

# 日本腎臓学会

## CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation

策定 2022 年 11 月 29 日

近年、sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)阻害薬が慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)に使用可能となった。SGLT2 阻害薬は近位尿細管に発現する sodium glucose co-transporter Na/グルコース共輸送体である SGLT2 を阻害し、尿中への糖排泄を増加させることで血糖値を改善させる血糖降下薬である。2 型糖尿病患者を対象とした、SGLT2 阻害薬の有用性を検証した大規模ランダム化比較試験において、心血管アウトカムのみならず腎アウトカムに対する有効性が示された。近年、糖尿病非合併 CKD に対する腎保護効果が示され<sup>1,2</sup>、糖尿病合併 CKD のみならず糖尿病非合併 CKD に対し、一部の SGLT2 阻害薬が使用可能となった。今後、CKD に対する SGLT2 阻害薬の使用が増加することが予想され、SGLT2 阻害薬投与を推奨する CKD 患者像や、投与時の様々な注意点など、情報を広く共有することは、副作用や有害事象の発症抑制に繋がると考える。従って、CKD 患者に対して SGLT2 阻害薬が適正に使用されるよう、“CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation”を発出することとした。SGLT2 阻害薬投与の際には、本 recommendation とともに、日本糖尿

病学会から発出されている“糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation”，“2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム”も参考にされたい。

## Recommendation

- SGLT2 阻害薬は，糖尿病合併・非合併にかかわらず，慢性腎臓病(CKD)患者において腎保護効果を示すため，リスクとベネフィットを十分に勘案して積極的に使用を検討する。
- 糖尿病合併 CKD 患者：アルブミン尿（蛋白尿），腎機能に関係なく腎保護効果が期待されるため，クリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の積極的な使用を考慮する（eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始しない．継続投与して 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合には，副作用に注意しながら継続する）。
- 糖尿病“非”合併 CKD 患者：蛋白尿陽性の CKD（IgA 腎症や巣状分節性糸球体硬化症など）には，原疾患の治療に加えてクリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の積極的な使用を考慮する．（eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始しない．継続投与して 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合には，副作用に注意しながら継続する）。
- 糖尿病合併・非合併にかかわらず，SGLT2 阻害薬投与後に eGFR の低下(eGFR initial dip)を認める場合があり，早期（2 週間～2 ヶ月程度）に eGFR を評価することが望ましい．その後も eGFR が維持されている事を確認する．過度に eGFR が低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する。
- 高血圧，貧血，脂質異常症，高尿酸血症を有する CKD に対する SGLT2 阻害薬の

投与は有用である可能性がある。

- 糖尿病“非”合併 CKD 患者においても、食事摂取量の不足、栄養不良状態、飢餓状態、激しい筋肉運動、過度のアルコール摂取、副腎機能不全、下垂体機能不全、シックデイなどの状況下では低血糖や正常血糖ケトアシドーシスなどの代謝異常を生じる可能性があるため、SGLT2 阻害薬の中止を考慮する。食事摂取ができない手術が予定されている場合には、術前 3 日前から休薬し、食事が十分摂取できるようになってから再開する。
- 利尿薬を使用している CKD 患者や血糖コントロールが極めて不良な糖尿病患者では、脱水や急性腎障害を来す可能性があるため注意が必要である。
- 高齢 CKD 患者への投与の際には、サルコペニアやフレイルの発症・増悪に注意する。
- SGLT2 阻害薬は糖尿病“非”合併 CKD 患者においても尿路・性器感染症の発症・増悪が懸念されるため、投与後は注意を払う必要がある。
- 多発性嚢胞腎、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、免疫抑制療法中の患者への SGLT2 阻害薬投与に関しては、現時点で十分なクリニカルエビデンスが存在しないため、これらの症例に対しては、適応について慎重に判断する。

本薬剤の適応やエビデンスを勘案した上で、薬剤添付文書に示されている安全性情報に注

意を払い、本 recommendation を十分に踏まえて適正に使用する。

## 解説

### 1. 治療に関する推奨（どのような患者に使用するのが望ましいか？）

#### 1) 糖尿病合併 CKD

- アルブミン尿(蛋白尿)別腎アウトカムへの影響

最近のシステマティックレビュー(SR)では、SCORED 試験を除いた RCT において、顕性アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者における腎アウトカムへの有効性が示されている（発生率差: incidence rate difference (IRD) per 1000 patient/year -17.3 [95% CI -24.1--10.4]）（注：DAPA-CKD 試験のみ糖尿病非合併 CKD を含む）<sup>3</sup>。微量アルブミン尿患者（IRD -1.4 [95% CI -3.5--0.8]），正常アルブミン尿患者（IRD -2.2 [95% CI -2.9--1.4]）においても，ある程度有効性を示す結果であった<sup>3</sup>。J-CKD-DB 試験では，蛋白尿陰性の 2 型糖尿病患者において他の血糖降下薬と比較し有意に年間 eGFR 低下速度，腎複合アウトカムを軽減している<sup>4</sup>。EMPA-KIDNEY 試験（糖尿病患者 46%）では，正常アルブミン尿患者に対するエンパグリフロジンの腎複合アウトカムへの優位性は示されなかったものの，long-term eGFR スロープの低下はプラセボと比較して緩徐であった<sup>2</sup>。アルブミン尿を呈する患者ほど SGLT2 阻害薬のベネフィットは大きいものの，正常アルブミン尿患者でも有効性が期待される。よって，糖尿病患者においては，腎保護の観点からアルブミン尿（蛋白尿）の有無，程度にかかわらず SGLT2 阻害薬の投与を積極的に考慮する。

- 腎機能別腎アウトカムへの影響

eGFR45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の 2 型糖尿病患者においても，SGLT2 阻害薬は腎アウトカムを有意に改善することが報告されている（IRD -10.0 [95% CI -18.6--1.5]）<sup>3</sup>。eGFR45 以上 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満（IRD -7.4 [95% CI -13.3--1.5]），eGFR60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上（IRD -3.2 [95% CI -4.1--2.3]）でも腎保護効果が示されている<sup>3</sup>。CREDENCE 試験のサブ解析において eGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満への投与は腎アウトカム発症リスクを改善しなかったものの，eGFR スロープを軽減していた<sup>5</sup>。DAPA-CKD 試験においても eGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の検討において，腎複合アウトカム，eGFR スロープを軽減する傾向を示している<sup>6</sup>。EMPA-KIDNEY 試験では，eGFR30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満において腎複合アウトカムの発症リスクを有意に軽減していた<sup>2</sup>。糖尿病合併 CKD においては eGFR20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上であれば，クリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の積極的な投与開始を検討すべきであるが，eGFR 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満について

は、現状エビデンスはない。薬剤によっては添付文書に“eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者には新規に投与しないこと”や“末期腎不全又は透析施行中の患者を除く”と記載されている。CKD の重症度分類では eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を末期腎不全と定義していることから、eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始すべきではない。薬剤添付文書を参考に、SGLT2 阻害薬投与の適応を慎重に見極める必要がある。SGLT2 阻害薬開始後に eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する。SGLT2 阻害薬投与後早期に eGFR 低下 (initial dip) を認めることがあるため (CREDESCENCE 試験:カナグリフロジン開始 3 週-3.72mL/min/1.73m<sup>2</sup>, DAPA-CKD 試験: ダパグリフロジン開始 2 週-3.97mL/min/1.73m<sup>2</sup>, EMPA-KIDNEY 試験: エンパグリフロジン開始 2 ヶ月-2.76mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 早期 (2 週間~2 ヶ月程度) に eGFR を評価することが望ましい。その後も腎機能が維持されている事を確認する。過度に eGFR が低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する。

## 2) 糖尿病“非”合併 CKD (IgA 腎症・巣状分節性糸球体硬化症など)

糖尿病非合併 CKD に対する SGLT2 阻害薬の有効性を検証した大規模 RCT は、現時点で DAPA-CKD 試験<sup>1</sup>, DAPA-HF 試験<sup>7</sup>, EMPEROR-reduced 試験<sup>8</sup>, EMPA-KIDNEY 試験<sup>2</sup> の 4 編である。いずれも 2 型糖尿病患者や heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) 患者が含まれているものの、腎複合アウトカムを軽減している。DAPA-CKD 試験のサブグループ解析において、腎硬化症では、プラセボと比較し、腎複合イベント発症リスクに対して有意性は認めなかったが (HR 0.75 [95% CI 0.44-1.26])<sup>9</sup>, IgA 腎症では発症リスクを有意に軽減している (HR 0.29 [95% CI 0.12-0.73])<sup>10</sup>。巣状分節性糸球体硬化症を対象とした解析では、少数例でもあり腎アウトカムに有意性は示されなかったものの、eGFR initial dip 後の eGFR スロープは緩徐となっていた<sup>11</sup>。EMPA-KIDNEY 試験においても一貫した結果であった<sup>2</sup>。特に正常アルブミン尿患者 (非糖尿病患者 54%) において、腎複合アウトカムへの優位性は示されなかったが、long-term eGFR スロープはプラセボと比較して緩徐であった<sup>2</sup>。以上より、糖尿病非合併 CKD 患者においても SGLT2 阻害薬は腎保護効果を有すると考えられ、使用可能なクリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の投与を検討する。eGFR 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満については、現状エビデンスはない。薬剤によっては添付文書に“末期腎不全又は透析施行中の患者を除く”と記載されている。CKD の重症度分類では eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を末期腎不全と定義していることから、eGFR15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満では新規に開始すべきではない。継続投与して 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する。SGLT2

阻害薬投与後に eGFR initial dip を認めることがあるため、早期（2週間～2ヶ月程度）に eGFR を評価することが望ましい。その後も腎機能が維持されている事を確認する。過度に eGFR が低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する。

### 3) 心腎連関（心不全）

多くの RCT において、心不全を含む心血管複合アウトカムに対する SGLT2 阻害薬の有効性が示されている。HFrEF に対する SGLT2 阻害薬の効果を検証した EMPEROR-reduced 試験<sup>8,12</sup>では、心不全再入院のみならず、腎複合アウトカム<sup>8</sup>, eGFR スロープを軽減している（プラセボとの差 1.73mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year [95% CI 1.10–2.37, p<0.001]）。しかしながら、eGFR が低下するほど、心不全リスクに対する有効性は減弱する<sup>8</sup>。DAPA-HF 試験では、腎複合アウトカム発症リスクは有意差までは示されていないが改善傾向にあり eGFR スロープは軽減していた<sup>7</sup>。Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)患者におけるエンパグリフロジンの有効性を検証した EMPEROR-preserved 試験では、心不全の再入院リスク減少とともに、eGFR スロープの軽減が認められている<sup>13</sup>。最近の SR でも、eGFR、アルブミン尿のどの区分においても、SGLT2 阻害薬は心不全イベント発症リスクを軽減し<sup>3</sup>、糖尿病、非糖尿病にかかわらず、心血管死もしくは心不全入院のリスクを低下させている（糖尿病：RR 0.77 [95% CI 0.73–0.81]、非糖尿病：RR 0.79 [95% CI 0.72–0.87]）<sup>14</sup>。SGLT2 阻害薬は、心機能低下の有無にかかわらず、心・腎保護効果を示す可能性があるため、心不全を合併した CKD に対して投与を考慮すべきである。

### 4) 血行動態

SGLT2 阻害薬には血圧降下作用がある。血圧降下メカニズムとしては、浸透圧利尿・ナトリウム利尿による体液減少<sup>15,16</sup>、arterial stiffness の改善<sup>17</sup>、体重減少<sup>18</sup>、交感神経活性抑制作用<sup>19</sup>などが挙げられる。レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬などにより降圧治療を行っているにもかかわらず血圧コントロールが不良である場合には、SGLT2 阻害薬使用を考慮しても良い。しかしながら、血圧降下作用が直接心血管イベント抑制には関連しなかったとの報告もあり<sup>20</sup>、SGLT2 阻害薬による血圧降下作用を介した心腎保護効果についてはさらなる検討が必要である。

### 5) ヘモグロビン・ヘマトクリットへの影響

SGLT2 阻害薬によるヘモグロビン(Hb)・ヘマトクリット(Ht)の上昇が確認されている。17 の RCT をまとめた SR の結果では、SGLT2 阻害薬の投与は有意に Hb, Ht を上昇させている（Hb：0.56 g/dL [95% CI 0.373–0.747 g/dL], Ht：1.32%



[95% CI 1.21–1.44%])<sup>21</sup>. 2型糖尿病合併CKD患者を対象としたCREDESCENCE試験では、カナグリフロジン群においてHb 0.71 g/dL [95% CI 0.64–0.78 g/dL], Ht 2.4% [95% CI 2.2–2.6%]の上昇が確認され、SGLT2阻害薬群では貧血によるイベントもしくは貧血治療の介入が、プラセボと比較し有意に少なく(HR 0.65 [95% CI 0.55–0.77]), 貧血によるイベント単独(HR 0.58 [95% CI 0.47–0.72]), 鉄剤の開始(HR 0.64 [95% CI 0.52–0.80])や赤血球造血刺激因子製剤(ESA)を必要とするリスク(HR 0.65 [95% CI 0.46–0.91, p=0.012])が低かった<sup>22</sup>. Hb上昇にもかかわらず、投与初期に血中エリスロポエチン(EPO: erythropoietin)濃度が上昇することから<sup>15, 23</sup>, SGLT2阻害薬はEPO産生に関与する可能性が示唆されている. 一方で、動物モデルやinduced pluripotent stem細胞を用いた研究では、SGLT2阻害薬が直接EPOを産生する証明はなされていない<sup>24</sup>. 最近では、SGLT2阻害薬がヘプシジンを低下させ、鉄利用能を改善することにより造血反応を促進することが報告されている<sup>25</sup>. 腎性貧血を呈するCKD患者には副次的な効果をもたらす可能性が期待されるが、ESAやHIF-PH阻害薬との併用における過度のHb上昇には注意する必要がある.

#### 6) 代謝異常への影響

SGLT2阻害薬は総コレステロールや中性脂肪を低下させる一方、low-density lipoprotein (LDL)コレステロールについては低下させる報告<sup>26</sup>や、逆に上昇させる報告<sup>27, 28</sup>がある. Lipoprotein-lipase活性化を介したVLDLからLDLへの変換の促進とともに、別途LDL代謝が遅延することにより、血中LDL上昇を来すことが示唆されている<sup>27</sup>. LDLはlarge buoyant LDLと動脈硬化促進因子として重要であるsmall dense (sd)LDL<sup>29</sup>に分類されるが、SGLT2阻害薬により総LDLコレステロールが上昇する一方、sdLDLは低下することから<sup>30</sup>, 抗動脈硬化作用を介して心腎保護効果をもたらす可能性が示唆される. さらに、SGLT2阻害薬は、糖尿病の有無にかかわらず血清尿酸値を有意に低下させることが報告されている<sup>31</sup>. SGLT2阻害薬投与後に尿中尿酸排泄が増加し、血清尿酸値が低下する. 尿中尿酸排泄と血清尿酸値が負に関連することから、血清尿酸値低下は尿中への尿酸排泄亢進によるものと考えられる<sup>32</sup>. SGLT2阻害薬による尿糖が、近位尿細管細胞管腔側glucose transporter (GLUT)9 isoform2やurate transporter 1に作用し<sup>33</sup>, 尿酸排泄を促進する機序が示唆されている. さらに、集合管細胞のGLUT9 isoform2における尿糖による尿酸再吸収阻害も報告されている<sup>32</sup>. SGLT2阻害薬の尿酸低下作用による心腎保護への影響は不明であるが、高尿酸血症治療薬の減量などが期待されるため、高尿酸血症を合併しているCKD患者において、SGLT2阻害薬は良い適応と考えられる.

## 2. CKD 患者に対する SGLT2 阻害薬使用における注意点

### 1) 低血糖

特に糖尿病患者ではインスリン、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬と SGLT2 阻害薬との併用で血糖降下作用が増強する恐れがあり、これら製剤の減量を検討する必要がある。糖尿病合併 CKD が進行して eGFR が低下した場合、インスリン、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬による血糖降下作用が増強するため、SGLT2 阻害薬を併用する場合には注意を要する。SR による重症低血糖発症リスクは、SGLT2 阻害薬群において逆に低下しており (RR 0.89 [95% CI 0.80–0.98])<sup>14</sup>、DAPA-CKD 試験、EMPA-KIDNEY 試験でも正常耐糖能もしくは境界型の CKD 患者において重篤な低血糖イベントは生じていない<sup>34,2</sup>。しかしながら、食事摂取不足、栄養不良状態、飢餓状態、激しい筋肉運動、過度のアルコール摂取、副腎機能不全、下垂体機能不全、シックデイなどの状況下では低血糖を起こす恐れがあり注意する。

### 2) 正常血糖ケトアシドーシス

SGLT2 阻害薬にはインスリン非依存性の尿中グルコース排泄促進作用がある。さらにインスリンの低下とグルカゴンの上昇を伴って、血糖値が正常範囲であっても脂肪酸酸化が亢進し、ケトーシスからケトアシドーシスに至ることがある。特に 1 型糖尿病患者で、インスリン製剤の過度な減量や中止、過度な糖質制限、食事摂取不良、感染症、脱水、シックデイの場合ケトアシドーシスを起こしやすいが、非糖尿病でも起こりえる。このような状況下では、SGLT2 阻害薬の休薬・中止を考慮する。食事摂取ができない手術が予定されている場合には、術前 3 日前から休薬し、食事が十分摂取できるようになってから再開する。なお DAPA-CKD 試験では 1 型糖尿病を合併する CKD 患者は除外されており臨床試験が実施されておらず解釈に注意が必要であるが、正常耐糖能もしくは境界型の CKD 患者ではケトアシドーシスは生じていない<sup>34</sup>。一方、1 型糖尿病を合併する CKD 患者を 2.2% 含む EMPA-KIDNEY 試験では、エンパグリフロジン群で 6 人、プラセボで 1 人がケトアシドーシスを呈していた<sup>2</sup>。SR においても、糖尿病患者においてケトアシドーシス発症のリスクが増加しており (RR 2.12 [95% CI 1.49–3.04])<sup>14</sup>、発症頻度は少ないものの、注意を要する。特に服薬に関して家族の協力が得られない認知機能低下症例への投与は注意する。SGLT2 阻害薬投与時にはシックデイ時の休薬や中止などの対応について指導を行う。

### 3) 体液量減少（脱水）

SGLT2 阻害薬による利尿作用により、血糖コントロールが極めて不良な糖尿病患者や利尿薬併用患者において脱水を来しやすい。CKD 患者では利尿薬を使用している割合が高く、SGLT2 阻害薬併用後には腎機能のモニタリングや電解質のチェックを行い、利尿薬や降圧薬の減量など用量調節が重要である。CREDESCENCE 試験<sup>35</sup>や DAPA-CKD 試験<sup>1</sup>、糖尿病合併 CKD ステージ G3-4 患者におけるエンパグリフロジンの安全性を検討したメタ解析<sup>36</sup>などでは、脱水の明らかなリスク増加は認められなかったが、個々の患者では水分摂取の励行やシックデイ対策に関する患者教育が重要である。シックデイ時には、SGLT2 阻害薬の休薬・中止を考慮する。

### 4) 急性腎障害

CREDESCENCE 試験<sup>35</sup>や DAPA-CKD 試験<sup>1</sup>においては、プラセボと比較し急性腎障害 (AKI) のリスク上昇は認められていない。データベース研究でも AKI のリスク低下 (OR 0.47 [95% CI 0.27–0.80]) が報告されている<sup>37</sup>。最近の SR では、糖尿病、非糖尿病にかかわらず、AKI 発症リスクを低下させている (糖尿病：RR 0.79 [95% CI 0.72–0.88]、非糖尿病：RR 0.66 [95% CI 0.54–0.81])<sup>14</sup>。EMPA-REG OUTCOME 試験のサブ解析では、利尿薬との併用は未使用群と比較して eGFR の initial dip は大きくなるが、eGFR の initial dip は、のちの腎イベント発症に影響を与えなかったとされている<sup>38</sup>。DAPA-CKD 試験のサブ解析においても、eGFR の initial dip はのちの腎機能低下には影響しなかった<sup>39</sup>。しかしながら個々の症例においては AKI に注意する必要がある。ループ利尿薬使用が AKI のリスク因子であったとの報告もある<sup>40</sup>。高齢者や心不全患者は血管内脱水に陥りやすく、全身の血圧低下による腎血流低下から AKI を生じる可能性があり、過度な脱水を生じる可能性がある際には投与を控えることも考慮する。脱水状態での RAS 阻害薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬等との併用は、過度な糸球体内圧低下により AKI が発症する恐れがあり注意を要する。腎生検が施行された症例で、近位尿細管における空胞変性を伴う浸透圧腎症が報告されている<sup>41,42</sup>。特に肥満と過食があり、血糖コントロールが極めて不良な患者では脱水を来しやすく、尿細管に流入する多量のブドウ糖が尿細管障害をもたらすと考えられており、注意が必要である。

### 5) サルコペニア・フレイル

従来、SGLT2 阻害薬によるサルコペニア・フレイルが懸念されている。SGLT2 阻害薬は、尿糖排出からカタボリズム亢進状態となり、脂肪量のみならず筋肉量も減少するとされているが<sup>43,44</sup>、筋肉量は変化しないとの報告もあり<sup>45</sup>、明確な結論は出ていない。HFrEF を呈する心不全患者にダパグリフロジンを投与した DAPA-

HF 試験のサブ解析では、フレイルスコアが高い患者ほど、ダパグリフロジン投与によりフレイルが改善していたとの報告もある<sup>46</sup>。しかしながら、痩せている高齢日本人においては、SGLT2 阻害薬によるカタボリズム亢進がサルコペニア・フレイルを助長する可能性があり、患者のリスクとベネフィットを勘案し、SGLT2 阻害薬の投与を検討する。

#### 6) 下肢切断・骨折

CANVAS program では、カナグリフロジン群において下肢切断・骨折発症が有意に増加した（下肢切断: HR 1.97 [95%CI 1.41–2.75];骨折: HR 1.26 [95% CI 1.04–1.52])<sup>47</sup>。しかしながら、腎機能が低下した患者が多く含まれる CREDENCE 試験では、カナグリフロジン群において下肢切断の有意な増加は認めていない（HR 1.11 [95%CI 0.79–1.56]）<sup>35</sup>。一方、EMPA-KIDNEY 試験を含む SR では、心血管リスク・動脈硬化を有する糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬により下肢切断のリスクが増加することが示され（RR 1.15 [95% CI 1.02–1.30]），全患者における検討においても同様にリスクが増加している（RR 1.15 [95% CI 1.02–1.30]）。骨折に関しては CANVAS program 以降は、SGLT2 阻害薬により有意にリスクが増加したという報告はなく、糖尿病非合併 CKD 患者においても、糖尿病合併 CKD 患者と比較して骨折は増加していない<sup>9</sup>。SR においてもプラセボと比較しリスクは有意ではなかった（RR 1.07 [95% CI 0.99–1.14]）。以上より、心血管リスクを有する糖尿病患者への SGLT2 阻害薬投与時には、下肢切断リスクに留意する必要がある。骨折については、転倒リスクが高い高齢者に投与する場合は注意が必要であるものの、リスク増加については定かではない。

#### 7) 尿路・性器感染症

尿路・性器感染症の発症・増悪には十分注意する必要がある。近年の SR では、尿路感染症、性器（真菌）感染症ともにリスクが増加することが報告されている（尿路感染症：RR 1.08 [95% CI 1.02–1.15]，性器感染症 RR 3.57 [95% CI 3.14–4.06]）<sup>14</sup>。また、腎機能にかかわらず性器感染症を増加させる傾向にある（eGFR<60: IRD 13.66 [95%CI 9.20–18.13]，eGFR≥60: IRD 16.01 [95%CI -1.04–33.06]）<sup>3</sup>。DAPA-CKD 試験において、糖尿病非合併 CKD 患者と比較し糖尿病合併 CKD 患者では性器感染症の発症が多かった。糖尿病患者では尿糖排泄量が多いこと、易感染傾向であることなどが誘因として考えられる<sup>9</sup>。糖尿病非合併 CKD 患者においても、投与前に尿路感染症を伴う場合には、SGLT2 阻害薬の投与を控えることも検討する。

#### 8) 多発性嚢胞腎，ループス腎炎，ANCA 関連血管炎，免疫抑制療法中の患者

糖尿病非合併 CKD 患者を含む DAPA-CKD 試験では、多発性嚢胞腎(PKD)、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、免疫抑制療法中の患者は除外されているが<sup>1</sup>、EMPA-KIDNEY 試験では PKD や 3 ヶ月以内の免疫抑制薬静脈内投与、45mg/日以上 プレドニゾロン投与患者は除外されているものの、ループス腎炎や ANCA 関連血管炎患者は含まれている可能性がある<sup>2</sup>。これら疾患への SGLT2 阻害薬の有用性については現時点では不明であり、今後のさらなる解析が必要である。腎移植を含め免疫抑制薬を服用している患者に対する投与は、感染症の懸念から投与を慎重に検討する。PKD モデルにおける検討では、腎保護効果を示す一方<sup>48</sup>、悪化するとの報告もあり<sup>49</sup>、一定の見解は得られていない。クリニカルエビデンスをもとに SGLT2 阻害薬の適応を慎重に考慮すべきである。

## 謝辞

本 recommendation の作成に際し、日本糖尿病学会の皆様より多大なるご助言を賜りました。心より感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-1446.
2. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022.
3. Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Med* 2021;**3**:732-744.e731.
4. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, et al. Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Care* 2021;**44**:2542-2551.
5. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, Agarwal R, Cannon CP, Capuano G, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:1705-1714.
6. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:2352-2361.
7. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;**143**:298-309.
8. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;**143**:310-321.
9. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:22-31.
10. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;**100**:215-224.
11. Wheeler DC, Jongs N, Stefánsson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**37**:1647-1656.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-1424.

13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-1461.
14. Group NDoPHRS, Consortium SiM-AC-RT. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:1788-1801.
15. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;**15**:853-862.
16. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;**18**:23.
17. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;**17**:1180-1193.
18. Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;**58**:1183-1187.
19. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020;**19**:148.
20. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;**33**:100725.
21. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;**54**:827-841.
22. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:903-914.
23. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020;**141**:704-707.
24. Yamazaki D, Konishi Y, Morikawa T, Kobara H, Masaki T, Hitomi H, et al. Failure to confirm a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced hematopoietic effect in non-diabetic rats with renal anemia. *J Diabetes Investig* 2020;**11**:834-843.
25. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses

- Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**.
26. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr* 2019;**13**:1031-1034.
  27. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;**38**:2207-2216.
  28. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;**36**:2508-2515.
  29. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012;**414**:215-224.
  30. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:8.
  31. Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;**13**:20406223221083509.
  32. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;**35**:391-404.
  33. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;**316**:F173-F185.
  34. Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care* 2021;**44**:1894-1897.
  35. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-2306.
  36. Tuttle KR, Levin A, Nangaku M, Kadowaki T, Agarwal R, Hauske SJ, et al. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Diabetes Care* 2022;**45**:1445-1452.
  37. Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, Chodick G, Shalev V. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:340-

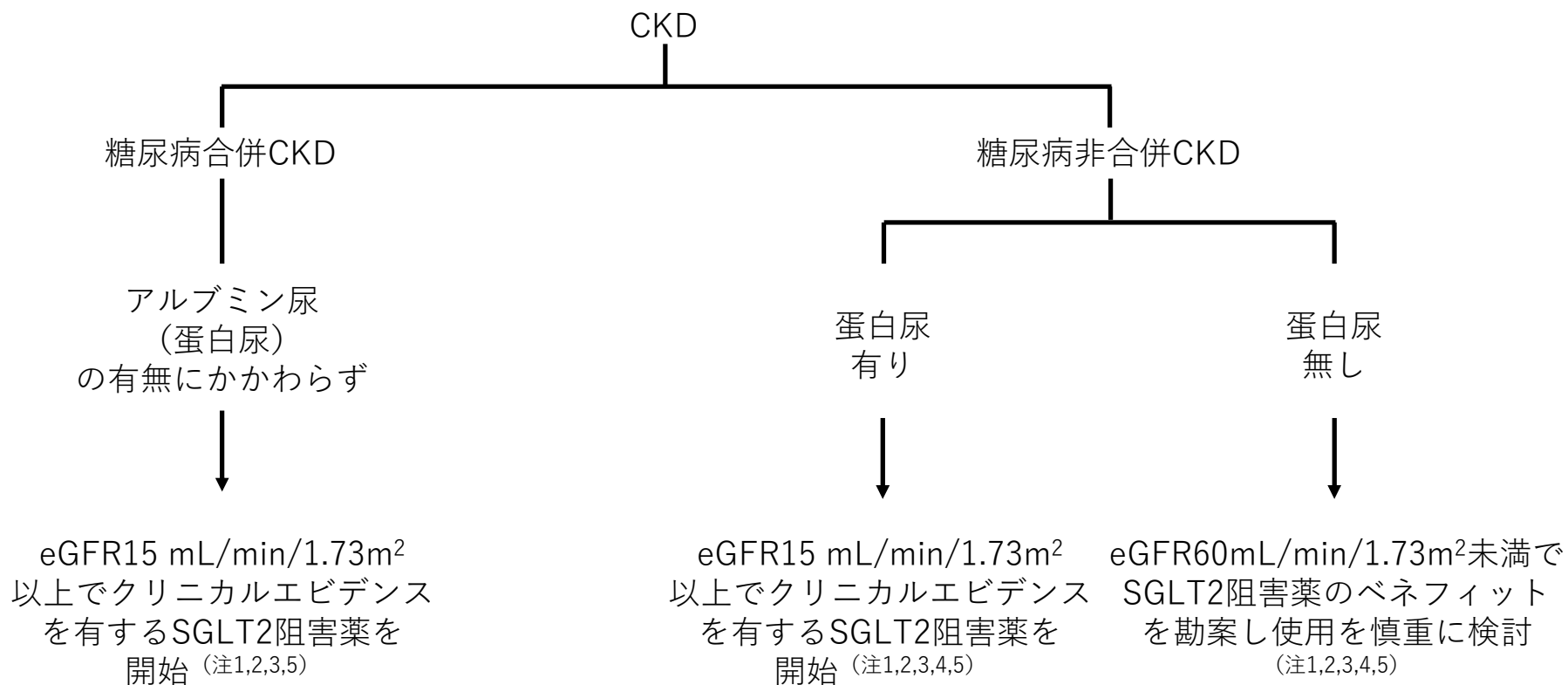


- 348.
38. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021;**99**:750-762.
  39. Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022;**33**:2094-2107.
  40. Yang L, Gabriel N, Hernandez I, Vouri SM, Kimmel SE, Bian J, et al. Identifying Patients at Risk of Acute Kidney Injury Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes Initiating SGLT2 Inhibitors: A Machine Learning Approach. *Front Pharmacol* 2022;**13**:834743.
  41. Phadke G, Kaushal A, Tolan DR, Hahn K, Jensen T, Bjornstad P, et al. Osmotic Nephrosis and Acute Kidney Injury Associated With SGLT2 Inhibitor Use: A Case Report. *Am J Kidney Dis* 2020;**76**:144-147.
  42. Watanabe S, Sawa N, Mizuno H, Yamanouchi M, Suwabe T, Hoshino J, et al. Development of osmotic vacuolization of proximal tubular epithelial cells following treatment with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in type II diabetes mellitus patients-3 case reports. *CEN Case Rep* 2021;**10**:563-569.
  43. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:1020-1031.
  44. Ohta A, Kato H, Ishii S, Sasaki Y, Nakamura Y, Nakagawa T, et al. Ipragliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces intrahepatic lipid content and abdominal visceral fat volume in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2017;**18**:1433-1438.
  45. Sakamoto M, Goto Y, Nagayama A, Yano M, Sato S, Tajiri Y, et al. Two-year administration of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor brought about marked reduction of body fat independent of skeletal muscle amount or glycemic improvement in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2022;**13**:117-123.
  46. Butt JH, Dewan P, Merkely B, Belohlávek J, Drożdż J, Kitakaze M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med* 2022;**175**:820-830.
  47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-657.
  48. Wang X, Zhang S, Liu Y, Spichtig D, Kapoor S, Koepsell H, et al. Targeting of sodium-glucose cotransporters with phlorizin inhibits polycystic kidney disease progression in Han:SPRD rats.

*Kidney Int* 2013;**84**:962-968.

49. Kapoor S, Rodriguez D, Riwanto M, Edenhofer I, Segerer S, Mitchell K, et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransport Inhibition on Polycystic Kidney Disease Progression in PCK Rats. *PLoS One* 2015;**10**:e0125603.

## CKD治療におけるSGLT2阻害薬の使用に関するフローチャート



注1) eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満は新規に開始しない

注2) 継続投与して15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する

注3) 投与後にeGFR initial dipを認めることがあるため、早期 (2週間~2ヶ月程度) にeGFRを評価することが望ましい

注4) 糖尿病非合併CKDへの投与前に原疾患の治療を考慮する

注5) クリニカルエビデンスについては解説文を参照

「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」作成委員

日本腎臓学会作成委員

深水 圭（委員長：久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門）

岡田浩一（埼玉医科大学 腎臓内科）

成田一衛（新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学）

和田 淳（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学）

日本糖尿病学会査読委員

植木浩二郎（国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター）

金崎啓造（島根大学医学部 内科学講座 内科学第一）

川浪大治（福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学）

綿田裕孝（順天堂大学医学部 代謝内分泌内科学）

付表 CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation：委員の利益相反（COI）に関する開示（2019 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日）

\* 法人表記は省略

\* 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項は全委員”該当なし”

\* 申告者の所属する研究機関・部門（研究機関,病院,学部またはセンターなど）の長にかかる申告事項は全委員”該当なし”

自己申告者自身の申告事項

氏名	利益 相反	企業の役員 顧問報酬	株式保有 利益	特許 使用料	日当・講演料	原稿料	研究費	奨学金寄付金	寄付講座	その他 報酬
岡田浩一	有				第一三共,アストラゼネカ,田辺三菱製薬,小野薬品工業,日本ベーリンガーインゲルハイム,アステラス製薬,協和キリン,バイエル薬品,鳥居薬品		協和キリン,鳥居薬品	中外製薬,協和キリン,小野薬品工業,バイエル薬品,鳥居薬品		
成田一衛	有				アストラゼネカ,大塚製薬,協和キリン,第一三共,サノフィ,バイエル薬品			小野薬品工業,アステラス製薬,協和キリン,中外製薬,バクスター,大日本住友製薬,大塚製薬,テルモ,バイエル薬品,アミカセラピューティクス		
深水 圭	有				アストラゼネカ,小野薬品工業,田辺三菱製薬,日本ベーリンガーインゲルハイム,協和キリン,バイエル薬品,大日本住友製薬,大塚製薬,サノフィ,アミカセラピューティクス,鳥居薬品,興和,ノーベルファーマ,アステラス製薬,武田薬品工業,ノボルディスクファーマ,大正製薬			日本ベーリンガーインゲルハイム,協和キリン,鳥居薬品,大日本住友製薬,アミカセラピューティクス		
和田 淳	有				第一三共,田辺三菱製薬,ノボルディスクファーマ,アストラゼネカ			アステラス製薬,大塚製薬,小野薬品工業,協和キリン,大日本住友製薬,田辺三菱製薬,中外製薬,ノボルディスクファーマ,バイエル薬品,バクスター		
植木浩二郎	有				アストラゼネカ,大正製薬,ノボルディスクファーマ,大日本住友製薬,興和,田辺三菱製薬,小野薬品工業,MSD,協和キリン,第一三共,日本ベーリンガーインゲルハイム,武田薬品工業		ノボルディスクファーマ,日本イーライリリー,日本ベーリンガーインゲルハイム,サノフィ,アボットジャパン,MSD	第一三共,日本ベーリンガーインゲルハイム,ノボルディスクファーマ,大日本住友製薬,協和キリン,武田薬品工業,田辺三菱製薬,サノフィ		
金崎啓造	有				日本ベーリンガーインゲルハイム,日本イーライリリー,アステラス製薬,ノボルディスク,田辺三菱製薬,第一三共,サノフィ,住友ファーマ,興和創薬,協和キリン,大正製薬,アストラゼネカ		本ベーリンガーインゲルハイム,Boehringer-Ingelheim (Germany),大正製薬	日本ベーリンガーインゲルハイム,興和,ニプロ,Life Scan,中外製薬,アボット,テルモ		
川浪大治	有				ノボルディスクファーマ,サノフィ,住友ファーマ,武田薬品工業,ノバルティスファーマ,日本イーライリリー,小野薬品工業			日本ベーリンガーインゲルハイム,住友ファーマ,小野薬品工業,バイエル薬品,ニプロ,武田薬品工業		
綿田裕孝	有				田辺三菱製薬,大日本住友製薬,三和化学研究所,武田薬品工業,サノフィ,興和,MSD,日本ベーリンガーインゲルハイム,イーライリリー,ノボルディスク,アストラゼネカ,小野薬品工業,アステラス,協和発酵キリン,テルモ,大正製薬,アボット,キッセイ		サノフィ,興和創薬,日本ベーリンガーインゲルハイム	武田薬品工業,日本ベーリンガーインゲルハイム,キッセイ薬品,ノボルディスクファーマ,田辺三菱製薬,ライフスキヤン,協和キリン,大日本住友製薬,日本イーライリリー,帝人ファーマ,大正製薬,アボットジャパン,第一三共,アステラス,小野薬品工業,サノフィ,MSD	武田薬品工業,総合医学研究所,三和化学研究所,大日本住友製薬,大正製薬,田辺三菱製薬,小野薬品工業,興和創薬,MSD,日本ベーリンガーインゲルハイム	

日本腎臓学会の活動に関連して、資金提供（共催セミナー等、過去3年間）をした企業名：

アステラス製薬、アストラゼネカ、アミカス・セラピューティクス、アレクシオンファーマ、大塚製薬、小野薬品工業、カネカメディックス、キッセイ薬品工業、協和キリン、グラクソ・スミスクライン、興和、サノフィ、三和化学研究所、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、テルモ、鳥居薬品、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノーベルファーマ、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、富士薬品、持田製薬