

第34回MGR

トピック : **DRI、糖尿病性腎症、腎保護**

発表者 : 須長祐人(研修医)

コメンテーター : 若杉正清(腎臓内科)

文献 :

Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy

**Hans-Henrik Parving, Frederik Persson, Julia B. Lewis, Edmund J. Lewis, and Norman K. Hollenberg
for the AVOID Study Investigators**

N Engl J Med 2008; 358:2433-2446

2012年 1月16日

糖尿病性腎症（1）

1. 糖尿病性腎症の発症にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS系)が重要な役割を果たしている。

Luetscher JA, et al. N Engl J Med 1985;312:1412-1417

2. 糖尿病性腎症において蛋白尿は独立した危険因子であり、蛋白尿を減少させると、腎合併症や心血管合併症を減少させることが出来る。

Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001;345:861-869

Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001;345:851-860

3. 糖尿病性腎症において蛋白尿を減少させると糸球体濾過量(GFR)の低下を改善し、透析導入を遅らせることが出来る。

Rossing P, et al. Diabetologia 1994;37:511-516

de Zeeuw D, et al. Kidney Int 2004;65:2309-2320

糖尿病性腎症（2）

4. 糖尿病性腎症において早期から積極的に血圧を低下させ、RAAS系を抑制すると蛋白尿は改善し、腎臓を保護する（腎保護作用）。

Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001;345:851-860(IDNT)

Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001;345:861-869(RENAAL)

Parving H-H, et al. Lancet 1983;1:1175-1179

Lewis EJ, et al. N Engl J Med 1993;329:1456-1462

Parving H-H, et al. N Engl J Med 2001;345:870-878

Gaede P, et al. N Engl J Med 2003;348:383-393

5. しかし、糖尿病性腎症は進行し、未だ先進国における末期腎不全の主要な原因である。
6. 本研究は、高血圧を伴う2型糖尿病性腎症を対象に、経口直接的レニン阻害薬アリスキレンをロサルタンに追加投与し、RAAS系の二重抑制による腎保護作用を評価した。

糖尿病性腎症におけるARBのエビデンス

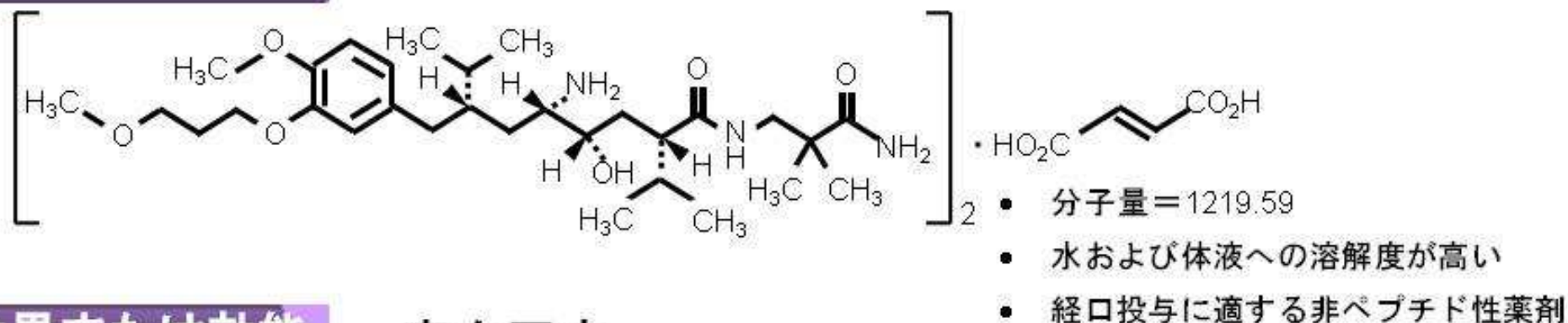
GFR	正常, 時に高値		ほぼ正常 60mL/分/1.73m ² 以上	低下 60mL/分/1.73m ² 未満	著明低下	透析療法
	正常	微量 アルブミン尿	持続性蛋白尿			
病期	第1期 腎症前期	第2期 早期腎症	第3期A 顕性腎症 前期	第3期B 顕性腎症 後期	第4期 腎不全期	第5期 透析療法期
試験		IRMA2 イルベサルタン INNOVATION テルミサルタン SMART バルサルタン MARVAL バルサルタン ROADMAP オルメサルタン		IDNT イルベサルタン RENAAL ロサルタン ORIENT オルメサルタン		

初めての経口投与可能な直接的レニン阻害薬として、アリスキレンが開発された

一般名

アリスキレンフマル酸塩 (Aliskiren Fumarate)

構造式



効果または効能

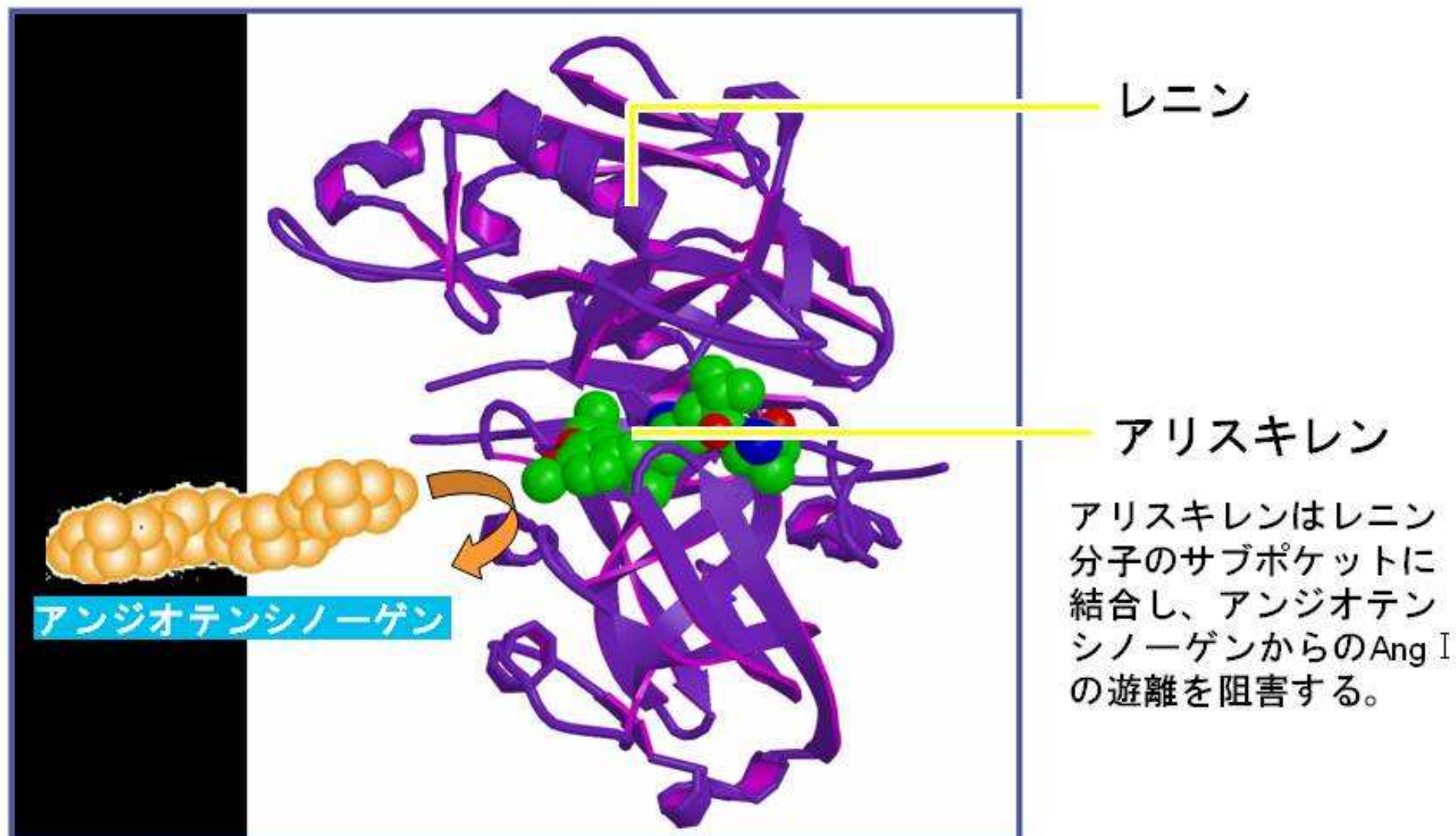
高血圧症

用法および用量

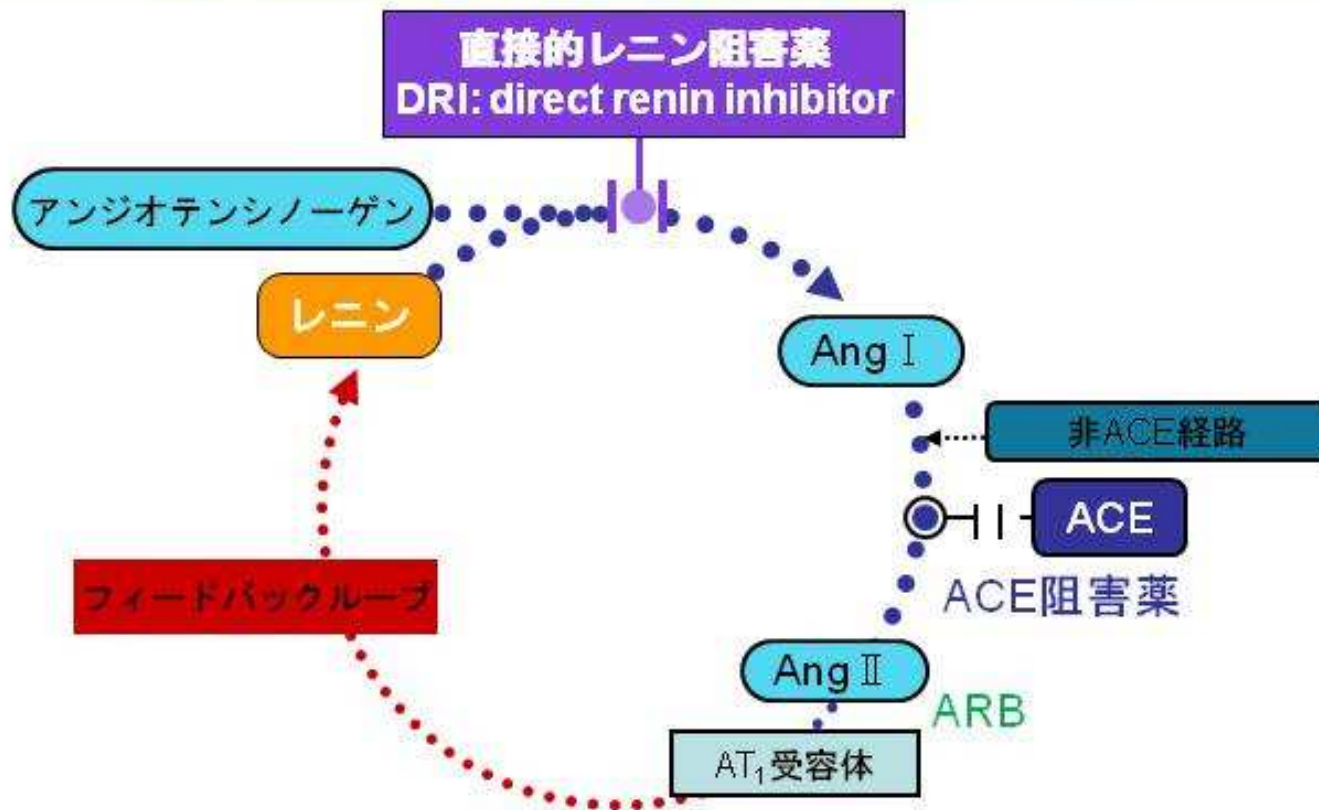
通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。

なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。

アリスキレンはレニンの活性部位に結合し、 強力な阻害作用を示す

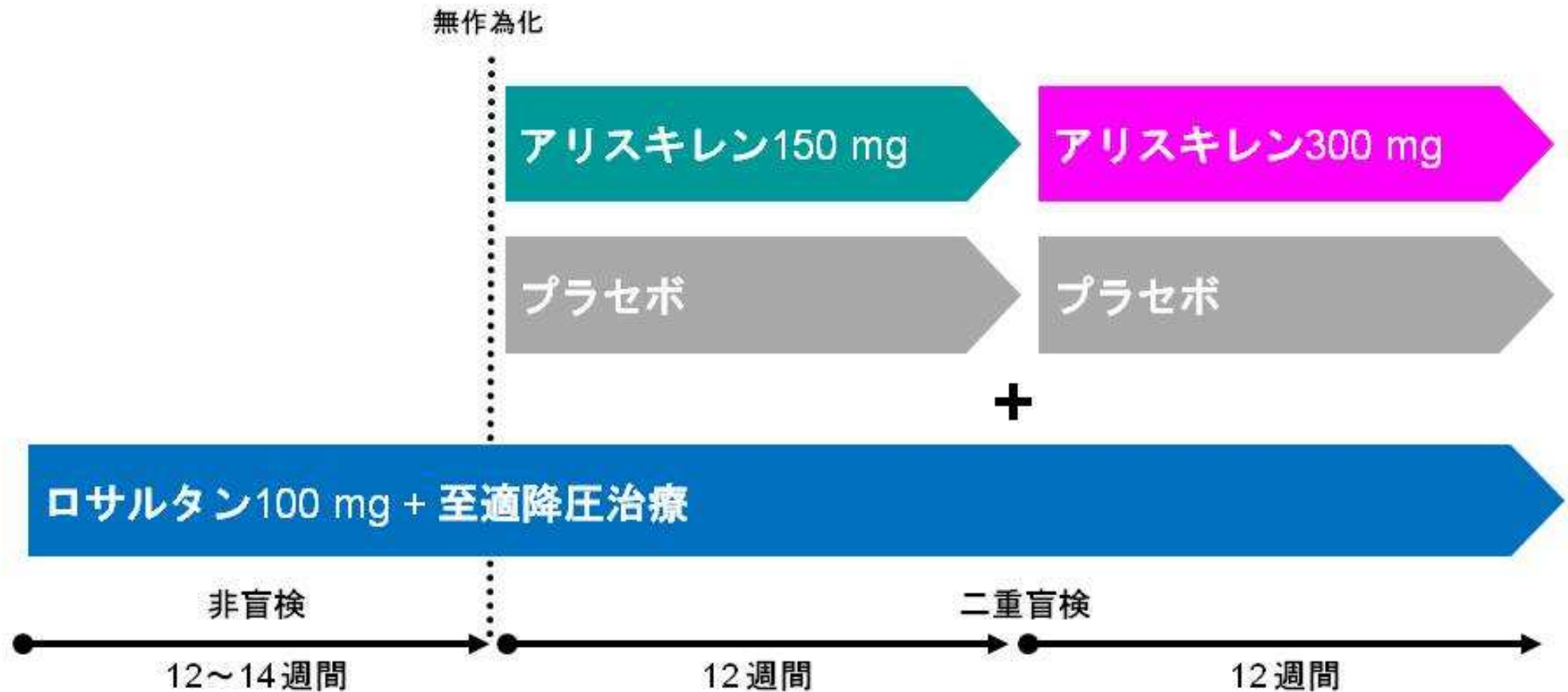


アリスキレンはRA系サイクル全体を抑制することが期待される



	Ang I	Ang II	PRA
ACE阻害薬	↑	↓	↑
ARB	↑	↑	↑
アリスキレン (DRI)	↓	↓	↓

AVOID試験 - デザインの概要



二重盲検期間も、非盲検期間におけるロサルタン100 mg + 至適降圧治療を継続
無作為化後12週間で強制的に漸増する
すべての投与は1日1回

AVOID 試験 - 評価項目

主要評価項目：

ロサルタン100 mg 1日1回を含めた至適降圧治療にアリスキレンを追加した場合のベースラインからの尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) の変化

副次評価項目：

試験終了時のUACRが50 %以上減少した患者の割合

尿中アルブミン排泄率 (UAER) および推定糸球体濾過量 (eGFR) に対する治療効果

血圧

安全性および忍容性

AVOID 試験 - 患者背景

特徴	至適降圧治療 +	
	アリスキレン (n=301)	プラセボ (n=298)
年齢 (歳)	59.8 ± 9.6	61.8 ± 9.6
男性 n (%)	206 (68.4)	221 (74.2)
人種 n (%)		
白人	259 (86.0)	261 (87.6)
黒人	24 (8.0)	26 (8.7)
アジア人	5 (1.7)	6 (2.0)
その他	13 (4.3)	5 (1.7)
BMI (kg/m ²)	33 ± 7	32 ± 6
糖尿病罹病期間 (年)	13.2 ± 8.4	14.9 ± 8.7
糖尿病性神経障害 n (%)	55 (18.3)	49 (16.4)
糖尿病性網膜症 n (%)	65 (21.6)	82 (27.5)

mean ± SD

AVOID試験

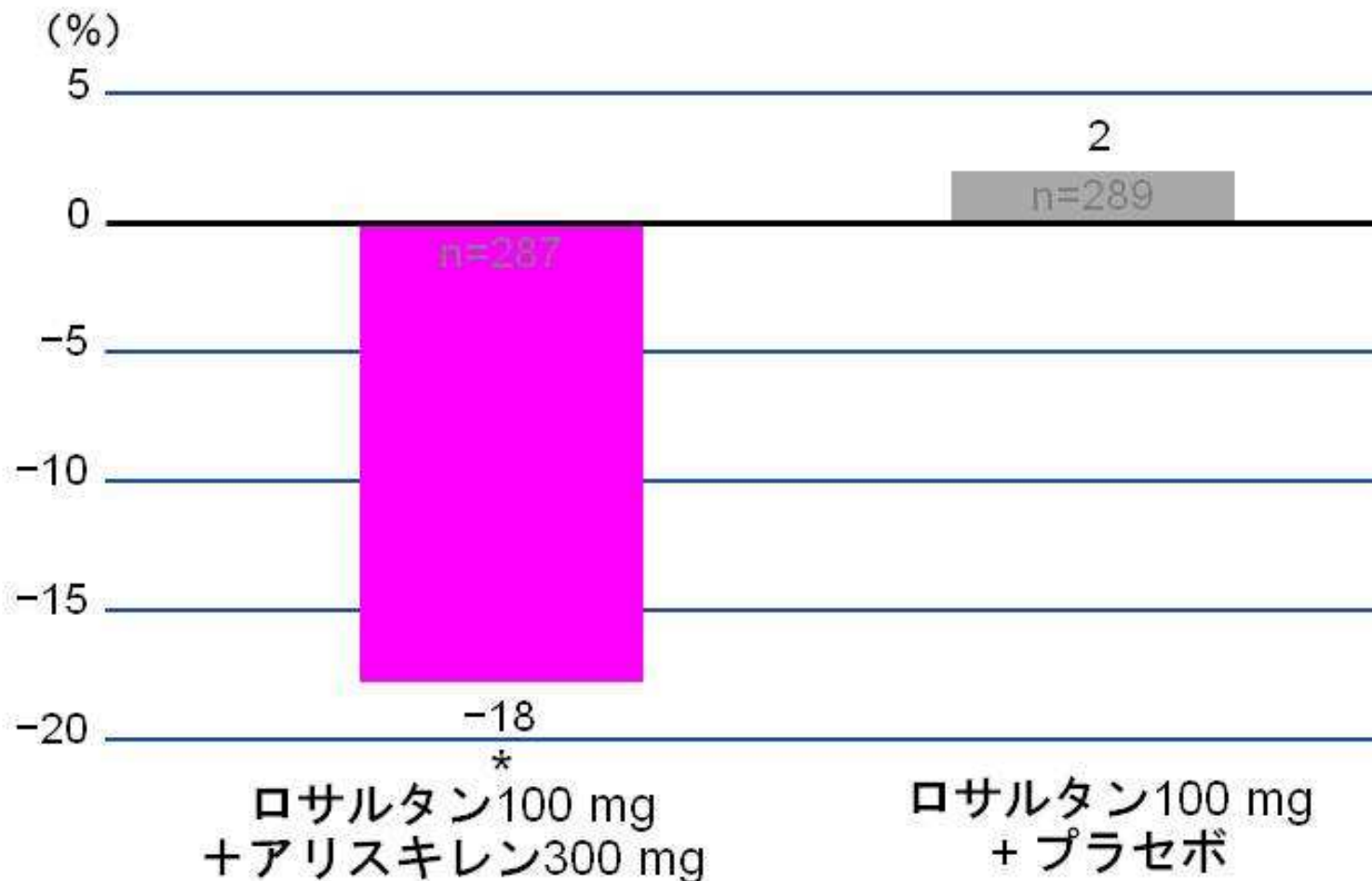
- ベースライン血圧および主な検査値

因子	至適降圧治療 +	
	アリスキレン (n=301)	プラセボ (n=298)
平均坐位血圧 (mmHg)		
収縮期血圧	135 ± 12	134 ± 12
拡張期血圧	78 ± 8	77 ± 9
UACR (mg/g)	513 (463–569)	553 (502–609)
UAER (μg/min)	495 (440–557)	520 (469–576)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.5 ± 25.7	66.8 ± 24.5

データは95%CIで示されるUACRおよびUAERを除き、mean ± SD

アリスキレンは高血圧を合併する2型糖尿病性腎症患者の尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) を有意に減少させる

24週後におけるUACRのベースライン[§]からの変化



[§]ベースライン (-2週) のUACR

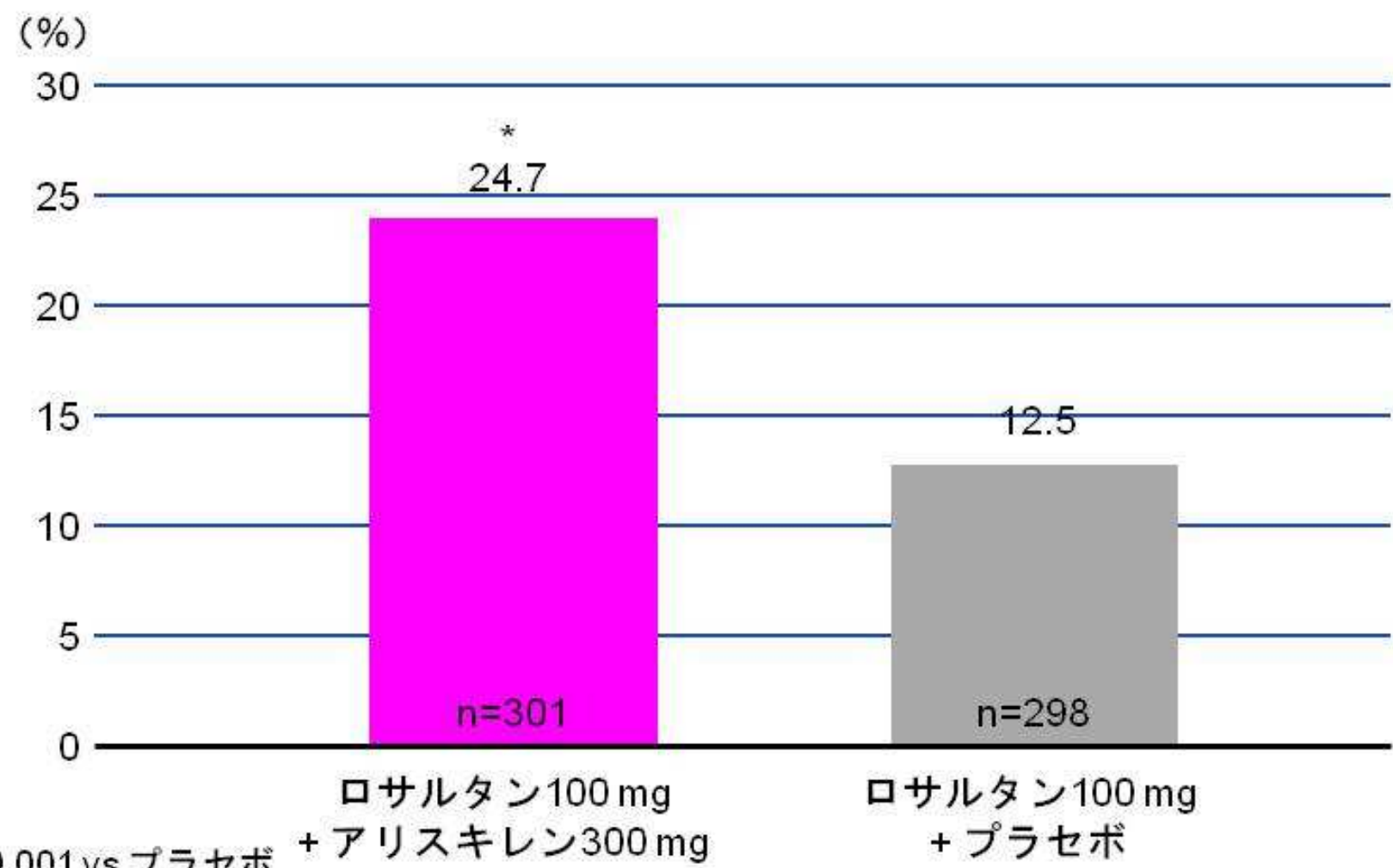
(アリスキレン: 513 mg/g、プラセボ: 553 mg/g)

*p<0.001 vs プラセボ

Jensen C et al. *Nat rev Drug Discov* 2008;7:399-410より改変
Parving HH et al. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46より作図

アリスキレン追加投与群で、 UACRが50%以上減少した患者の割合が有意に高い

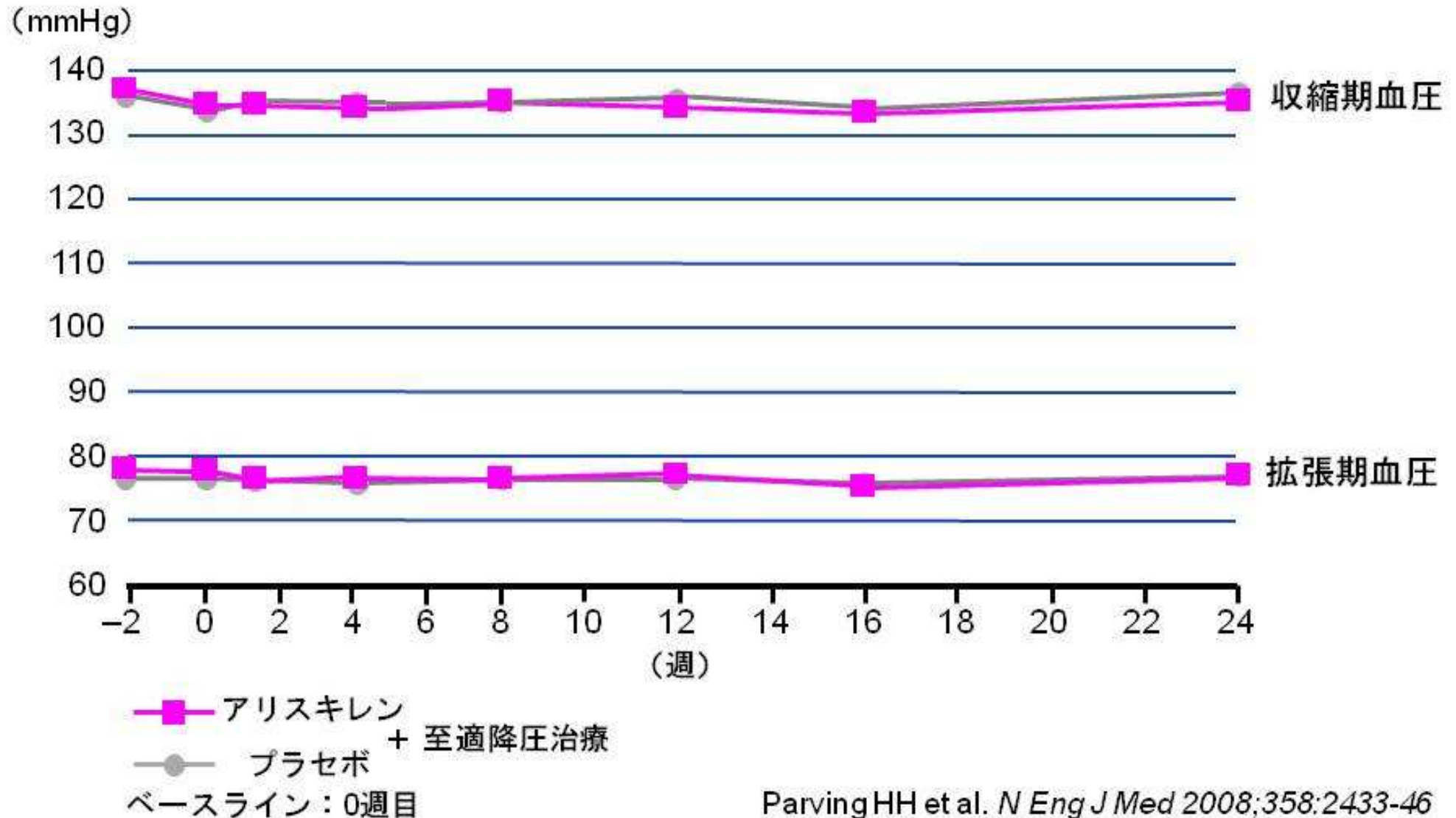
UACRがベースラインより50%以上減少した患者の割合（24週後）



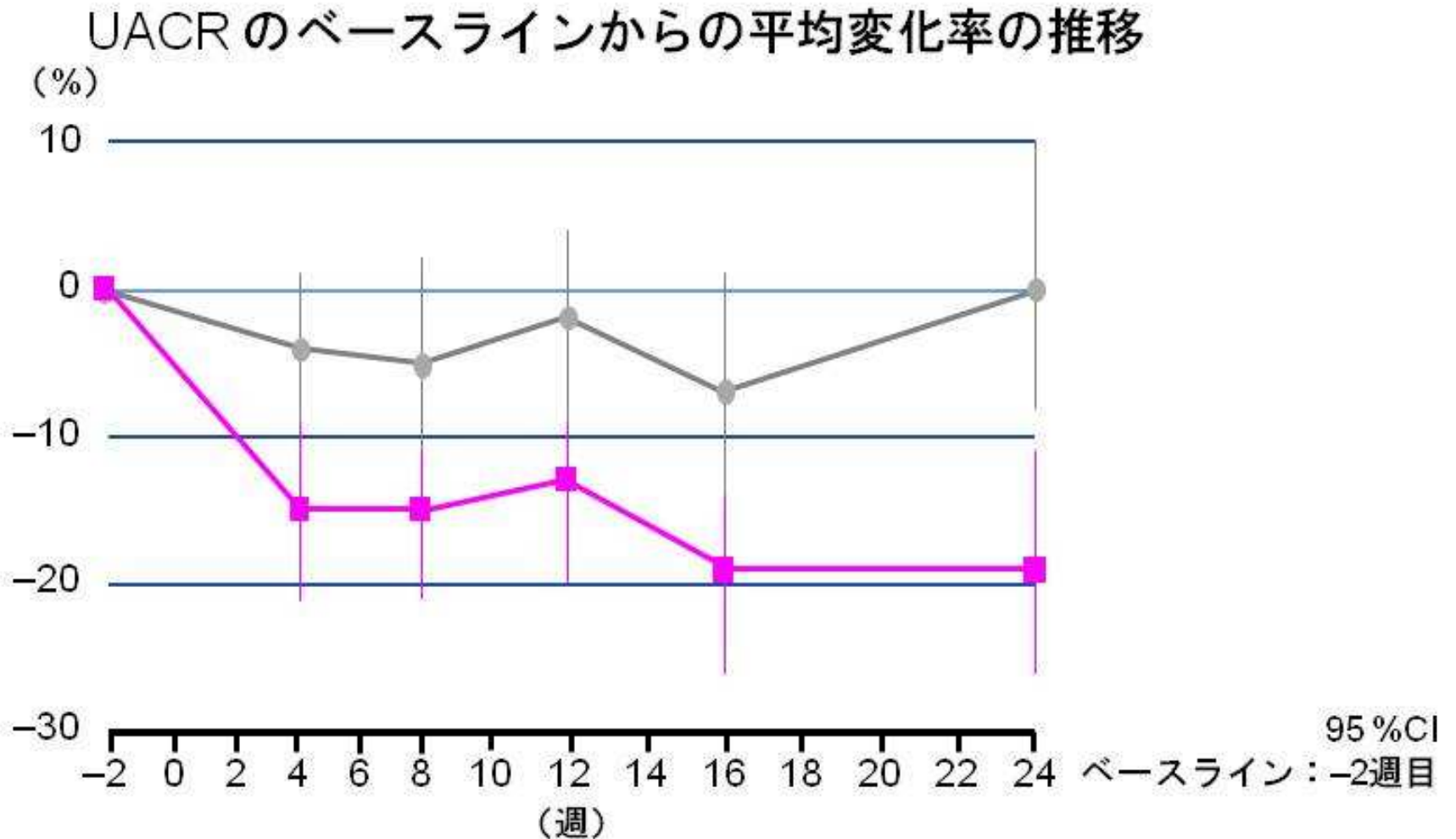
*p<0.001 vs プラセボ
ベースライン：-2週

アリスキレン群およびプラセボ群 における血圧の推移は同様

平均坐位血圧の推移



アリスキレン群はプラセボ群よりも UACR を減少させる



- アリスキレン+ロサルタン100mg アリスキレン用量：1~12週→150mg 12~24週→300mg
- プラセボ+ロサルタン100mg

AVOID試験 – 臨床検査値に与える影響

ロサルタン100 mg +

		アリスキレン (n=299)	プラセボ (n=297)
カリウム	<3.5 mEq/L, n (%)	15 (5.0)	11 (3.7)
	>5.5 mEq/L, n (%)	41 (13.7)	32 (10.8)
	≥6.0 mEq/L, n (%)	14 (4.7) †	5 (1.7)
クレアチニン	>2.0 mg/dL, n (%)	37 (12.4) *	54 (18.2)
BUN	>40.0 mg/dL, n (%)	65 (21.7)	66 (22.2)

- アリスキレン群における血清カリウムが6.0 mEq/L以上となる症例の割合は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差はなかった (p=0.059)
- クレアチニン値が2.0 mg/dL以上となる症例の割合は、プラセボ群がアリスキレン群よりも有意に高かった (p=0.049)

※データは二重盲検期間中のいずれかの時点で、事前に規定された臨床検査値異常であった患者数

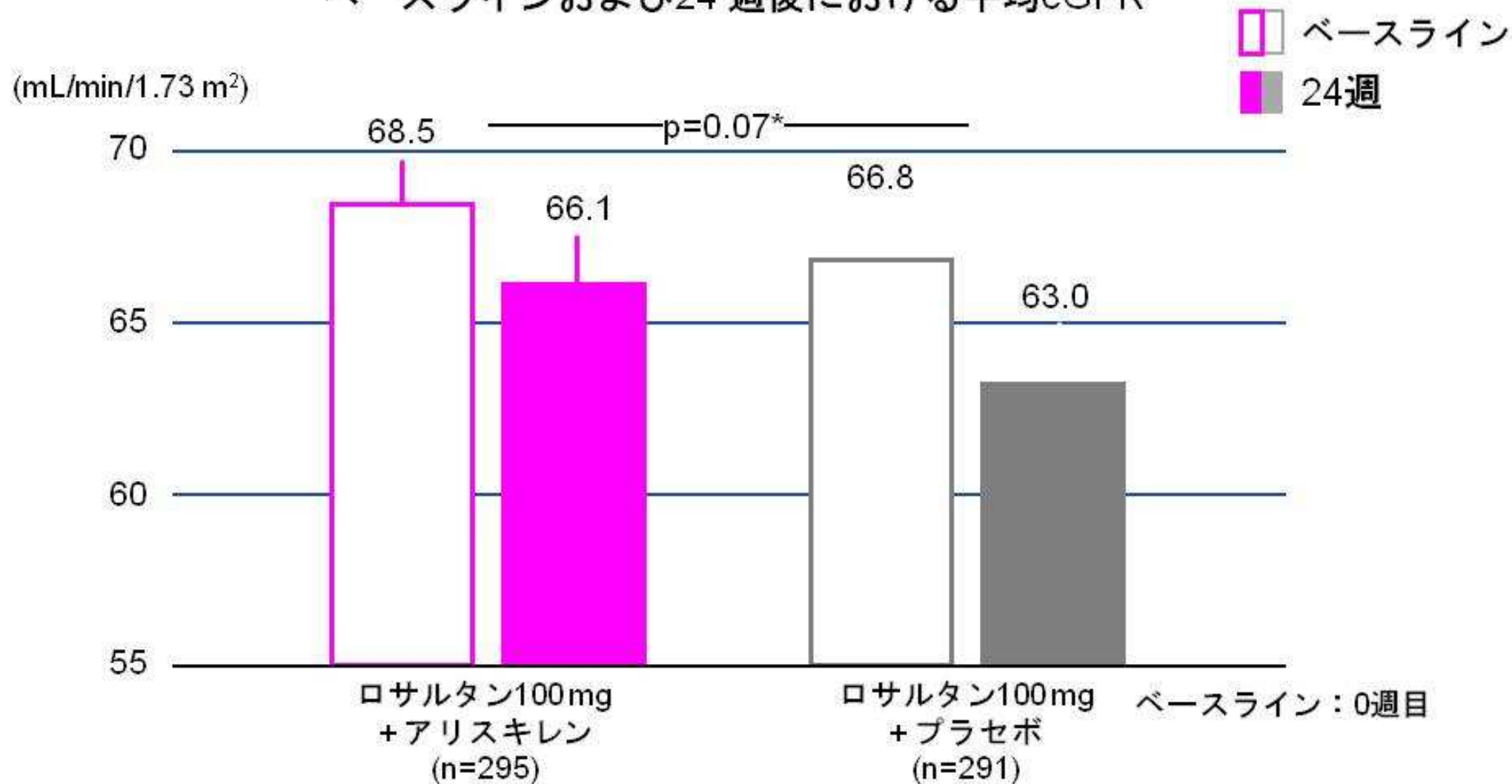
†p=0.059 vs プラセボ; *p=0.049 vs プラセボ

BUN：血中尿素窒素

Parving HH et al. *N Eng J Med* 2008;358:2433-46より抜粋

AVOID試験 - eGFRに与える影響

ベースラインおよび24週後における平均eGFR



*p 値はeGFRのベースラインからの変化の群間比較

ANCOVA

Parving HH et al. *N Eng J Med* 2008;358:2433-46より作図

AVOID試験 - 有害事象

	ロサルタン100mg+	
	アリスキレン (n=301)	プラセボ (n=298)
有害事象 n (%)	201 (66.8)	200 (67.1)
重篤な有害事象 n (%)	27 (9.0)	28 (9.4)
有害事象による投与中止 n (%)	17 (5.6)	19 (6.4)
死亡 n (%)	0	2 (0.7)
すべての群において2%以上の患者で報告された有害事象 n (%)		
頭痛	18 (6.0)	11 (3.7)
鼻咽頭炎	18 (6.0)	15 (5.0)
浮動性めまい	15 (5.0)	10 (3.4)
高カリウム血症	15 (5.0)	17 (5.7)
末梢性浮腫	13 (4.3)	23 (7.7)

データは二重盲検期間のものである