

慢性腎不全にSGLT2阻害薬は有効か

**Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease.
N Engl J Med 383.15 (2020): 1436-1446.**

齋藤 健 五島中央病院 初期研修医

宮崎 岳大 山内診療所 院長

JHospitalist
Network

EBMの5つのステップ

- 1. 患者の問題を定式化
- 2. 問題についての情報を収集
- 3. 情報の批判的吟味
- 4. 情報の患者への適応を検討
- 5. Step1-4を評価

EBMの5つのステップ

- **1. 患者の問題を定式化**
- 2. 問題についての情報を収集
- 3. 情報の批判的吟味
- 4. 情報の患者への適応を検討
- 5. Step1-4を評価

症例

■ 慢性腎不全（G3bA3）の65歳男性

- **主訴**：なし
- **併存症**：糖尿病なし，高血圧，脂質異常症

- **現病歴**

ACE阻害薬，Ca拮抗薬，スタチンを内服中である。

CKDが進行し，eGFRが40 mL/min/1.73m²まで低下した。

自宅血圧は120/60 mmHgとコントロールは良好である。

尿中Alb/Cr比：500mg/gCr と微量アルブミン尿を認めている。

**ACE阻害薬で加療中の慢性腎不全患者に対し
次の一手となる薬は何か？**

EBMの5つのステップ

- 1. 患者の問題を定式化
- **2. 問題についての情報を収集**
- 3. 情報の批判的吟味
- 4. 情報の患者への適応を検討
- 5. Step1-4を評価

■ エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン（2023）

- 糖尿病非合併CKDで蛋白尿を有する場合、**SGLT2阻害薬の投与が推奨**される
- **DAPA-CKD試験**で検証されている

第11章 薬物治療

11-3

CQ 糖尿病非合併のCKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？

【推奨】 糖尿病非合併CKD患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2阻害薬は腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する**【1B】**。

蛋白尿を有さない場合や、eGFR 20 mL/分/1.73 m²未満でのSGLT2阻害薬の開始についてはエビデンスがない**【なしD】**。

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*

Heerspink, Hiddo JL, et al. "Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease."
New England Journal of Medicine 383.15 (2020): 1436-1446.

EBMの5つのステップ

- 1. 患者の問題を定式化
- 2. 問題についての情報を収集
- **3. 情報の批判的吟味**
- 4. 情報の患者への適応を検討
- 5. Step1-4を評価

論文のPICO

P	慢性腎臓病患者
I	ダパグリフロジン投与
C	プラセボ投与
O	<ul style="list-style-type: none">・ eGFRの50%以上の持続的な低下・ 末期腎不全への進展・ 腎臓または心血管系の原因による死亡

Introduction

■ 研究の背景

- 世界中で推定**7億人が慢性腎臓病**である
- CREDENCE試験にて、**カナグリフロジン**の長期投与により、慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者の**腎臓および心血管疾患が保護される**ことが示された
- SGLT2阻害剤は、ナトリウム利尿作用、ブドウ糖誘発性浸透圧利尿作用により糸球体内圧を低下させると考えられる
- SGLT2阻害薬は、2型糖尿病以外の原因による腎臓疾患患者の腎機能も維持する可能性がある

Method

■ 試験デザイン

- ランダム化二重盲検プラセボ対照施設臨床試験
- ダパグリフロジン（10mg 1日1回）群またはプラセボ群に1:1に無作為わりつけ

Method

■ 参加者

- **18歳以上の慢性腎臓病患者4,304例**
 - 尿中Alb/Cre比：200～5,000 mg/gCr
 - eGFR：25～75 mL/min/1.73m²
 - ACE阻害薬, ARBの4週間以上の継続服用

■ 期間・場所

- 2017年2月2日から2020年6月12日まで, 21ヶ国の386施設

Method

■ 除外基準

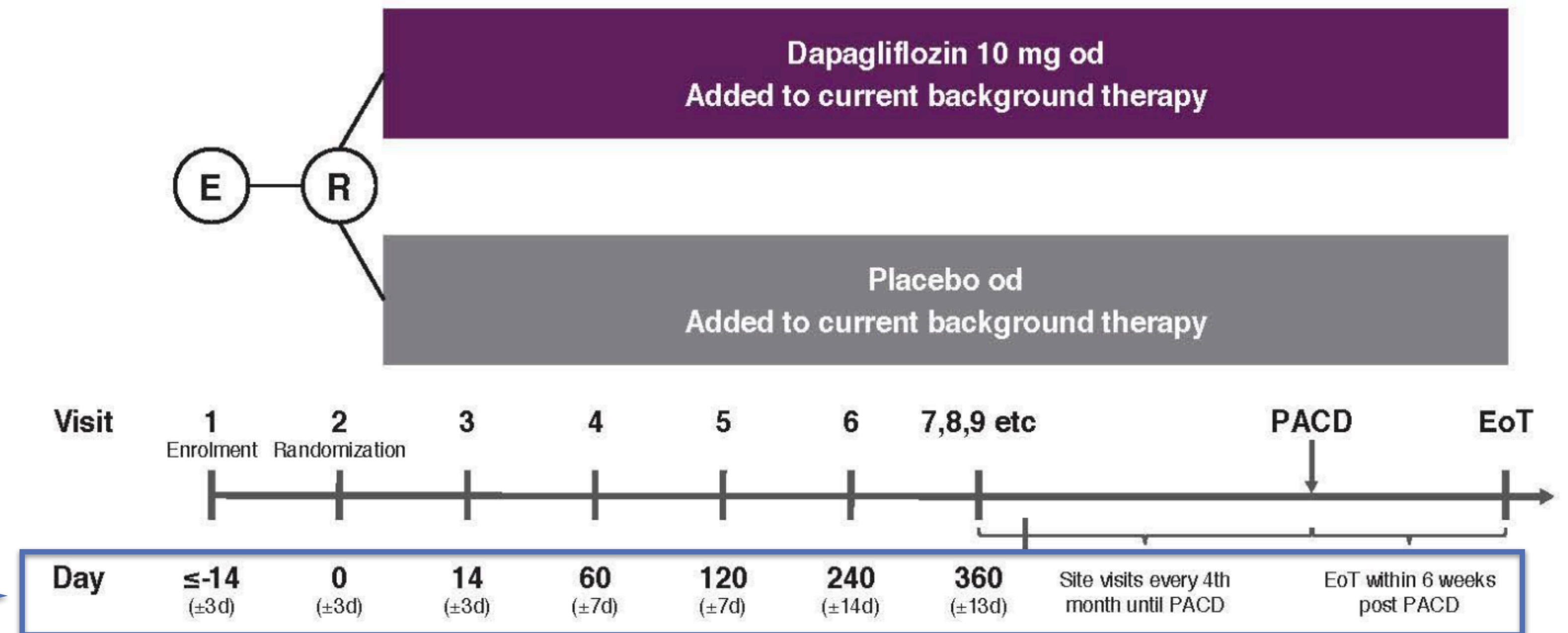
- 常染色体優性または常染色体劣性多発性嚢胞腎, ループス腎炎
ANCA関連血管炎が認められる患者
- 組入前6ヶ月以内に腎疾患に対して免疫療法を受けた患者
- 1型糖尿病を有する患者

Method

■ 介入

Figure S1. Study Design

(Heerspink et al. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35: 274–282)



バイタルサイン, 血液・尿検体
有害事象, 併用療法を確認

2週間, 2, 4, 8ヶ月後, その後4ヶ月間隔でフォロー

Method

■ 主要評価項目：いずれかのイベントの初回発現までの期間

- **eGFRの50%以上の持続的な低下**
 - 28日以上経過後の2回目の血性クレアチニン測定で確認
- **末期腎不全への進展**
 - 28日以上持続透析，腎移植
 - 28日以上経過後の2回目で確認された $eGFR \leq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- **腎臓または心血管系の原因による死亡**

Method

■ 副次的評価項目

- **腎複合エンドポイントの初回発現までの時間**
 - eGFRの50%以上の持続的な低下
 - 末期腎不全への進展
 - 腎臓系の原因による死亡
- **心血管複合エンドポイントの初回発現までの時間**
 - 心血管死
 - 心不全による入院
- **全死亡までの期間**

Method

■ 症例数

- **先行研究より以下のように推測**
 - プラセボの年間イベント発生率を7.5%
 - 年間の薬剤中止率を6%
 - フォロアアップから離脱する人の割合を年間1%
- 主要評価項目のイベント発生が22%低いことを90%で検出するには、**4,260人**をランダム化する必要がある
- 実際には**4,304人**がランダム化されており、適切な症例数である

Method

■ ランダム化

- ダパグリフロジン（10mg 1日1回）群またはプラセボ群に1:1に無作為わりつけ
 - 2型糖尿病の有無, 尿中Alb/Cre比（ $\leq 1,000$ または $> 1,000$ ）で層別化
 - 参加者の少なくとも30%が2型糖尿病集団
または糖尿病でない集団に割り付けられるように調整
 - eGFR：60～75 mL/min/1.73m²の患者が10%を超えないように調整

Method

■ ブラインド

- 参加者, データ監視委員会メンバー以外の試験関係者は割り付けを知らない

■ 割り付けの実施

- 双方向の音声応答システム, web応答システムを使用して割り付け

■ 隠蔽化

- ダパグリフロジンとプラセボは錠剤の外観, ラベル, 投与スケジュールが同一

Method

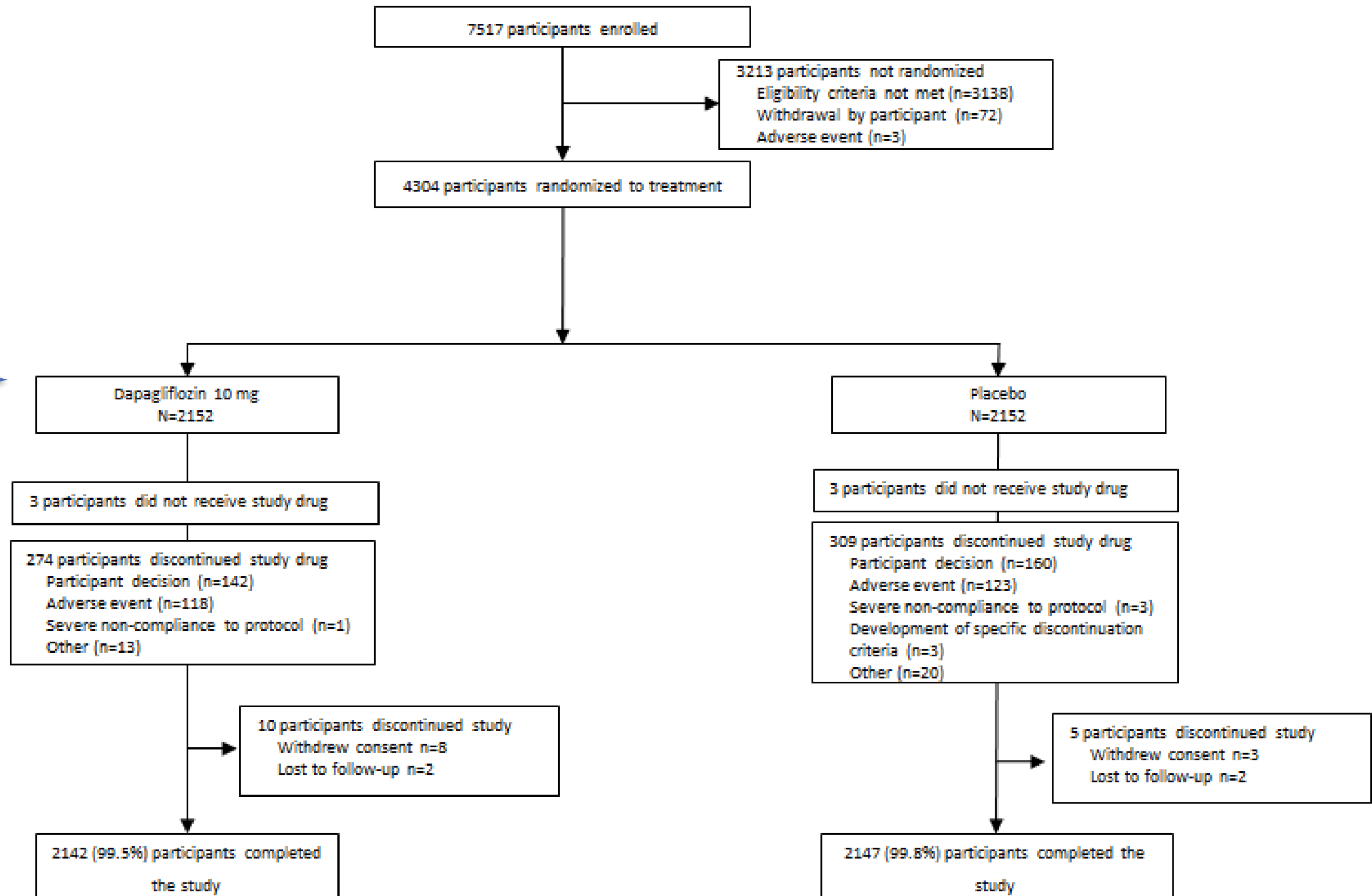
■ 統計学的手法

- ダパグリフロジンのプラセボに対する優位性をCox比例ハザードモデルで検証
 - 2型糖尿病の合併, 尿中Alb/Cre比で層別化し, eGFRで調整
 - 100人・年あたりのイベント発現率, p値, ハザード比, 95%信頼区間を算出
- 治療中の解析集団におけるeGFRの変化を線形混合モデルで評価

Result

■ 参加者の流れ

Figure S2. Study Participant Disposition



計4,304人がランダム化され,
2,152人：ダパグリフロジン群
2,152人：プラセボ群
と割り付けされた

追跡率：99.7%

Result

■ 試験の終了

- 408件の主要評価項目イベントに基づき、2020年3月26日に中止勧告
- 2020年4月3日が有効性分析のカットオフ日となった
- 試験終了時の追跡期間の中央値は**2.4年**

Result

■ Baseline data

- 患者背景（年齢、性別、eGFR値など）は**介入群と対照群の間で同等**

Characteristic	Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Race — no. (%)†		
White	1124 (52.2)	1166 (54.2)
Black	104 (4.8)	87 (4.0)
Asian	749 (34.8)	718 (33.4)
Other	175 (8.1)	181 (8.4)
Weight — kg	81.5±20.1	82.0±20.9
Body-mass index‡	29.4±6.0	29.6±6.3
Current smoker — no. (%)	283 (13.2)	301 (14.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3

Result

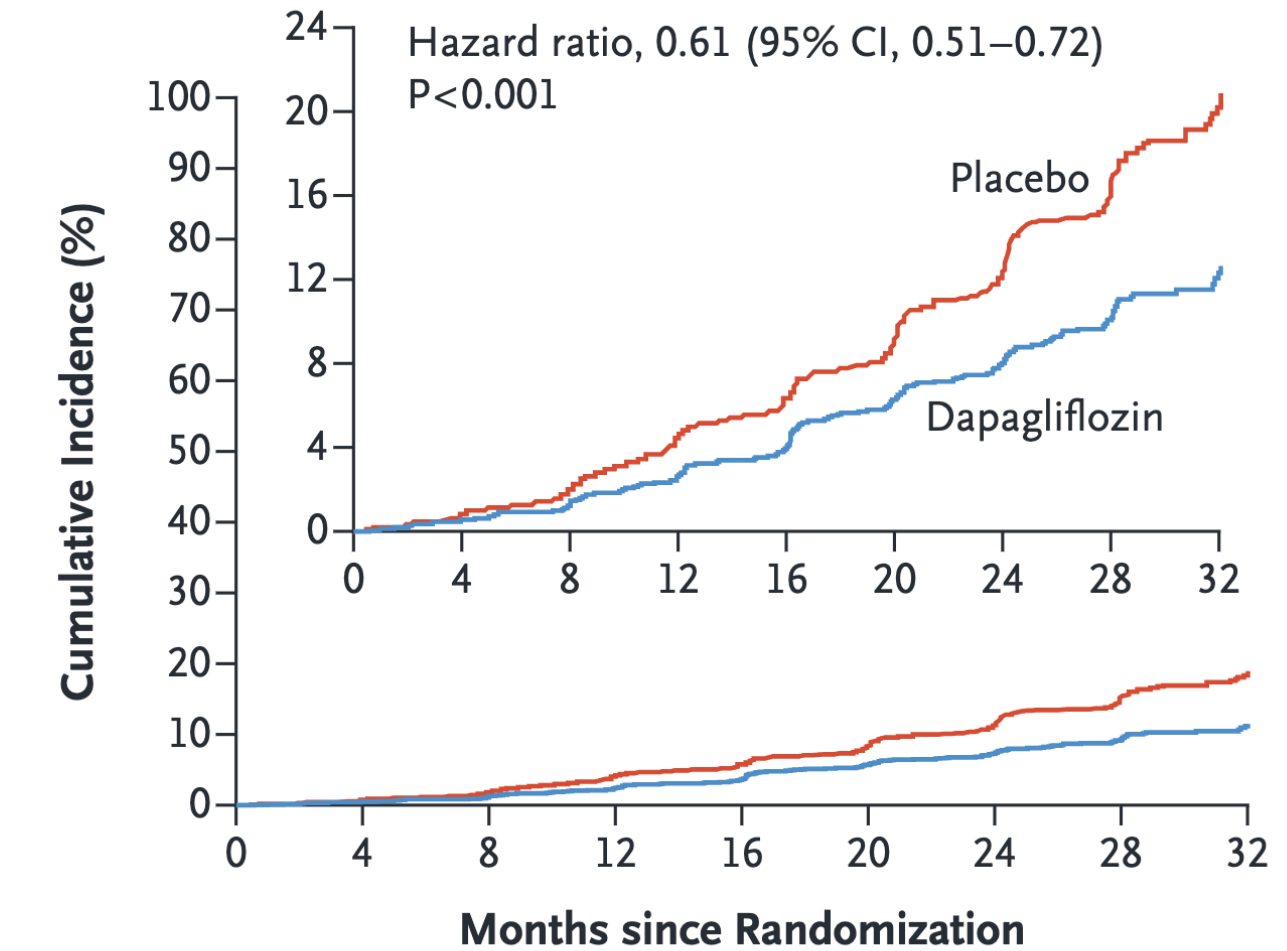
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m ²	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m ²	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m ²	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m ²	293 (13.6)	331 (15.4)
Hemoglobin — g/liter	128.6±18.1	127.9±18.0
Serum potassium — mEq/liter	4.6±0.5	4.6±0.6
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Median (interquartile range)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
>1000 — no. (%)	1048 (48.7)	1031 (47.9)
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%)¶	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
Previous medication — no. (%)		
ACE inhibitor	673 (31.3)	681 (31.6)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)
Diuretic	928 (43.1)	954 (44.3)
Statin	1395 (64.8)	1399 (65.0)

Result

■ 主要評価項目

- 複合アウトカムの各イベント発生率は
すべてダパグリフロジン群が良好
- 1つの主要アウトカムを予防するには
19人の治療が必要

A Primary Composite Outcome



No. at Risk	
Placebo	2152 1993 1936 1858 1791 1664 1232 774 270
Dapagliflozin	2152 2001 1955 1898 1841 1701 1288 831 309

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of < 15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA

Result

■ 結果の評価

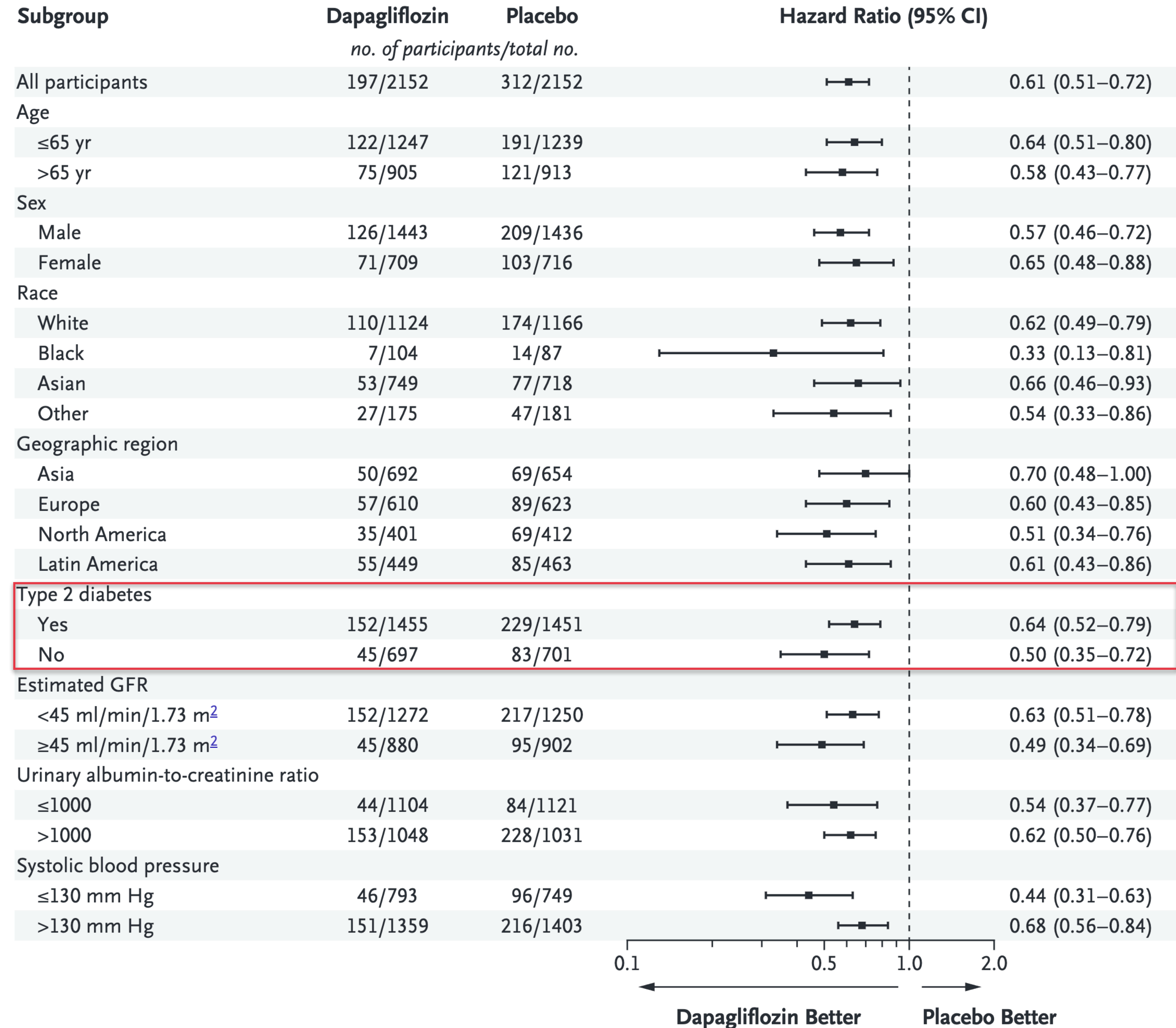
CER	介入群の発生率	$197/2152 = 9.2\%$
EER	対照群の発生率	$312/2152 = 14.5\%$
RR	相対リスク	$RR = EER/CER = 9.2/14.5 = 0.63$
RRR	相対リスク減少	$RRR = 1 - RR = 1 - 0.63 = 0.37 = 37\%$
ARR	絶対リスク減少	$ARR = CER - EER = 14.5\% - 9.2\% = 5.3\%$
NNT	治療必要数	$NNT = 1/ARR = 1/0.053 \approx 19$

Result

■ 主要評価項目

ダパグリフロジンの効果は
サブグループ全体で一貫

2型糖尿病患者における
ハザード比は0.64



Result

■ 副次的評価項目

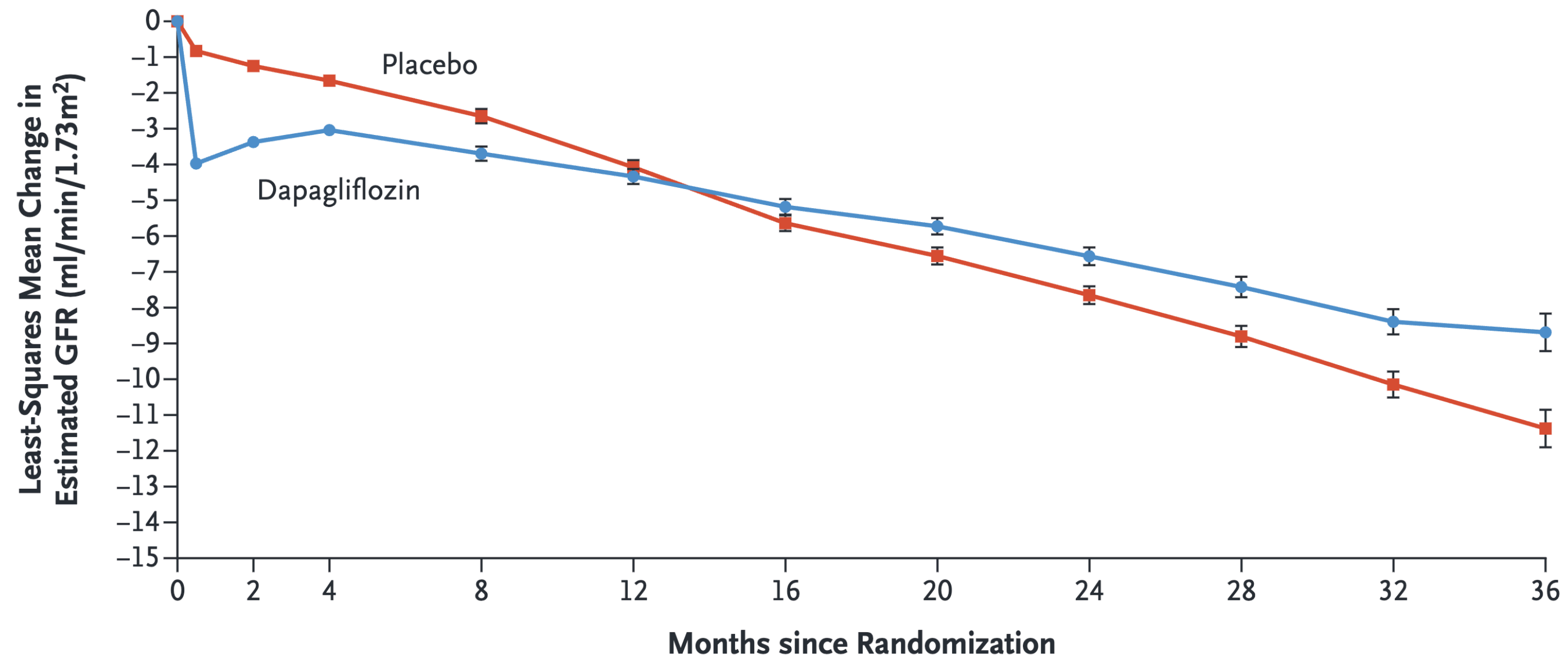
- 各副次アウトカムの発生率はダパグリフロジン群で低い

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004

Result

■ 探索的評価項目

- 最初の2週間はダパグリフロジン群のほうがeGFR減少が大きいが、その後はプラセボ群のほうがeGFR変化が大きくなる



No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

Result

■ 有害事象

- **有害事象発生率は両群で同等**
- プラセボ群で糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）2例，フルニエ壊疽1例あり
- 2型糖尿病のない群ではDKA，低血糖ともになし

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Safety outcomes‡						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation§	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

Discussion

■ Key results

- ダパグリフロジンは**2型糖尿病の有無にかかわらず**， eGFR持続的低下， 末期腎不全， 腎臓または心血管疾患による死亡リスクを低減させる
- eGFRが25 mL/min/1.73m²と低い参加者を含む集団での**安全性が確認**された

■ Interpretation

- 糖尿病の有無に関わらずCKD患者の治療管理において，
ダパグリフロジンの有用性が裏付けられた

■ Limitation

- データモニタリング委員会の勧告に基づいて**試験が早期終了**したため，
副次的アウトカムの検出力が低下した可能性がある

EBMの5つのステップ

- 1. 患者の問題を定式化
- 2. 問題についての情報を収集
- 3. 情報の批判的吟味
- **4. 情報の患者への適応を検討**
- 5. Step1-4を評価

研究と症例の相違

- 尿中Alb/Cre比：200～5,000 mg/gCr, eGFR：25～75 mL/min/1.73m²
ACE阻害薬, ARBの4週間以上の継続服用を満たす
- 除外基準の該当はない

本研究結果を適応しても良い患者層

EBMの5つのステップ

- 1. 患者の問題を定式化
- 2. 問題についての情報を収集
- 3. 情報の批判的吟味
- 4. 情報の患者への適応を検討
- **5. Step1-4を評価**

振り返り

■ 1. 患者の問題を定式化

SGLT2阻害薬は糖尿病の有無に関わらず慢性腎不全の進行を遅らせるか

■ 2. 問題についての情報を収集

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン（2023）より論文を見つけた

■ 3. 情報の批判的吟味

ランダム化比較試験であり，症例数の検討，背景因子の調整もなされているが，フォローアップ期間については検討の余地がある

■ 4. 情報の患者への適応を検討

組入基準を満たし，SGLT2阻害薬の良い適応となる