

## 腎保護作用が最も強い SGLT2 阻害薬は？ —薬剤間の薬効差を比較—

### 1. 発表者：

小室 一成	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 教授)	
金子 英弘	(東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任講師)	
南学 正臣	(東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授)	
康永 秀生	(東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学 教授)	
野出 孝一	(佐賀大学医学部 循環器内科 教授)	
森田 啓行	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師)	
武田 憲文	(東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学／東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教 [特任講師 (病院)])	
藤生 克仁	(東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任准教授)	
岡田 啓	(東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・生活習慣病予防講座 特任助教)	
鈴木 裕太	(東京大学医学部附属病院 循環器内科 研究員／国立保健医療科学院 研究員)	

### 2. 発表のポイント：

- ◆SGLT2 阻害薬（注 1）は、近年の研究から腎保護効果を有することが示されていますが、薬剤間で腎保護作用を比較した研究は少なく、効果の差の有無は明らかではありません。
- ◆本研究では日本人のリアルワールドデータ（注 2）分析を行い、糖尿病に対して処方された SGLT2 阻害薬間で、腎機能の経時的な変化量に有意差がないことを新たに報告しました。
- ◆その結果、SGLT2 阻害薬の腎保護作用はクラスエフェクト（注 3）であることが示唆されました。

### 3. 発表概要：

糖尿病（注 4）の治療薬として開発された SGLT2 阻害薬は、腎臓にある近位尿細管での糖の再吸収を阻害し、糖を尿から排出することで血糖値を下げる薬剤です。SGLT2 阻害薬は、これまでの大規模臨床試験において、慢性腎臓病（CKD、注 5）の症例に対して腎保護効果が示されたことから、腎臓病の治療薬としても注目を集めています。国内では 2014 年以降、6 種類の SGLT2 阻害薬が保険適用され、糖尿病の治療薬として処方されています。SGLT2 阻害薬の薬剤間で効果に差が生じるのか、それとも共通の効果（クラスエフェクト）を示すのかについては臨床におけるエビデンスが少ないため、こうしたエビデンスの蓄積が望まれています。

そこで、東京大学の小室一成教授、金子英弘特任講師、南学正臣教授、康永秀生教授、岡田啓特任助教、鈴木裕太研究員および、佐賀大学の野出孝一教授らの研究グループは、国内の大規模なレセプトデータベースを用いて、新規に SGLT2 阻害薬が処方された約 12,000 件の糖尿病症例を解析し、SGLT2 阻害薬間で、腎機能の経時的な変化量に有意差がないことを示しました。なお、本研究グループは、糖尿病症例における循環器疾患発症率が SGLT2 阻害薬の

薬剤間で同等であることを報告していますが (*Cardiovasc Diabetol.* 2022 May 18;21(1):67. ※)、これらの結果も合わせると、SGLT2 阻害薬の腎保護作用あるいは心保護作用がクラスエフェクトであることが示唆されます。本研究成果は、今後の糖尿病、慢性腎臓病、循環器疾患の治療における SGLT2 阻害薬の使用を考えるうえで、重要なリアルワールドエビデンスになることが期待されます。

なお本研究は、厚生労働省科学研究費補助金（厚生労働行政推進調査事業費補助金・政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「診療現場の実態に即した医療ビッグデータを利活用できる人材育成促進に資するための研究」課題番号：21AA2007、研究代表者：康永秀生）の支援により行われ、日本時間 8 月 9 日に国際腎臓学会（ISN）の学会誌「*Kidney International*（Article in Press）」に掲載されました。

（※）2022 年 5 月 18 日プレスリリース <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20220518.html>

#### 4. 発表内容：

##### (1) 研究の背景

SGLT2 阻害薬は糖尿病治療薬として開発されましたが、大規模臨床試験において（糖尿病の有無に関わらず）腎保護作用を有していることが示され、2021 年以降に SGLT2 阻害薬の適応は慢性腎臓病に対しても拡大されています。臨床現場でのニーズが高まったことから、SGLT2 阻害薬の処方数は増加し、国内では現在 6 種類の SGLT2 阻害薬が糖尿病への適応を有していますが、SGLT2 阻害薬の薬剤間で腎保護作用を比較した研究は少なく、SGLT2 阻害薬の腎保護作用が、クラスエフェクトと考えて良いのかについては議論が分かれるところでした。そこで、今回、国内最大規模のレセプトデータベースを用いて、糖尿病に対して新規に SGLT2 阻害薬が処方された約 12,000 症例を対象に、個々の SGLT2 阻害薬の薬剤間で腎機能の経時的な変化量を比較しました。

##### (2) 研究の内容

2005 年 1 月から 2021 年 4 月までに JMDC Claims Database（注 6）に登録され、登録後、4 か月以上が経過してから糖尿病に対して SGLT2 阻害薬が処方され、透析治療歴のない 12,100 症例（年齢中央値 53 歳、84%が男性、HbA1c 中央値 7.5%）を解析対象としました。6 種類の SGLT2 阻害薬について、それぞれ、エンパグリフロジン（empagliflozin）は 2,573 症例、ダパグリフロジン（dapagliflozin）は 2,214 症例、カナグリフロジン（canagliflozin）は 2,100 症例、それ以外の SGLT2 阻害薬は 5,213 症例（イブラグリフロジン

（ipragliflozin）2,636 症例、トホグリフロジン（tofogliflozin）1,467 症例、ルセオグリフロジン（luseogliflozin）1,110 症例）に対して処方されていました。

平均観察期間  $773 \pm 477$  日の間に、年齢や性別、併存疾患やその他の糖尿病治療薬で補正した解析で、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、その他の SGLT2 阻害薬の間で、腎機能の指標である推算糸球体濾過量（eGFR、注 7）の年次変化量を比較しましたが、薬剤間において有意な差は認められませんでした（図 1）。この結果は、SGLT2 阻害薬の腎保護作用が薬剤間で共通しているクラスエフェクトであることを示唆しています。

##### (3) 社会的意義

本研究は、糖尿病だけでなく慢性腎臓病や循環器疾患に対する主要な薬剤として SGLT2 阻害薬への期待が高まる中で、SGLT2 阻害薬の各薬剤間における腎保護作用が同等である可能

性を、大規模なリアルワールドデータで示しました。これまでエビデンスの乏しかった臨床の現場、とりわけ腎臓領域に貴重なエビデンスを提供することができたと考えています。本研究が、糖尿病や腎臓病などの疾患をもつ患者さんの QOL (Quality of Life) 改善、そして健康寿命の延伸に貢献していくものと期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Kidney International* (Article in Press：8月9日)

論文タイトル：Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

著者：Yuta Suzuki, PhD; Hidehiro Kaneko, MD; Akira Okada, MD; Satoshi Matsuoka, MD; Katsuhito Fujiu, MD; Nobuaki Michihata, MD; Taisuke Jo, MD; Norifumi Takeda, MD; Hiroyuki Morita, MD; Koichi Node, MD; Masaomi Nangaku, MD; Hideo Yasunaga, MD; and Issei Komuro MD

DOI 番号：10.1016/j.kint.2022.05.031

## 6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 循環器内科  
特任講師 金子 英弘 (かねこ ひでひろ)

佐賀大学医学部 循環器内科  
教授 野出 孝一 (の で こういち)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当：渡部、小岩井  
TEL：03-5800-9188 (直通) E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

佐賀大学広報室  
担当：永溪、松永、川島  
TEL：0952-28-8153 (直通) E-mail：sagakoho@mail.admin.saga-u.ac.jp

## 7. 用語解説：

### (注1) SGLT2 (Sodium/glucose cotransporter 2) 阻害薬：

SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を担う SGLT2 という輸送体の作用を抑制し、尿への糖の排出を促進することで血糖を下げる作用を発揮します。日本では 2014 年から保険適用され、現在 (2022 年 8 月) では 6 種類が使用可能です。2 型糖尿病の症例を対象とした EMPA-REG OUTCOME 試験によって、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンが、プラセボ群と比較して、心血管イベントや総死亡を有意に低下させるのみならず、腎イベントを抑制する腎保護作用を有している可能性が示唆されました。それ以降、SGLT2 阻害薬の心血管イベントや腎イベントの抑制効果が多くの大規模臨床試験で報告されました。糖尿病治療のみならず心不全や慢性腎臓病など幅広い生活習慣病治療に適応が拡大してきています。

**(注 2) リアルワールドデータ (RWD) :**

レセプトデータ、健診データ、電子カルテデータ、患者レジストリーデータなど実際の臨床現場（リアルワールド）から得られる医療データの総称で、RWD から得られたエビデンスをリアルワールドエビデンスと言います。レセプトデータや健診データから得られる情報は膨大であり、それらの解析は多くの場合、医療ビッグデータ解析につながります。

**(注 3) クラスエフェクト :**

個別の薬剤で薬効が異なることなく、薬剤全般に共通する効果。本研究の場合、SGLT2 阻害薬の各薬剤間では効果に差がないことが考察され、その効果は SGLT2 阻害薬全般に共通するクラスエフェクトと考えられます。

**(注 4) 糖尿病 :**

インスリンという血糖を下げるホルモンの膵臓からの分泌が低下したり、筋肉や肝臓でのインスリンの効きが悪くなったりする（インスリン抵抗性）ことにより、高血糖状態が持続する病気です。糖尿病は腎機能の低下を招き、慢性腎臓病などの合併症を引き起こすことが知られています。現在、国内では約 1,000 万人の糖尿病患者が存在すると考えられています。

**(注 5) 慢性腎臓病 (CKD) :**

CKD は、たんぱく尿の出現といった腎臓の障害を示唆する所見や推算糸球体濾過量（eGFR）が  $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満に低下した状態が 3 か月以上継続する場合に診断される病気です。CKD は循環器疾患や死亡の危険因子となることに加えて、進行すると血液透析や腎移植が必要となります。国内の CKD 患者数は約 1,330 万人と推計されています。

**(注 6) JMDC Claims Database :**

株式会社 JMDC が提供する国内で最大規模の健診・レセプトデータベースで、主に中規模以上の企業に勤務するビジネスマンとその家族の健康診断や保険レセプトの情報が統合されています。

**(注 7) 推算糸球体濾過量 (eGFR) :**

eGFR は血清クレアチニンなどに基づいて算出される腎臓の機能を表す指標です。1 分間あたりに腎臓の糸球体からどの程度の血液を濾過しているかを表しています。この eGFR の値が低いほど腎臓の機能が低下していることを示唆しています。

8. 添付資料：

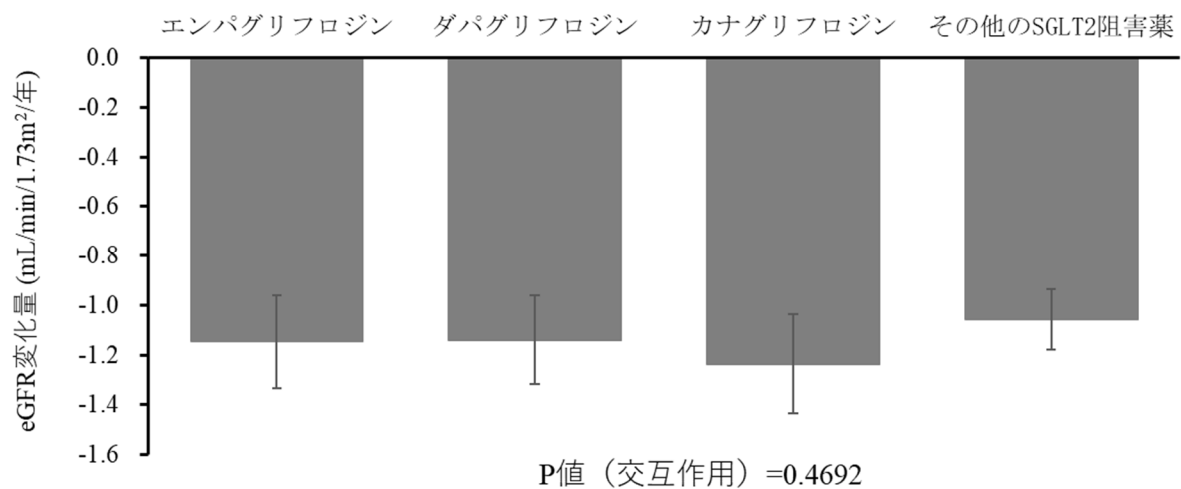


図1 SGLT2 阻害薬の薬剤間における eGFR の変化量