

2023年6月16日

日本循環器学会・日本心不全学会

心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation

序文

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管におけるナトリウム・グルコース共輸送体である SGLT2 を阻害することにより、尿中への糖排泄を増加させ血糖値を低下させる糖尿病治療薬として 2014 年に我が国において承認された。2015 年以降に公表された心血管疾患のハイリスク 2 型糖尿病患者を対象とした心血管アウトカム試験において^{1,3}、SGLT2 阻害薬が入院を要する心不全イベントのリスクを低下させることが相次いで示された。その結果、日本循環器学会/日本心不全学会 2017 年改訂版急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいて⁴、SGLT2 阻害薬は心血管疾患のハイリスク 2 型糖尿病患者における心不全予防として推奨クラス I・エビデンスレベル A に位置づけられた。また、2021 年フォーカスアップデート版同ガイドラインにおいて⁵、心不全を合併した 2 型糖尿病患者における糖尿病治療薬として推奨クラス I・エビデンスレベル A の位置づけに至った。その後、2019 年以降に公表された 2 型糖尿病の有無にかかわらず左室駆出率が低下した慢性心不全 (HF_rEF) 患者を対象とした大規模臨床試験において^{6,7}、同薬は心不全イベントリスクを低下させたことから、2020 年以降に心不全患者への適応が拡大され、同ガイドラインにおいて⁵、最適な薬物治療が導入されている症候性の慢性心不全患者 (HF_rEF) に対する心不全治療薬としてダパグリフロジンとエンパグリフロジンが推奨クラス I・エビデンスレベル A に位置づけられている。さらに、2 型糖尿病の有無にかかわらず左室駆出率が保持された慢性心不全 (HF_pEF) 患者を対象とした大規模臨床試験においても^{8,9}、ダパグリフロジンとエンパグリフロジンが心不全イベントを抑制することが明らかになり、HF_pEF に対しても適応となっている。このように、SGLT2 阻害薬は、心血管疾患のハイリスク 2 型糖尿病患者における心不全予防のみならず、2 型糖尿病の合併や左室駆出率を問わず心不全患者における標準的治療薬の一つとして、その使用機会が増加している。そこで、心不全患者における SGLT2 阻害薬の適正使用を図るため、本 Recommendation を発出した。心不全患者に SGLT2 阻害薬を使用する場合には、本 Recommendation をもとに、心不全診療ガイドラインや、日本糖尿病学会および日本腎臓学会の SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation も併せて参考にさせていただきたい。

Recommendation

- 心血管疾患のハイリスク 2 型糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬は入院を要する心不全イベントの抑制が報告されており、リスクとベネフィットを十分に勘案して積極的にその使用を検討する。
- 心不全患者において、SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジンとエンパグリフロジン）は 2 型糖尿病の合併・非合併および左室駆出率にかかわらず、心不全イベントの抑制が報告されており、リスクとベネフィットを十分に勘案して積極的にその使用を検討する。
- 心不全患者では利尿薬を使用する頻度が高く、SGLT2 阻害薬の併用により過度の体液量減少をきたすリスクがあるため、腎機能や電解質等のモニタリングを適宜行い、必要に応じて利尿薬や降圧薬の用量を調節する。
- 2 型糖尿病を合併した SGLT2 阻害薬を使用中の心不全患者が、食事摂取制限を伴う手術を受ける場合には、手術 3 日前から休薬し、術後は食事摂取が可能になってから再開する。一方、2 型糖尿病を合併しない心不全患者では、術前の終日絶食日に SGLT2 阻害薬を休薬し、術後は食事摂取が可能になってから再開する。なお、2 型糖尿病の合併・非合併にかかわらず、SGLT2 阻害薬を服用中の心不全患者が緊急手術を受ける場合には、同薬の休薬についてリスクとベネフィットを十分に勘案して現場での判断を許容する。いずれの場合においても、心不全患者において SGLT2 阻害薬を休薬する場合には、休薬に伴う心不全増悪時も含め必要に応じて循環器専門医への紹介を考慮する。
- SGLT2 阻害薬は、2 型糖尿病の合併の有無にかかわらず心不全患者においても尿路・生殖器感染症の発生・増悪が懸念されるため、リスクとベネフィットを十分に勘案して適応を検討し、投与後は注意を払う必要がある。
- 心不全患者において SGLT2 阻害薬を使用する場合、各薬剤の添付文書および本 Recommendation を踏まえて適正に使用する。糖尿病や慢性腎臓病の併存する病態に応じて日本糖尿病学会および日本腎臓学会の SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation も参考にする。

参考文献

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.
4. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J.* 2019;83:2084-2184.
5. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circ J.* 2021;85:2252-2291.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
7. 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.
8. 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.
9. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-1098.

■ 作成

一般社団法人 日本循環器学会
一般社団法人 日本心不全学会

■ 作成委員（50音順）

伊藤 浩 川崎医科大学
絹川 弘一郎 富山大学
桑原 宏一郎 信州大学
田中 敦史 佐賀大学
野出 孝一 佐賀大学
室原 豊明 名古屋大学

※作成委員のCOIについては、別紙のとおり

別紙 作成委員のCOIについて

付表 日本循環器学会・日本心不全学会 心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation：作成委員の利益相反（COI）に関する提示（2020年1月1日～2022年12月31日）

*敬称略

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学 寄附金		
伊藤浩				第一三共 ノバルティスファーマ 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 小野薬品工業 アストラゼネカ 持田製薬 大塚製薬 興和			第一三共 バイエル薬品 大塚製薬 持田製薬 小野薬品工業 田辺三菱製薬	日本メドトロニック								
納川弘一郎				アストラゼネカ 日本ベーリンガーインゲルハイム 田辺三菱製薬												
桑原宏一郎				Alnylam japan アステラス製薬 アストラゼネカ ノバルティスファーマ ノボルディスクファーマ バイエル薬品 ファイザー ヤンセンファーマ 協和キリン 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 日本ベーリンガーインゲルハイム		EPクルーズ アストラゼネカ ヤンセンファーマ 興和 日本ベーリンガーインゲルハイム	フクダ電子長野販売 大正製薬 大塚製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	アポットメディカルジャパン（2講座） カーディナルヘルスジャパン テルモ ニプロ バイオロニックジャパン ポストン・サイエンティフィックジャパン（2講座） 日本メドトロニック 日本ライフライン								
田中敦史				日本ベーリンガーインゲルハイム		グラクソスミスクライン 武田薬品	プリストルマイヤーズ									
野出孝一				MSD アステラス製薬 アストラゼネカ ツムラ ノバルティスファーマ ノボルディスクファーマ バイエル薬品 興和 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		アステラス製薬 ノバルティスファーマ 旭化成 持田製薬 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 富士薬品	バイエル薬品 帝人ファーマ 日本メドトロニック									
室原豊明				アストラゼネカ 興和 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 ヤンセンファーマ 小野薬品工業 ノバルティスファーマ MSD 第一三共			第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 帝人ファーマ ファイザー バイエル薬品 アステラス製薬 武田薬品工業									

以上