



減塩を心がけて下さい

生活習慣の改善も必要です

血圧のコントロールが大切

腎臓の薬はありません・・・

他には？

DAPA CKD trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

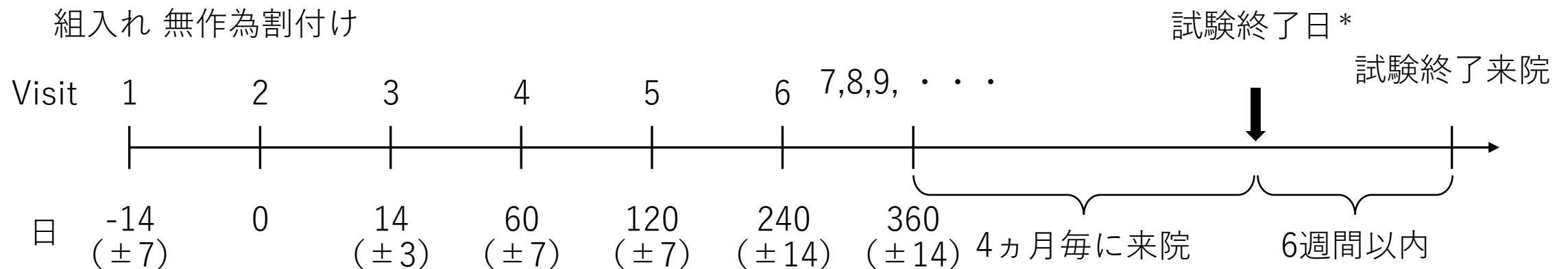
Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators*

CKDの重症度分類(CKD診療ガイド2012)^a

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)	30未満	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		30~299		
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)	0.15未満	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15~0.49		
GFR区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15			

方法

- ・ 国際多施設共同、無作為化二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験（21ヵ国386施設）
- ・ 投与期間は主要複合エンドポイントイベントが事前に設定した数（681件）に達するまでとした。
- ・ フォローアップの中央値は2.4年。



初回複合アウトカム

- ・ eGFR 50%以上の持続的な低下
- ・ 末期腎不全への進展（透析導入、腎移植、eGFR 15未満）
- ・ 腎疾患死
- ・ 心血管死

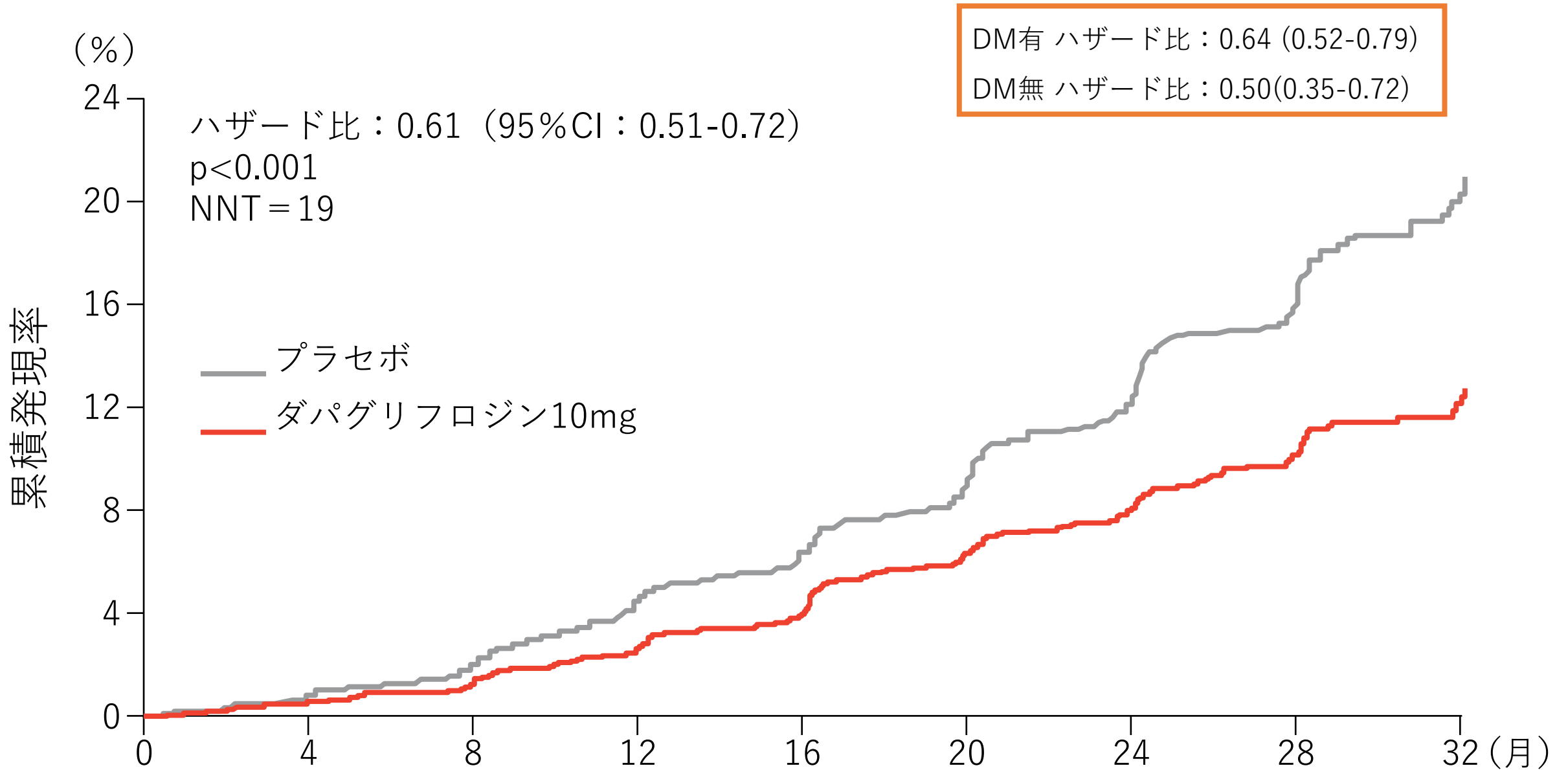
二次アウトカム

- ・ 腎アウトカム（eGFR 50%以上の持続的な低下、末期腎不全、腎疾患死）
- ・ 心血管アウトカム（心血管疾患による死亡、心不全による入院）
- ・ 全死亡

患者背景

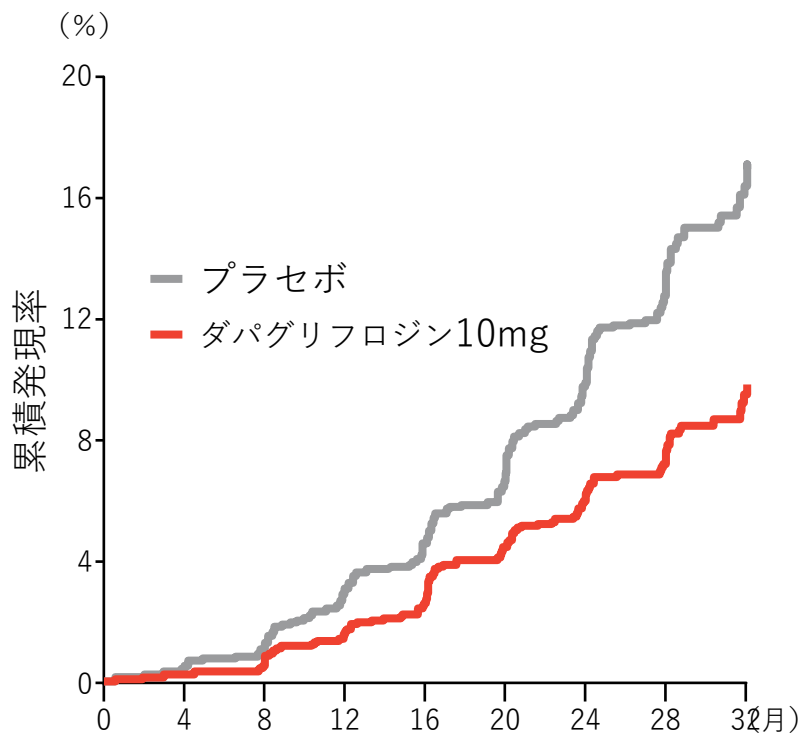
	フォシーガ 10mg (N=2,152)	プラセボ (N=2,152)		フォシーガ 10mg (N=2,152)	プラセボ (N=2,152)
年齢 (歳)	61.8 ± 12.1	61.9 ± 12.1	ヘモグロビン (g/L)	128.6 ± 18.1	127.9 ± 18.0
女性、n (%)	709 (32.9)	716 (33.3)	HbA1c (%)	7.1 ± 1.7	7.0 ± 1.7
人種、n (%) *1			血清カリウム値 (mmol/L)	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.6
白人	1,124 (52.2)	1,166 (54.2)	尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) 中央値 (四分位範囲) >1,000、n (%)	965 (472–1,903) 1,048 (48.7)	934 (482–1,868) 1,031 (47.9)
黒人	104 (4.8)	87 (4.0)			
アジア人	749 (34.8)	718 (33.4)	2型糖尿病、n (%)	1,455 (67.6)	1,451 (67.4)
その他	175 (8.1)	181 (8.4)	心血管疾患、n (%)	813 (37.8)	797 (37.0)
体重 (kg)	81.5 ± 20.1	82.0 ± 20.9	心不全、n (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
BMI (kg/m ²)	29.4 ± 6.0	29.6 ± 6.3	ベースライン時の治療薬、n (%)	ACEi 673 (31.3)	681 (31.6)
現在の喫煙、n (%)	283 (13.2)	301 (14.0)			
血圧 (mmHg)			利尿薬	928 (43.1)	954 (44.3)
収縮期	136.7 ± 17.5	137.4 ± 17.3	スタチン	1,395 (64.8)	1,399 (65.0)
拡張期	77.5 ± 10.7	77.5 ± 10.3			
eGFR (mL/min/1.73m ²)					
平均値	43.2 ± 12.3	43.0 ± 12.4			
分布、n (%)					
≥ 60	234 (10.9)	220 (10.2)			
45 - <60	646 (30.0)	682 (31.7)			
30 - <45	979 (45.5)	919 (42.7)			
<30	293 (13.6)	331 (15.4)			

初回複合アウトカム



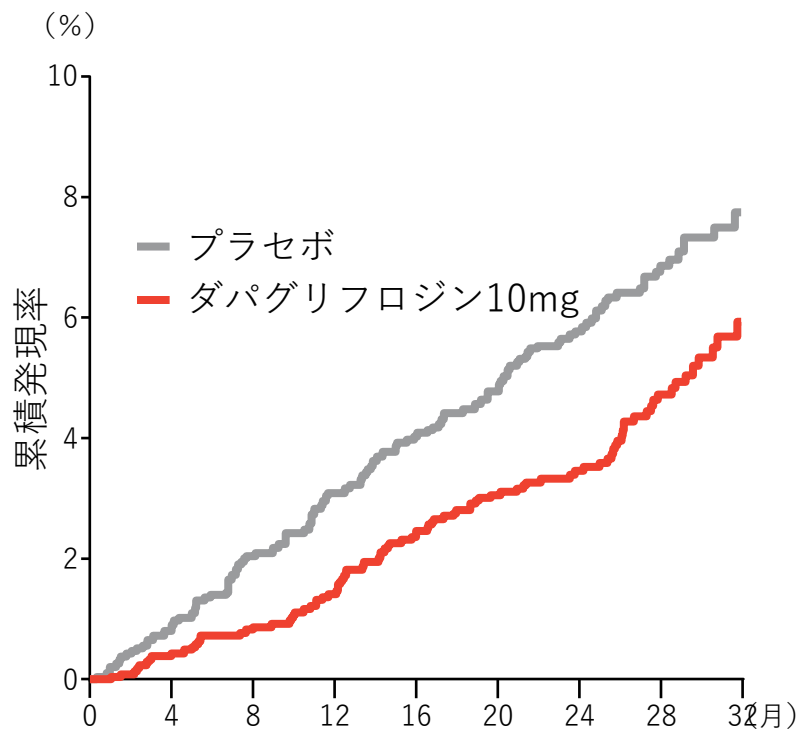
腎疾患死 末期腎不全

ハザード比：0.56
p<0.001



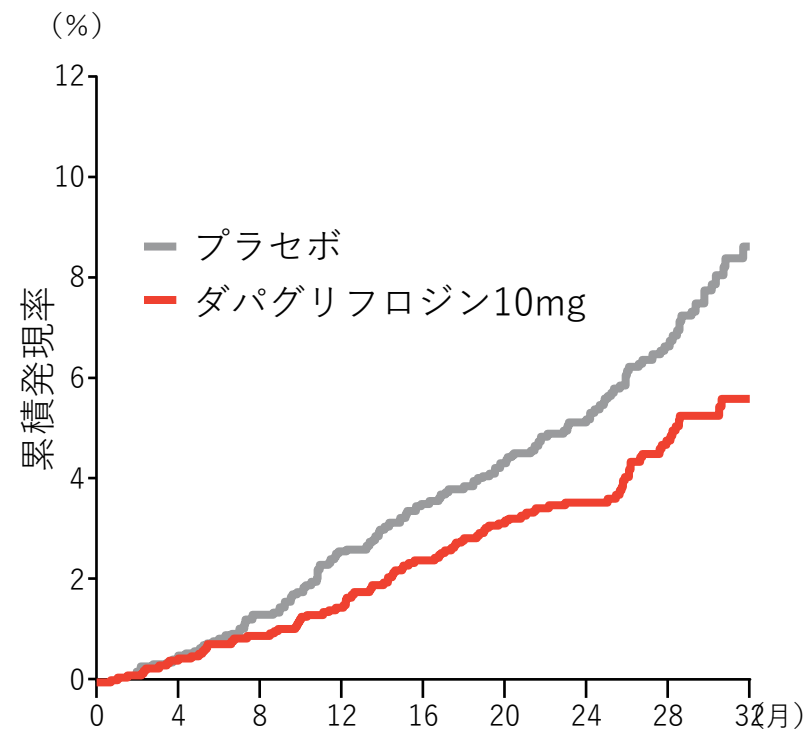
心血管死 心不全入院

ハザード比：0.71
p=0.009

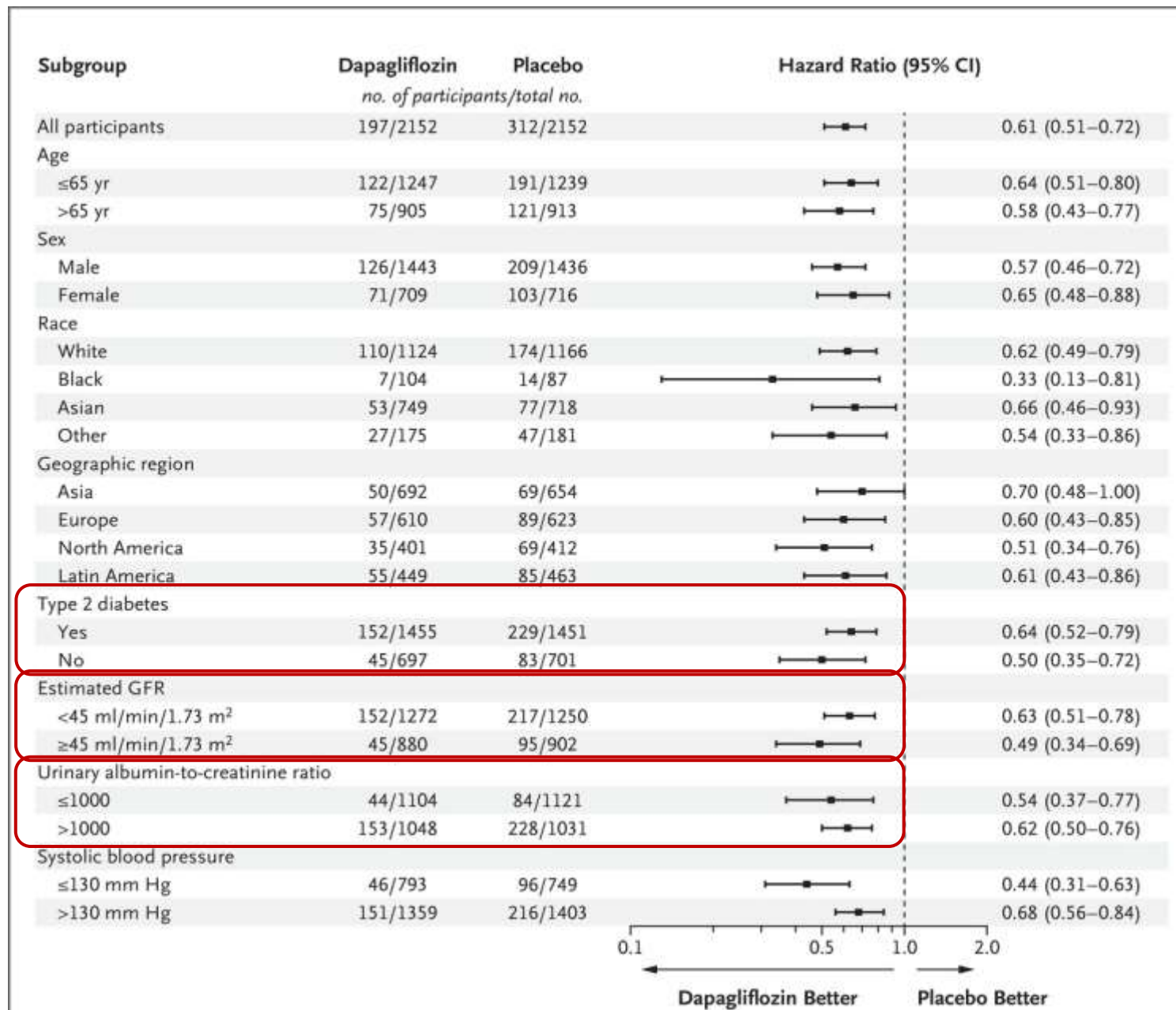


全死亡

ハザード比：0.69
p=0.004

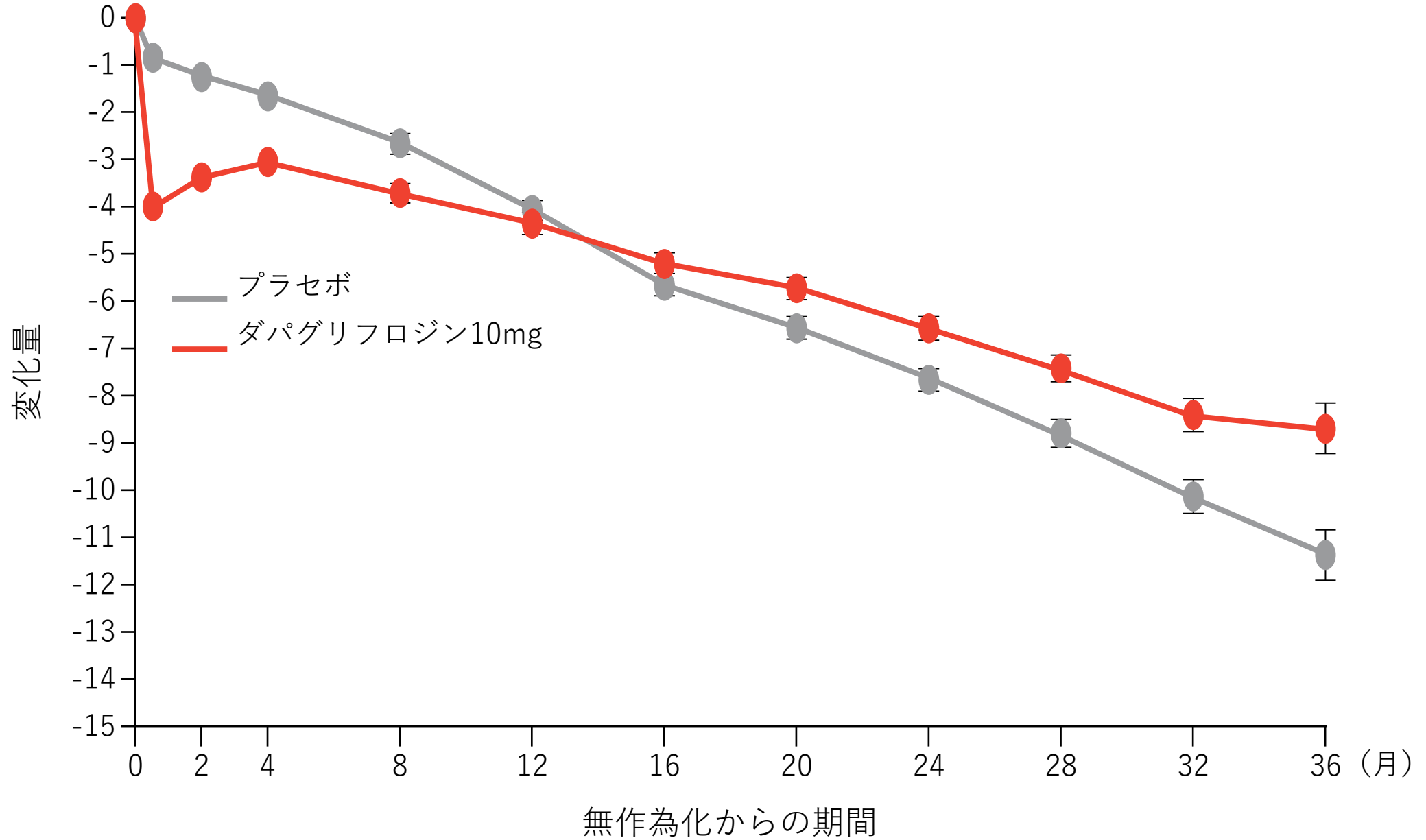


サブグループの主要複合アウトカム



eGFR推移

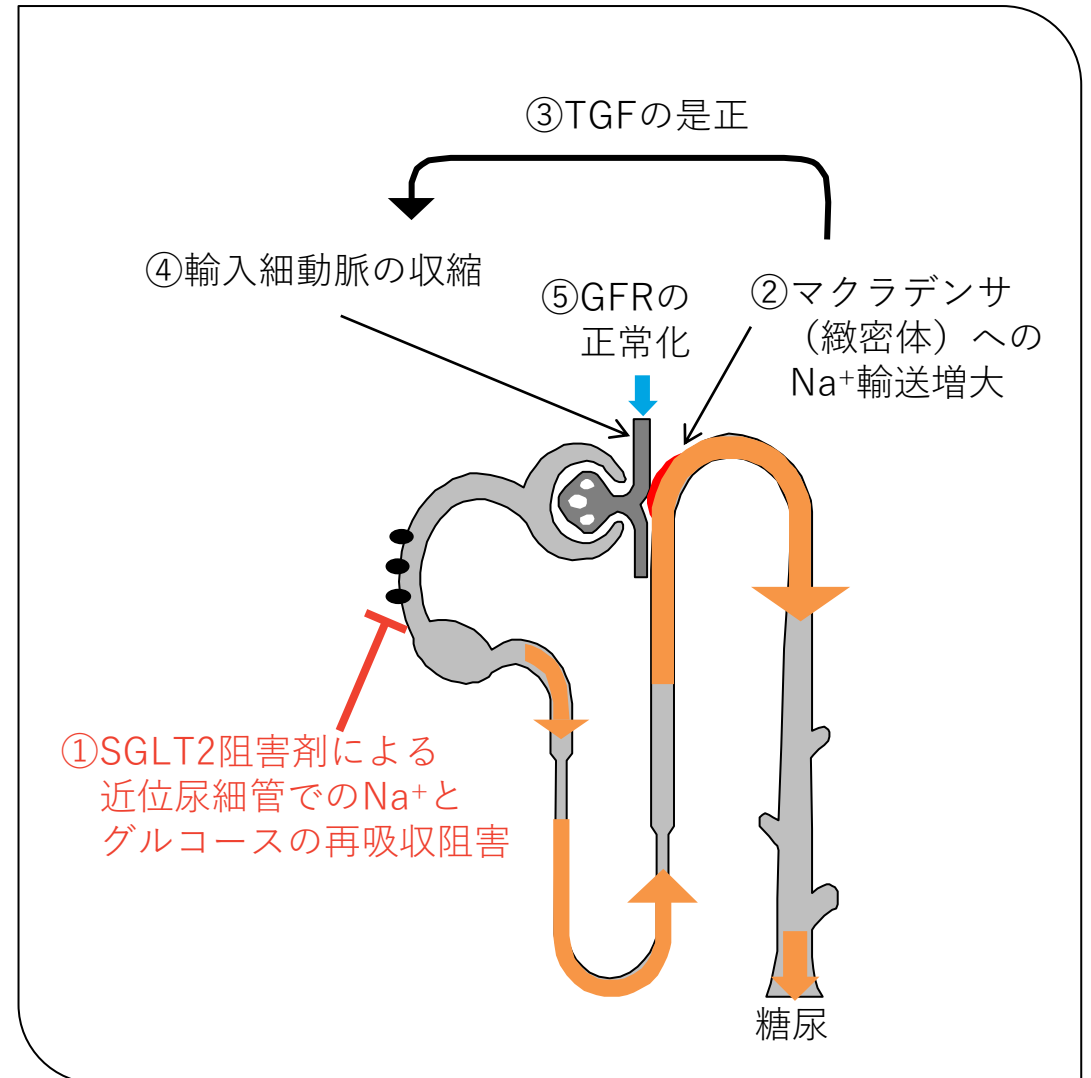
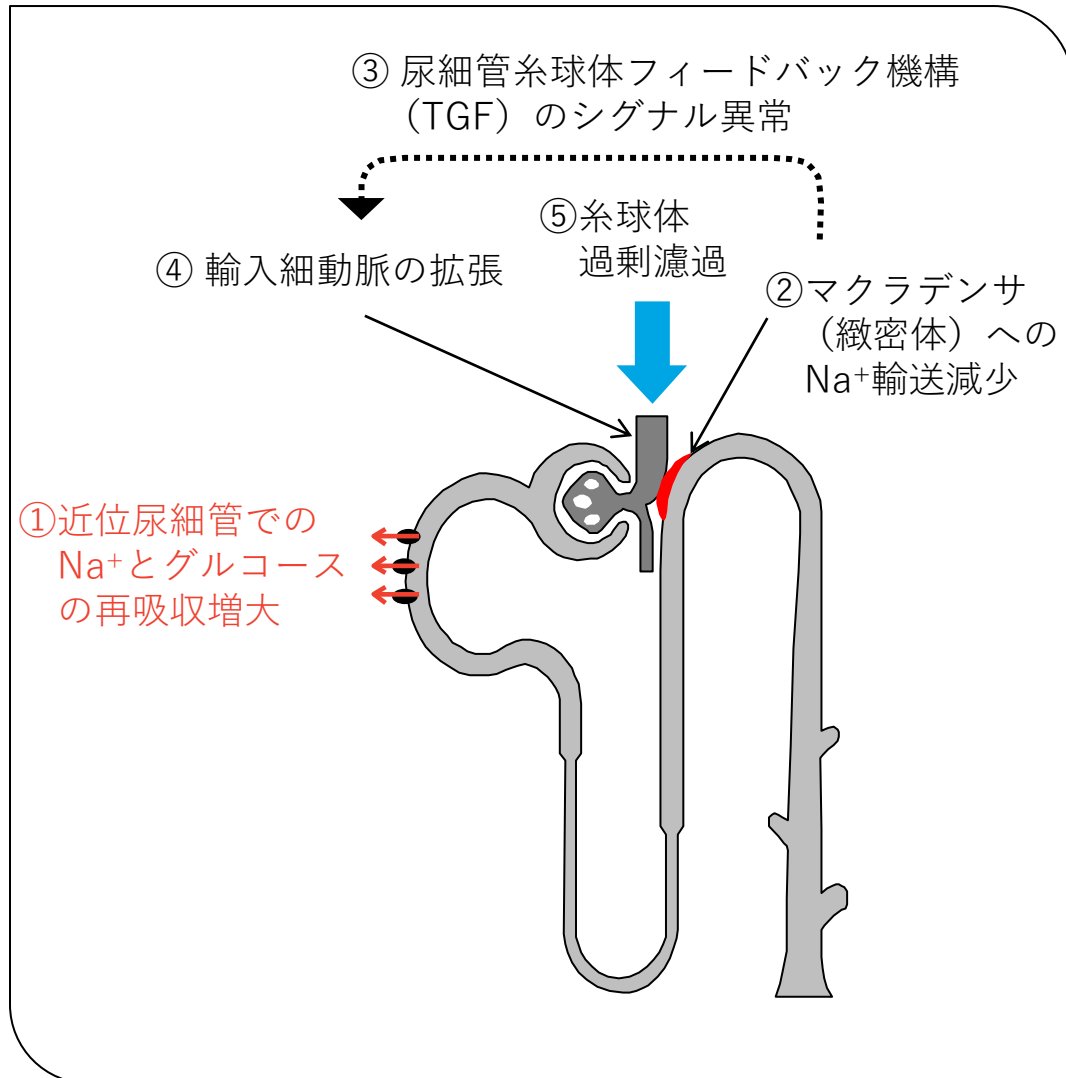
(mL/min/1.73m²)



SGLT2阻害薬の慢性腎臓病に対する作用メカニズム

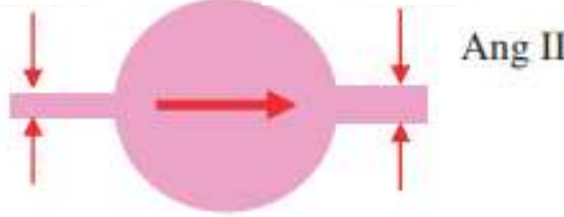
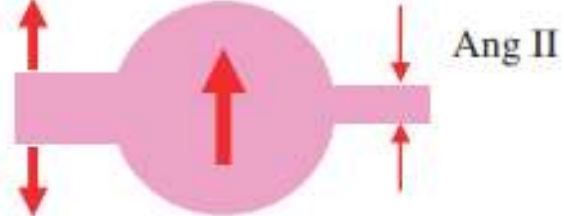
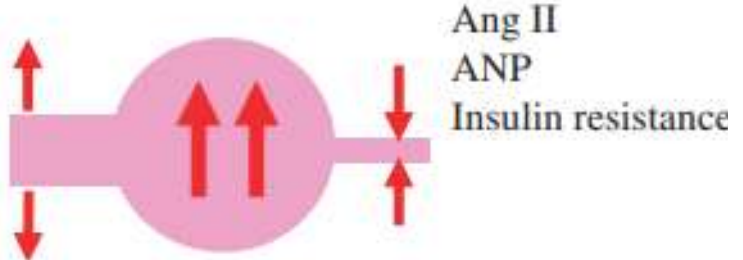
糖尿病未治療時

SGLT2阻害薬投与時



※TGF : Tubuloglomerular Feedback (尿細管系球体フィードバック)

原疾患別の糸球体内圧

原疾患	輸入細動脈	輸出細動脈	糸球体内圧
腎硬化症	収縮	収縮	 <p>糸球体内圧 不変 ～低下</p>
慢性腎炎	拡張	不変 ～収縮	 <p>糸球体内圧 上昇</p>
糖尿病性腎症	拡張	収縮	 <p>糸球体内圧 著しく 上昇</p>

原因疾患別の主要複合アウトカム

	イベント数*		イベント発現率 (/100人・年)		ハザード比 (95%CI)	交互作用 の p値
	フォシーガ 10mg	プラセボ	フォシーガ 10mg	プラセボ		
主要複合エンドポイント						
糖尿病性腎症	139/1,271	207/1,239	5.4	8.5	0.63 (0.51, 0.78)	0.53
虚血性/高血圧性腎症	24/324	35/363	3.8	4.9	0.75 (0.44, 1.26)	
糸球体腎炎	22/343	49/352	3.4	7.5	0.43 (0.26, 0.71)	
その他又は原因不明	12/214	21/198	2.9	5.5	0.58 (0.29, 1.19)	

0.1 0.51.02.03.0 (Cox比例ハザードモデル)

フォシーガ10mg優位 ← → プラセボ優位

まとめ

フォシーガは慢性腎臓病の患者において、2型糖尿病の有無にかかわらず

eGFR50%以上の低下・末期腎不全・腎もしくは心血管死のリスクを39%低

下させた。

eGFRが保たれている時期から投与した方がメリットが大きい。

今までの守り一辺倒の腎臓病診療に、大きな選択肢が加わった。

今後 尿蛋白が無い糖尿病を合併しないCKDへの効果が明らかになることを期待したい

GFR ステージ	GFR (mL/分/1.73 m ²)	尿蛋白 -~±	尿蛋白 1+以上
G1	≥90	2,303万人 (2.6%)	51万人 (0.6%)
G2	60~89	6,187万人 (7.0%)	104万人 (1.2%)
G3a	45~59	886万人 (10.0%)	58万人 (0.7%)
G3b	30~44	106万人 (1.2%)	24万人 (0.3%)
G4	15~29	10万人 (0.1%)	9万人 (0.1%)
G5	<15	1万人 (0.01%)	4万人 (0.05%)

DECRARE-TIMI58

(糖尿病のみ)

DAPA CKD

■のところが、CKDに相当する。

(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)