満への低下は、両群では有意差がなかった。副次エンドポイント間に差がみられたのは、高 Hb 群の有効性はベースライン eGFR が高い症例 (eGFR 14~20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) により認められたのではないだろうか？ 今回、非糖尿病 CKD 患者の選択基準は 8~20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であったが、ベースライン GFR が低値の場合には、透析導入や 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 腎機能低下などのイベントは起こりやすいことが想像できる。今回、A21 試験を基に PREDICT を計画したが、参加した患者の平均値である eGFR 14 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者における有効性を確認することも重要ではないかと思われる。

今後、ESA 抵抗性がある CKD 患者に対して目標 Hb 11~13 g/dL に設定して、従来の治療法と比較した RADIANCE-CKD も出版される予定（本特集に収載）であり、わが国の腎性貧血の治療に即した新しいエビデンスが集積し、ガイドラインを変えることになるのではないかと期待する。

## 文 献

- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group : KDIGO 2012 clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2 (suppl) : 279~335, 2012
- 日本透析医学会 : 2015 年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 49 : 89~158, 2016
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085~2098, 2006
- Drueke 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
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361 : 2019~2032, 2009
- Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al : High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents

- has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. Ther Apher Dial **16** : 529–540, 2012
- 7) Tsubakihara Y, Akizawa T, Iwasaki M, et al : High hemoglobin levels maintained by an erythropoiesis-stimulating agent improve renal survival in patients with severe renal impairment. Ther Apher Dial **19** : 457–465, 2015
  - 8) Imai E, Maruyama S, Nangaku M, et al : Rationale and study design of a randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial). Clin Exp Nephrol **20** : 71–76, 2016
  - 9) Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, et al : Darbepoetin Alfa in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Without Diabetes : Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol **15** : 608, 2020

「腎と透析」バックナンバー		
87巻1号(2019年7月)	特集 腎移植の現況と残された課題	(2,800円)
2号(2019年8月)	特集 尿細管間質障害—最新の知見	(4,000円)
3号(2019年9月)	特集 血液浄化療法2019	(2,800円)
4号(2019年10月)	特集 腎生検から病因と病態を読む	(2,800円)
5号(2019年11月)	特集 Ciliopathy	(2,800円)
6号(2019年12月)	特集 頻尿と排尿障害	(2,800円)
88巻1号(2020年1月)	特集 CKD-MBD up to date	(2,800円)
2号(2020年2月)	特集 尿路結石のすべて	(4,000円)
3号(2020年3月)	特集 Cl <sup>-</sup> ：電解質のクイーン	(2,800円)
4号(2020年4月)	特集 腎臓と運動・スポーツ	(2,800円)
5号(2020年5月)	特集 透析療法の課題と展望2020	(2,800円)
6号(2020年6月)	特集 腎障害の進展防止—病態から治療まで	(2,800円)
89巻1号(2020年7月)	特集 腎臓内科医に必要な泌尿器疾患へのアプローチ	(2,800円)

ご注文（発行後1年以内）：㈱東京医学社 販売部

TEL 03-3265-3551（代） FAX 03-3265-2750 Eメール hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

発行後1年を経過したバックナンバーのご注文・在庫照会は、下記までご連絡ください。

㈱文栄社 〒113-0033 東京都文京区本郷3-26-1 本郷宮田ビル5階

TEL 03-3814-8541 FAX 03-3816-0415

内容についてのお問い合わせ：㈱東京医学社 編集部

TEL 03-3237-9111 FAX 03-3237-9115 Eメール jin@tokyo-igakusha.co.jp