

総 説

慢性腎臓病合併2型糖尿病患者における GLP-1受容体作動薬の腎アウトカム： 日本からの展望

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学講座

川 浪 大 治

要 旨

目的：ナトリウム-グルコース共輸送体-2阻害薬（SGLT2阻害薬）およびグルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬（GLP-1受容体作動薬）の臨床試験データより各治療薬のベネフィットを概説し、日本の慢性腎臓病（CKD）合併2型糖尿病患者に対する最適な治療アプローチについて考察する。

概要：2型糖尿病患者では、CKDのリスクが一般集団に比べて有意に高い。日本の医療システム全般においてCKDは大きな負担となっているが、CKD患者の治療は十分に実施されているとは言えないのが現状である。SGLT2阻害薬を用いた複数の腎アウトカム試験およびGLP-1受容体作動薬を用いた心血管アウトカム試験における腎アウトカムの検討を経て、日本では一部のSGLT2阻害薬が成人のCKD治療薬として承認されている。これらのデータは、SGLT2阻害薬のみならず、さらに強力な血糖降下作用を持つGLP-1受容体作動薬もまたCKD合併2型糖尿病患者の治療に有効な治療選択肢であることを裏付けるものである。さらに、GLP-1受容体作動薬は体重管理目標の達成と維持のための第一選択薬として推奨されており、中でも体重減少に対する有効性はセマグルチドが最も高い。また、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用療法による相乗効果の広範なベネフィットを示唆するエビデンスも蓄積されつつある。GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬を用いた現在進行中の試験および今後実施される試験により、さらなるエビデンスが構築され、充実したものとなるであろう。

結論：SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬をCKD合併2型糖尿病患者の治療選択肢に組み込むことで、末期腎不全への進展リスク抑制を含む多くの長期的なベネフィットがもたらされる可能性がある。

責任著者連絡先：〒814-0180 福岡市城南区七隈7丁目45-1

E-mail : kawanami@fukuoka-u.ac.jp

キーワード：2型糖尿病, 慢性腎臓病 (CKD), GLP-1受容体作動薬, SGLT2阻害薬

Kidney Outcomes with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease : Perspectives from Japan

Daiji Kawanami

Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka City, Fukuoka 814-0180, JAPAN

I CKD 合併2型糖尿病：現在の状況

1. 世界と日本の有病率

2021年、世界の20～79歳における1型および2型糖尿病の有病率は10.5%（5億3660万人）と推定されており、2045年には7億8320万人に達すると予測されている¹⁾。糖尿病、特に2型糖尿病は慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）等の合併によって、結果として、末期腎不全のリスク増大につながる^{2)～5)}。実際、腎不全症例の80%は糖尿病または高血圧が原因と推定されており、世界的には新規の末期腎不全の91%は2型糖尿病に起因すると報告されている⁴⁾。また2型糖尿病における10年間の死亡リスクは11.5%だが、CKD合併患者ではそのリスクは31.1%に上昇する⁶⁾。日本のCKD合併2型糖尿病患者の割合は、米国、ドイツ、オランダ、スウェーデンなどの諸外国（それぞれ31.6% [退役軍人のみ]、12.8%、20.4%、3.9%）に比べ、概して高い⁷⁾⁸⁾。2017年から2019年にかけて日本の高度医療施設で行われた後ろ向き研究によれば、通院中の2型糖尿病患者の92.9%に複数の併存疾患があり、そのうち35.4%はCKDを合併していた⁹⁾。

2. 2型糖尿病患者におけるCKDの評価

2型糖尿病の管理には、血糖管理、包括的な治療計画、CKDなどの併存疾患の定期的なモニタリングが極めて重要である^{10)～15)}。国際

的腎臓病ガイドライン機構（Kidney Disease Improving Global Outcomes：KDIGO）によるガイドラインおよび日本腎臓学会のCKDに関するガイドラインでは、2型糖尿病患者はCKDのスクリーニングを毎年受けるよう提唱されている¹¹⁾¹³⁾。尿中アルブミン排泄量の上昇（30mg/g [3mg/mmol] 以上）かつ/または推算糸球体濾過量（estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR）の低下がみられた場合は、CKDの確定診断のため、これらを3カ月以上にわたって評価することが必要となる。尿中アルブミン排泄量の上昇、eGFRの持続的な低下（60mL/min/1.73m²未満）、またはその両方が3カ月を超えて認められれば、CKDと診断される¹¹⁾¹³⁾。メトホルミンにて治療中の2型糖尿病患者でeGFRが60mL/min/1.73m²を下回った場合は¹³⁾、モニタリングの頻度を3～6カ月ごとに増やすことが望ましい。ただ、日本ではかかりつけ医がeGFRを頻繁にモニターしているのに対し、アルブミン尿については事情が異なる。ある研究では、外来を受診する糖尿病患者（病型は問わない）のうち、アルブミン尿の測定を受けていたのは19.4%のみであった¹⁶⁾。さらに日本のCKD患者は、紹介の適切なタイミングについての病診連携が十分でない場合が少なからず存在し、かかりつけ医から腎臓専門医および専門医療機関への紹介が遅れることがある¹⁷⁾¹⁸⁾。表1に、併存疾患の有無にかかわらずCKD患者に推

表1 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準^{17),18)}

| 原疾患 | 蛋白尿区分 | A1 | A2 | A3 |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------|------------|
| 糖尿病性腎臓病 | 尿アルブミン定量 (mg/日) | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) | 30未満 | 30～299 | 300以上 |
| 高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 その他 | 尿蛋白定量 (g/日) | 正常 (-) | 軽度蛋白尿 (±) | 高度蛋白尿 (+～) |
| | 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) | 0.15未満 | 0.15～0.49 | 0.50以上 |
| GFR区分 (mL/分/1.73m ²) | G1 | 正常または高値 | 血尿+なら紹介, 蛋白尿のみならば 生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 血尿+なら紹介, 蛋白尿のみならば 生活指導・診療継続 | 紹介 |
| | G3a | 軽度～中等度低下 | 紹介 | 紹介 |
| | G3b | 中等度～高度低下 | 紹介 | 紹介 |
| | G4 | 高度低下 | 紹介 | 紹介 |
| G5 | 高度低下～末期腎不全 | 紹介 | 紹介 | 紹介 |

GFR：糸球体濾過量

上記以外に、3カ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。

上記基準ならびに地域状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

＜腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的（原疾患を問わない）＞

- 1) 血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査
- 2) 進展抑制目的の治療強化〔治療抵抗性の蛋白尿（顕性アルブミン尿）、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など〕
- 3) 保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入

＜原疾患に糖尿病がある場合＞

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
- 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。

- ①糖尿病治療方針の決定に専門的知識（3カ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など）を要する場合
 - ②糖尿病合併症（網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など）発症のハイリスク患者（血糖・血圧・脂質・体重等の難治例）である場合
 - ③上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと

表は、Fukui A. et al. Clin Exp Nephrol. 2019; 23(10): 1263-71. より引用

奨される紹介基準を示した¹⁷⁾。この紹介の遅れは、CKDの進展阻止に不可欠なCKD管理の最適化、および日本における透析導入患者の増加という観点から、懸念されるべき事項である¹⁹⁾。例として、2021年の透析導入患者は34万9700人であったが、原疾患として最も多かったのは糖尿病性腎症であった(39.6%)¹⁹⁾。さらに、2001年から2010年の間に日本の病院で死亡した糖尿病患者45708例(病型は問わない)を対象とした研究では、死因の3.5%が腎不全であった²⁰⁾。

3. 治療法の開発と進歩

2型糖尿病とCKDの増加、またこれらの疾患における末期腎不全の高いリスクにもかかわらず、CKDの新しい治療法の構築は未解決の課題として残されている⁴⁾⁵⁾²¹⁾。臨床試験のデザインを最適化し、新しい有効な治療法を取り入れるにあたって十分に頑健かつ信頼性の高いデータを作成するために、eGFRスロープ(腎機能の経時的変化)、血清クレアチニン値の倍化、eGFRの30~40%低下など、腎疾患に関する多くの代替エンドポイントがKDIGOによって提案された²¹⁾²²⁾。eGFRスロープは、CKDの進行に対する臨床的に有意義なベネフィットと強く関連することが、3年間にわたって評価した47件の試験および66件の試験を対象とした2つのメタ解析で報告されている²³⁾²⁴⁾。国内の研究でも、ベースラインのeGFRが30mL/min/1.73m²以上である糖尿病患者(病型を問わない)において、年間のeGFR低下量0.5~1.0mL/min/1.73m²が、末期腎不全の有用な予測因子であることが示されている²⁵⁾。また、アルブミン尿を30%低下させると腎複合アウトカムが約30%低下することが報告されている²⁶⁾。このような代替エンドポイントにより腎機能の改善を早期から検知することが可能になったため、末期腎不全、透析、腎死亡といった従来のハードエンドポイント以上に重要な示唆を得られるようになった²²⁾²⁷⁾。本稿では、CKD合併2型糖

尿病に対するナトリウム-グルコース共輸送体-2阻害薬(Sodium-Glucose Cotransporter 2:SGLT2阻害薬)およびグルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬(Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist:GLP-1受容体作動薬)の豊富な臨床試験をもとに、最適な治療アプローチという観点からCKD治療に関する最近の動向について考察する。ここでは、CKD合併2型糖尿病に対してSGLT2阻害薬かつ/またはGLP-1受容体作動薬を導入した場合のベネフィットを、臨床試験データとともに紹介する。

II CKD患者を対象としたSGLT2阻害薬の腎アウトカム試験

血糖降下薬であるSGLT2阻害薬は、腎臓のグルコース再吸収を阻害することで血糖値を低下させ、結果的に腎臓からのグルコース排泄の増加、インスリン感受性とβ細胞機能の改善をもたらす。なおSGLT2阻害薬の腎ベネフィットは、浸透圧利尿とナトリウム利尿の増加を介した血糖降下作用とは独立したものである^{28)~30)}。腎アウトカム試験を完了したSGLT2阻害薬はカナグリフロジン(CREDENCE試験)、ダパグリフロジン(DAPA-CKD試験)、エンパグリフロジン(EMPA-KIDNEY試験)の3つの試験において、いずれも、2型糖尿病の有無を問わずCKD患者に対し、プラセボと比較して高い腎保護作用を示している^{31)~33)}。

1. CREDENCE試験(カナグリフロジン)

CREDENCE試験(Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy;NCT02065791)は、30歳以上のCKD合併2型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン100mg 1日1回投与の効果はプラセボと比較検討した試験である³¹⁾。主要評価項目は、末期腎不全(透析、腎移植、またはeGFR 15mL/min/1.73m²未満の持続)、血清クレアチニン値の倍化、あるいは腎または心

血管に起因する死亡の複合とした(表2)³¹⁾。計4401例をカナグリフロジン群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値2.62年間にわたって追跡した³¹⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.3%、eGFRは56.2mL/min/1.73m²であった³¹⁾。主要評価項目イベントの発現率は、プラセボ群に比べてカナグリフロジン群で有意に低く(1000人年あたり61.2および43.2)、相対リスクは30%低下していた(ハザード比 [HR] 0.70 [95%信頼区間 (CI) 0.59, 0.82], p=0.00001) (図1)³¹⁾。この結果は、ベースラインのHbA1c、eGFR、心血管疾患の既往などのサブグループや、血清クレアチニン値の倍化などの腎関連項目全体で一貫していた(HR 0.60 [95% CI 0.48, 0.76], p<0.001)³¹⁾。

2. DAPA-CKD 試験 (ダパグリフロジン)

DAPA-CKD 試験 (A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease ; NCT03036150) は、2型糖尿病の有無を問わないCKD患者 [eGFR \geq 25~<75mL/min/1.73m², 尿中アルブミン/クレアチニン比 (Urinary Albumin/Creatinine Ratio : UACR) \geq 200~<5000mg/g] を対象に、ダパグリフロジン10mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である³²⁾。主要評価項目は、末期腎不全(透析、腎移植、またはeGFR 15mL/min/1.73m²未満の持続)、eGFRの50%以上の持続的低下、あるいは腎または心血管に起因する死亡の複合とした(表2)³²⁾。計4304例をダパグリフロジン群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値2.4年間にわたって追跡した³²⁾。ベースラインにおける2型糖尿病患者の割合はダパグリフロジン群67.6%、プラセボ群67.4%であり、平均eGFRはそれぞれ43.2mL/min/1.73m²、43.0mL/min/1.73m²であった³²⁾。主要評価項目イベントの発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群

で有意に低く(100人年あたり7.5および4.6)、相対リスクは39%低下していた(HR 0.61 [95% CI 0.51, 0.72], p<0.001) (図1)。

3. EMPA-KIDNEY 試験 (エンパグリフロジン)

EMPA-KIDNEY 試験 (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin ; NCT03594110) は、2型糖尿病の有無を問わないCKD患者 (eGFR \geq 45~<90mL/min/1.73m², UACR \geq 200mg/g) を対象に、エンパグリフロジン10mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である³³⁾。主要評価項目は末期腎不全(透析、腎移植、またはeGFR 10mL/min/1.73m²未満の持続)、eGFRの40%以上の持続的低下、あるいは腎または心血管に起因する死亡の複合とした(表2)³³⁾。計6609例を、エンパグリフロジン群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値2.0年間にわたって追跡した³³⁾。ベースラインにおける2型糖尿病の割合は両群とも44%で、平均eGFRはエンパグリフロジン群が37.4mL/min/1.73m²、プラセボ群が37.3mL/min/1.73m²であった³³⁾。主要評価項目イベントの発現率はプラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で有意に低く(100人年あたり8.96および6.85)、相対リスクは28%低下していた(HR 0.72 [95% CI 0.64, 0.82], p<0.001) (図1)³³⁾。

これら3つのSGLT2阻害薬の安全性に関する所見は既報と一致しており、最も頻度の高い有害事象は女性の性器感染、尿路感染、頻尿であった^{34)~37)}。これらはおおむね軽症で治療が容易であり、再発することはまれである³⁶⁾³⁷⁾。

Ⅲ GLP-1 受容体作動薬による CKD合併2型糖尿病患者の血糖管理

GLP-1 受容体作動薬は、GLP-1 受容体を刺激することで、インスリン感受性の亢進、血中グルカゴン濃度の低下、胃内容排出の遅延、満腹感の増大など多くの反応を引き起こす薬

表2 SGLT2阻害薬の腎アウトカム試験, GLP-1受容体作動薬の心血管アウトカム試験, その他臨床試験で評価された腎アウトカム

| 臨床試験 | 治療 | 心血管アウトカム試験による 複合腎アウトカムと 腎機能評価 | アルブミン尿 | 血清クレアチニン/ eGFR | 末期腎不全 |
|--|---|--|---|---|--|
| SGLT2阻害薬の腎アウトカム試験 | | | | | |
| CREDESCENCE | カナグリフロジン100mg 1日1回 vs. プラセボ | 30日以上にわたる血清クレアチニン値の倍化, 末期腎不全, あるいは腎または心血管に起因する死亡 | プラセボと比較したUACRの変化量 報告なし | 30日以上にわたる血清クレアチニン値の倍化 | 30日以上にわたるeGFR 15 mL/min/1.73 m ² 未満の持続, または30日以上継続された透析, または腎移植 |
| DAPA-CKD | ダパグリフロジン10mg 1日1回 vs. プラセボ | 28日以上にわたるeGFRの50%以上の持続的低下, 末期腎不全, あるいは腎または心血管に起因する死亡 | 報告なし | 急性期 (ベースラインから2週まで), 慢性期 (2週から治療終了まで) およびベースラインから30カ月目までの全勾配におけるeGFRの変化の傾き | 28日以上にわたるeGFR 15 mL/min/1.73 m ² 未満の持続, または28日以上継続された透析, または腎移植 |
| EMPA-KIDNEY | エンパグリフロジン10mg 1日1回 vs. プラセボ | 30日以上にわたるeGFRの40%以上の持続的低下, 末期腎不全, あるいは腎または心血管に起因する死亡 | 報告なし | 全体のスロープ (ベースラインから治療終了まで) および慢性期スロープ (2カ月目から最終フォローアップまで) におけるeGFRの変化 | 30日以上にわたるeGFR 10 mL/min/1.73 m ² 未満の持続, または30日以上継続された透析, または腎移植 |
| GLP-1受容体作動薬の心血管アウトカム試験における腎機能評価 | | | | | |
| 心血管アウトカム試験 | | | | | |
| LEADER | 皮下注リラグルチド1.8mg 1日1回 vs. プラセボ | 新規の顕性アルブミン尿, eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以下に伴う血清クレアチニン値の倍化, 持続的腎代替療法, または腎死 | 新規の顕性アルブミン尿 (尿中アルブミン300mg/24h以上, またはUACR 300mg/gCr以上) | 血清クレアチニンの倍化 およびeGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以下 | 持続的腎代替療法 |
| SUSTAIN 6 | 皮下注セマグルチド0.5mg または1.0mg週1回 vs. プラセボ | 新規の顕性アルブミン尿, eGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以下に伴う血清クレアチニン値の倍化, 持続的腎代替療法, または腎死 | 新規の顕性アルブミン尿 (尿中アルブミン300mg/24h以上, またはUACR 300mg/gCr以上) | 血清クレアチニンの倍化 およびeGFR 45 mL/min/1.73 m ² 以下 | 持続的腎代替療法 |

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|--|--|----------|
| PIONEER 6 | 経口セマグルチド14mg 1日1回 vs. プラセボ | なし | 報告なし | ベースラインから治療終了時までのeGFR比の変化量 (変動係数) | なし |
| ELIXA | 皮下注リキシセナチド20µg 1日1回 vs. プラセボ | なし | プラセボとの比較におけるUACR変化量および顕性アルブミン尿への進展 | 血清クレアチニン値の倍 化、eGFRの変化量 | なし |
| EXSCEL | 皮下注エキセナチド2mg 週1回 vs. プラセボ | 新規の顕性アルブミン尿、 eGFRの40%以上の持続的 低下、腎代替療法、または 腎死 | 新規の顕性アルブミン尿 | eGFRの40%以上の持続 的低下 | 腎代替療法 |
| REWIND | 皮下注デュラグルチド1.5mg 週1回 vs. プラセボ | 新規の顕性アルブミン尿、 eGFRの30%以上の持続的 低下、持続的腎代替療法 (透析または腎移植) | 新規の顕性アルブミン尿 (UACR 33.9mg/mmol超) | eGFRの30%以上の持続 的低下 | 持続的腎代替療法 |
| AMPLITUDE-O | 皮下注efpeglenatide 4mg または6mg週1回 vs. プラセボ | 新規の顕性アルブミン尿、 UACRの30%以上の持続的 上昇、30日以上にわたる eGFRの40%以上の持続的 低下、90日以上継続された 腎代替療法、または30日以 上にわたるeGFR 15mL未 満の持続 | 新規の顕性アルブミン尿 (UACR 300mg/gCr超、 または33.9mg/mmolCr 超) | eGFRの40%以上の持続 的低下 | 腎代替療法 |
| CKD合併2型糖尿病を対象としたGLP-1受容体作動薬の有効性/安全性試験 | | | | | |
| PIONEER 5 | 経口セマグルチド14mg 1日1回 vs. プラセボ | なし | プラセボとの比較におけるUACRの幾何平均値(26週時の値のベースライン値に対する比)の変化 | プラセボとの比較におけるeGFR中央値の比(ベースラインから31週時のフォローアップまで)の中央値の変化 | なし |
| AWARD 7 | 皮下注デュラグルチド1.5mg または0.75mg週1回あるいは インスリン グラレルギン 1日1回 | なし | インスリン グラレルギンとの比較におけるUACR変化量 | インスリン グラレルギンとの比較におけるeGFR変化量 | なし |

CKD：慢性腎臓病、eGFR：推定糸球体濾過量、UACR：尿中アルブミン/クレアチニン比

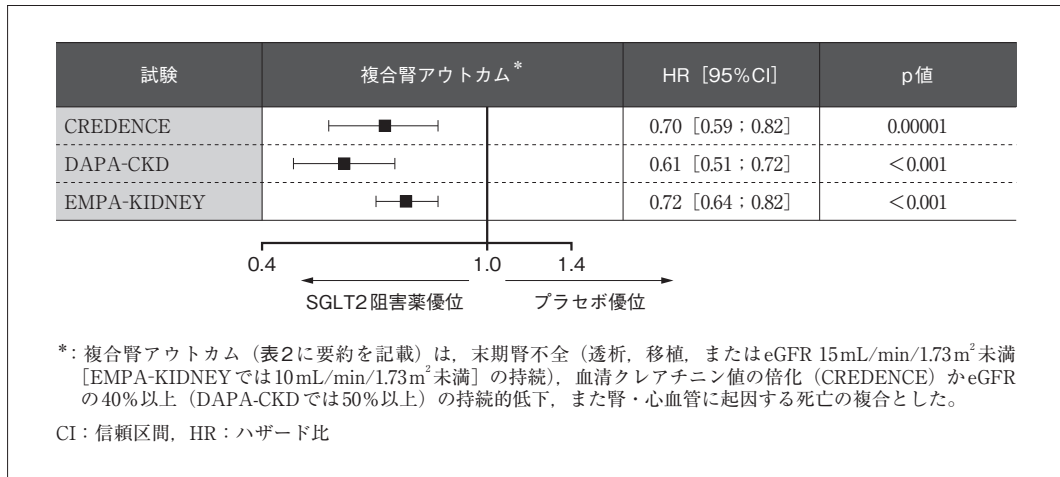


図1 腎アウトカムに対するSGLT2阻害薬の影響^{31)~33)}

剤である³⁸⁾³⁹⁾。これらの作用により、GLP-1受容体作動薬は血糖の改善、血圧などの心血管リスク因子の改善、体重の減少など、多面的なベネフィットをもたらす^{38)~40)}。またGLP-1受容体作動薬によるCKDの進展遅延を介した腎保護作用は、複数の心血管アウトカム試験で確認されている^{41)~45)}。

1. GLP-1受容体作動薬の主な有効性・安全性データ

2型糖尿病の有無を問わない過体重または肥満患者を対象とした35件の無作為化割付臨床試験において、GLP-1受容体作動薬群における平均HbA1cはプラセボ群と比較して最大で-1.49% [95%CI -2.07, -0.92] 低下しており、SGLT2阻害薬よりも優れたHbA1c低下作用を示した (平均差: -0.39% [95%CI -0.70, -0.08])⁴⁶⁾。個々の臨床試験、例えばPIONEER 2試験では、経口セマグルチド14mgの1日1回投与は、SGLT2阻害薬のエンパグリフロジンと比較して優れたHbA1c低下作用を示した (-1.3% vs. -0.9%; p<0.0001) [図2-(A)]⁴⁷⁾。また中等症CKD (eGFR 30~59mL/min/1.73m²) を合併した2型糖尿病についてプラセボと比較したPIONEER 5試験 [-1.0% vs. -0.2%; p<0.0001, 図2-(A)],

中等症~重症CKD (eGFR 15~59mL/min/1.73m²) 患者についてインスリン グルチンと比較したAWARD 7試験 (デュラグルチド0.75mg: -1.1% vs. -1.1%; p=0.0001, デュラグルチド1.5mg: -1.2% vs. -1.1%; p<0.0001)⁴⁸⁾⁴⁹⁾ においても、GLP-1受容体作動薬はHbA1cを低下させた。2型糖尿病の有無を問わない過体重または肥満の患者の体重変化については、プラセボと比較した56件の無作為化割付臨床試験全体において、GLP-1受容体作動薬により最大で平均-11.51kg [95%CI -12.83, -10.21] の減量がみられた⁴⁶⁾。一般に、GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬による体重減少は、どの試験でもおおむね同程度と報告されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。しかし米国糖尿病学会 (American Diabetes Association: ADA) ガイドラインによれば、GLP-1受容体作動薬のセマグルチドは2型糖尿病患者において非常に高い体重減少効果を示し、次いでデュラグルチドとリラグルチド、それに続いて他のGLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬が中等度の有効性を示すとされている⁵⁰⁾。週1回の皮下注セマグルチドとSGLT2阻害薬を直接比較した臨床試験は実施されていないが、間接的な解析では、メトホルミン単剤療法で管理不

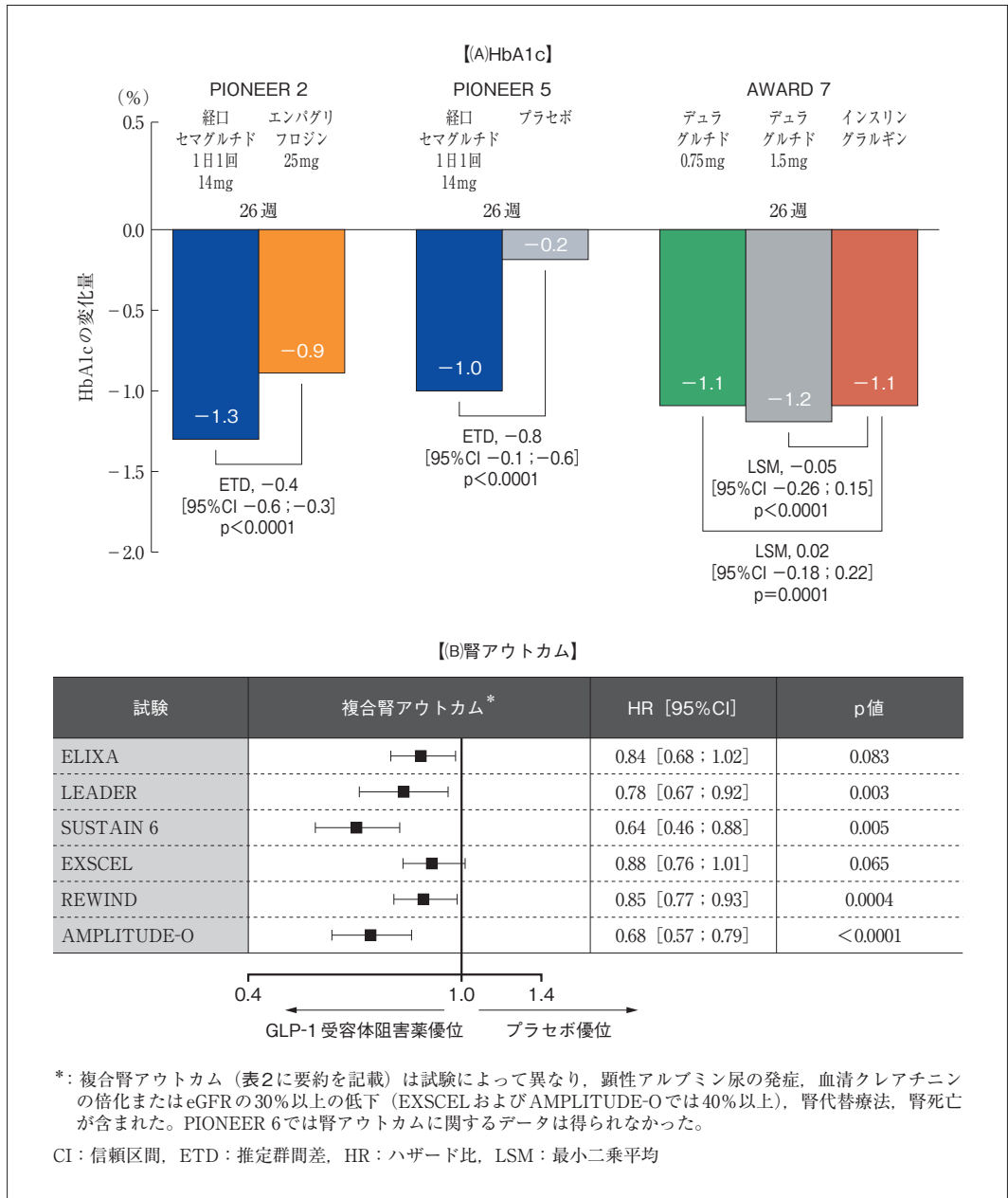


図2 主な臨床試験においてGLP-1受容体作動薬がHbA1c (A) および腎アウトカム (B) に及ぼす影響^{42)~45)47)~49)55)60)}

十分な2型糖尿病患者において、セマグルチドはエンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジンよりも有意に高い体重減少効果を示した⁵¹⁾。

全体を通じて、GLP-1受容体作動薬の最も一般的な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。これらの事象は患者の40~70%に発生するが、通常は一過性で軽症

から中等症の重症度であり、用量の漸増に伴って発生し、維持用量に達した後は減少する^{39)52)~54)}。

IV GLP-1受容体作動薬が

腎アウトカムに及ぼす影響を
報告した臨床試験の主要結果

1. 心血管アウトカム試験のデータ

GLP-1受容体作動薬について完了に至った腎アウトカム試験はまだない。しかし、いくつかの心血管アウトカム試験では、副次エンドポイントとして腎アウトカムについても評価されている。

1) ELIXA 試験 (リキシセナチド)

ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 [Lixisenatide] ; NCT01147250) 試験は、スクリーニング前の180日以内に心筋梗塞を発症した、あるいは不安定狭心症で入院した2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチド20 μ g 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した心血管アウトカム試験である⁵⁵⁾。生存時間解析における主要評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、不安定狭心症による入院のいずれかの初回発現の複合とした⁵⁵⁾。計6068例をリキシセナチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値25カ月間にわたって追跡した⁵⁵⁾。ベースラインにおける平均HbA1cはリキシセナチド群が7.7%、プラセボ群が7.6%であり、平均eGFRはそれぞれ76.7mL/min/1.73m²、75.2mL/min/1.73m²であった⁵⁵⁾。被験者の74%が正常アルブミン尿であり、微量アルブミン尿は19%、顕性アルブミン尿は7%に認められた⁴⁴⁾⁵⁵⁾。

主要評価項目はリキシセナチド群の13.4%、プラセボ群の13.2%に生じ、リキシセナチドのプラセボに対する非劣性が示された (HR

1.02 [95% CI 0.89, 1.17], $p < 0.001$)⁵⁵⁾。また探索的解析により、リキシセナチドはプラセボと比較して顕性アルブミン尿の新規発症リスクを抑制することが示唆された [HR 0.84 [95% CI 0.68, 1.02], $p = 0.083$, 図2-(B)]⁴⁴⁾。血清クレアチニン値の倍化は、リキシセナチド群、プラセボ群とも1.0%に認められた (HR 1.16 [95% CI 0.74, 1.83], $p = 0.513$)⁴⁴⁾。eGFRはいずれの治療群でも同程度まで低下したが、最も低下幅が大きかったのは顕性アルブミン尿の患者であった⁴⁴⁾。

2) LEADER 試験 (リラグルチド)

LEADER 試験 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcome Results ; NCT01179048) は、50歳以上で心血管疾患の既往がある、またはハイリスクの2型糖尿病患者を対象に、リラグルチド1.8mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である⁴³⁾。生存時間解析における主要複合評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の初発とした。腎機能の評価については表2にまとめた。計9340例をリラグルチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値3.8年間にわたって追跡した⁴³⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.7%であり、eGFR : 60~89mL/min/1.73m²の割合はリラグルチド群で41.4%、プラセボ群で42.3%、30~59mL/min/1.73m²の割合はそれぞれ21.4%、20.0%であった⁴³⁾。主要複合評価項目は、プラセボ群に比べてリラグルチド群で有意に少なかった (14.9% vs. 13.0%, HR 0.87 [95% CI 0.78, 0.97], 非劣性の $p < 0.001$, 優越性の $p = 0.01$)。複合腎アウトカム (顕性アルブミン尿の新規発症またはeGFR 45mL/min/1.73m²以下における血清クレアチニン値の倍化、持続的腎代替療法、あるいは腎死亡) は、プラセボ群に比べてリラグルチド群で少なく、そのリスクは22%低下していた (7.2% vs. 5.7%, HR 0.78 [95% CI

0.67, 0.92], $p=0.003$) [図2-(B)]⁴³⁾。新規に発症した持続性の顕性アルブミン尿も、プラセボ群に比べてリラゲルチド群でより頻度が低かった (4.6% vs. 3.4%, HR 0.74 [95% CI 0.60, 0.91], $p=0.004$)⁵⁶⁾。リラゲルチドの有効性は、 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者 (HR 0.89 [95% CI 0.51, 1.54]) において、 $\geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者 (HR 0.87 [95% CI 0.77, 0.97]) よりも大きかった (サブグループ解析交互作用の $p=0.01$)⁴³⁾。

3) SUSTAIN 6 試験 (皮下注セマグルチド週1回)

SUSTAIN 6 試験 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes ; NCT01720446) は、50歳以上で心血管疾患の既往がある、またはハイリスクの2型糖尿病患者を対象に、皮下注セマグルチド (0.5mgまたは1.0mg) 週1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である⁴²⁾。主要複合評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の初発とした。腎機能の評価については表2にまとめた。計3297例をセマグルチド0.5mg群、セマグルチド1.0mg群、それぞれに対応するプラセボ群のいずれかに、1:1:1:1の割合で無作為に割り付けた⁴²⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.7%であり、 $eGFR : 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上の割合は30.0%、 $60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の割合は41.5%、 $30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の割合は25.2%であった⁴²⁾。主要複合評価項目イベントは、プラセボ群に比べてセマグルチド群で少なかった (8.9% vs. 6.6%, HR 0.74 [95% CI 0.58, 0.95], 非劣性の $p < 0.001$, 優越性の $p = 0.02$)。複合腎アウトカム (新規発症の持続的顕性アルブミン尿、または $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に基づくクレアチニンクリアランスを伴う血清クレアチニン値の持続的倍化、持続的腎代替療法、または腎死亡) は、セマグルチド群の3.8%、プラ

セボ群の6.1%で認められた (HR 0.64 [95% CI 0.46, 0.88], $p=0.005$) [図2-(B)]⁴²⁾。

4) EXSCEL 試験 (エキセナチド徐放製剤)

EXSCEL 試験 (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial ; NCT01144338) は、心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者 (70%) および既往のない2型糖尿病患者 (30%) を対象に、エキセナチド徐放製剤2mg 週1回投与の有効性をプラセボと比較検討した心血管アウトカム試験である⁵⁷⁾。生存時間解析における主要評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中初発症とした⁵⁷⁾。腎機能の評価については表2にまとめた。計14752例をエキセナチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値3.2年間にわたって追跡した⁵⁷⁾。ベースラインにおけるHbA1c中央値 (Q1, Q3) は両群とも8.0% (7.3, 8.9) であり、 $eGFR$ はエキセナチド群で76.6 (61.3, 92.0) mL/min/1.73 m^2 、プラセボ群で76.0 (61.0, 92.0) mL/min/1.73 m^2 であった⁵⁷⁾。主要複合評価項目はエキセナチド群の11.4%、プラセボ群の12.2%に発生し、プラセボに対するエキセナチドの非劣性が示された (HR 0.91 [95% CI 0.83, 1.00], $p < 0.001$)⁵⁷⁾。調整解析において、腎複合アウトカム ($eGFR$ の40%以上の持続的低下、腎代替療法、腎死亡または新規発症した顕性アルブミン尿) はエキセナチド群の5.8%、プラセボ群の6.5%に認められた [HR 0.88 [95% CI 0.76, 1.01], $p=0.065$, 図2-(B)]⁴⁵⁾。新規の顕性アルブミン尿は、エキセナチド群の2.2%、プラセボ群の2.5%に発現した ($p=0.19$)⁴⁵⁾。

5) PIONEER 6 試験 (経口セマグルチド1日1回)

PIONEER 6 試験 (A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes ; NCT02692716) は、50歳以上で心血管疾患の既往または重大なリスクのある2

型糖尿病患者を対象に、経口セマグルチド 14mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である⁵⁸⁾。主要評価項目は、無作為化から主要心血管イベント (Major Adverse Cardiovascular Events : MACE) (心血管死 [原因不詳の死亡も含む]、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の複合) の初発発症までの期間とした⁵⁸⁾。腎機能の評価については表2にまとめた。計3183例を経口セマグルチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値15.9カ月間にわたって観察した⁵⁸⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.2%、平均eGFRは74mL/min/1.73m²であった⁵⁸⁾。主要評価項目は、経口セマグルチド群の3.8%、プラセボ群の4.8%に発現した⁵⁸⁾。

6) REWIND試験 (デュラグルチド)

REWIND試験 (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes : NCT01394952) は、50歳以上で心血管疾患の既往またはリスクのある2型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド1.5mg 週1回投与の有効性をプラセボと比較検討した心血管アウトカム試験である⁵⁹⁾。主要複合評価項目は、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心血管死または原因不詳の死亡の初発とした⁵⁹⁾。腎機能の評価を表2にまとめた。計9901例をデュラグルチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、中央値5.4年間にわたって追跡した⁵⁹⁾。ベースライン時の平均HbA1cは7.3%、平均eGFRは76.9mL/min/1.73m²であった⁵⁹⁾。主要複合評価項目イベントはデュラグルチド群の12.0%、プラセボ群の13.4%に発現した (HR 0.88 [95% CI 0.79, 0.99], p=0.026)⁵⁹⁾。複合腎アウトカム (顕性アルブミン尿、eGFRの30%以上の持続的低下、または透析や腎移植を含む新規の持続的腎代替療法) は、デュラグルチド群の17.1%、プラセボ群の19.6%に発現した [HR 0.85 [95% CI 0.77, 0.93], p=0.0004, 図2-(B)]⁵⁹⁾。

7) AMPLITUDE-O試験 (efpeglenatide)

AMPLITUDE-O (Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes : NCT03496298) 試験は、男性50歳以上/女性55歳以上で心血管疾患の既往を有するまたはCKDを合併している2型糖尿病患者を対象に、efpeglenatide 4mgまたは6mg 週1回投与の有効性をプラセボと比較検討した心血管アウトカム試験である⁶⁰⁾。主要評価項目は、MACE (非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心血管死または原因不詳の死亡) の初発とした⁶⁰⁾。腎機能の評価については表2にまとめた。計4076例を、efpeglenatide 4mg群、efpeglenatide 6mg群、またはプラセボ群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、中央値1.81年間にわたって追跡した⁶⁰⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.91%、eGFRは72.4mL/min/1.73m²であり、48.5%にアルブミン尿症がみられた⁶⁰⁾。主要評価項目イベントは、efpeglenatide群の7.0%、プラセボ群の9.2%に発現した (HR 0.73 [95% CI 0.58, 0.92], 非劣性のp<0.001, 優越性のp=0.007)⁶⁰⁾。複合腎アウトカム (UACRのベースラインから30%以上の上昇、顕性アルブミン尿の発症、30日以上にわたるeGFRの40%以上の持続的低下、90日以上にわたる腎代替療法、または30日以上にわたるeGFR 15mL/min/1.73m²未満の持続) は、プラセボ群に比べてefpeglenatide群で有意に少なかった (HR 0.68 [95% CI 0.57, 0.79] p<0.0001)⁶⁰⁾。

2. 他の無作為化比較試験のデータ

1) AWARD 7試験 (デュラグルチド)

A W A R D 7 (A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease : NCT01621178) 試験は、中等症から重症CKD (eGFR 15~59mL/min/1.73m²) を合併した2型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド0.75mgまたは1.5mg 週1回投与、またはインスリン グラルギン1日1回

投与の有効性を評価した試験である⁴⁸⁾。主要評価項目は、ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量とした。腎機能の評価については表2にまとめた。計577例をデュラグルチド0.75mg群、デュラグルチド1.5mg群、またはインスリン グラルギン群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、52週にわたって治療した⁴⁸⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは全体で8.6%であり、クレアチニンによるeGFRはデュラグルチドの1.5mg群で38.1mL/min/1.73m²、0.75mg群で38.3mL/min/1.73m²、インスリン グラルギン群で38.5mL/min/1.73m²であった⁴⁸⁾。HbA1cの平均低下量は、インスリン グラルギン群に比べてデュラグルチド群で有意に大きかった〔デュラグルチド1.5mg群: -1.2%, デュラグルチド0.75mg群: -1.1%, インスリン グラルギン群: -1.1%, p<0.0001, p=0.0001, 図2-(A)]⁴⁸⁾。52週全体でのeGFRの低下量は、デュラグルチド1.5mg群および0.75mg群のいずれにおいても、インスリン グラルギン群より有意に小さかった〔シスタチンCによるeGFRの低下量: -0.7, -0.7, -3.3mL/min/1.73m², p<0.0001〕, [クレアチニンによるeGFRの低下量: -1.5, -1.1, -2.9mL/min/1.73m², p<0.0001]⁴⁸⁾。末期腎不全(透析または腎移植への移行)は38例に生じたが、有意な群間差は示されなかった(デュラグルチド1.5mg群: 8/192例 [4%], デュラグルチド0.75mg群: 14/190例 [7%], インスリン グラルギン群: 16/194例 [8%], p=0.231)⁴⁸⁾。

2) PIONEER 5試験(経口セマグルチド)

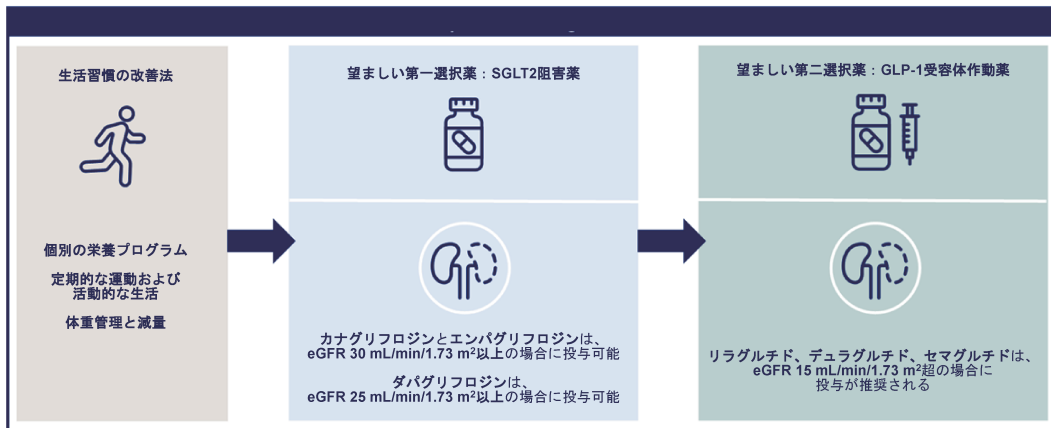
PIONEER 5 (Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment; NCT02827708) 試験は、中等度の腎障害 (eGFR 30~59mL/min/1.73m²) を合併した2型糖尿病患者を対象に、経口セマグルチド14mg 1日1回投与の有効性をプラセボと比較検討した試験である⁴⁹⁾。主要評価項目は、ベースラインから26週時までの

HbA1cの変化量とした。腎機能の評価については表2にまとめた。計721例を経口セマグルチド群またはプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付け、26週間にわたって治療した⁴⁹⁾。ベースラインにおける平均HbA1cは8.0%、平均eGFRは48mL/min/1.73m²であった。eGFRが45~60mL/min/1.73m² (ステージ3A) であった患者の割合は60%、30~45mL/min/1.73m² (ステージ3B) は40%であった⁴⁹⁾。HbA1cの平均低下量は、プラセボ群に比べて経口セマグルチド群で有意に大きかった〔-0.2% vs. -1.0%, p<0.0001, 図2-(A)〕。試験期間中、eGFR:UACRの比は経口セマグルチド群(中央値1.02, Q1~Q3:0.27~1.96)とプラセボ群(1.00, 0.68~2.17)の間で差はなかった⁴⁹⁾。UACRの幾何平均値は経口セマグルチド群で低下し(0.86, 0.04~56.71)、プラセボ群で上昇した(1.19, 0.01~79.59)⁴⁹⁾。

V CKD合併2型糖尿病の治療: 薬物療法

1. ガイドラインにおける推奨

CKD合併2型糖尿病の治療では、生活習慣改善、一次治療としてのSGLT2阻害薬およびメトホルミンの併用、またKDIGOガイドラインに準拠した追加の血糖降下薬による治療が海外では推奨されている¹³⁾。しかしながら、初期の併用療法は現在日本では承認されていないことに留意する必要がある。KDIGO, ADA, ヨーロッパ心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) の各ガイドラインでは、CKD合併2型糖尿病では、血糖管理の状態にかかわらずSGLT2阻害薬が第一選択薬として推奨されている¹³⁾¹⁴⁾⁵⁰⁾。メトホルミンとSGLT2阻害薬(カナグリフロジンとエンパグリフロジン)は、eGFRが30mL/min/1.73m²以上の場合に投与できる^{13)61)~66)}。ただし、カナグリフロジンは2型糖尿病を合併するCKDに対してはeGFRが30mL/min/1.73m²



eGFR：推算糸球体濾過量

図3 CKD合併2型糖尿病患者の治療¹³⁾

未満の場合であっても投与が可能である（末期腎不全、透析患者は除く）⁶¹⁾⁶²⁾。ダパグリフロジンは、eGFRが25mL/min/1.73m²以上であれば投与可能であり、その後は透析または移植に至るまで、忍容性に応じて継続する(図3)^{13)14)67)~69)}。心血管に対するベネフィットが示されたGLP-1受容体作動薬は、ADAおよびESCのガイドラインで、CKD合併2型糖尿病、特に過体重または肥満の患者、メトホルミン併用を問わずSGLT2阻害薬で血糖管理不十分な患者、SGLT2阻害薬やメトホルミンを使用できない患者に対して、血糖降下薬の第二選択として優先的に推奨されている¹⁴⁾。さらに、GLP-1受容体作動薬は体重管理目標の達成と維持のための第一選択薬として推奨されており、セマグルチドでその効果は最も高いとされている。ESCのガイドラインにおいてGLP-1受容体作動薬リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチドはeGFRが15mL/min/1.73m²超の患者に推奨されており、心血管アウトカム試験で報告されている¹⁴⁾⁵⁰⁾。さらに、糖尿病でアルブミン尿（クレアチニン30mg/g超）が持続している患者には、非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を追加することで、腎疾患の進行抑制およ

び心血管リスクの低減を期待できる¹³⁾。

2. SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の承認状況

現在、カナグリフロジン、ダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンはいずれも、成人2型糖尿病患者の血糖を改善するための食事および運動療法の補助薬として、さらに表3に詳述する心血管に対する適応について、米国、欧州および日本で承認されている^{61)~64)67)68)70)~72)}。さらにカナグリフロジンは、米国、欧州、日本において、アルブミン尿を呈する成人の糖尿病性腎症合併2型糖尿病を対象に、末期腎不全および血清クレアチニン値倍化のリスクを抑制する目的で承認されている⁶¹⁾⁶²⁾⁷³⁾。ダパグリフロジンとエンパグリフロジンは、進行リスクのある成人CKD患者におけるeGFRの持続的低下および末期腎不全、入院リスクを抑制する目的で米国および欧州で承認されており、日本ではダパグリフロジンのみ追加の承認を受けており⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾⁷⁴⁾、エンパグリフロジンについては承認申請中である⁷⁵⁾。CKDに対する適応はないが、デュラグルチド（日本では0.75mgのみ）、リラグルチド、セマグルチドは、米国、欧州、日本において成人（リラグルチドは10歳以上）2型糖尿病患者の血

表3 SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬に関する心血管およびCKDの適応^{62)63)65)~69)76)77)80)~84)}

| 薬剤 | 心血管関連の適応 | CKDの適応 |
|--------------------|---|---|
| SGLT2阻害薬 | | |
| カナグリフロジン | ・ 確立した心血管疾患を合併する成人2型糖尿病について、MACEリスクを抑制する | アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症を合併した成人2型糖尿病について、末期腎不全、血清クレアチニンの倍化、心血管死、心不全による入院のリスクを抑制する |
| ダパグリフロジン | ・ 確立した心血管疾患を合併する、または複数の心血管リスク因子を有する成人2型糖尿病について、心不全による入院リスクを抑制する ・ 左室駆出率が低下した心不全（NYHAクラスⅡ～Ⅳ）の成人患者について、心血管死および心不全による入院リスクを抑制する | 進展リスクを有する成人CKD患者について、eGFRの持続的低下、末期腎不全、心血管死、心不全による入院リスクを抑制する |
| エンバグリフロジン | ・ 確立した心血管疾患を合併する成人2型糖尿病について、心血管死リスクを抑制する ・ 成人心不全患者について、心血管死および心不全による入院リスクを抑制する | |
| GLP-1受容体作動薬 | | |
| リラグルチド | ・ 確立した心血管疾患を合併する成人2型糖尿病について、MACEリスクを抑制する | 適応なし |
| セマグルチド | | 適応なし |
| デュラグルチド | ・ 確立した心血管疾患を合併する、または複数の心血管リスク因子を有する成人2型糖尿病について、MACEリスクを抑制する | 適応なし |

CKD：慢性腎臓病，eGFR：推定糸球体濾過量，NYHA：ニューヨーク心臓協会

糖を改善するための食事および運動療法の補助薬として承認されている^{76)~87)}。その他の併存疾患に関しては、GLP-1受容体作動薬は、追加の血糖降下薬を要する心血管疾患合併2型糖尿病患者、またはSGLT2阻害薬を服用できない患者において、動脈硬化性心血管疾患のリスクを軽減するための選択肢として推奨されている¹⁵⁾⁵⁰⁾。さらにリラグルチドとセマグルチドは、表3⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾に詳述したように、確立した心血管疾患を有する2型糖尿病患者のMACEのリスク抑制のための治療、体重に関連する併存疾患のある肥満または過体重の成人において、持続的な体重管理を目的とし

たカロリー制限食と身体活動増加の補助療法としても承認されている^{88)~91)}。

Ⅵ 薬剤の作用機序と、CKD合併2型糖尿病に対する併用療法の可能性

1. GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬の作用機序

血糖降下の機序は、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬で異なる²⁹⁾。GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬はインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制を介して血糖依存的に血糖

値を低下させるが、SGLT2阻害薬は腎臓のグルコース再吸収を阻害することで血漿グルコース濃度を低下させ、それによって腎臓のグルコース排泄が増加してインスリン感受性と β 細胞機能が改善する²⁸⁾²⁹⁾⁹²⁾。これらの薬剤は持続的な体重減少にも寄与するが、その機序もまたそれぞれ異なっている。すなわちGLP-1受容体作動薬では中枢神経系を介した食欲抑制と胃排出遅延、SGLT2阻害薬では浸透圧利尿を介した体液量減少と尿中へのカロリー排泄の増加とそれに伴う脂肪の減少が体重低下をもたらしている^{28)~30)}。腎ベネフィットの観点では、いずれの薬剤もその効果の大部分は血糖降下作用とは独立しており、SGLT2阻害薬では浸透圧利尿とナトリウム利尿が増加する²⁹⁾³⁰⁾⁹³⁾。SGLT2阻害薬は腎臓の血行動態/神経ホルモン機構を抑制することで作用し、その結果としてGFR、尿細管輸送、酸素消費が改善する⁹³⁾。一方GLP-1受容体作動薬の機序はあまり明確でなく、血糖や血圧の低下、血中インスリン濃度や体重の減少に加え腎臓における抗酸化作用、抗炎症作用、抗線維化作用など、広範囲に作用することで効果を発揮すると考えられる²⁹⁾³⁰⁾⁴¹⁾⁹³⁾⁹⁴⁾。腎臓における抗酸化作用と抗炎症作用は、サーチュイン1/アデノシン一リン酸化活性化プロテインキナーゼ/ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ共役因子1- α (SIRT1/AMPK/PGC1 α)シグナル伝達経路の活性化を介して起こると考えられており、これにより腎臓のミトコンドリア機能が部分的に回復し、腎臓における脂質沈着と炎症が低減される⁹³⁾。

2. SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用療法

SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用療法については、多疾患を有する集団に対する広範なベネフィットについての頑健なエビデンスが蓄積されつつある^{29)30)95)~97)}。GLP-1受容体作動薬またはSGLT2阻害薬による単剤治療と比較して、両剤の併用療法は、HbA1c、

体重、収縮期血圧、MACEのリスク、心不全による入院、eGFRおよび尿中アルブミン、全死亡をより大きく低下させることが示されている^{97)~100)}。GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬は異なる機序を介して代謝、心血管および腎臓に多くのベネフィットをもたらすため、相乗効果も得られる理想的な併用療法となる³⁰⁾。SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用療法を評価したメタ解析では、それぞれの単剤療法との比較において、心血管/脳血管の動脈硬化関連アウトカム、心不全関連アウトカム、死亡の減少との有意な関連が示されている⁹⁹⁾。併用療法による心腎ベネフィットに関しては、確立した動脈硬化性疾患を合併した、またはそのリスクが高い2型糖尿病患者9000例が登録されるPRECIDENTD試験 (Prevention of Cardiovascular and Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes ; NCT05390892) により、GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬の併用療法の心腎に対するベネフィットを、それぞれの単剤療法との比較において検討する予定である。本稿執筆時点でこの試験は進行中であり、2028年に完了の予定である¹⁰¹⁾。

VII 進行中および実施が予定されているGLP-1受容体作動薬のアウトカム試験

CKD合併2型糖尿病におけるGLP-1受容体作動薬の現在の知見を向上・拡大するために、臨床試験のデザインはなおも発展を続けている。特に注目されるのは、FLOW試験 (A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease ; NCT03819153) とSOUL試験 (A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes ; NCT03914326) である。

FLOW試験では、CKDおよび2型糖尿病の

患者を対象に、皮下注セマグルチド1.0mg 週1回投与が腎アウトカムに及ぼす影響をプラセボと比較検討した¹⁰²⁾¹⁰³⁾。登録患者は、18歳以上（日本では20歳以上）で、尿中アルブミン高値、低eGFR（平均47mL/min/1.73m²）、HbA1cが10%以下のCKDを合併した2型糖尿病患者であった¹⁰³⁾。主要複合評価項目は、初回の腎不全（eGFR 15mL/min/1.73m²未満の持続または持続的腎代替療法の開始）、eGFRの50%以上の持続的低下、腎または心血管による死亡までの期間とした¹⁰²⁾¹⁰³⁾。この試験は、腎アウトカムに特化したGLP-1受容体作動薬の臨床試験としては初めてのものである。

2023年10月時点で事前規定された有効性基準が中間解析において達成されたため、FLOW試験は早期に終了した¹⁰⁴⁾。FLOW試験では、皮下注セマグルチド1.0mg群において、CKDの進行、腎死および心血管死のリスクがプラセボ群と比較して24%減少し、統計学的に有意かつ優位性を示したことにより、主要評価項目が達成されている。複合主要評価項目にはCKDの進行と腎死および心血管死のリスクを測定する5つの要素が含まれており、主要評価項目の構成要素であるCKDと心血管系の要素がいずれもリスク低下に寄与していたとの結果が公表されている¹⁰⁵⁾。また、eGFRスロープも皮下注セマグルチド1.0mg群において有意に抑制されていた（プラセボ群との差1.16mL/min/1.73m²）。これらの結果により、2型糖尿病合併CKDにおける皮下注セマグルチドの腎保護作用が示唆された。

現在実施中のSOUL試験は、確立した動脈硬化性疾患かつ/またはCKDを合併した2型糖尿病患者を対象に、心血管リスクに対する1日1回の経口セマグルチドの有効性をプラセボと比較検討するもので、2024年に終了予定である¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。適格基準は50歳以上、HbA1c 6.5～10%であり、アウトカムは腎関連死、eGFRの50%以上の持続的低下、持続的腎代替療法（透析または腎移植）の開始などとされている¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。

結 論

2型糖尿病患者は、CKDのリスクが有意に高い。しかし医療システム全般にかかる大きな負担にもかかわらず、CKDに対する治療は改善の余地があり、専門医への紹介も主治医の裁量に依るところが大きい面がある。

糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬は、CKD合併2型糖尿病患者に対して、また腎アウトカムに対して有効性が示されている。これらの治療薬には、腎保護作用だけでなく、血糖低下、心血管リスクの抑制、体重減少といった働きも期待できる。したがって、CKD合併2型糖尿病患者の治療にこれらの薬剤を取り入れることで、末期腎不全発症リスクの低減など、多くの長期的なベネフィットがもたらされる可能性がある。

<謝辞>

ノボ ノルディスクの資金援助によるNicole Westerholm, PhD (AXON Communications) のメディカルライティング支援および編集サポートに対し、川浪大治よりここに深謝の意を表します。

利益相反

本論文はノボ ノルディスクの支援を受けている。川浪大治は、本論文作成にあたってすべての草稿の重要な編集に携わり、投稿に向けて最終稿を承認した。メディカルライティングの支援および編集サポートを含む本論文の作成は、ノボ ノルディスクの支援を受けた。これにより、医療に関する正確性を審査する機会が与えられた。

川浪大治は、ベーリンガーインゲルハイム、住友ファーマ、ニプロ、バイエルより研究助成金を、ノボ ノルディスク、田辺三菱製薬、第一三共、住友ファーマ、バイエル、サノフィより講演料を受領している。

参 考 文 献

- 1) Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas : Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 ; **183** : 109119.
- 2) Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016 ; **11**(7) : e0158765.
- 3) Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 ; **12** : 672350.
- 4) Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications : a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019 ; **62**(1) : 3-16.
- 5) Li PK, Chow KM, Matsuo S, et al. Asian chronic kidney disease best practice recommendations : positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton).* 2011 ; **16**(7) : 633-41.
- 6) Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 ; **24**(2) : 302-8.
- 7) Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 ; **21**(4) : 968-74.
- 8) Gatwood J, Chisholm-Burns M, Davis R, et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus. *PLoS One.* 2018 ; **13**(2) : e0192712.
- 9) Ohsugi M, Eiki JI, Iglay K, et al. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 ; **178** : 108845.
- 10) Kimura K. Preface : evidence-based clinical practice guidelines for CKD : an abridged English version. *Clin Exp Nephrol.* 2014 ; **18**(3) : 339-40.
- 11) Sasaki S. Preface : evidence-based practice guideline for the treatment of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009 ; **13**(6) : 533.
- 12) Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020 ; **11**(4) : 1020-76.
- 13) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 ; **102**(5S) : 1-127.
- 14) Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 ; **44**(39) : 4043-140.
- 15) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management : Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 ; **47**(Suppl. 1) : S219-30.
- 16) Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, et al. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016 : An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 ; **155** : 107750.
- 17) Fukui A, Yokoo T, Nangaku M, Kashihara N. New measures against chronic kidney

- diseases in Japan since 2018. *Clin Exp Nephrol.* 2019 ; **23**(11) : 1263-71.
- 18) TOKYO IGAKUSHA. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2023 : page 18. Available from : <https://www.tokyo-igakusha.co.jp/b/show/b/1632.html> (Accessed February 2024).
- 19) Hanafusa N, Abe N, Hoshino J, et al. 2021 Annual Dialysis Data Report, JSDT Renal Data Registry. *Nihon Toseki Igakkai Zasshi.* 2022 ; **55**(12) : 665-723.
- 20) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010 : Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017 ; **8**(3) : 397-410.
- 21) Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, et al. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2018 ; **22**(6) : 1446-75.
- 22) Baigent C, Herrington WG, Coresh J, et al. Challenges in conducting clinical trials in nephrology : conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2017 ; **92**(2) : 297-305.
- 23) Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials : A meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019 ; **30**(9) : 1735-45.
- 24) Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med.* 2023 ; **29**(7) : 1867-76.
- 25) Sugawara Y, Kanda E, Ohsugi M, et al. eGFR slope as a surrogate endpoint for end-stage kidney disease in patients with diabetes and eGFR > 30 mL/min/1.73 m² in the J-DREAMS cohort. *Clin Exp Nephrol.* 2024 ; **28**(2) : 144-52.
- 26) Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD : A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 ; **75**(1) : 84-104.
- 27) Prischl FC, Rossing P, Bakris G, et al. Major adverse renal events (MARE) : a proposal to unify renal endpoints. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 ; **36**(3) : 491-7.
- 28) Anderson JE. Combining glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to target multiple organ defects in type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2020 ; **33**(2) : 165-74.
- 29) Gourdy P, Darmon P, Dievart F, et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol.* 2023 ; **22**(1) : 79.
- 30) DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2017 ; **19**(10) : 1353-62.
- 31) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 ; **380**(24) : 2295-306.
- 32) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 ; **383**(15) : 1436-46.
- 33) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023 ; **388**(2) : 117-27.
- 34) Halimi S, Vergès B. Adverse effects and

- safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2014 ; **40**(6 Suppl. 1) : S28-34.
- 35) Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors : A brief summary. *Front Cardiovasc Med.* 2022 ; **9** : 1010693.
- 36) McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Am J Med.* 2019 ; **132**(10) : S49-57.e5.
- 37) Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019 ; **21**(Suppl. 2) : 34-42.
- 38) Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017 ; **30**(3) : 202-10.
- 39) Shaefer CF Jr, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgrad Med.* 2015 ; **127**(8) : 818-26.
- 40) Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease : Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes?. *Eur J Endocrinol.* 2019 ; **181**(6) : R211-34.
- 41) Greco EV, Russo G, Giandalia A, et al. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas).* 2019 ; **55**(6) : 233.
- 42) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016 ; **375**(19) : 1834-44.
- 43) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016 ; **375**(4) : 311-22.
- 44) Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome : an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 ; **6**(11) : 859-69.
- 45) Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the exenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL). *Diabetes.* 2018 ; **67**(Suppl. 1) : 522-P.
- 46) Ma H, Lin YH, Dai LZ, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus : a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023 ; **13**(3) : e061807.
- 47) Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin : The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care.* 2019 ; **42**(12) : 2272-81.
- 48) Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 ; **6**(8) : 605-17.
- 49) Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5) : a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 ; **7**(7) : 515-27.
- 50) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 ; **47**(Suppl. 1) : 158-78.
- 51) Sharma R, Wilkinson L, Vrazic H, et al. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy : a systematic literature review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018 ; **34**(9) : 1595-603.

- 52) Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with GLP-1 receptor agonists : A multidisciplinary expert consensus. *J Clin Med.* 2022 ; **12**(1) : 145.
- 53) Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021 ; **384**(11) : 989-1002.
- 54) Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity : recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022 ; **134**(1) : 14-9.
- 55) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015 ; **373**(23) : 2247-57.
- 56) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 ; **377**(9) : 839-48.
- 57) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 ; **377**(13) : 1228-39.
- 58) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019 ; **381**(9) : 841-51.
- 59) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 ; **394**(10193) : 121-30.
- 60) Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021 ; **385**(10) : 896-907.
- 61) Invokana (canagliflozin) Summary of Product Characteristics 2018.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 62) Invokana (canagliflozin) Prescribing Information 2019.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204042s032lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 63) Jardiance (empagliflozin) Prescribing Information 2023.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204629s040lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 64) Jardiance (empagliflozin) Summary of Product Characteristics 2023.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 65) Canaglu (canagliflozin) Kusuri-no-Shiori 2022.
Available from : <https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/search/result?n=34775> (Accessed February 2024).
- 66) Jardiance (empagliflozin) Kusuri-no-Shiori 2022.
Available from : <https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/search/result?n=35588> (Accessed February 2024).
- 67) Forxiga (dapagliflozin) Summary of Product Characteristics 2021.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 68) Farxiga (dapagliflozin) Prescribing Information 2021.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204042s032lbl.pdf (Accessed February 2024).

- fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202293s024lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 69) Forxiga (dapagliflozin) Kusuri-no-Shiori 2021.
Available from : <https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/search/result?n=34556> (Accessed February 2024).
- 70) Marketing and Manufacturing Approval in Japan Received for CANAGLU[®] Tablets 100mg.
Available from : https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3555.html (Accessed February 2024).
- 71) Forxiga receives regulatory approval in Japan for the treatment of type 2 diabetes.
Available from : <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2014/forxiga-approval-japan-type-2-diabetes-treatment-24032014.html#> (Accessed February 2024).
- 72) NBI receives approval for SGLT-2 inhibitor Jardiance in T2D.
Available from : <https://pj.jiho.jp/article/p-1226579763405> (Accessed February 2024).
- 73) Canaglu approved by MHLW (Japan) for treatment of chronic kidney disease complicated by type 2 diabetes.
Available from : <https://www.medthority.com/news/2022/6/canaglu-approved-by-mhlw-japan-for-treatment-of-chronic-kidney-disease-complicated-by-type-2-diabetes---mitsubishi-tanabe/> (Accessed February 2024).
- 74) Forxiga approved in Japan for the treatment of chronic kidney disease in patients with and without type-2 diabetes.
Available from : <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/forxiga-approved-in-japan-for-ckd.html#> (Accessed February 2024).
- 75) Jardiance filed in Japan for chronic kidney disease.
Available from : <https://www.medthority.com/news/2023/2/jardiance-filed-in-japan-for-chronic-kidney-disease--nippon-boehringer-eli-lilly-japan/> (Accessed February 2024).
- 76) Victoza (liraglutide) Prescribing Information 2020.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022341s035lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 77) Victoza (liraglutide) Summary of Product Characteristics 2020.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 78) Rybelsus (oral semaglutide) Summary of Product Characteristics 2020.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 79) Rybelsus (oral semaglutide) Prescribing Information 2020.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213182s000,213051s001lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 80) Ozempic (semaglutide) Summary of Product Characteristics 2020.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 81) Ozempic (semaglutide) Prescribing Information 2020.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 82) Trulicity (dulaglutide) Summary of Product Characteristics 2019.

- Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 83) Trulicity (dulaglutide) Prescribing Information 2019.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125469s023lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 84) Trulicity (dulaglutide) Kusuri-no-Shiori 2023.
Available from : <https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/search/result?n=36077> (Accessed February 2024).
- 85) Rybelsus[®] approved in Japan for the treatment of type 2 diabetes 2020.
Available from : <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/46a404a8-4e2b-41d5-a5fa-fa36cfac964f> (Accessed February 2024).
- 86) Ozempic[®] approved in Japan for the treatment of type 2 diabetes 2018.
Available from : <http://hugin.info/2013/R/2178681/841377.pdf> (Accessed February 2024).
- 87) Victoza (liraglutide) approved in Japan news 2010.
Available from : <https://www.fiercebiotech.com/biotech/novo-nordisk-receives-approval-for-victoza-japan> (Accessed February 2024).
- 88) Saxenda (liraglutide) Prescribing Information 2018.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 89) Saxenda (liraglutide) Summary of Product Characteristics 2018.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 90) Wegovy (semaglutide) Prescribing Information 2021.
Available from : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215256s005lbl.pdf (Accessed February 2024).
- 91) Wegovy (semaglutide) Summary of Product Characteristics 2021.
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf (Accessed February 2024).
- 92) Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. [Updated May 2023]. In : *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2024.
Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331> (Accessed February 2024).
- 93) D'Marco L, Morillo V, Gorris JL, et al. SGLT2i and GLP-1RA in cardiometabolic and renal diseases : From glycemic control to adipose tissue inflammation and senescence. *J Diabetes Res.* 2021 ; 2021 : 9032378.
- 94) Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Kidney Dial.* 2022 ; 2(3) : 386-98.
- 95) Cheng AYY. Why choose between SGLT2 inhibitors and GLP1-RA when you can use both? : The time to act is now. *Circulation.* 2021 ; 143(8) : 780-2.
- 96) Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10) : a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 ; 6(5) : 370-81.
- 97) Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide

- once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8) : a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 ; **4**(12) : 1004-16.
- 98) Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 ; **22**(40) : 1857-68.
- 99) Du L, Qin J, Wang D, et al. Meta-analysis assessing the effectiveness of SGLT2i+GLP1RA combination therapy versus monotherapy on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in diabetic patients. *Front Physiol.* 2022 ; **13** : 1028486.
- 100) Nonomura K, Iizuka K, Kuwabara-Ohmura Y, Yabe D. SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist combination therapy substantially improved the renal function in a patient with type 2 diabetes : Implications for additive renoprotective effects of the two drug classes. *Intern Med.* 2020 ; **59**(12) : 1535-9.
- 101) Prevention of cardiovascular and diabetic kidney disease in type 2 diabetes (PRECIDENTD). Available from : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05390892> (Accessed February 2024).
- 102) A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (FLOW) : ClinicalTrials.gov. Available from : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03819153> (Accessed February 2024).
- 103) Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 ; **38**(9) : 2041-51.
- 104) Semaglutide 1.0 mg demonstrates 24% reduction in the risk of kidney disease-related events in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial : Novo Nordisk : 2024. Available from : <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=167028> (Accessed March 2024).
- 105) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 ; Online ahead of print.
- 106) A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL) : ClinicalTrials.gov. Available from : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914326> (Accessed February 2024).
- 107) McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease : Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023 ; **25**(7) : 1932-41.
- 108) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes : an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 ; **394**(10193) : 131-8.

(受理日 : 2024年6月5日)