

# 慢性腎臓病と新薬

正路久美\*1 稲城玲子\*2 南学正臣\*1

\*1 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 \*2 東京大学大学院医学系研究科慢性腎臓病 (CKD) 病態生理学

key words : CKD, RAS, 糖尿病, 炎症, シグナル

## 要旨

約30年前にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin angiotensin system; RAS) 阻害による腎保護効果, 蛋白尿減少効果が明らかになって以降, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の治療はRAS阻害がゴールドスタンダードとなった。RAS阻害を含む標準的治療の普及により, CKDの進行を遅らせたり安定させたりしているのは事実である。しかし, 世界的な高齢化, 糖尿病罹患率の上昇, それに伴う糖尿病性腎症によるCKD患者の増加, RAS阻害薬が標準的治療となってもなお末期腎不全への進行が減らない現状を鑑みると, 新規メカニズムの画期的新薬の開発が望まれる。本稿では現在治験が行われている薬剤の中でも, ここ数年で臨床応用が期待できそうな新規薬剤の現状を紹介する。

## 1 はじめに

CKDは進行すれば透析や腎移植を必要とする末期腎不全となるが, わが国でCKD患者数は1,330万人(20歳以上の成人の8人に1人)と推計されている。2015年には約3万9千人もの患者に透析が導入され, 2011年末に初めて30万人を超えたわが国の慢性透析患者数は2015年末には約32万5千人となった<sup>1)</sup>。導入患者の原疾患として, 1998年以降, 糖尿病性腎

症が第1位であり(2015年には43.7%), 減少傾向にある慢性糸球体腎炎(16.9%)とは対照的である。糖尿病性腎症はわが国以外の先進国においても末期腎不全にいたる最多の原疾患となっている。全世界的にも糖尿病の罹患率は増加しており, WHOの報告によると現在3億4,700万人が糖尿病に罹患しているが, 2030年には4億3,000万人に増加すると推測されている<sup>1)</sup>。また, CKDは末期腎不全に至る前段階であるだけでなく, 脳梗塞を含む心血管疾患の独立した危険因子であることも明らかになっている。CKD, なかでも糖尿病性腎症に対する新規治療法の開発は健康上, また医療経済上, 対策すべき大きな問題である。

CKDの標準的治療として血圧, 血糖, LDLコレステロールや貧血, 喫煙を含む生活習慣の管理などがあるが, なかでもRAS阻害薬は降圧効果に加え, 腎保護効果, 蛋白尿減少効果を認め, 糖尿病性腎症および蛋白尿0.15 g/gCre以上のCKD患者において第一選択の降圧剤であり, 現在のCKD治療のゴールドスタンダードとなっている<sup>1)</sup>。一方で, 期待されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬併用によるRASの二重阻害は, 相乗効果が得られず, むしろ高K血症や急性腎障害などの副作用の頻度や重篤度が増したため, KDIGOを始めとする各国のガイドラインでは推奨されないという結果に終わった<sup>2)</sup>。

RASの二重阻害の試験が不成功に終わり, またRAS

Chronic kidney disease and novel therapeutic approaches

Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Kumi Shoji

Masaomi Nangaku

Division of Chronic Kidney Disease (CKD) Pathophysiology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

Reiko Inagi

阻害薬が標準的治療となってもなお末期腎不全への進行が減らない現状を鑑みると、残存するリスクをさらに抑制する新たなCKD治療薬の開発が急務である。それらはRAS阻害薬と併用して予後がさらに改善することが望ましく、実際に現在行われている臨床試験のほとんどでRAS阻害薬と併用しての効果を検討している。第II相、第III相の無作為化臨床試験(randomized controlled trials; RCT)まで行い無効とされた薬もあるが、現在、複数の有望な薬の治療が行われており、本稿ではその新規メカニズムの薬剤の現状を紹介する。

## 2 臨床応用されている薬剤

### 2-1 腎保護作用が期待される薬剤

まず腎疾患や他の疾患ですでに臨床使用されている薬剤の中で、腎保護作用が期待される薬剤として、活性型ビタミンD製剤(パリカルシトールなど)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(スピロラクトンやエプレレノンなど)、キサンチンオキシダーゼ阻害薬(アロプリノールなど)、セロトニン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬などがある。

なかでも腎保護作用が期待された活性型ビタミンD製剤は第III相試験まで行われ、高容量のパリカルシトール投与群は食塩摂取が多い症例において有意な蛋白減少を認めた。しかし、副甲状腺ホルモンの過剰抑制のため減量せざるをえない症例も多く、また有意ではないものの、高容量投与群で推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; eGFR)が低下した。このため、活性型ビタミンD製剤は症例を選んでRAS阻害に加えて使用すれば蛋白尿減少効果を認める可能性があるものの、現時点でCKDの進行を遅らせるというエビデンスは得られていない<sup>3)</sup>。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬<sup>2)</sup>、キサンチンオキシダーゼ阻害薬<sup>3)</sup>、セロトニン受容体拮抗薬<sup>4)</sup>は、現在治験中や解析待ちである。

腎疾患領域ではまだ馴染みの少ないエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬について以下に詳述する。

### 2-2 エンドセリン受容体拮抗薬

強力な血管収縮性物質として発見されたエンドセリ

ン1(endothelin-1; ET-1)は、その後血管内皮だけでなく、心筋、腎臓など生体内の多くの細胞で生成されることが明らかになった。ET-1は2種類のエンドセリン受容体(endothelin receptor; ET), ET<sub>A</sub>とET<sub>B</sub>に結合するが、一般的に、ET<sub>A</sub>への結合により血管収縮、細胞および細胞間質の増加を起し、ET<sub>B</sub>への結合により血管拡張や細胞増殖・線維化の抑制を起す。腎臓においてET-1は輸出細動脈を選択的に収縮させ腎血流量を低下させる。また尿管管、集合管には主にET<sub>B</sub>が発現しており、水およびナトリウム排泄を促進する。ET<sub>A</sub>拮抗薬は血管拡張作用、血圧低下作用を示し、CKD患者に対する降圧効果と腎保護作用が期待されるが、ET<sub>A</sub>選択性が高いものでも、副作用として体液貯留が問題となる。これはET<sub>B</sub>阻害による水、ナトリウム排泄抑制が原因と考えられている。

ET<sub>A</sub>:ET<sub>B</sub>選択性が約50:1のavosentanは、糖尿病性腎症患者1,392名に対する第III相試験(ASCEND試験)において<sup>4)</sup>、介入群でプラセボ群に比べて有意に蛋白尿が減少したものの(44.3~49.3% vs 9.7%)、体液貯留、うっ血性心不全も有意に増加し、平均観察期間4カ月で中止となった。ET<sub>A</sub>:ET<sub>B</sub>選択性が約1,800:1とより選択性の高いatrasentanは、第II相試験において<sup>5)</sup>、介入群でプラセボ群と比べて有意に蛋白尿が減少した(35~42% vs 11%)。しかしプラセボ群の9%に対し、atrasentan 0.25, 0.75, 1.75 mg群において14, 18, 46%と容量依存性に末梢浮腫の合併を認めた。現在、atrasentanは体液過剰のリスクのある患者を除外し、2型糖尿病を有し、eGFR 25~75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、アルブミン尿300~5,000 mg/gCreを呈する患者4,148名に対する第III相試験(SO-NAR試験)が進行中で、2018年11月に終了予定である<sup>5)</sup>。症例を選べば有効な治療法となる可能性があり、結果発表が待たれる。

これまでの臨床試験から、エンドセリン受容体拮抗薬は、用量依存性に蛋白尿減少効果を示すが、同時に用量依存性に体液貯留による合併症が増加する傾向があり、薬剤の用量設定とともに、ET<sub>A</sub>選択性の高さが実用化に向けての鍵となると考えられる。

### 2-3 ホスホジエステラーゼ阻害薬

ホスホジエステラーゼは、細胞内のセカンドメッセンジャーであるcAMPやcGMPを加水分解する酵素

であり、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor) やロイコトリエン合成を促進し、結果的に炎症へと導く。ホスホジエステラーゼ阻害薬はすでに気管支喘息や末梢血管疾患の治療に使用されており、ペントキシフィリンは海外で閉塞性動脈硬化症の治療に使用されているホスホジエステラーゼ阻害薬である。

2015年、RAS阻害薬による治療を行っているCKDステージ3~4の2型糖尿病患者169名を、ペントキシフィリン群とプラセボ群に振りわけたRCT (PREDIAN試験) が報告された<sup>6)</sup>。24カ月後、介入群はプラセボ群よりeGFRの低下が有意に少なく ( $-2.1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  vs  $-6.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )、アルブミン尿の変化率にも有意差を認めた ( $-14.9\%$  vs  $5.7\%$ )。eGFR低下の減少はわずかであったが、残存アルブミン尿の減少効果は大きく、2型糖尿病性腎症の新規治療薬となる可能性がある。ペントキシフィリンの活性化代謝物であるCTP-499でも治験が行われており<sup>7)</sup>、今後のデータの集積が待たれる。

### 3 新たなメカニズムの薬剤

次に、新たなメカニズムの薬剤について紹介する。CKDの進行には炎症・免疫学的機序も関与しており、その結果、糸球体硬化や間質線維化など不可逆的な障害が起こり、末期腎不全に至る。現在、炎症や線維化、そのシグナル経路をターゲットに様々な薬剤が研究開発されているが、なかでも抗炎症作用のある薬剤は有望である。

#### 3-1 バルドキソロンメチル

バルドキソロンメチルは体内の250以上もの抗酸化因子、および解毒因子の産生を調節する転写因子であるnuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)を活性化する化合物である。Nrf2は通常状態では細胞内でKelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)の作用によりプロテアソームに誘導され分解される。しかし酸化ストレスなどの存在下では、Nrf2がリン酸化を受けたり他の蛋白と結合したり、あるいはKeap1がさまざまな化学修飾を受けたりすることで、Nrf2はKeap1の作用を逃れ、核内へ移行する。その後、核内でantioxidant responsive elements (ARE)と呼ばれる配列に結合し、下流の遺伝子発現を亢進させる<sup>8,9)</sup>。Nrf2経路が活性化すると、抗酸化遺伝子群の発現が

亢進して過剰の活性酸素種を除去したり、nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)の活性化抑制や炎症性サイトカインの産生抑制等を介して抗炎症作用を発揮したり、ミトコンドリア機能障害やエネルギー代謝を改善したりする。

バルドキソロンメチルは、もともと抗腫瘍薬として第I相臨床試験を受けているなかで、同薬剤投与群の患者で血清クレアチニンが低下することが明らかとなり、腎保護作用が期待されるようになった。糖尿病性腎症を始め、多くの腎臓病において酸化ストレスが腎障害の進行に関与していることが知られており、Nrf2の活性化がCKD治療薬として有用である可能性が考えられた。

2011年、2型糖尿病を有するCKDステージ3b~4期の患者227名に対して、RAS阻害薬に加えてバルドキソロンメチル25、75、150mgかプラセボを投与し、52週にわたって効果をみた第II相のRCTの結果が報告された (BEAM試験)<sup>10)</sup>。介入群でeGFRの上昇は24週後にピークに達し $5.8\sim 10.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ も改善し、52週まで持続した。体重減少や低Mg血症、筋痙攣などの副作用が認められたが、心血管系を含めた重篤な副作用の増加は認められなかった。

この結果を受け、第III相のRCTであるBEACON試験が施行された<sup>11)</sup>。BEACON試験では、2型糖尿病を有するCKDステージ4期の患者2,185名を、介入群かプラセボ群に割り付けた。しかし、介入群で心不全 (Hazard ratio 1.83)、二次複合アウトカム (非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、心不全による入院、心血管死) が有意に増加したため (Hazard ratio 1.71)、安全性のためこの試験は予定より早い9カ月で終了となった。介入群はプラセボ群と比較して、体重減少や低Mg血症の他、血圧上昇、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、BNP上昇を認めた。一方で腎機能については評価されており、介入群はプラセボ群と比較してeGFRの有意な上昇を認めた ( $e\text{GFR } 5.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  vs  $-0.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )。しかし予定より短期間の研究となり、両群で一次複合アウトカム (末期腎不全あるいは心血管死) に統計学的有意差はなかった。

BEAM試験との違いとして、BEAM試験よりBEACON試験のほうがeGFRの低い患者を対象としていることがあげられるが、バルドキソロンメチルにおけ

る心不全発症機序については未だ解明されていない。考えられる機序の一つとしてエンドセリンがある。培養尿細管細胞にバルドキシロンメチルを加えると ET-1 の分泌が抑制され、またエンドセリン受容体のうち ET<sub>B</sub> には影響しない一方、ET<sub>A</sub> が減少する<sup>12)</sup>。ET-1 は腎において体液量調節に関与しており、ET-1 分泌の変化や ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> バランスの変化がバルドキシロンメチル投与による心不全発症に関与しているかもしれない。

しかし、糖尿病合併 CKD に対する Nrf2 活性化薬の使用の道が完全に閉ざされたわけではない。別の Nrf2 活性化薬であるフマル酸ジメチルは、多発性硬化症の治療薬として 2013 年に米国で承認され、現在 40 カ国で承認されているが、心不全発症の増加などを認めておらず、日本でも 2016 年 4 月に新薬承認申請されている。また BEACON 試験の結果を受けて、わが国でもバルドキシロンメチルの第 II 相試験は一旦中断されたものの、心不全を含め安全性の問題点を認めなかった。欧米の糖尿病合併 CKD 患者と比較して日本人患者は心血管系イベントの発症率が低いためと考えられ、現在、心不全リスクを有する患者を除外し、2 型糖尿病を有する CKD 患者 72 名を対象とした第 II 相の RCT (TSUBAKI 試験) が行われている。

TSUBAKI 試験では、バルドキシロンメチルを 1 日 1 回、16 週間反復経口投与したときの安全性および有効性を評価するが、2016 年 5 月に発表された中間解析では、安全上の懸念はなく、プラセボ群と比較して介入群でイヌリンクリアランス法による GFR の有意な改善を認めたと報告されている<sup>6)</sup>。本試験は 2017 年 12 月に終了予定であり、症例を選ぶことで安全に使える可能性が示唆され、解析が待たれる。

### 3-2 ケモカイン受容体 2 拮抗薬

CKD の進行には炎症・免疫学的機序も関与しており、糸球体硬化や間質線維化など不可逆的な障害を起し、末期腎不全に至る。この炎症・免疫学的経路の中でも、単球やマクロファージの遊走・活性化を促す生理活性物質である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、別名 C-C chemokine ligand 2 (CCL2) が、受容体である C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) を介して CKD の進展に関与していることがわかってきた。CCR2 阻害薬は MCP-1-CCR2 経

路をターゲットにした新たなメカニズムの腎保護薬として期待され、実際に糖尿病性腎症モデル (1 型, 2 型)、虚血再灌流モデル、腎血管性高血圧モデル、腎線維化 (尿細管結紮) モデル、抗糸球体基底膜抗体型腎炎モデルなど、各種腎臓病モデル動物を用いた研究で、糸球体や腎間質への単球・マクロファージ浸潤の減少、糸球体硬化の改善、尿細管壊死の抑制、間質線維化の改善、半月体形成の減少などを認めた。さらに腎への効果以外に、血糖やインスリン濃度の低下、脂肪組織での炎症細胞浸潤の低下など腎外組織への効果もみられた。現在、CCR2 阻害薬は主に糖尿病およびその合併症である腎症に対する臨床試験が行われている。

CCR2 阻害薬の中で、最も臨床試験が進んでいる CCX140-B は 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験において、安全性を確認するとともに用量依存性に空腹時血糖の減少を認めた<sup>13)</sup>。2015 年には RAS 阻害薬による治療を受けている 2 型糖尿病の eGFR $\geq$ 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、アルブミン尿 100~3,000 mg/gCre の患者 332 名を対象とした CCX140-B の第 III 相試験の結果が報告された<sup>14)</sup>。52 週間のアルブミン尿の変化率について評価したが、-2% であったプラセボ群と比較して、CCX140-B 5 mg 群は -18%、CCX140-B 10 mg 群は -11% であり、プラセボ群と CCX140-B 5 mg 群は有意差があった。アルブミン尿に対する効果は薬投与終了 4 週間後においても持続していた。空腹時血糖についても第 II 相試験と同様に低下し、これは脂肪組織におけるマクロファージ浸潤の減少に伴うインスリン抵抗性の改善による効果と考えられている。副作用の発生率にプラセボ群と介入群で差はなく、期間中にクレアチニンの倍化や透析導入、eGFR が 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満になるなどの腎イベントの発生はなかった。

現在、すでに B 型慢性肝炎の治療薬として承認されている CCR2 阻害薬であるプロパゲルマニウムの糖尿病性腎症に対する第 II 相試験がわが国でも進行中であり、また CCR2 に加え、CCR5 阻害作用ももつ PF-04634817<sup>7)</sup> や BMS-813160<sup>8)</sup> に対する第 II 相試験も海外で行われている。

2 型糖尿病性腎症患者において、CCR2 阻害薬は標準的治療に追加することにより腎保護作用を有する可能性があり、今後の臨床研究の結果が待たれる。

### 3-3 抗インターロイキン1 $\beta$ 抗体

インターロイキン1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ; IL-1 $\beta$ ) は、免疫反応の最初に主にマクロファージから産生される炎症性サイトカインの一つで、gevokiumab はヒト IL-1 $\beta$  に対する組換え型モノクローナル抗体である。現在、ベーチェット病やブドウ膜炎や壊疽性膿皮症など各種慢性炎症性疾患に対する第 III 相試験が行われているが、2 型糖尿病性腎症患者に対しても 2015 年 3 月、GFR を主要エンドポイントとした第 2 相 RCT が開始された<sup>‡9)</sup>。

### 3-4 NF- $\kappa$ B 阻害薬

NF- $\kappa$ B は免疫反応において中心的役割をもつ転写因子の一つで、炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなど多彩な生命現象に関与している。リウマチ疾患などの炎症性疾患や悪性腫瘍などでの活性化がよく知られているが、糖尿病性腎症でも NF- $\kappa$ B の活性化が明らかになってきた<sup>15)</sup>。bindarit はある特定の NF- $\kappa$ B 二量体に作用して、NF- $\kappa$ B 経路を抑制する。2010 年、糖尿病性腎症患者 100 名を対象にした第 II 相の RCT において、bindarit を 12 週間投与するとアルブミン尿が減ることが報告された<sup>16)</sup>。しかし詳細な報告はまだであり、bindarit による新たな治験は開始されていない。ちなみに、前述のバルドキシロンメチルも NF- $\kappa$ B 経路を抑制し抗炎症作用を発揮すると考えられている。

### 3-5 JAK-STAT 経路阻害薬

janus kinase (JAK) は、signal transducer and activator of transcription (STAT) 転写因子ファミリーを活性化する。STAT ファミリーは高血糖による腎障害を促進すると考えられており、実際に進行性糖尿病性腎症で JAK-STAT 経路の調節異常も報告されている<sup>17)</sup>。

JAK-STAT 経路を阻害する薬は、JAK2 阻害薬 (AG-490)、JAK3 阻害薬 (Janex-1)、STAT1 阻害薬 (fludarabine) などいくつも開発されていて、新規の糖尿病薬になると考えられている。関節リウマチに対して開発された経口 JAK1、JAK2 阻害薬である baricitinib もまた腎保護作用があると考えられており、現在 300~5,000 mg/gCre のアルブミン尿のある糖尿病性腎症患者 129 名に対して、RAS 阻害薬に加えて baricitinib かプラセボを投与する第 II 相の RCT が終了し、結果待ちである<sup>‡10)</sup>。

### 3-6 PHD 阻害薬

最後に治験の進んでいる腎性貧血の新規薬剤について紹介する。腎機能が低下すると貧血が進行するが、一方で貧血自体が末期腎不全進展の独立したリスクファクターであることが明らかになっている。そのメカニズムとして近年、腎エリスロポエチン (erythropoietin; EPO) 産生細胞が筋線維芽細胞へ形質転換し、EPO 産生を失って腎性貧血を起こすとともに、細胞外基質を産生して腎線維化を引き起こすことがわかってきた。腎性貧血の治療として現在、赤血球造血刺激因子 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 製剤が普及しているが、ESA 製剤は高価であり、保存期腎不全患者では定期的な皮下注射が必要であり、また中和抗体の出現による赤芽球癆の問題などもある。このため、安価な経口 EPO 産生促進薬の登場が望まれている。EPO 遺伝子の発現を調節する転写因子である低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF) は、低酸素下ではプロリン水素化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein; PHD) が不活化されることで分解を免れ、標的遺伝子の転写を調節する。一方、通常酸素濃度下では PHD が活性化しており、HIF のプロリン残基が水素化され、von Hippel Lindau 蛋白と結合し、ユビキチンリガーゼにより分解される。

現在、低分子の経口 PHD 阻害薬が複数開発されており (FG-4592, BAY85-5934, GSK1278863, AKB-6548 など)、腎性貧血治療薬として臨床試験が進行している<sup>18)</sup>。治験が最も進行しているのが AKB-6548 であり、非透析 CKD 患者を対象にした第 II 相試験で、介入群は用量依存性に Hb 上昇を認めた<sup>19)</sup>。また保存期腎不全患者のみでなく、腹膜透析、血液透析を含めた透析患者においても貧血改善効果が報告されており<sup>20)</sup>、現在欧米では第 III 相試験も開始されている。ただし HIF の下流遺伝子は EPO 遺伝子だけでなく血管内皮細胞増殖因子など様々なものがあり、悪性腫瘍で発現が亢進する遺伝子群も多く、実用化に向けて悪性腫瘍増加の可能性などを慎重に評価する必要がある。

## 4 おわりに

約 30 年前に RAS 阻害によりアルブミン尿が減少することが確認されて以降、糖尿病性腎症および CKD の治療は RAS 阻害薬に依存している。RAS 阻害を含む標準的治療の普及により、一部の患者で CKD の進

行を遅らせたり安定させたりしているのは事実であるが、糖尿病性腎症は依然として末期腎不全の最多の原疾患であり、近年の糖尿病患者増加の現状を考えると、RAS 阻害薬に加えてCKDの進行を食い止める新規薬剤の登場が待望される。転写メカニズムや炎症などの各種シグナル経路が基礎研究により解明され、それらの分子を標的にした薬剤が続々と開発されており、臨床研究が進行中である。なかでもエンドセリン受容体拮抗薬である atrasentan、ホスホジエステラーゼ阻害薬であるペントキシフィリンやその代謝物 CTP-499、Nrf2 活性化薬であるバルドキシロンメチル、CCR2 拮抗薬である CCX140-B、抗インターロイキン1 $\beta$ 抗体の gevokiumab など、抗炎症作用を持った薬剤が有望であり、ここ数年での実用化が期待される。

#### 文 献

- 1) Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, et al. : Therapeutic approaches to diabetic nephropathy-beyond the RAS. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 : 325-346.
- 2) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group : KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl) : 1-150.
- 3) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. : Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 : 1543-1551.
- 4) Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. : Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 527-535.
- 5) Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. : Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 763-772.
- 6) Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. : Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease : the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 220-229.
- 7) Singh B, Diamond SA, Pergola SE, et al. : Effect of CTP-499 on renal function in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 : A1-A120.
- 8) Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. : Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 1029-1041.
- 9) Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, et al. : The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation. *Biochem Pharmacol* 2013; 85 : 705-717.
- 10) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. : Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365 : 327-336.
- 11) de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. : Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2013; 369 : 2492-2503.
- 12) Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, et al. : Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39 : 499-508.
- 13) Hanefeld M, Schell E, Gouni-Berthold I, et al. : Orally-Administered Chemokine Receptor CCR2 Antagonist CCX140-B in Type 2 Diabetes: A Pilot Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Diabetes Metab* 2012; 3 : 225.
- 14) de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. : The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy : a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 : 687-696.
- 15) Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, et al. : NF-kappaB in renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 : 1254-1262.
- 16) Ruggenti P : Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in type 2 diabetes subjects with micro- or macro-albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(Suppl. 1) : 44A.
- 17) Berthier CC, Zhang H, Schin M, et al. : Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58 : 469-477.
- 18) Higashijima Y, Tanaka T, Nangaku M : Structure-based drug design for hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors and its therapeutic potential for the treatment of erythropoiesis-stimulating agent-resistant anemia: raising expectations for exploratory clinical trials. *Expert Opin Drug Discov* 2013; 8 : 965-976.
- 19) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1665-1673.
- 20) Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. : Roxadustat (FG-4592) : Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 1225-1233.

#### 参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「図説 わが国の慢性透析療法の現況」  
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2016/12/29)
- ‡2) US National Library of Medicine「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040441> (2016/12/29)
- ‡3) US National Library of Medicine「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017171> (2016/12/29)

- 29), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02327754> (2016/12/29)
- ‡4) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01869881> (2016/12/29)
- ‡5) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858532> (2016/12/29)
- ‡6) 協和発酵キリン株式会社「バルドキシロンメチル (RTA402) の国内第 II 相臨床試験でイヌリンクリアランス法を用いて腎機能の改善を確認」[http://www.kyowa-kirin.co.jp/news\\_releases/2016/pdf/20160523\\_01.pdf](http://www.kyowa-kirin.co.jp/news_releases/2016/pdf/20160523_01.pdf) (2016/12/29)
- ‡7) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712061> (2016/12/29)
- ‡8) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752985> (2016/12/29)
- ‡9) 「EU Clinical Trials Register」<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> (2016/12/29)
- ‡10) US National Library of Medicine 「ClinicalTrials.gov」  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683409> (2016/12/29)