

2021年度 薬物治療塾 Dコース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2022年5月29日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:フォシーガ®錠(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物) <適応症:慢性腎臓病>

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2021年8月改訂(第11版)、

審査報告書 平成26年1月6日(審査報告(1):平成25年11月8日、審査報告(2):平成25年12月24日)、
令和3年7月8日(審査報告(1):令和3年6月1日、審査報告(2):令和3年7月7日)

申請資料概要

論文名:Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

検討理由:

- ・ 近年、SGLT2 阻害薬の適応拡大が多く、臨床的な有効性を検討したい
- ・ 既存の標準治療薬との違い、本薬の臨床的位置づけを確認する
- ・ CKD の適応で本薬を使用した際に注意すべき点を確認する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

製品名(医薬品名): フォシーガ®錠

参照資料: ①IF 2021年8月改訂(第11版)

- ②-1 審査報告書 平成26年1月6日(審査報告(1):平成25年11月8日、審査報告(2):平成25年12月24日)
- ②-2 審査報告書 令和3年7月8日(審査報告(1):令和3年6月1日、審査報告(2):令和3年7月7日)
- ③申請資料概要

本薬の成分はダパグリフロジンプロピレングリコール水和物であるが、PK パラメータについてはフリー体のダパグリフロジンについて検討する

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|---------------|-------|--|
| F | 0.78 | ①p.109 (2)バイオアベイラビリティ(外国人データ) 外国人健康被験者7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に[¹⁴ C]ダパグリフロジン 80 μg ^{注1})を1分間かけて静脈内投与したときの絶対バイオアベイラビリティは78%であった。 |
| Ae(%) | (2.1) | 静注投与によるAe(%)のデータなし (参考) ③申請資料概要(2型糖尿病の承認申請時)2.7.2臨床薬理試験p.46 表11 ダパグリフロジンを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量(MB102002 試験)より 外国人健康成人、10mg 経口投与(1日目):CLR=4.35mL/min Ae = 4.35/207*100 = 2.1% |
| CLtot(mL/min) | 207 | ②-1 p.36 (1)バイオアベイラビリティ試験(5.3.1.1.1:MB102059 試験) |

| | | |
|--------|------|--|
| | | <p>外国人健康成人男性(目標被験者数 7 例)を対象に、本剤の単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、非盲検試験が実施された。</p> <p>用法・用量は、本剤 10 mg を絶食下に単回経口投与、その 1 時間後に本薬の ^{14}C 標識体 $80 \mu\text{g}$ ^{注1)}を 1 分間かけて静脈内投与とされた。(中略)</p> <p>静脈内投与時の CL(幾何平均値(変動係数%))は 207(23)mL/min</p> |
| Vss(L) | 118 | <p>①p.108 (5)分布容積(外国人データ)</p> <p>外国人健康被験者 7 例に本剤 10 mg を空腹時に経口投与し、その 1 時間後に^{14}Cダパグリフロジン $80 \mu\text{g}$ ^{注1)}を 1 分間かけて静脈内投与したときの定常状態における分布容積は 118 L であった。</p> <p>②-1 p.36 (1)バイオアベイラビリティ試験(5.3.1.1.1:MB102059 試験)</p> <p>Vss(平均値±標準偏差)は $118 \pm 31.6 \text{ L}$ であった。</p> |
| fuP | 0.09 | <p>①p.111 (6)血漿蛋白結合率</p> <p>ダパグリフロジンを添加したヒト血漿試料(最終濃度 0.5 及び $5 \mu\text{g/mL}$)での平衡透析法による評価において、ダパグリフロジンの血漿蛋白結合率は約 91%であった(in vitro)。</p> <p>②-1 p.37 (1)ヒト生体試料を用いた試験</p> <p>(抜粋)本薬(0.5 及び $5 \mu\text{g/mL}$)のヒト血漿タンパク結合率(平均値、平衡透析法)は 91%であった。</p> |
| B/P | 0.79 | <p>②-1 p.37 (1)ヒト生体試料を用いた試験</p> <p>本薬($5 \mu\text{M}$)を含有するヒト新鮮血液における赤血球移行率(平均値)は 37%であった。</p> <p>$B/P = (1 - Hc) / (1 - \text{血球移行分率})$</p> <p>ヘマトクリット値(Hc)は $Hc = 0.5$ とした時、$B/P = 0.5 / (1 - 0.37) = 0.79$</p> |

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CL_{tot}とCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

注 1)静注投与での投与量は $80 \mu\text{g}$ と臨床用量(慢性腎不全に対しては 10mg)と異なることに注意

【特徴付け】

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-------------------------------|------|---------|
| Ae | (参考値) 2.1% | <30% | 肝代謝型 |
| Vd' | $118/0.79=149\text{L}$ | >50L | 細胞内分布型 |
| EH' | $(207*0.979/0.79)/1600=0.16$ | <0.3 | 消失能依存型 |
| ER' | $(207*0.021/0.79)/1200=0.005$ | <0.3 | 消失能依存型 |
| fuP | 0.09 | <0.2 | 蛋白結合依存型 |

* :B/P、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

| パラメータ | 総濃度 | パラメータ | 非結合形濃度 |
|-------------|--|--------------|--|
| | 決定因子 | | 決定因子 |
| Vd | $(f_uB/f_uT)VT$ | Vdf | VT/f_uT |
| CLtot | $f_uB \cdot CL_{intH}$ # $f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})$ | CLtotf | CL_{intH} # $CL_{intH} + CL_{intR}$ |
| CLpo | $f_uB \cdot CL_{intH}/F_a$ # $f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})/F_a$ | CLpof | CL_{intH}/F_a # $(CL_{intH} + CL_{intR})/F_a$ |
| AUCiv | $D/f_uB \cdot CL_{intH}$ # $D/\{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | AUCivf | D/CL_{intH} # $D/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| AUCpo | $F_a \cdot D/f_uB \cdot CL_{intH}$ # $F_a \cdot D/\{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | AUCpof | $F_a \cdot D/CL_{intH}$ # $F_a \cdot D/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| CBssave(po) | $(F_a \cdot D/\tau)/f_uB \cdot CL_{intH}$ # $(F_a \cdot D/\tau)/\{f_uB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | CBssavef(po) | $(F_a \cdot D/\tau)/CL_{intH}$ # $(F_a \cdot D/\tau)/(CL_{intH} + CL_{intR})$ |
| t1/2 | $0.693 \cdot VT/f_uT \cdot CL_{intH}$ # $0.693 \cdot VT/\{f_uT \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$ | | |

#臓器機能障害時

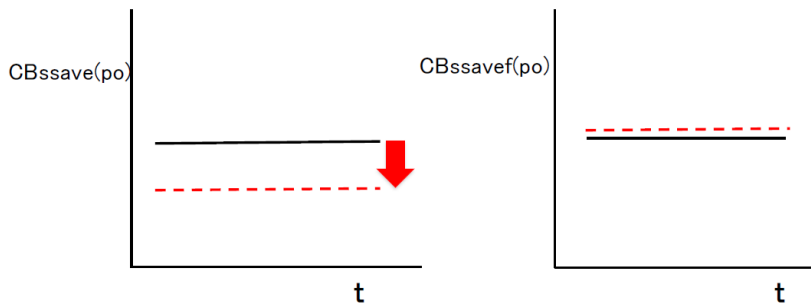
【各パラメータの変動因子による変化】

| パラメータ | 総濃度 | | | |
|--------------|------------------------|----------|------------------|------------------|
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | ClintH ↓ | fuB ↑ < ClintH ↓ | fuB ↑ > ClintH ↓ |
| Vd | ↑ | ↔ | ↑ | ↑ |
| CLtot | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| CLpo | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| AUCiv | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| AUCpo | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| CBssave(po) | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| t1/2 | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| パラメータ | 非結合形濃度 | | | |
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載) | | | |
| | fuB ↑ | ClintH ↓ | fuB ↑ < ClintH ↓ | fuB ↑ > ClintH ↓ |
| Vdf | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| CLtotf | ↔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| CLpof | ↔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| AUCivf | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| AUCpof | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| CBssavef(po) | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| t1/2 | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |

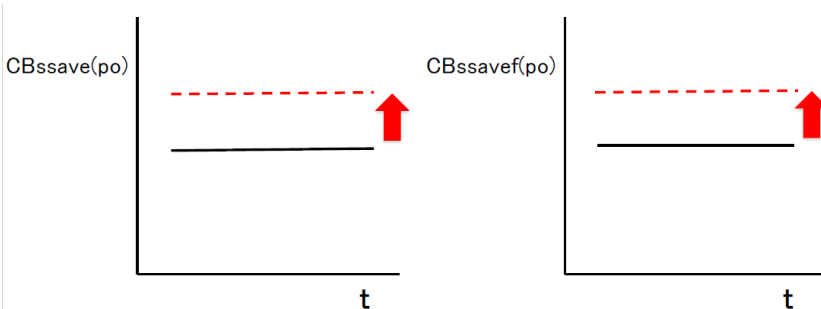
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②ClintHの低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{h}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

①p103 1) 健康成人における薬物動態(単回投与)より、10mg 単回経口投与時の $t_{1/2} = 12.1\text{h}$ を使用し算出

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 24/12 = 2$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.33$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③申請資料概要(2型糖尿病の承認申請時)2.7.2 臨床薬理試験 p.45

2.7.2.2.1.4 健康被験者にダパグリフロジンを反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学作用(MB102002 試験)

ダパグリフロジンを1日1回最高14日間反復投与しても、血漿中へのダパグリフロジンの累積はごくわずかであった(累積係数 1.25: 範囲 1.2~1.3)。

⇒実データと一致

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 48 \sim 60\text{h}$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③申請資料概要(2型糖尿病の承認申請時)2.7.2 臨床薬理試験 p.45

2.7.2.2.1.4 健康被験者にダパグリフロジンを反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学作用(MB102002 試験)

ダパグリフロジンの薬物動態パラメータが7日目と14日目で類似していたことから、少なくとも投与7日目までに定常状態に達したと考えられた。

⇒反復経口投与時の血中濃度推移は1日目、7日目、14日目しか示されていないため、正確な定常状態到達時間は不明であるが、少なくとも投与7日目までには定常状態に達していると考えられる。

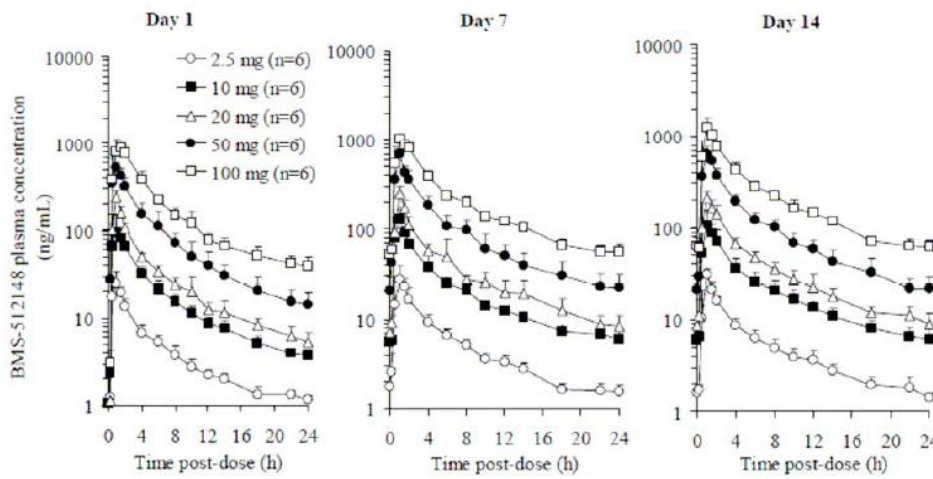


図 13 健康被験者にダパグリフロジンを 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの各用量群の 1 日目（左）、7 日目（中）及び 14 日目（右）の血漿中濃度時間推移（MB102002 試験）

MB102002 試験の治験総括報告書 図 9.2.1A から引用。
各時点の値は平均値±標準偏差
BMS-512148：ダパグリフロジン

文献評価シート

薬物名（一般名）：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

製品名（医薬品名）：フォシーガ®錠

論文名：Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

| 項目 | 総合評価 | 記載場所・評価理由など |
|---|--|--|
| Introduction | | |
| 1. 研究目的の記載があるか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p.1437 Introduction 下から 6 行目～ We designed ~ |
| 2 型糖尿病合併の有無に関係なく慢性腎臓病患者に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを投与した際の長期有効性及び安全性を評価するために DAPA-CKD 試験を計画した | | |
| Introduction の限界点 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> イントロに記載はないが、ACE-I または ARB への上乗せ効果を見る試験 本薬の血糖降下作用と独立して、腎への効果があると主張しているが、2 型糖尿病合併患者も含めた集団による試験である。 | | |

| Method | 総合評価 | 記載場所・評価理由など |
|---|--|---|
| 2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p.1437 Trial Design and Oversight |
| ランダム化プラセボ対照二重盲検試験、多施設（21 ヶ国、386 施設） 割付け比(1:1) ランダム化は 2 型糖尿病の有無、尿中アルブミン/クレアチニン比 (≤1000 or >1000)で層別化 | | |
| 3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | p.1437 Participants 1 行目～ より詳細な記載は Supplementary Appendix p.16 |
| 選択基準： <ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上 | | |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・2型糖尿病合併または合併していない eGFR 25~75 mL/min/1.73 m² かつ、尿中アルブミン/クレアチニン比 200~5000 mg/g ・原則、スクリーニング 4 週間以上前から ACE 阻害薬又は ARB を一定用量で服用している <p>主な除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病、多発性嚢胞腎、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎と診断された患者 ・組入れ前 6 ヶ月以内に原発性または二次性腎疾患に対して免疫療法を受けている | | |
| <p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>ダパグリフロジン 10mg/日 or プラセボ 来院時期：2 週, at 2, 4, 8 ヶ月, その後 4 ヶ月毎 測定：バイタルサイン、血液・尿検査、試験の評価項目、有害事象、併用療法、アドヒアランス</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p.1437 Trial Procedures</p> |
| <p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>主要な複合アウトカム： 以下のいずれかのイベントが発現するまでの期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・eGFR の 50%以上低下 (28 日間以上空けて 2 回目の血清クレアチニン値で確認) ・末期腎不全への発症 (28 日以上維持透析、腎移植、28 日間以上空けて 2 回目の測定で確認された eGFR<15 ml/min/1.73m²) ・心血管死または腎臓死 <p>副次評価項目： 複合腎アウトカム：以下のいずれかが発現するまでの期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・eGFR の 50%以上の持続的な低下 ・末期腎不全 ・腎臓死 <p>複合心血管アウトカム：心不全のための入院または心血管死全死亡</p> <p>選択した有害事象について収集</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p.1438 Outcomes 詳細な評価項目の定義はより Supplementary Appendix p.18~</p> |
| <p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>eGFR、尿中アルブミン/クレアチニン比</p> |
| <p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p> | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA | |
| <p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>目標の主要評価項目のイベント数：681 件 (引用文献 14 : event-driven 試験、目標症例数：4000 例) 事前に設定した差：相対リスク 22%低下 (HR0.78) ,プラセボ群の年間イベント発現率 (主要評価項目) 7.5%と推定 検出力：90%、α : 0.05(両側)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Statistical Analysis11 行目~ 引用文献 14 も参照</p> |
| <p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>Protocol には記載あり p.63 8.2 Sample size estimate 想定した HR0.78 は臨床的に意義がある。EMPA-REG trial の腎アウトカムから考慮した *EMPA-REG OUTCOME trial の複数の副次評価項目の 1 つ</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>論文本文には記載なし プロトコルより類薬の試験結果から設定したと記載はあり (参考) 他剤 (カナグリフロジン) の先行試験 (2 型 DM かつアルブミン尿を認める CKD 患者) では検出すべき差は主要評価項目 20%低下、試験結果は HR0.7 (N Engl J Med 2019;380:2295-306) ⇒おおよそ同じ設定</p> |
| <p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>当初は主要評価項目の目標のイベント数が 75%達成された時に実施すると</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Statistical Analysis 4 行目~</p> |

| | | |
|---|-----------|--|
| 計画されていた。 中間解析が試験の終わり近くになってしまうことが明らかになったため 実行委員会は中間解析をプロトコールから削除することを決定した ⇒従って実施していない | | |
| 11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、 データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 | ■Y □N □NA | p.1438 右上から 16 行目 Participants and all trial personnel ~ p.1438 右上から 3 行目~ An independent committee whose members were unaware~ |
| 12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載 があるか。適切な方法が選択されているか。 Cox 比例ハザードモデル | ■Y □N □NA | Statistical Analysis p.1439 左上 1 行目 |
| 13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。 | ■Y □N □NA | p.1437 Trial Design and Oversight 左下から 2 行目 ・ The trial was sponsored by Astra-Zeneca ・ An executive committee consisting~ ・ The analyses that were conducted by the sponsor were~ 実行委員会や解析にスポンサ ー関係者が関与している |
| Method の限界点 <ul style="list-style-type: none"> 対象患者集団は CKD の診断でアルブミン尿 (尿中アルブミン/Cr 比 200~5000 mg/g) を認める患者。また、原疾患に腎炎、多発性嚢胞腎や 1 型糖尿病のある患者は除外されている。 主要評価項目は複数の評価項目の複合であることから、試験期間内での発現割合が限られる評価項目もある どの程度の差が認められれば臨床的に意味のある効果であるかについては記載されていない。 | | |

| | | |
|---|-----------|--|
| Results | | |
| 14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受け た人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む | ■Y □N □NA | Supplementary Appendix p.34 Figure S2. |
| 15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加 者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 | ■Y □N □NA | Supplementary Appendix p.34 Figure S2 |
| 16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 募集期間: 2017.2~2018.10 (ただし、中国での組入れ 210 例は 2020.3 まで) 追跡期間: (中央値) 2.4 年 | ■Y □N □NA | Participants and Follow-up 1 行目~ |
| 17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載 があるか。 独立データモニタリング委員会は 408 例の主要評価項目のイベントを基 に有効性は明確であることから試験を中止するよう勧告した 有効性解析のデータカットオフ日: 2020.4.3 | ■Y □N □NA | p.1439 右 2 段落目~ After a regular review meeting~ 試験は主要評価項目のイベン ト 408 例で試験中止した |
| 18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載がある か。臨床的特徴を示す表を含む。 年齢: 約 62 歳、女性: 約 3 割、白人: 52~54%、アジア人: 33~35%、BMI : 約 29 eGFR: 平均 43ml/min/1.73 m2 (45~60: 約 30%、30~45: 約 45%) | ■Y □N □NA | Table 1. 白人が 5 割、CKD 重症度分類 の蛋白尿区分 A3、2 型 DM 合 併が約 7 割 女性の割合が少ない |

| | | |
|--|--|---|
| <p>尿中アルブミン/Cr 比：(中央値) 約 930~960 mg/g、>1000：約 50% 2型 DM：67%、心血管病：37%、心不全：10% ACE-I 服用：31%、ARB：67%</p> | | |
| <p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>有効性：ITT 安全性：試験薬を1回以上服用した集団</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Statistical Analysis p.1438 右下から3行目 最後の段落 Safety data are ~</p> |
| <p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目：0.61 (0.51-0.72) 副次評価項目：複合腎アウトカム 0.56 (0.45-0.68) 複合心血管アウトカム 0.71 (0.55-0.92)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Table 2. Figure 1.</p> |
| <p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Table 2. Figure 1.</p> |
| <p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>Table 2. Safety Outcomes Supplementary Appendix p.35 Table S1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体液量減少は本薬群で多い傾向 ・注目すべき有害事象に尿路感染・性器感染を加えても良かったのではないかと (Table S1 より尿路感染は発現高い傾向) |

Result の限界点

- ・ 主要評価項目の複合エンドポイントは HR0.61 と事前に設定した差 (HR0.78) を上回る結果が得られている。複合の各イベントの一部 (腎臓死など) は試験期間内に十分なイベント数が得られていない可能性があるが、プラセボ群に比べて増悪傾向は認められていない。
- ・ eGFR が <30 ml/min/1.73 m² の患者集団は 15%前後であり、この集団での有効性はより腎機能の良い集団と比べて違いがないのか不明 (サブグループ解析では 45 ml/min/1.73 m² で区切っている)
- ・ 糖尿病合併の有無により有害事象発現に違いがないか不明。
- ・ 高齢者で有害事象に違いがないのか不明。
- ・ Figure 3 eGFR のベースラインからの変化の解釈については注意する必要がある (時間経過に伴い、患者数は大きく減少している)。
- ・ 組入れ基準や試験期間中の ACE-I or ARB は最適用量を維持と設定されているが (引用文献 14)、試験中の ACE-I or ARB の用量が不明。結果に影響しないか?
- ・ 試験は事前に設定した 681 例のイベントを達成を待たずに早期中止している。結果に影響はないのか?

| | | |
|--|---|--|
| Discussion | | |
| <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | |
| <p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>本試験では 2 型 DM を合併していない患者が 32.5%、eGFR30 ml/min/1.73 m² 未満は 14.5%含まれており、SGLT2 阻害薬の腎保護効果が 2 型糖尿病を伴わない幅広い CKD 患者で認められたと主張している</p> | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p.1445 右 2 段落目 the present trial examined ~ Our trial confirms that ~</p> <p>本試験の患者集団は蛋白尿区分 A3 が多数である</p> |
| <p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>試験は早期中止となったこと (副次評価項目はパワー不足の可能性) 試験終了後の eGFR 値を収集していないこと</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p.1445 左下から 4 行目 Our trial has some limitations.</p> |
| <p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導か</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | <p>p.1445 右最後の段落</p> |

| | | |
|--|--|-----------------------|
| れているか。 | | 有効性ばかりで安全性については述べていない |
| 2型DM合併の有無に関わらず、複合エンドポイントはプラセボ群(ACE-IorARB投与群)に比べ有意に低下したと述べている | | |
| Discussionの限界点 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・本試験ではeGFR 25 mL/min/1.73 m²以上の患者が組入れられているが、30未満は全体の15%前後であり、この集団での有効性、安全性については評価不十分であり、注意する必要があるのではないかと。 ・心血管死については、治療効果に不明点が残る(副次評価項目の心血管死または心不全のための入院では0.71(0.55-0.92)だが、心血管死は0.81(0.58-1.12)。研究者は過去の2試験と同様と述べている)。 ・安全性について、糖尿病性ケトアシドーシスの発現はなく、糖尿病合併のない集団では低血糖のエピソードはなかったと忍容性が高いことを主張しているが、体液量減少や尿路感染・性器感染は高い傾向にあり、高齢者などでは注意する必要があるのではないかと。 | | |

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果> 主要複合アウトカム : 以下のいずれかのイベントが発現するまでの期間

- ・ eGFR の50%以上の持続的な低下
- ・ 末期腎不全への発症
- ・ 心血管死または腎臓死

| | outcome(+) | outcome(-) | |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|
| 介入群 | a 197 | b 1955 | (a + b) 2152 |
| 対照群 | c 312 | d 1840 | (c + d) 2152 |
| | (a + c) 509 | (b + d) 3795 | |

<結果の評価>

介入群の発生率 : $a/(a+b)=9.2\%$ = EER
 対照群の発生率 : $c/(c+d)=14.5\%$ = CER
 RR (相対リスク) = $EER/CER=0.63$
 RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)
 RRR (相対リスク減少率) = $1-RR=0.37$
 ARR (絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.053$
 NNT (治療必要数) = $1/ARR=19$ (追跡期間 : 2.4年)
 (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
 ② NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)
 NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる