

## II-2

特集 SGLT2阻害薬を極める～なぜ1stチョイスとしてSGLT2阻害薬が考慮されるのか?～

## II. 大規模臨床試験から学ぶSGLT2阻害薬

大規模臨床試験から学ぶ  
SGLT2阻害薬の  
心血管イベント抑制効果

井手友美

九州大学 循環器内科

糖尿病治療薬として開発されたSGLT2阻害薬は、糖尿病患者の心血管系安全性試験として発表されたEMPA-REG OUTCOME試験によってエンパグリフロジンがMACE（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）を有意に抑制した結果を発表したことを契機に、その後いくつかの大規模臨床試験を経て、比較的短期間でエンパグリフロジンおよびダパグリフロジンについて心不全の予後改善薬として確立するに至った。左室駆出率の低下した心不全（HF<sub>r</sub>EF）については、DAPA-HF試験、EMPEROR-Reduced試験、左室駆出率が保たれた心不全（HF<sub>p</sub>EFおよびHF<sub>mr</sub>EF）については、EMPEROR-Preserved試験、DELIVER試験により、既存の心不全治療薬に追加することでその予後を改善することが示された。

## はじめに

かつての糖尿病診療は、HbA1cをいかに低下させるかに主眼が置かれていたが、厳格な血糖コントロールがむしろ心血管死を増やす危険性が示唆されるようになった。そのため、新たな糖尿病薬の開発においては、心血管系の安全性試験が必要とされてきたが、SGLT2阻害薬の発展はまさしくその安全性試験から端を発したものだ。その後、同薬剤が、血糖降下作用に加えて、数々の大規模臨床試験の結果、心・腎保護作用を有することが明らかとなるに至った。本稿では、そのなかでもSGLT2阻害薬の心血管イベント抑制効果について概説する。

## 糖尿病患者における心血管イベント抑制効果を示した大規模臨床試験

新規糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は、HbA1cの改善効果はもとより、体重減少、血圧低下、脂質改善効果、尿酸値低下作用などのさまざまな血糖低下作用以外の効果が報告された。しかし、本薬剤が最も注目されたのは、本薬剤に関する心血管安全性試験に関する大規模臨床試験によって心血管イベント抑制効果が示されたことである。最初のエビデンスは、糖尿病患者にエンパグリフロジンを用いたEMPA-REG OUTCOME試験<sup>1)</sup>で、血糖降下作用に加え、体重減少や心拍数増加を伴わない降圧効果も示され、心血管死の相対リスクを38%も減少させたことは、これまでの薬剤とまったく異なっており、世界中の循環

表1 SGLT2阻害薬に関する心血管安全性試験(CVアウトカム)

SGLT2阻害薬	試験名	登録患者数	対象疾患	発表年	研究期間	主要評価項目	(副次評価)心不全入院
エンパグリフロジン	EMPA-REG OUTCOME <sup>1)</sup>	7,028	T2DM+CVD	2015	3年	3P-MACE 0.86 (P=0.04)	抑制 0.65 (P=0.0017)
ダパグリフロジン	DECLARE-TIMI 58 <sup>2)</sup>	17,276	T2DM+CVD	2019	4.2年	3P-MACE 0.93 P=0.17 (優越性) P<0.001 (非劣性)	抑制 0.73
						心血管死または心不全入院 0.83 (P=0.005)	
カナグリフロジン	CANVAS Program* <sup>3)</sup>	10,142	T2DM	2017	6年	3P-MACE 0.86 (P=0.02)	抑制 0.67 (P=0.002)

CVD: 心血管疾患, CKD: 慢性腎臓病, 3P-MACE: 心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中いずれか

\* CANVAS Programは、本来の心血管アウトカム試験であるCANVAS試験と、アルブミン尿への影響および市販後の心血管安全性を確認するCANVAS-Renal (CANVAS-R)試験を統合して解析

器医を驚かせた。同様に糖尿病患者を対象とした心血管安全性試験は、ダパグリフロジン、カナグリフロジンでも発表され、多少の違いがあるものの、共通してSGLT2阻害薬が糖尿病患者の心血管イベントを抑制することが示された(表1)。

その後最近になり、EMPA-REG OUTCOME、CANVAS、DECLARE-TIMI 58、カナグリフロジンの腎アウトカムをみたCREDENCE試験、日本では未承認のertugliflozinを用いたVERTIS-CVの結果をもとに糖尿病患者に対する心血管イベント抑制効果に関するメタ解析が行われた<sup>4)</sup>。SGLT2阻害薬が動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)既往を有する群において、MACE（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）を有意に抑制したが、ASCVD既往のない群では抑制傾向にとどまった(CANVAS、DECLARE-TIMI 58ではASCVD既往のない群においてMACEの有意な抑制は認めなかったが、CREDENCEでは有意に抑制)。心不全による入院・腎アウトカムについては、ASCVDの有無にかかわらず、SGLT2阻害薬投与群で有意な抑制を示した。

HF<sub>r</sub>EFに対する治療薬としてのSGLT2阻害薬

2型糖尿病患者を対象としたEMPA-REG OUTCOMEおよびDECLARE-TIMI 58試験の結果を受けて、慢性心不全患者に対する試験が実施された。糖尿病合併の有

無とは無関係に、「SGLT2阻害薬がLVEFの低下した慢性心不全患者(heart failure with reduced ejection fraction: HF<sub>r</sub>EF、左室駆出率40%未満)の予後を改善するのか」という疑問に対し、SGLT2阻害薬によるランダム化比較試験が実施され、先に発表されたのは、ダパグリフロジンによるDAPA-HFであった<sup>5)</sup>。すでに標準治療とされるβ遮断薬、ACE阻害薬(またはARNI〔サクビト rilバルサルタン〕)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)を標準治療としてその上のせ効果をみるものであり、すでにARNIが併用されている症例も、ダパグリフロジン群とプラセボ群でそれぞれ10.5%、10.9%含まれていた。糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は、当初、尿糖排泄とその結果である代謝改善を介した代謝改善を介した血行動態非依存的な機序や、血行動態依存的な機序を鑑みて、心腎イベント抑制効果は、糖尿病症例でより強いと予想された。しかし、臨床試験の結果は、それまでの予想に反して、主要評価項目である心血管死・心不全入院の発症について、糖尿病の有無にかかわらずダパグリフロジンがプラセボに比較して26%（絶対リスク16.3% vs 21.2%、ハザード比0.74; 95%信頼区間0.65-0.85)抑制する結果であった(図1)。サブクラス解析でも、糖尿病非合併群で27%低下(絶対リスク9.2% vs 12.7%、n=2605; ハザード比0.73; 95%信頼区間0.60-0.88)、糖尿病合併群で25%低下(14.6% vs. 19.4%、n=2139; ハザード比0.75; 95%信頼区間0.63-0.90)を示し、2型糖尿病合併および非合併両方のHF<sub>r</sub>EF症例の予後を改善する可能性が示された。