SGLT-2 阻害剤　Web 資料

1）　背景因子の偏りの調整方法：

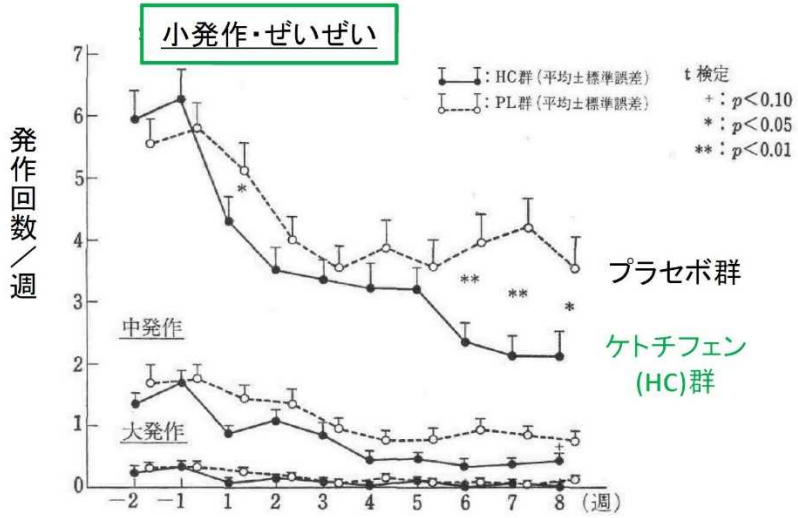
たとえば、Packer らの重症心不全患者対象の試験では、SGLT-2 阻害剤群に死亡が増加しやすい重症心不全が 13%少なく（オッズ比 0.87）割付られていた。

公平な比較をするためには、死亡の危険度を 13%増しにする必要がある。そのために、総死亡率のオッズ比（0.93）を、背景因子のオッズ比（0.87）で除し、オッズ比の比を求めて補正した。その 95%信頼区間は Kolassa の方法[20]で計算した。

20)Kolassa S. Calculate 95% CI for ratio of odds ratio.
https://stats.stackexchange.com/questions/471805/calculate-95-ci-for-ratio-of-odds-ratio
2022.6.29 アクセス

2）１９８０年代日本で多発していた遮蔽不全の典型例

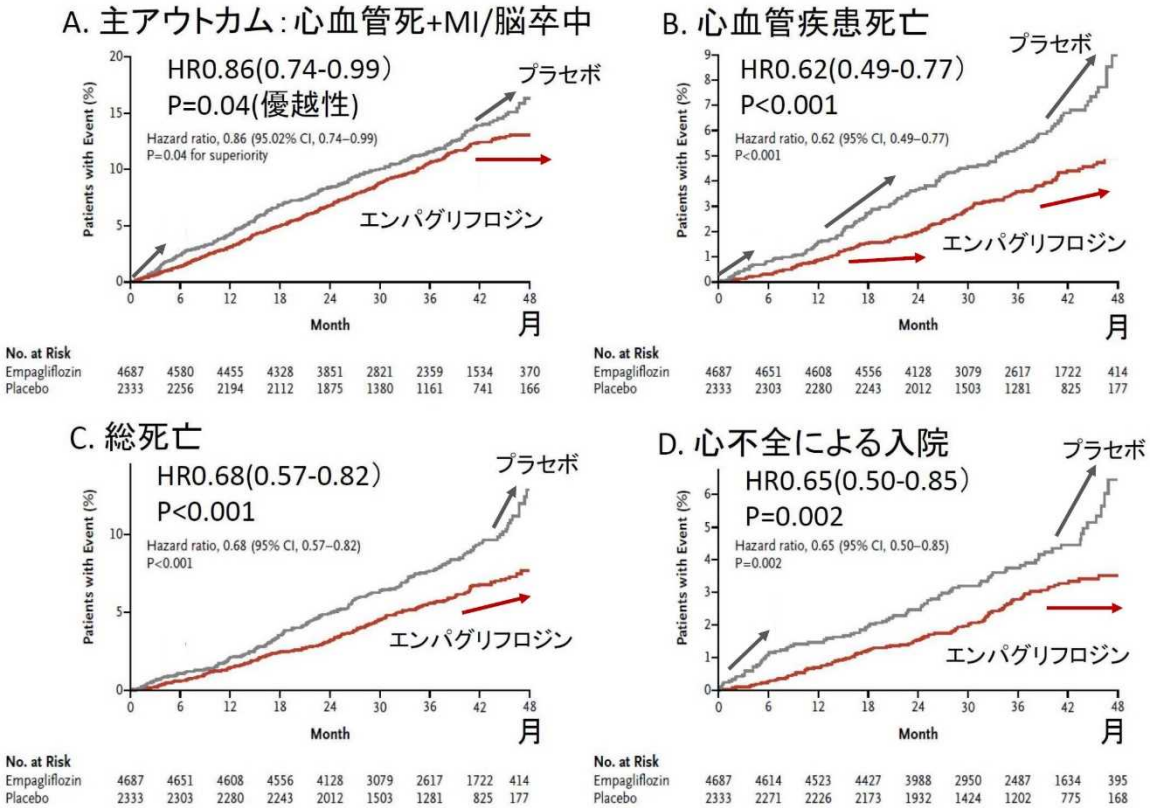
1980 年代に日本で多発していた遮蔽不全の「RCT」の典型例としてケトチフェンの RCT[21]の図を示す。



文献 21 より抜粋引用：5 週までは両群とも発作回数が減少しているが、6 週目からは、プラセボ群が、急に悪化し、鏡像的に、ケトチフェン群の発作回数が減少している。遮蔽不全と、データ操作の結果と考えられる。同様のパターンは 1980 年代の試験で多発した。

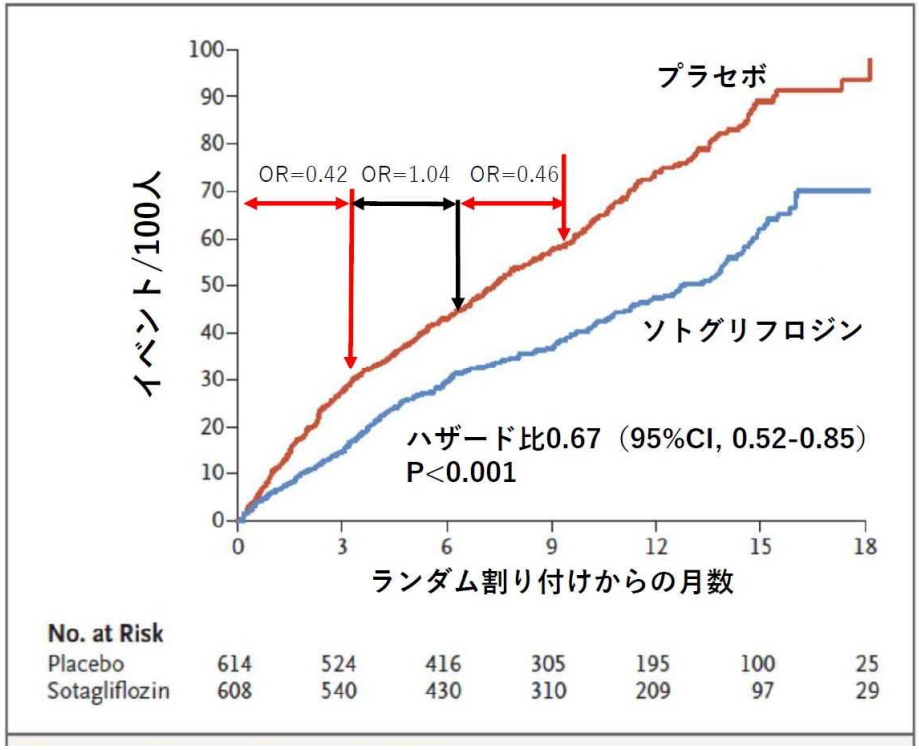
３）Web 図２：SGLT-2 阻害剤 RCT で遮蔽不全例が疑われる例

①エンパグリフロジンの RCT：



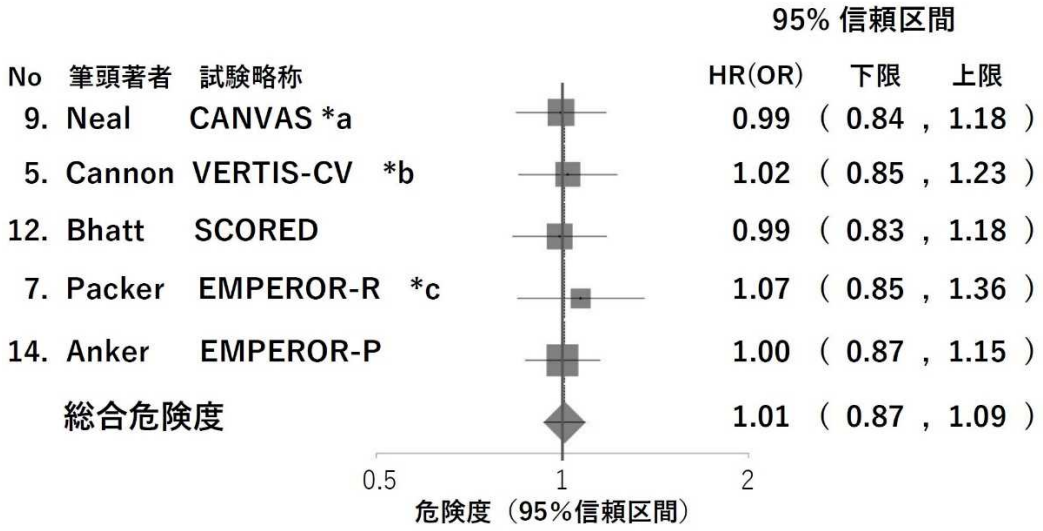
各種エンドポイントの経過のうち、D.心不全による入院のプラセボ群の変動が最も大きい。
遮蔽不全の影響を受けて恣意的判断が最も働きやすいためと考えられる。

②ソトグリフロジン：主エンドポイント＝心血管死＋心不全入院＋心不全救急受診

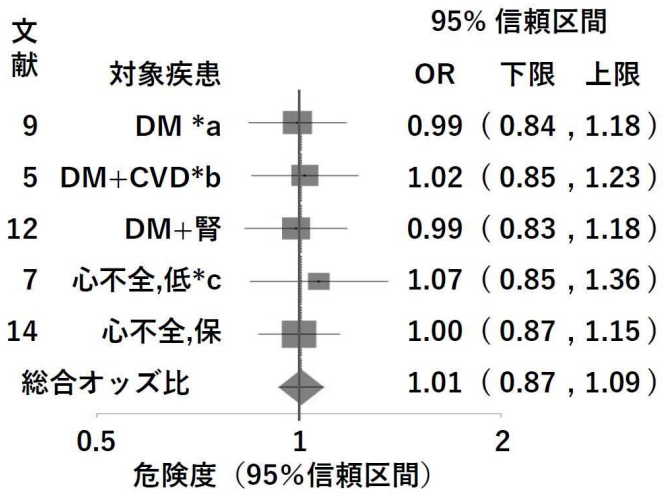


・図から概略のイベント数を推定し、
主エンドポイントのオッズ比を計算。
最初の 3 か月間は 0.42 だが、
次の 3 か月間は、1.04,
さらに次の 3 か月は 0.46 と
オッズ比が著しく変動している。
・何らかの恣意的な操作がおこなわれたことが疑われる。
・上記エンパグリフロジンの各種エンドポイントの曲線から見ると、なかでも、D.心不全による入院が、遮蔽不全の影響を最も受けやすいことが推察される。
・ソトグリフロジンでは心不全による入院が主エンドポイントの一つであるため、影響が強く現れた可能性がある。

Web 図３：適切な RCT と背景因子で補正可能な RCT の総死亡危険度の総合解析結果



印刷版図３：適切な RCT と背景因子で補正可能な RCT の総死亡危険度の総合解析結果



Web 表１：背景因子の重大な偏りの例

文献番号,著者 試験略称 対象疾患	背景因子	SGLT-2阻害剤群			プラセボ群			オッズ比（OR）			p値	総死亡オッズ比			調整後オッズ比		
		N	有	%	N	有	%	OR	下限	上限		OR	下限	上限	OR	下限	上限
5. Cannon VERTIS-CV 糖尿病	無治療	5499	77	1.4	2747	26	0.9	1.49	0.95	2.32	0.080						
	インスリン治療	**5499**	**2556**	**46.5**	**2747**	**1344**	**48.9**	**0.91**	**0.83**	**0.99**	**0.036**	**0.93**	**0.79**	**1.09**	**1.02**	**0.85**	**1.23**
7.Packer EMPEROR-R 重症心不全	左室駆出率(LVEF) ≦30% （重症心不全）	**1863**	**1337**	**71.8**	**1867**	**1392**	**74.6**	**0.87**	**0.75**	**1.00**	**0.054**	**0.93**	**0.77**	**1.12**	**1.07**	**0.85**	**1.36**
9.Neal CANVAS 糖尿病	ASCVD既往（アテローム性心血管疾患）	**5795**	**4127**	**71.2**	**4347**	**3197**	**73.5**	**0.89**	**0.81**	**0.97**	**0.0096**	**0.89**	**0.77**	**1.02**	**0.99**	**0.84**	**1.18**
	心不全　既往	5795	803	13.9	4347	658	15.1	0.90	0.81	1.01	0.069						
	心血管疾患既往	5795	3756	64.8	4347	2900	66.7	0.92	0.85	0.999	0.046						
	顕性タンパク尿	5795	406	7.1	4293	354	8.2	0.85	0.73	0.98	0.028						
13.Heerspink DAPA-CKD 慢性腎疾患	e-GFR<30ml /min/1.73 m^2	2152	293	13.6	2152	331	15.4	0.87	0.73	1.03	0.0999	遮蔽不全のため調整オッズ比計算せず					

印刷版表１：背景因子の重大な偏りの例

文献　対象疾患	背景因子	OR	p値
5.糖尿病	無治療	1.49	0.080
	インスリン治療	0.91	0.036
7.重症心不全	LVEF≦30%	0.87	0.054
9.糖尿病	ASCVD既往*	0.89	0.0096
	心血管疾患既往	0.92	0.046
	顕性アルブミン尿	0.85	0.028
13.慢性腎疾患	e-GFR<30	0.87	0.0999

Web 表２：有害事象の危険度、遮蔽不全の多寡別集計

	遮蔽不全兆候小の５RCT					遮蔽不全兆候大の６RCT				
	OR*a	下限	上限	I^2	p値	OR*a	下限	上限	I^2	p値
性器感染*d	3.50	3.12	3.93	0%	< 0.0001	4.85	3.73	6.31	50.7%	< 0.0001
ケトアシドーシス	2.12	1.34	3.36	9.6%	0.0016	2.09	1.26	3.47	44.9%	0.0051*c
尿路感染症	1.12	1.05	1.19	4.9%	0.0005	1.02	0.93	1.12	0.0%	0.6511
骨折	1.26	1.15	1.38	54.2%	< 0.0001	1.04	0.94	1.16	0.0%	0.4319
下肢切断　*e	1.36	1.13	1.64	63.1%	0.0016*b	1.08	0.90	1.29	0.0%	0.4616

***a**：基本的にFixed modelによる総合オッズ比. ***b**：Random modelではOR=1.21(0.86, 1.71,p=0.279)

***c**：Random modelではOR=1.84(0.67, 1.5.02,p=0.236)、　***d**：性器の真菌感染症に特定した報告も含む。

***e**：Zinmanら[4]のRCT（遮蔽不全兆候大）では 下肢切断例の記載がなかった。

印刷版表２：有害事象の危険度、遮蔽不全の多寡別集計

	遮蔽不全兆候小		遮蔽不全兆候大	
	OR*a	p値	OR*a	p値
性器感染*d	3.50	< 0.0001	4.85	< 0.0001
ケトアシドーシス	2.12	0.0016	2.09	0.0051*c
尿路感染症	1.12	0.0005	1.02	0.6511
骨折	1.26	< 0.0001	1.04	0.4319
下肢切断　*e	1.36	0.0016*b	1.08	0.4616

***a**：基本的にFixed modelによる総合オッズ比

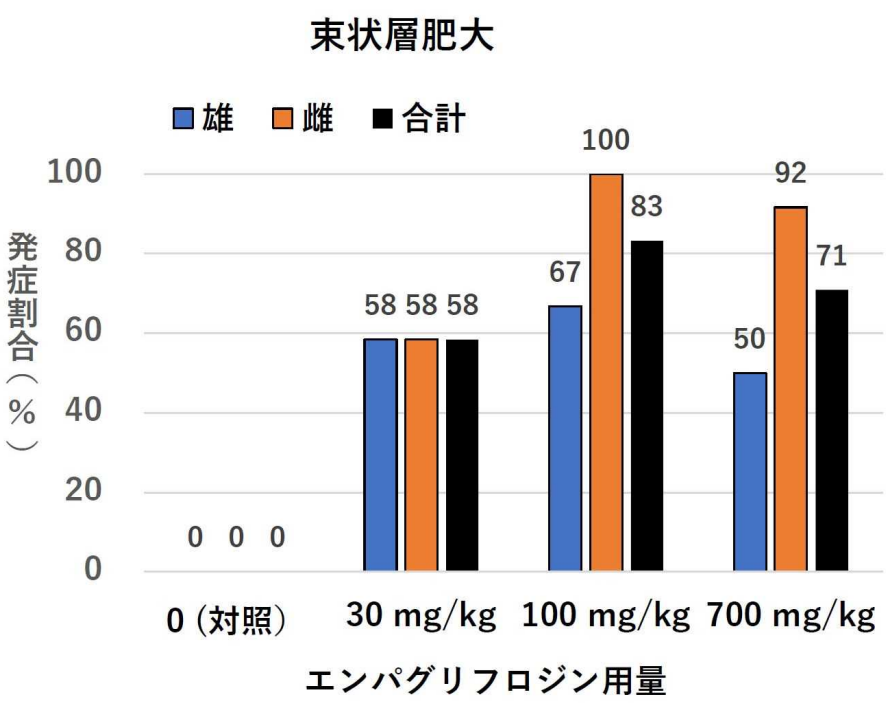
***b**：Random modelではOR=1.21(0.86, 1.71,p=0.279)

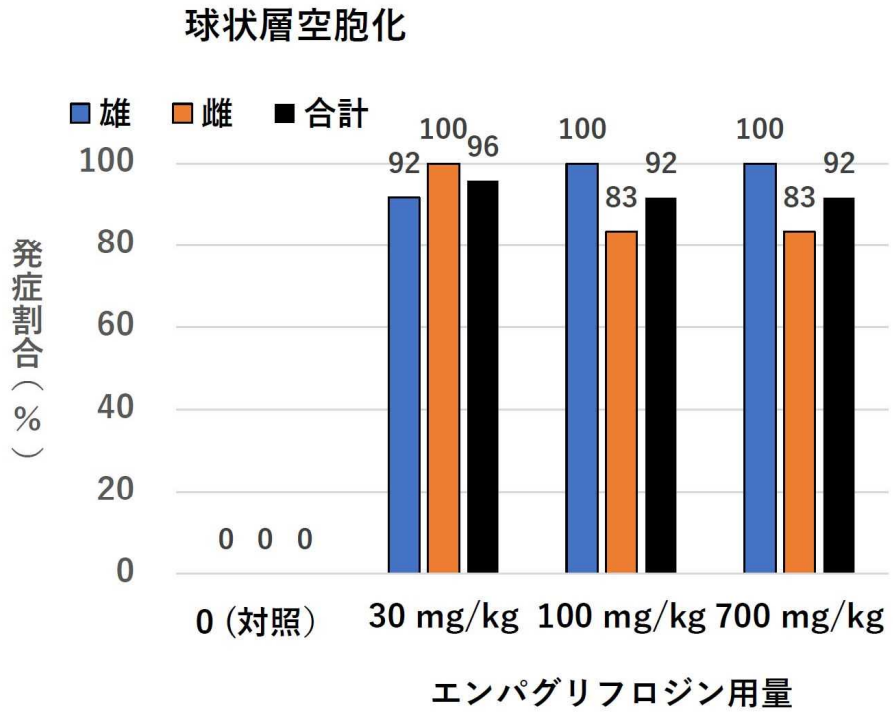
***c**：Random modelではOR=1.84(0.67, 1.5.02,p=0.236)

***d**：性器の真菌感染症に特定した報告も含む

***e**：Zinmanら[4]には、下肢切断例の記載がない

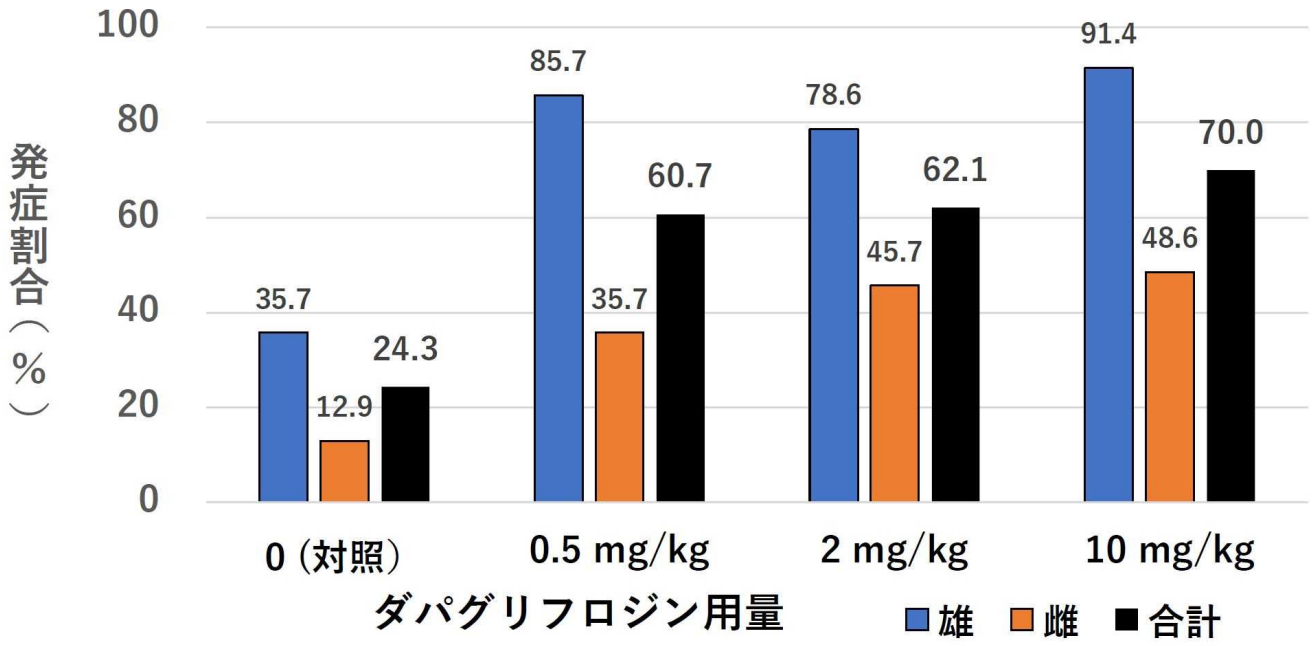
Web 図 4：エンパグリフロジンのラット 26 週（約 6 か月）試験における副腎の所見





エンパグリフロジンのラット 6 か月試験では、アルドステロン分泌部位の球状層空胞化だけでなく、
糖質コルチコイド分泌部位である束状層の肥大も、最低用量から高度に認められている。
最低用量の 30mg/kg で雄雌、合計とも $p<0.0001$ である。

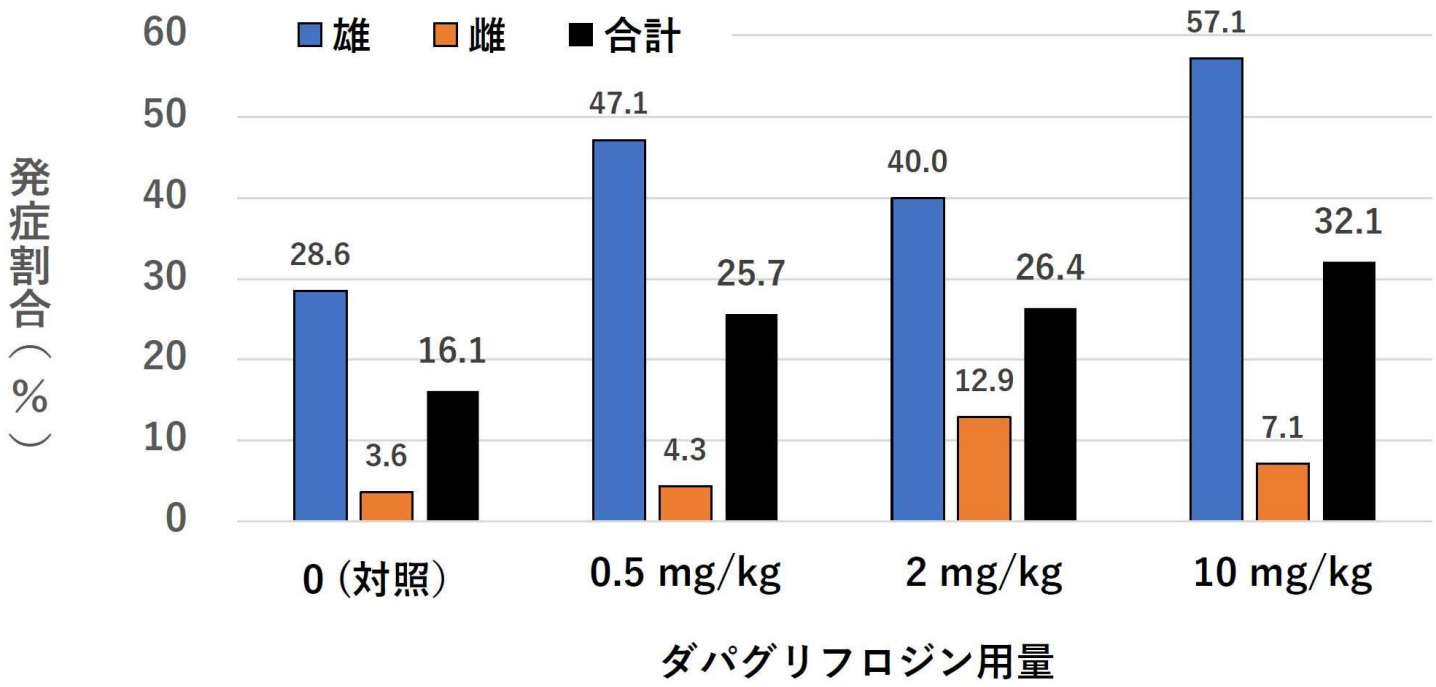
Web 図５：２年間のラットがん原性試験における副腎肥大/空胞化の発症割合



傾向分析カイ２乗Ｐ値（Chi² for linear trend): 雄、雌、合計ともいずれも p<0.0001 であった。0.5mg/kg の雄、雌、合計の対照群に対するオッズ比はそれぞれ、10.8（p<0.00o1）、3.8(p=0.0001)、8.8(p<0.0001）と有意であった。雄の 0.5mg/kg 群は血中濃度（AUC)換算で、ヒト用量の高々４３倍に過ぎない。

ダパグリフロジンの毒性試験では、副腎肥大/空胞化は、アルドステロン分泌部位の球状層の肥大と空胞化であるとしているが、エンパグリフロジンで認められた束状層の肥大の所見がそもそも記載されていないので、本当になかったのかどうか不明である。というより、エンパグリフロジンでは、最低用量から、高度に肥大所見があるので、ダパグリフロジンにも束状層の肥大が全くないとは考えられず信頼できない。

Web 図６：２年間のラットがん原性試験における重症慢性進行性腎症の発症割合



傾向分析カイ２乗Ｐ値（Chi² for linear trend): 雄 p=0.0002、合計 p=0.0002 と有意、雌 p=0.070 である。0.5mg/kg の雄と合計は、対照群に対してそれぞれ、オッズ比 2.23（p=0.008）、オッズ比 1.81(p=0.018)、雌 2mg/kg 群は、対照群に対してオッズ比 3.98(p=0.011）と有意であった。

雄の 0.5mg/kg 群は、血中濃度（AUC)換算で、ヒト用量の高々４３倍に過ぎない。慢性腎症はラットの雄に特異的な変性疾患であるとされているが、高用量ではメスにも起こり、人でも何らかの腎障害があればそれを増悪する可能性は否定できないと考える。