

**2型糖尿病患者のCKD管理の進歩。非ステロイド系MRAは治療パラダイムをどのように変えるのか？**

# 免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthやtouchIME®の活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIME®が推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

# 専門家委員会



Christoph Wanner教授

University Hospital of Würzburg、  
ドイツバイエルン州ヴュルツブルク



Javed Butler博士

Department of Medicine、  
University of Mississippi Medical Center、  
米国ミシシッピ州ジャクソン



Janet McGill教授

Department of Medicine、  
Washington University School  
of Medicine、米国ミズーリ州セ  
ントルイス

# 議題

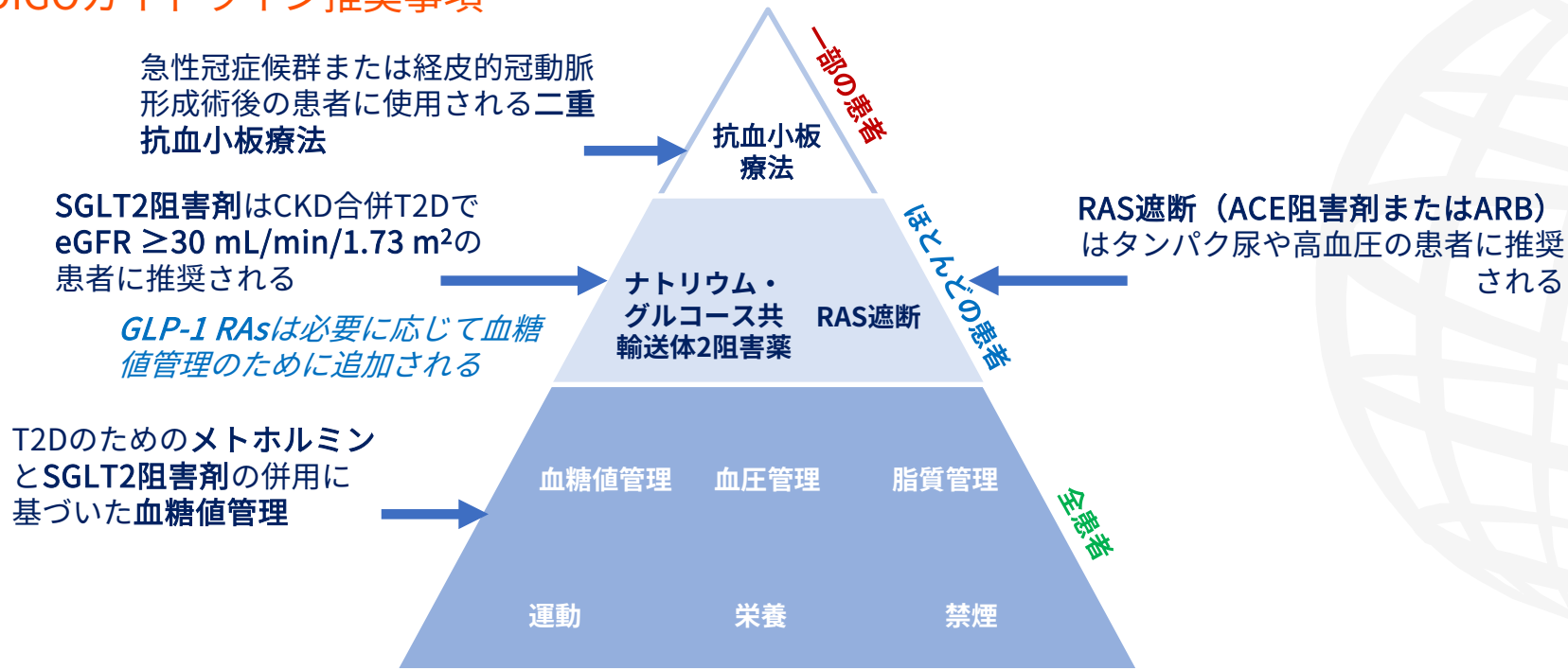
T2DとCKDの患者の現状の治療は、なぜ新しい治療法を必要としているのか？

なぜ非ステロイド系MRAがT2DやCKD患者を対象に検討されているのか、また最新のデータは何を示しているのか？

非ステロイド系MRAは、どのようにT2DおよびCKDのアンメットニーズに対応し、現在の治療パラダイムに適合するのか？

# 腎臓病の進行とCVDのリスクを低減する包括的なT2DとCKDの管理

## KDIGOガイドライン推奨事項



ACE、アンジオテンシン変換酵素; ARB、アンジオテンシンII受容体拮抗薬; CKD、慢性腎臓病; CVD、心血管疾患; eGFR、推算糸球体濾過率; GLP-1 RA、グルカゴン様ペプチド1受容体拮抗薬; RAS、レニン・アンジオテンシン系; SGLT2、ナトリウム/グルコース共輸送体2; T2D、2型糖尿病。Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int.* 2020;98(Suppl. 4):S1-S115.

# T2DおよびCKD患者におけるMRの遮断の理論的根拠

- MR遺伝子が発現し、体液や電解質、血行動態のホメオスタシスを制御する
- MRが過剰に活性化し、炎症や線維化が起こって腎臓や心臓に損傷する



MR遮断は、CKDの進行を遅らせることを目的とする

例：スピロノラクトン  
高カリウム血症に関連（↑K<sup>+</sup>保持）

ステロイド型MRA  
非選択的MR結合

MR遮断により高カリウム血症を引き起こさずに心腎を保護



例：フィネレノン  
（適度なK<sup>+</sup>保持）

非ステロイド型MRA  
選択的MR結合

- MR過剰活性化の抑制
- 炎症や線維化を促す遺伝子発現を減らす

# T2DおよびCKD患者を対象とし、CVおよび腎機能転帰を検討する試験



FIDELIO-DKD<sup>1</sup>



FIGARO-DKD<sup>2,3</sup>



DAPA-CKD<sup>4</sup>



CREDENCE<sup>5</sup>

治療

フィネレノンまたはPBO

フィネレノンまたはPBO

ダバグリフロジンまたはPBO

カナグリフロジンまたはPBO

患者集団

N=5,734; CKD + T2D

N=7,437; CKD + T2D

N=4,304; CKD ± T2D

N=4,401; CKD + T2D ± CVD既往

UACR (mg/g)  
eGFR  
(mL/min/  
1.73 m<sup>2</sup>)

UACR 30~<300 & eGFR 25~<60 または  
UACR 300~≤5000 & eGFR 25~<75

UACR 30~<300 & eGFR 25~≤90 または  
UACR 300~≤5,000 & eGFR ≥60

UACR 200~≤5,000 &  
eGFR 25~≤75

UACR 300~≤5,000 &  
eGFR 30~<90

主要複合転帰

腎不全の発症、持続的な40%以上の  
eGFR低下、または腎不全死  
HR 0.82、p=0.001 対 PBO

CV死亡、非致死性MI、非致死性脳  
卒中、またはHHFまでの時間  
HR 0.87、p=0.03 対 PBO  
HHFの29%が主な要因

持続的な50%以上のeGFR低下、  
ESKD、および腎不全死またはCV死  
HR 0.61、p<0.001 対 PBO

ESKD、sCrが倍増、腎不全死また  
はCV死  
HR 0.70、p=0.00001 対 PBO

主要副次的  
評価項目

CV死亡、非致死性MI、非致死性脳  
卒中またはHHFの複合  
HR 0.86、p=0.03 対 PBO

腎不全の発症、持続的な40%以上の  
eGFR低下、腎不全死の複合  
HR 0.87 (p=NS)

持続的な50%以上のeGFR低下、  
ESKD、および腎不全死  
HR 0.56、p<0.001 対 PBO  
CV死またはHHF  
HR 0.71、p=0.009 対 PBO  
全死因による死亡  
HR 0.69、p=0.004 対 PBO




CV死またはHHF  
HR 0.69、p<0.001 対 PBO  
CV死、MIまたは脳卒中  
HR 0.80、p=0.01 対 PBO  
HHF  
HR 0.61、p<0.001 対 PBO

CKD、慢性腎臓病; CV、心血管; CVD、心血管疾患; eGFR、推算糸球体濾過率; ESKD、末期腎不全; HHF、心不全による入院; HR、ハザード比; MI、心筋梗塞; NS、有意差なし; PBO、プラセボ; sCr、血漿クレアチニン; T2D、2型糖尿病; UACR、尿アルブミン/クレアチニン比。

1. Bakris G, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–29; 2. Ruilope L, et al. *Am J Nephrol.* 2019;50:345–56; 3. Pitt B, et al. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956; 4. Heerspink H, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46; 5. Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306.

# 適合度：FIDELIO-DKDとFIGARO-DKDのメタ解析

腎疾患の病期、およびCVと腎疾患の複合エンドポイントに対するフィネレノンの有効性を評価

患者集団		CKD + T2D患者 <b>1万3026例</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• RAS遮断による治療を受けた</li><li>• 血漿K<sup>+</sup> ≤4.8 mmol/L</li></ul>	 フィネレノンまたはPBO
主要複合転帰		CV死亡、非致死性MI、非致死性脳卒中、またはHHFまでの時間、およびUACR/eGFRとの関連	追跡期間：3年 <b>HR 0.86 p=0.0018 vs PBO</b>
二次複合転帰		腎不全の発症、4週間以上にわたる57%以上のeGFR低下の持続、または腎不全死、およびUACR/eGFRとの関連	<b>HR 0.77 p=0.0002 vs PBO</b>
安全性転帰		<ul style="list-style-type: none"><li>• 安全性は両群間で概ね同様の結果が得られた</li><li>• 高カリウム血症：フィネレノン14.0% vs PBO 6.9%</li><li>• 高カリウム血症による治療の中断は短期であった：1.7% vs 0.6%</li></ul>	

CKD、慢性腎臓病; CV、心血管; eGFR、推算糸球体濾過率; HHF、心不全による入院; HR、ハザード比; MI、心筋梗塞; PBO、プラセボ; RAS、レニンアンジオテンシン系; T2D、2型糖尿病; UACR、尿アルブミン/クレアチニン比。

Filippatos G, Agarwal R. ESC Congress 2021において2021年8月28日に講演。以下で入手可能：[www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Finerenone-benefits-patients-with-diabetes-across-spectrum-of-kidney-disease](http://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Finerenone-benefits-patients-with-diabetes-across-spectrum-of-kidney-disease) (2021年10月4日アクセス)。



# FIGARO-DKDのサブ解析：ベースラインにSGLT2iに使用した場合のフィネレノンの有効性

eGFRの状態とベースラインでの投薬状況がグループ間で異なる

ベースラインでの患者の割合%	SGLT2i無し (n=6,734)	SGLT2i (n=618)
eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	39	29
スタチン	69	83
メトホルミン	68	83
GLP-1 RAs	6.4	19.3

Finerenoneは単独およびSGLT2iとの併用でCVと腎臓に効果があった

フィネレノン対PBO	SGLT2i無し (n=6,734)	SGLT2i (n=618)	P <sub>相互作用</sub>
UACRの変化、%	-32	-41	0.04
CV複合転帰、HR	0.89	0.49	0.11
腎臓複合転帰、HR			
40%以上のeGFR低下	0.88	0.70	0.69
57%以上のeGFR低下	0.80	0.51	0.28

CV、心血管; eGFR、推定糸球体濾過率; GLP-1 RA、グルカゴン様ペプチド1受容体拮抗薬; HR、ハザード比; PBO、プラセボ; SGLT2i、ナトリウム/グルコース共輸送体2阻害剤; UACR、尿アルブミン/クレアチニン比。

McGill J. EASD Virtual Meeting 2021年10月1日に講演。以下で入手可能：<https://virtualcongress.easd.org/program/easd/easd2021/en-GB> (2021年10月4日アクセス)。