ORIENT試験

今井 圓裕

〔日内会誌 100：3386～3392, 2011〕

Key words 2型糖尿病, 糖尿病性腎症, アンジオテンシン受容体拮抗薬, 腎保護作用

ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of Endstage renal disease in diabetic Nephropathy Trial) 試験は, 2型糖尿病患者の「糖尿病性腎症」の進展はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)であるオルメサルタンを投与することにより抑制できるという仮説をアジア人で証明するために2003年から2008年にかけて, 日本と香港の施設で行われた, 国際共同臨床試験である¹⁾. この試験はClinicalTrials.govに登録し, あらかじめプロトコル論文も作成した²⁾.

糖尿病性腎症から末期腎不全に至る患者数は過去30年増加し続けており, 年間15,000人の方が新規に維持透析に導入されている. 糖尿病は1998年に透析導入の原疾患の第1位となり, 2型糖尿病性腎症の増加は大きな社会的問題となり, 透析患者が今後危機的に増加し続けるのではないかと危惧がされるようになった. しかしながら, ORIENT試験を計画した2002年当時, 2型糖尿病性腎症の適応を有する薬剤はなく, 2001年に発表されたロサルタンとイルベサルタンを使用したRENAAL³⁾とIDNT⁴⁾によって, レニン・アンジオテンシン系阻害薬(RAS阻害薬)が腎不全の進行を阻止することが示され, 日本においてもRAS阻害薬による糖尿病性腎症

への適応拡大が期待された. 高血圧を合併する2型糖尿病性腎症に対する日本におけるロサルタンの適応拡大は2006年であり, 当時は, 1型糖尿病性腎症に対してオーファンドラッグとしてイミダプリルが適応を有しているだけであった. ORIENT試験が開始された2003年は, 糖尿病性腎症に対してACE阻害薬やARBを使用することがエビデンスとして構築されつつあった時であったが, 高血圧学会のガイドライン等にはまだ明確な記載がなく, また, 2型糖尿病による腎症に対する治療薬としてRAS阻害薬を強く推奨する時代ではなかったのである. オルメサルタンは日本で当時の三共(株)によって開発された降圧薬で, 日本で5番目に高血圧に対して適応を取得したARBである. そして, 糖尿病性腎症に対する適応拡大を目的とし, 日本で最初にGPC基準に基づく第3相臨床試験として行うこととなった.

1 試験デザインとエンドポイント, 結果の要旨

試験デザイン

本試験は, 多施設共同で行われた, プラセボ

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

Series: Clinical Study from Japan and its Reflections; Olmesartan Reducing Incidence of Endstage renal disease in diabetic Nephropathy Trial (ORIENT).

Enyu Imai: Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

図1. ORIENT試験プロトコール²⁾

R：ランダム化

を対照とした用量漸増法による無作為二重盲検並行群間比較試験である。プロトコールを図1に示す。

対象疾患は2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症で、顕性蛋白尿（早朝第一尿で尿蛋白300 mg/gCr以上）を有し、腎機能が低下した30歳以上70歳以下の、日本人および香港在住の中国人の外來患者を対象とした。腎機能低下の範囲は、男性でCr1.2～2.5 mg/dl、女性でCr1.0～2.5 mg/dlとした。

主な登録除外基準は、①1型糖尿病、②両側性腎動脈狭窄、または片腎で腎動脈狭窄を有する患者、③同意取得時の収縮期血圧180 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上、④3カ月以内の心筋梗塞またはCABG、⑤6カ月以内の経皮的冠動脈インターベンション、⑥1年以内の脳卒中またはTIA、⑦不安定狭心症、NYHA IIIまたはIV度の心不全、⑧3カ月以内に急速に進行する腎不全、⑨重症起立性低血圧、⑩血清K

値3.5 mEq/l以下、または5.5 mEq/l以上、⑪AST、ALT100 IU/l以上の肝機能障害、などであった。

主要評価項目は、腎複合エンドポイント（①血清Cr値2倍化、②末期腎不全（血清Cr値5 mg/dl以上、透析導入、腎移植）、③死亡、のいずれかの初発イベント）であった。

副次評価項目は、1)心血管複合エンドポイント（①心血管系死亡、②TIA以外の非致死性脳卒中、③非致死性心筋梗塞、④不安定狭心症による入院、⑤心不全による入院、⑥冠動脈、頸動脈または末梢血管の血行再建術施行、⑦壊疽による下肢切断、のいずれかの初発イベント）、2)尿蛋白変化率、3)血清Cr値の逆数から計算した腎機能低下速度であった。

治験に登録された患者は、症例登録センターで、ACE阻害薬の使用の有無、血清Cr値、尿蛋白を割付因子として無作為に割り付けられ、130/85 mmHg未満を目標血圧とし、治験薬（オルメサルタンまたはプラセボ）を10 mgから開始し、

図 2. ORIENT試験の症例構成図¹⁾

原則 4 週間間隔を目処に 20 mg, 40 mgへと可能な限りの増量を試みた。目標血圧に達しない場合には、ARB, ACE阻害薬, カリウム保持性利尿薬以外の降圧薬を追加して、目標血圧への到達を試みた。治験開始前からACE阻害薬を服用していた患者は、治験期間中の服薬変更・用量変更は禁止とした。ORIENT試験はACE阻害薬を含む当時糖尿病の最適の治療を行っている患者に対して、オルメサルタンを付加することによる有効性を検討したものである。

試験の主要結果

症例構成図を図 2 に示す。オルメサルタン群 282 名, プラセボ群 284 名を平均 3.2 年間追跡した。患者の 73.1% がACE阻害薬を服用していた。試験期間中の平均血圧はオルメサルタン群でプラセボ群に比べ、収縮期血圧で 2.8 mmHg, 拡張期血圧で 1.6 mmHg低かった。

腎複合エンドポイントは、オルメサルタン群で 116 例(41.1%), プラセボ群で 129 例(45.4%)で、ハザード比 (HR) = 0.97 (95% 信頼区間

(CI) : 0.75~1.24, $p=0.791$) あった (図 3)。

心血管複合エンドポイントは、オルメサルタン群で 40 例(14.2%), プラセボ群で 53 例(18.7%)で、HR = 0.73 (95% CI : 0.48~1.09, $p=0.126$) であった (図 4)。しかし、オルメサルタン群に心血管合併症の既往を持つ患者が約 2 倍多く割り付けられていたことが判明したため (オルメサルタン群 60 例, プラセボ群 33 例), これを補正するとHR = 0.64 (95% CI : 0.43~0.98, $p=0.039$) となった。

尿蛋白は、オルメサルタン群で 12 週の時点で約 19.5% 低下したが、プラセボ群では 12.6% 増加した。血清Cr値の逆数から見た腎機能の低下速度は、オルメサルタン群で有意に抑制されていた。

2 試験の特徴と新規事項

試験の特徴

この試験の特徴は、2002 年当時のACE阻害薬

図 3. 主要評価項目である腎複合エンドポイントに関するKaplan-Meire解析¹⁾

図 4. 副次評価項目である脳心血管複合エンドポイントに関するKaplan-Meire解析¹⁾

を含めた糖尿病性腎症の最良の治療の上に、ARBを追加することが有効であるかどうかを検討した点である。RASを抑制することは、血圧を下げるだけでなく、尿蛋白を抑制し、腎機能を維持すると考えられ、その効果は、できるだけ強

く抑制することが良いという考え方が主流であった。この中で、ACE阻害薬にARBを加える二重の抑制は腎保護にさらに有効であると思われていた。なお、香港においては全ての患者においてACE阻害薬が投与されていた。

図 5. 累積度数分布における腎機能低下速度の解析¹⁾

腎機能低下速度の中央値は有意にオルメサルタンで遅い。しかし、腎複合イベントのほとんどが、中央値より速い患者で発現した。

また, ORIENT試験の途中で報告された, ACE阻害薬とARBの併用効果を調べたONTARGET⁵⁾の結果を確認するためにも非常に重要な試験となったのである。

新規事項

この試験で明らかとなったのは, ACE阻害薬で治療されている糖尿病性腎症患者にARBを追加しても, 相加的な腎保護作用は期待できないという点である。しかし, オルメサルタンの投与により, 血圧は低下し, 尿蛋白は減少し, 血清Cr値の逆数からみた腎機能低下速度は明らかに改善している。この矛盾は何に起因するのであろうか? そこで, 両群の患者の腎機能低下速度の累積頻度をプロットすると, この原因が見えてくる(図5)。オルメサルタンは腎機能低下速度が比較的遅い患者群においては, 腎機能低下を抑制することがわかるが, 腎機能低下が速い患者群においてはオルメサルタン群とプラセボ群で差がない。また, 腎複合エンドポイントのほとんどは, 腎機能低下速度が速い患者群で発現していたため, その影響により, 血圧, 尿蛋白, 腎機能低下速度を改善させたにもかかわらず,

腎複合エンドポイントでは差がなかったと思われる。

ONTARGETでは, RAS阻害薬の併用により, 透析導入患者を増やし安全性に課題があるとされた⁶⁾が, ORIENT試験ではACE阻害薬にオルメサルタンを併用しても, 腎複合エンドポイントはプラセボと比較して差がないニュートラルな結果であった。

また, 心血管複合エンドポイントが抑制されたのも新しい発見であった。ORIENT試験では, ACE阻害薬を服用している糖尿病患者において, 心血管合併症の偏りを補正した結果ではあるが, 脳心血管複合エンドポイントをHR=0.64 (95% CI: 0.43~0.98, $p=0.039$)と抑制する事が示された。また, 本試験では重症心不全患者は除外基準としていたが, オルメサルタンにより冠動脈形成術を受ける患者が減少していることも示された。

3 試験の弱点とその対応処置

本試験には以下のようないくつかの弱点があ

る。

1点目は心血管合併症を有する患者を均等に割り付けることができなかったことである。また、キーオープンしてから既往歴の偏りが確認されたため、臨床的に適切な心血管合併症の偏りを考慮した脳心血管複合エンドポイントの解析は、post-hoc解析となった。

2点目は、心血管複合エンドポイントとして、「心不全による入院」や「不安定狭心症による入院」、「冠動脈、頸動脈または末梢血管の血行再建術施行」、「壊疽による下肢切断」など、主要心血管イベント(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE, 循環器疾患による死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中)以外のイベントを含めた事である。

3点目は、被験者背景の偏りの一因でもあるのだが、心血管複合エンドポイントの結果を解釈するには、症例数が少なく、統計的パワーが不足したことである。試験開始時の血圧がすでに141/77 mmHgとよくコントロールされた本試験の患者群では、RENAAL³⁾と比較しても心血管イベントが少なかったことにもよる。

4点目は、日本の臨床試験においてよく実施される方法であるが、本試験においてもオルメサルタンの増量は日常臨床で行うように、低用量から時間をかけて増量する漸増法をとった。この増量の方法は欧米ではあまり行われておらず、ORIENT試験とよく似たONTARGET⁵⁾では、初回よりARBを最大用量で投与していた。また、糖尿病性腎症の発症予防効果を見たROAD-MAP⁷⁾でもオルメサルタン40mgを最初から投与していた。そこで、本試験でも、可能な限り、最大投与量40mgまでの増量を依頼したが、1年経過時点で63.4%程度の患者しかオルメサルタン40mgを服用していなかった。

5点目は、治験に参加した全ての患者が、ACE阻害薬を服用していたわけではないという問題である。すなわち、ACE阻害薬を使用している

患者が73.1%の集団に対して、ARBを付加することの意味を問う試験となった。これは、試験開始当時の日本のガイドライン(2000年)が糖尿病性腎症に対するACE阻害薬を第一選択薬としていなかったことに起因する。

4 試験遂行時の問題点

本試験遂行中に、ロサルタンが高血圧を有する糖尿病性腎症の適応を取得した。そこで、ARBを服用していないプラセボ群の患者に不利益が生じる可能性があったため、本試験の参加者全員に試験を継続する意思があるかどうか、再度インフォームドコンセントを取得することにした。その結果は、1名を除いて、継続する意思を確認できたのである。

また、香港と日本の2極で行っており、患者登録の進捗に両国間で差があった。香港では、ほぼ全ての糖尿病患者が共有データベース化されており、適格患者を自院他院を問わず速やかに発見できるようなシステムが構築されていた。わが国においてもこのような共有データベース化が進めば、臨床試験、医薬品開発は大いに進むことが期待できる。

本試験はオルメサルタンの糖尿病性腎症への適応拡大を目的としていたため、高血圧症でない患者においても登録可能としていたが、登録基準が糖尿病性腎症3B期以上であり、実際には登録された患者のほとんどが高血圧症を合併していた。

5 今後の展望

ORIENT試験は糖尿病患者の治療に大きなインパクトを与えた。現在ではACE阻害薬とARBは、顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症治療薬の第一選択薬としてゆるぎないものとなっている。しかしながら、糖尿病性腎症で急速に進行して

いくような腎不全に対してACE阻害薬にARBを重ねてもあまり有効でないことがORIENT試験により示された。一方、緩徐に進行する糖尿病性腎症にはARBとACE阻害薬の併用療法は有効である可能性も示し、今後、サブ解析で詳細に検討することが期待される。

ARBの心保護効果については確定的なものではない。心臓病患者に対する併用試験においては有効であることを示すものは約半分である。VAL-HeFT⁸⁾とCHARM-add⁹⁾では併用が心血管保護に有効であることが示されたが、VARIANT¹⁰⁾やONTARGET⁵⁾では有効でも、無効でもないとの結果であった。今後、統計的なパワーが十分な症例を登録したARBの心血管作用に関する臨床試験が行われることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：今井圓裕：講演料（協和発酵キリン，第一三共），研究費・助成金（アステラス製薬，MSD，協和発酵キリン，第一三共，大日本住友製薬，武田薬品工業），旅費，贈答品（協和発酵キリン）

文 献

- 1) Imai E, et al for the ORIENT study Investigators: Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011. Oct 13 [Epub ahead of print] PMID:21993710
- 2) Imai E, et al: Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. *Hypertens Res* 29: 703-709, 2006.
- 3) Brenner BM, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- 4) Lewis EJ, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- 5) Yusuf S, et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547-1559, 2008.
- 6) Mann JF, et al: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372: 547-553, 2008.
- 7) Haller H, et al; ROADMAP Trial Investigators: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364 (10): 907-917, 2011.
- 8) Cohn JN, Tognoni G: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667-1675, 2001.
- 9) McMurray JJ, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362: 767-771, 2003.
- 10) Solomon SD, et al: Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 352: 2581-2588, 2005.