

SGLT2 阻害薬の心不全に対する適応追加とその効果について

執筆担当：本田一春（公立昭和病院薬剤部）

トピックス担当：林 太祐（日本医科大学付属病院薬剤部）

2014年4月、糖尿病薬の新しい機序を持った薬剤として、近位尿細管のSGLT2に作用し、糖の再吸収を阻害するSGLT2阻害薬:スーグラ®(イブラグリフロジン)が国内で初めて発売された。その後、同様の作用機序を有する6成分7製品が販売され(2020年10月現在)、臨床でも多く使用されてきている。EMPA-REG OUTCOME試験、CANVAS Program試験、DECLARE試験などの臨床試験結果は、SGLT2阻害薬が糖尿病患者に対して心不全入院及び心血管死を抑制することを明確に示した。

今回紹介する論文は、糖尿病患者でなくてもSGLT2阻害薬が副作用を増やすことなく心不全入院などを抑制する結果が得られ、今後SGLT2阻害薬が糖尿病治療薬の位置づけを超えた薬剤になる可能性が示された論文である。

1) DAPA-HF 試験

2019年11月にMcMurray博士らがNEJMで発表した、“左室駆出率の低下した心不全患者に対するダパグリフロジンの有用性と安全性”(DAPA-HF試験)に関する報告は、ダパグリフロジン10mg1日1回を内服もしくはプラセボを心不全標準推奨治療に追加した場合の治療効果を検討する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験である。

対象患者は、心不全NYHA分類Ⅱ度、Ⅲ度又はⅣ度であり、左室駆出率が40%以下、NT-proBNP高値などの患者4,744人(ダパグリフロジン群2,373人、プラセボ群2,371人)であり、それぞれの群は、基本的な心不全治療としてのデバイス療法(植込み型除細動器、再周期療法)や薬物療法(利尿薬、レニン-アンジオテンシン系、ネプリライシン阻害薬等)を受けていた。またそれぞれの群には、42%の2型糖尿病患者が含まれていた。

主要アウトカムの心不全の増悪と心血管関連死は、ダパグリフロジン群386人(16.3%)プラセボ群502人(21.2%)でそれぞれ発生し、ダパグリフロジン群での発生が有意に少なかった。(ハザード比0.74 95%CI 0.65~0.85 P<0.001)

サブ解析では、2型糖尿病が併存している場合(ハザード比0.75 95%CI 0.63~0.90)でも、していなくても(ハザード比0.73 95%CI 0.60~0.88)ダパグリフロジン群での発生数が少なかった。

2) EMPEROR-Reduced 試験

2020年8月にPacker博士らがNEJMで報告した“エンパグリフロジン使用患者の心血管と腎臓のアウトカム”(EMPEROR-Reduced試験)は、エンパグリフロジン10mg1日1回を内服する群とプラセボ群の治療効果を検討する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験である。

対象患者はDAPA-HF試験とほぼ同じ、心不全NYHA分類Ⅱ度、Ⅲ度又はⅣ度であり、左室駆出率が40%以下(HFrEF)の3,730人(エンパグリフロジン群1,863人、プラセボ群1,867人)の患者に対して、それぞれの群は、心不全治療としてのデバイス療法(植込み

型除細動器、再周期療法) や薬物療法 (レニン-アンジオテンシン系およびネプリライシン阻害薬、 β ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬) を受けていた。またそれぞれの群には、50%の糖尿病患者が含まれていた。

主要アウトカムはDAPA-HF試験と同じ、心血管関連死と心不全増悪による入院である。心血管関連死と心不全増悪による入院は、エンパグリフロジン群 361 人 (19.4%) プラセボ群 462 人 (24.7%) でそれぞれ発生し、エンパグリフロジン群での発生が有意に少なかった。(ハザード比 0.75 95%CI 0.65~0.86 P <0.001) エンパグリフロジン群で有意に少なかった。

また今回の試験では eGFR の変化が二次評価項目として評価された。1 年間の eGFR 減少はエンパグリフロジン群で $-0.55\text{ml/min/1.73m}^2$ 、プラセボ群 $-2.28\text{ml/min/1.73m}^2$ であり、eGFR 減少も有意に緩徐であった (ハザード比 1.73 95%CI 1.10~2.37 P <0.001)。ただし、尿路/性器感染症はエンパグリフロジン群においてより多かったと報告された。

上記の結果は、糖尿病の有無に関わらず (糖尿病が併存している場合: ハザード比 0.72 95%CI 0.60~0.87、していない場合: ハザード比 0.78 95%CI 0.64~0.97)、SGLT2 阻害薬には血糖降下以外の心血管に対する有益な作用があり、副作用が有意に多くなることはないことを示していると結論され、筆者らは SGLT2 阻害薬の治療的役割の拡大可能性を示唆している。

SGLT2 阻害薬の心不全への作用機序としては、ナトリウム利尿や浸透圧性の利尿、前負荷の減少など広汎で複雑な代謝や循環への作用機序などが推測されているが、未だはっきりと解明されていない。心不全に対する SGLT2 阻害薬のさらなる研究が進行しており、HFrEF のみならず EMPEROR-Preserved 試験では、左室駆出率が保持された慢性心不全 (HFpEF) 患者におけるエンパグリフロジンの安全性と有効性を評価予定であり、2021 年の結果が待たれる。薬剤師として SGLT2 阻害薬の使用に慣れていない循環器医師をサポートするため、薬剤の適正使用や副作用に関する注意喚起の対応を行っていくことが重要である。

「SGLT2 阻害薬の糖尿病治療薬としてのカテゴリーを超えたパラダイムシフト」となるか注目していきたい。

COI 開示について

執筆者は本トピックス執筆に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

(参考文献)

- 1) J. J. V. McMurray, S.D. Solomon, *et al.*, Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 381 (2019) 1995-2008.
- 2) M. Packer, S. D. Anker, *et al.*, Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 383 (2020) 1413-1424.