信州医誌，63(1)：9～18，2015

綜　説

SGLT2阻害薬による糖尿病新規薬物療法

佐　藤　吉　彦

信州大学医学部内科学第四教室（糖尿病・内分泌代謝内科）

A Novel Therapeutic Approach to Type 2 Diabetes Mellitus by SGLT2 Inhibitor

Yoshihiko Sato

Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: SGLT2 inhibitor, renal proximal tubule, glucotoxicity, insulin resistance, body weight reduction

SGLT2阻害薬，腎近位尿細管，糖毒性，インスリン抵抗性，体重減少

I　はじめに

生活習慣病の代表格である2型糖尿病は，全世界で増加の一途をたどっている。わが国では，約5年毎に「糖尿病が強く疑われる者」「糖尿病の可能性を否定できない者」の推計人数を算出している。平成24年の国民健康・栄養調査によると，糖尿病が強く疑われる者が950万人，糖尿病の可能性を否定できない者が1,100万人，合わせて2,050万人に上る[1]。平成19年と比較すると，糖尿病が強く疑われる者については＋60万人と未だ増加している。

さて，糖尿病が強く疑われる者のうち，糖尿病の治療を受けている割合は，男性で66.2％，女性65.2％と，約2/3にとどまる。40代に限ると，わずかに男性39.3％，女性42.9％であり，未受診者の方が多いのである[1]。今回新規薬剤であるSGLT2（Na^+/glucose co-transporter2）阻害薬について述べさせていただく前に，まず以下を強調したい。まず成人になったら健診を受けていただくこと，そしてもし糖尿病を指摘もしくは疑われた場合，決して放置せずに受診していただきたい。これらは糖尿病の一次予防，二次予防として，極めて重要な課題である。

別刷請求先：佐藤　吉彦　〒390-8621
松本市旭3-1-1　信州大学医学部内科学第四教室
E-mail：ysato@shinshu-u.ac.jp

II　糖尿尿治療の目標

血糖コントロールの指標として最も用いられているHbA1cは，2012年4月よりNGSP値へ変更となった。それに伴い，HbA1cの目標値についても見直されることになった。2013年の日本糖尿病学会年次学術集会において，HbA1cの目標値は3段階に設定された（熊本宣言）（**図1**）[2]。標準的な血糖管理目標値はHbA1c 7.0％未満とされたが，この目標に達している患者の割合は，52.9％と約半数にとどまり，現在の糖尿病治療がまだ十分でないことを示している[3]。

糖尿病治療の目標は，「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持，健康な人と変わらない寿命の確保」である[2]。その目標を達成するためには，糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症，進展の阻止が重要である。さらにその実現のために，日常の血糖，体重，血圧，血清脂質の良好なコントロール状態の維持が必要である。血糖コントロールについては，これまでHbA1cの改善に最も重きが置かれていた。しかし，2008年から2009年に相次いで海外で報告されたACCORD試験[4]，ADVANCE試験[5]，VADT試験[6]により新たな問題が提起された。これらの試験では，強化療法によるHbA1cの改善が，どの程度心血管イベントの発症を抑制できるかが調査されている。高齢で罹病期間が長く，肥満を伴い心血管リスクを有する患者を対象としたが，これらの患者群に

目 標	コントロール目標値 注4）		
	血糖正常化を目指す際の目標 注1）	合併症予防のための目標 注2）	治療強化が困難な際の目標 注3）
HbA1c（%）	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1） 適切な食事療法や運動だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2） 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3） 血糖値などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4） いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図１　血糖コントロール目標
日本糖尿病学会(編)　糖尿病治療ガイド2014-2015（文光堂，2014）より引用改訂

おいて強化療法による大血管症の発症抑制は証明できなかった。さらにACCORD試験では，強化療法群が標準療法群よりも死亡率が上昇する事態となり，試験の中止を余儀なくされた。その理由として，強化療法により体重の増加傾向や重症低血糖が認められ，これがエンドポイントに強く影響した可能性が考えられた。このことは，我々が糖尿病の治療を行うにあたって，血糖の改善のみにとらわれず，体重増加や低血糖の出現にも留意し，よりその患者に適した個別の対応を必要とすることを示唆している。

Ⅲ　糖尿病の治療計画

２型糖尿病の治療では，個人の年齢，ライフスタイル，社会的背景などいくつかの要因を把握し，患者に適した治療を模索することが重要である[7]。

糖尿病治療の基本は，日々の食事を適正なカロリーならびに適正な栄養素の配分へ修正していくこと（食事療法），また運動習慣を日常生活の中に組み入れていくこと（運動療法）である。２型糖尿病においては，高血糖の原因としてインスリン分泌不全とインスリン抵抗性増大の双方が関わっている（図２）。食生活の改善は，インスリン分泌の低下に起因した血糖上昇の改善や，適正な体重管理の上で基本の治療となる。運動習慣は様々な効果をもち，特に慢性効果として，末梢組織でのインスリン抵抗性の改善に有用である。罹病期間の短い軽症から中等症の糖尿病においては，生活習慣の改善のみで著明な血糖改善につながることが少なくない。次項でのべる薬物療法は，これら生活習慣の改善に追加されるかたちで開始されることが多い。経口血糖降下薬，インスリンなどの薬剤は，食前ならびに食後血糖の改善に寄与するが，生活習慣の是正ができていない患者では，薬物の効果は限定的である。

Ⅳ　これまでの薬物療法とその特徴，問題点

現在我が国で使用可能な２型糖尿病治療薬のうち，内服薬を図３に示す[2]。古典的には，スルホニル尿素薬（SU薬）とビグアナイド薬（BG薬）が経口糖尿病薬の基本薬であり，エビデンスの豊富さからみて，現在においてもそのポジショニングは変わらない。インスリン分泌低下型においてはSU薬が，肥満を伴いインスリン抵抗性が高いとみられる場合にはBG薬が第１選択薬として用いられることが多く，その併用も行われる[8]。1990年代以降，αグルコシダーゼ阻害薬（α-GI），チアゾリジン誘導体（TZD），グリニド薬が次々に発売され，糖尿病治療薬の選択肢が豊富になった。2009年より使用可能となったDPP-4阻害薬は，その確かな治療効果，単独治療における低血糖発現率の低さ，また体重についてはneutralであること，服薬コンプライアンスの面で１日１回または２回の内服で良いこと，副作用が比較的少ないことなど，使用にあたっての様々な点が高く評価され[9]，非常に使用量が増えている。実際，経口血糖降下薬の最初の１剤として使用されている医師も多いであろう。これらの内服薬に加えて，インスリンならびにGLP-1受容体作

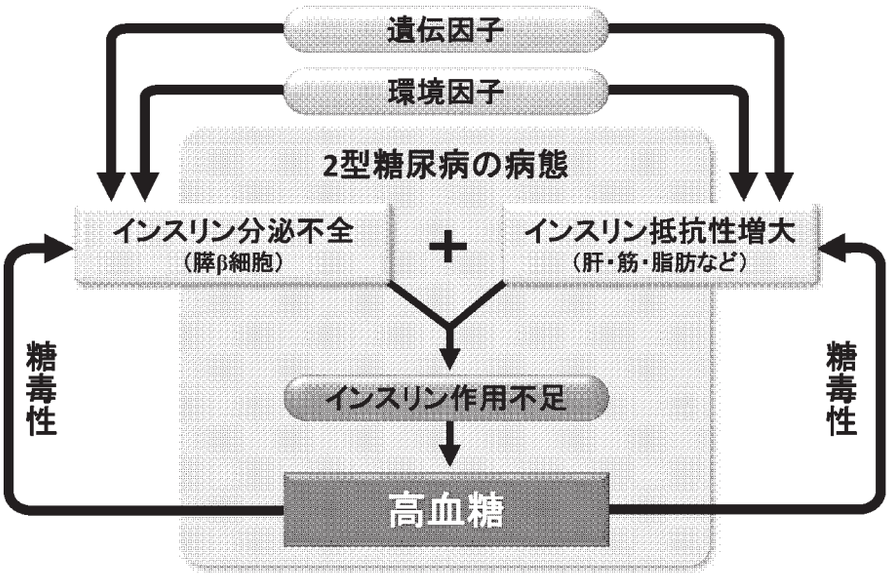


図２　高血糖による糖毒性の模式図

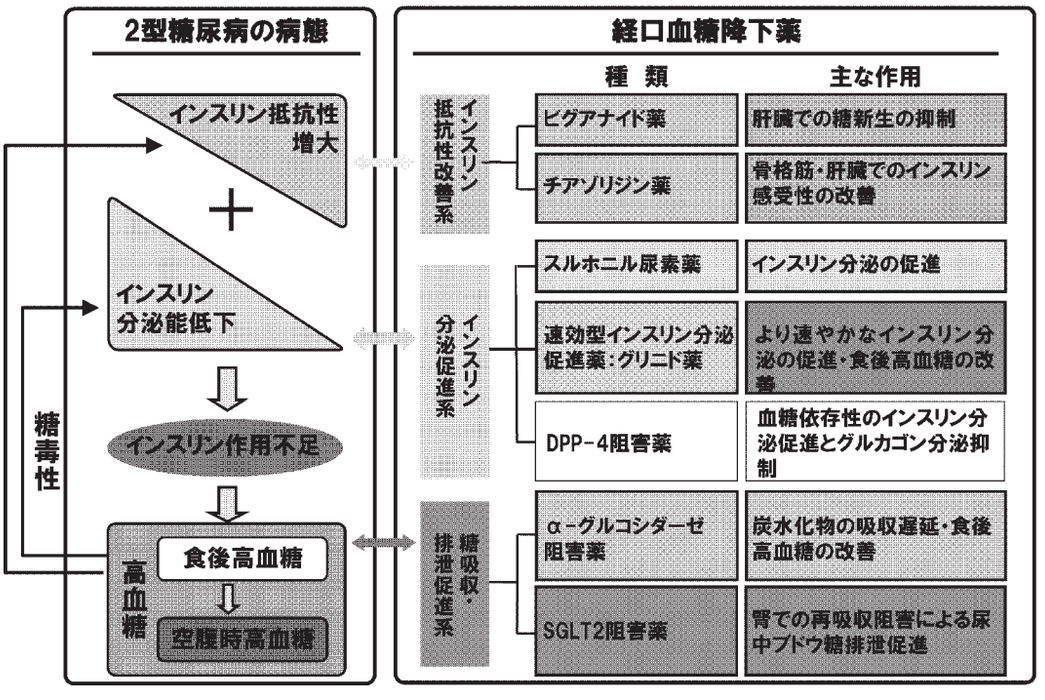


図３　病態に合わせた経口血糖降下薬の選択
日本糖尿病学会(編)　糖尿病治療ガイド2014-2015（文光堂，2014）より引用改訂

動薬といった注射製剤も使用されていることから，糖尿病治療薬は現在極めて豊富なラインナップであり，様々な選択肢が可能なのである。

しかし，これらの薬剤を駆使しても，未だ糖尿病の管理は不充分と言わざるをえない。糖尿病の病態の本質は，インスリンの量的な不足もしくはその作用の不足である。DeFronzo の報告[10]によれば，糖尿病発症の時点ですでにβ細胞のインスリン分泌能は低下している。さらに，この分泌低下は進行性である。したがって，ある時期に薬物治療で血糖が改善しても，しばらくすると血糖の悪化による薬剤の追加が必要となるケースをよく経験する。

では，インスリンを投与すれば解決するのかと言えば，一概にそうとは言えない。インスリン抵抗性を持

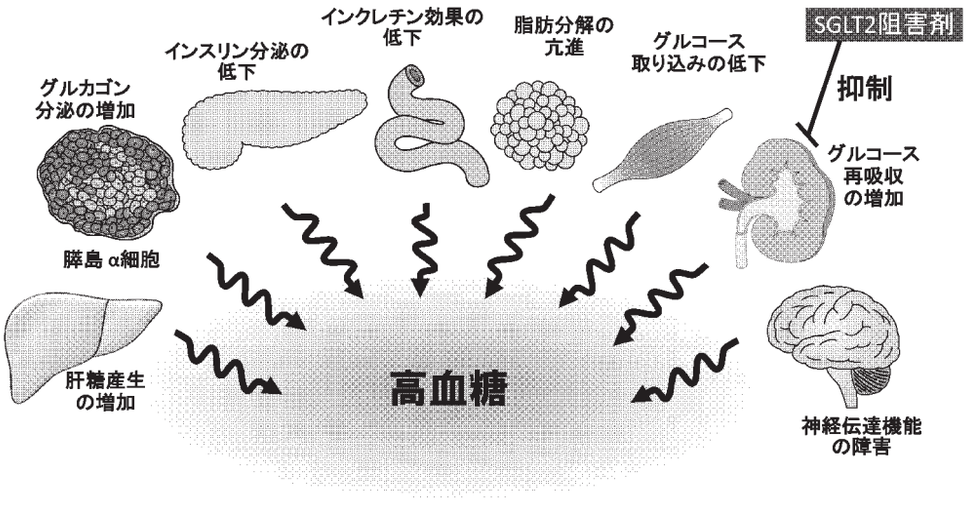


図 4　高血糖の成因：The ominous octet
DeFronzo RA et al. Diabetes 58 : 773–705, 2009 より引用改訂

つ患者では，高血糖に対してインスリンの投与が過剰になれば，高インスリン血症となる。これは末梢組織での過剰な糖の取り込みにつながり，ひいては脂肪の蓄積となる。不要な脂肪の蓄積は，さらなるインスリン抵抗性の悪化につながりうる。

DeFronzo は，糖尿病における高血糖の成因を，インスリン分泌不全，インスリン抵抗性の枠にとどめず，８つ列記している（**図４**）[10]。個々の糖尿病患者における治療の複雑性を物語るものである。

Ⅴ　SGLT2 阻害薬の登場

2014年わが国において SGLT2阻害薬の使用が可能となり，糖尿病治療の新たなツールとして大いに注目を集めている。SGLTとは，Na^+/glucose co-transporter のことであり，ブドウ糖を管腔側から血管側へ輸送するためのトランスポーターである。このトランスポーターを阻害する SGLT2阻害薬は，これまでの糖尿病薬と全く異なる作用機序をもつ経口血糖降下薬であり，その効果ならびに患者の適性などにつき，順次述べたい。

SGLT 阻害薬は1835年に発見されたフロリジンがその元祖である。フロリジンはリンゴの樹皮から抽出された薬物であり，その後フロリジンによって尿糖排泄が増加することが報告された[11]。

1987年に小腸から SGLT1が発見され，分子構造が明らかとなり，そしてフロリジンがその阻害薬であることが確認された[12]。その後 SGLT1と類似構造を持つ第２の SGLT として，SGLT2が腎臓より同定された[13]。SGLT1は小腸ならびに腎近位直尿細管に発現しているのに対し，SGLT2は腎近位曲尿細管の管腔膜に特異的に発現している。SGLT2は低親和性大容量のトランスポーターで，Na^+と共役して近位尿細管管腔内のブドウ糖を尿細管細胞内へ取り込む（**図５**）[14]。SGLT2は糸球体で濾過されたブドウ糖の約90％を再吸収する（**図６左**）[15][16]。SGLT2により取りこぼされた約10％のブドウ糖は，近位尿細管下流に存在する，高親和性低容量の SGLT1によって完全に再吸収される。そのため健常人においては，糸球体から濾過された約180ｇのブドウ糖は，ほぼ完全に再吸収され血中に戻るのである。

２型糖尿病では，SGLT2の発現が亢進し，尿細管からのブドウ糖再吸収能が上昇している事が，ヒトおよび２型糖尿病モデルラットにおいて示されている[14][17]。これが，糖尿病による高血糖の成因の１つになっている[10]。

SGLT2阻害薬は，腎近位尿細管でのブドウ糖再吸収を抑制し，糖尿病で上昇した過剰な血中ブドウ糖を尿中に捨てる事で血糖値を下げる。すなわちこれまで糖尿病による病的な現象とされてきた尿糖排泄を逆手にとり，治療の手段として尿糖を増加させる。その結果血糖値の改善につながり，糖毒性を軽減する[18]。SGLT2を抑制することがβ細胞保護につながることも，動物実験で示されている。さらにこれまでの多くの糖尿病治療薬が，インスリンの分泌増強，インスリンの補充，インスリン抵抗性の改善といったインスリンに依存した薬剤であったのに対し，インスリンに依

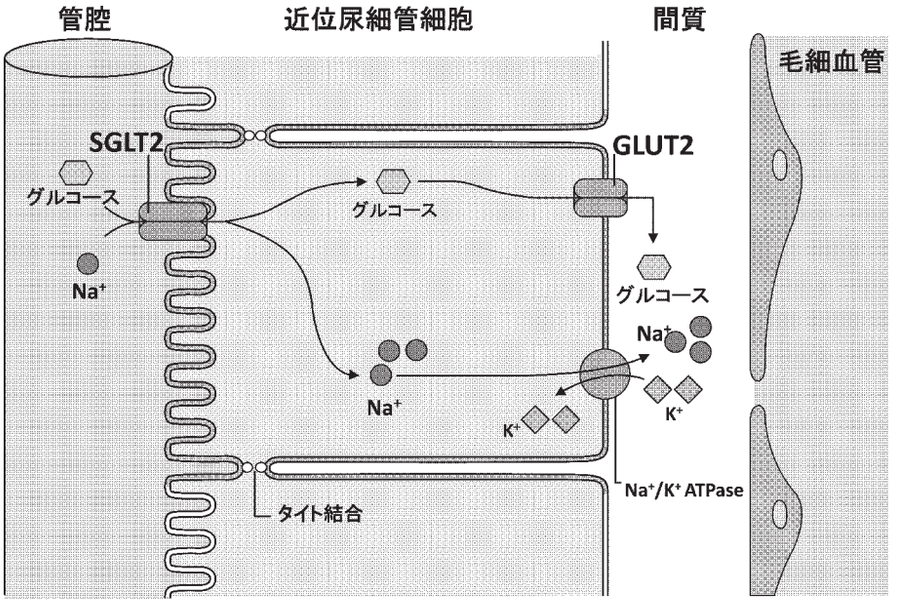


図5　SGLT2によるブドウ糖の再吸収機構
Bailey CJ Trends Pharmacol Sci 32 : 63-71, 2011 より引用改訂

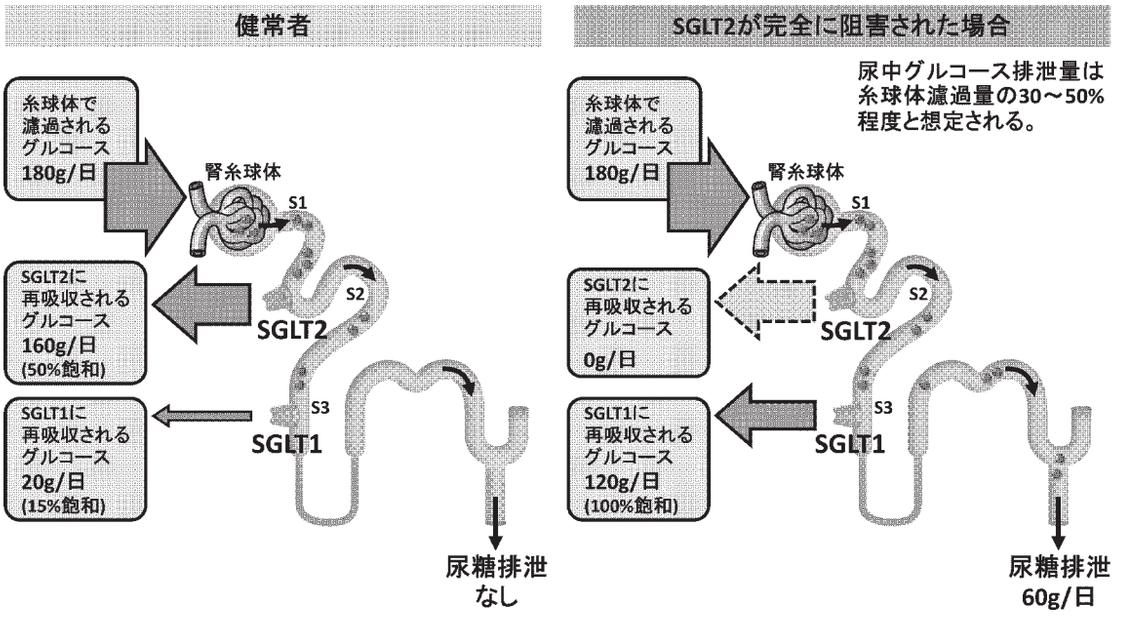


図6　糖再吸収系の高い予備能
Abdul-Ghani MA et al. Diabetes 62, 3324-3328, 2013 より引用改訂

存しない新しい作用の2型糖尿病治療薬である。

Ⅵ　SGLT2 阻害薬の血糖降下作用

SGLT 阻害薬の糖尿病治療薬としての可能性は早くから注目されていた。しかしその元祖であるフロリジンは，o-グルコシド構造のため β-グルコシダーゼにより分解されやすく，また経口での吸収性が悪い。さらにSGLT1，SGLT2双方を非選択的に阻害し，SGLT1の阻害は小腸におけるブドウ糖の吸収を抑制するため，下痢などの消化管機能異常を引き起こす可能性が考えられた。またSGLT1，SGLT2いずれも阻害するため，低血糖への懸念があった。しかし，構造をc-グルコシド型へ変えることで1日1回の投与が可能になり，さらにSGLT2への選択性が著しく改

良され，今日の糖尿病治療薬としての礎が築かれたのである[18]。

では，その効果は如何程であろうか。SLGT2阻害薬を服用した場合，正常耐糖能者においても尿糖の排泄をおこす。糸球体で濾過される約180 g/日のブドウ糖は，SGLT2の阻害により近位曲尿細管では再吸収されずに下流へ進む。下流の近位直尿細管に存在するSGLT1は，高親和性低容量であり，最大限にブドウ糖の再吸収を行っても，約120 g/日が限度とされている。その結果，差し引いた約60 g/日が尿糖として排出される（**図 6 右**）。これは約240 kcal/日のエネルギーに相当する。糖尿病患者においては，高血糖により糸球体で濾過されるブドウ糖量が増加するため，尿糖排泄も増加する。その効果は血糖値依存的であるため，高血糖であるほどその効果が強い[14)19)]。

種々の経口糖尿病薬の作用の強さを比較した場合，SGLT2阻害薬はSU薬，メトホルミン，DPP-4阻害薬など他の経口血糖降下薬と同等もしくはそれ以上の血糖改善効果を示している[20)–22)]。また，従来の薬剤とは全く異なる作用機序であることから，他の経口血糖降下薬と併用しても，SGLT2単独療法と同程度の血糖降下作用を示す。特に相性の悪い血糖降下薬はないようである[23)]。

また，SGLT2阻害薬の効果は，糸球体で濾過されるブドウ糖の量に依存するため，糸球体濾過量が低下すると必然的に血糖降下作用が減弱する。SGLT2阻害薬による尿糖排泄効果が，腎機能の悪化とともに低下することも報告されている[24)25)]。

Ⅶ　SGLT2 阻害薬の有効性ならびに安全性

SGLT2阻害薬は，欧州においてはダパグリフロジンが，米国においてはカナグリフロジンが先行し，多くの臨床成績が蓄積されつつある。わが国では，2014年9月現在5剤が発売（イプラグリフロジン，ダパグリフロジン，ルセオグリフロジン，トホグリフロジン，カナグリフロジン），1剤が発売準備中（エンパグリフロジン）である。したがって，今後6剤が使用可能となる。SGLT2への選択性，薬剤の血中半減期，バイオアベイラビリティーなどそれぞれの薬剤で異なるが，多くの報告において，1.0％前後のHbA1c低下作用を認め，空腹時血糖ならびに食後血糖のいずれにおいても改善作用を示している[26)–28)]。また，その血糖改善効果は長期間にわたり安定した成績が報告されている。ダパグリフロジンについては，約2年の経過が海外で報告され，メトホルミン単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者への上乗せで，placeboと比し安定した血糖改善効果の継続が認められている[29)]。

これまでの糖尿病治療薬においては，明らかな体重減少効果を示す経口薬はなかった。注射薬のGLP-1受容体作動薬は体重減少効果が認められているが[30)]，経口薬では，BG薬，DPP-4阻害薬，α-GIが体重についてはほぼneutralな薬剤と考えられている。SGLT2阻害薬は体外にブドウ糖を排出する機序により体重減少効果を示す初めての経口薬であり，約2～3 kg前後の体重減少がみられている[31)32)]。体重減少について更に詳しく述べると，ブドウ糖の利用の低下ならびにインスリン値の低下により脂肪の分解が進むため，体重減少効果の約2/3は脂肪重量の減少を中心としたものである。しかし，残り1/3は非脂肪成分の減少であり，これについては骨格筋量減少の可能性もある。したがって高齢者に使用する場合，筋肉量の減少（サルコペニア）についても留意して観察する必要がある。

さらに，SLGT2阻害薬は降圧作用などの付加的作用も有し，血糖低下による糖毒性の軽減や，インスリン抵抗性の改善などの作用も期待される（**図 7**）[33)]。

副作用については，これまで様々な報告がなされている。SGLT2阻害薬を用いるにあたっては，その長所に期待するのはもちろんであるが，副作用についても十分に周知されたい。

低血糖の発現は，単独使用では起こしにくく，トホグリフロジンの国内臨床試験のデータでは3.6％であった。しかし，後に述べるように，他の薬剤との併用ではより多くの低血糖の報告がみられ，その発生に注意を払う必要がある。

その他，ケトン体増加，口渇，頻尿などの副作用があげられる。ケトン体の増加[34)]については，ブドウ糖の排出による脂肪の利用に起因するものと考えられているので，インスリン不足によるケトン体産生とは異なるものである。また，内因性のブドウ糖産生の増加と血中グルカゴンの上昇も報告されているが[35)]，これはおそらく代償性の作用であろう。通常の使用においては，ケトン体の上昇は軽度にとどまるため，特に問題にならないことが多いが，著明なインスリン分泌低下を認める症例では，ケトアシドーシスの出現に注意が必要であり，その使用について慎重な検討が必要である。その他の重要な有害事象として，尿路感染症，

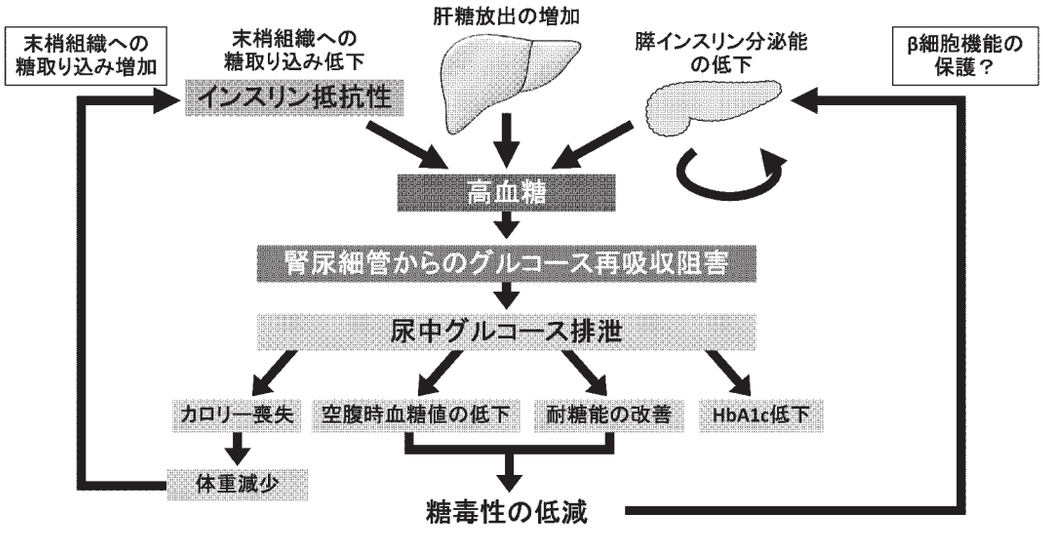


図7　SGLT2阻害薬がもたらす影響
Idris I et al. Diabetes Obes Metab 1, 79-88, 2009 より引用改訂

性器感染症の増加[36]や脱水があげられ，その予防のために水分摂取などの指導，有害事象が発生した時の対応などの周知が重要である。

そして，これまでの糖尿病治療薬と同様，長期安全性の確立がSGLT2阻害薬に求められている課題である。例えば，悪性腫瘍との関連性など，今後多くのエビデンスの集積が待たれる。

Ⅷ　適正使用に関する Recommendation

SGLT2阻害薬は，4月に1剤，5月に3剤，9月に1剤が発売された。その適正使用のため，まず6月13日に「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が公表された[37]。その後の多くの使用例からの副作用報告もふまえ，8月29日に改訂された。これについて項目を挙げてまとめてみる。

A　低血糖

インスリンやSU薬との併用では，低血糖に十分注意が必要である。重症低血糖については，DPP-4阻害薬でSU剤との併用が多かったのに比べると，SGLT2阻害薬ではインスリンとの併用が多く報告されている。いずれの薬剤も，予め減量するなどの対策を講じることが必要である。また患者へ低血糖についての十分な説明を行う。

B　高齢者への投与

高齢者への投与は慎重に適応を考え，無理に使用しないことが無難である。現在のところ，65歳以上の患者に投与する場合は，発売から3カ月以内は全例登録することになっており，副作用の出現の有無を調査している。

C　脱水

作用機序からも脱水の予防は大変重要であり，患者への説明を含めて十分に対策を講じる。特に投与の初期には体液減少に対する十分な観察が必要で，ペットボトル500 ml 1本分の飲水の追加など，具体的な指導も必要であろう。また，治療で利尿剤を使用している場合，併用は推奨されない。

重度の脱水，脳梗塞，また冠動脈疾患の発症も報告されているので，注意が必要である。またビグアナイドとの併用は，本薬剤が主に肥満を伴う症例に好んで使用される可能性から頻度が高いと予測するが，この場合脱水を契機とした乳酸アシドーシスの出現に十分な注意が必要である。

D　シックデイへの対応

発熱や消化器症状などで食事が十分とれない時，いわゆるシックデイ時には，脱水を悪化させる恐れがあるため，休薬が必要である。

E　尿路感染症・性器感染症

尿糖が多量に尿中に出現することから，尿路感染・性器感染の発生には注意が必要で，早期発見に努める。発見した際には泌尿器科，婦人科へのコンサルテーションが勧められている。女性に多いと言われているが，男性でも報告されている。尿路感染・性器感染については，なかなか通常の問診で情報が得られにくいため，質問紙を使用するなどの方法で早期発見に努めることが重要である。

F　ケトアシドーシスへの対応

上記で述べたように，SGLT2阻害薬の内服によりケトン体の軽度上昇が認められる。ケトアシドーシスは，インスリン使用患者での中止，極端な糖質制限，清涼飲料水の多飲などが原因となっている。インスリン分泌能が低下している患者や，栄養不良状態の患者などでは，ケトアシドーシスに対する一層の注意が必要である。

G　皮膚病変

これまでの報告では，皮膚症状が500例以上で認められており，当初の想定よりも頻度が高く，注意が必要である。なかには，Steven-Johnson 症候群など重篤なものも報告されている。薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められたら速やかに中止の上，皮膚科医へコンサルトする必要があるとされており，特に粘膜病変は重症薬疹の可能性を疑って相談すべきである。

H　他の血糖降下薬との併用について

原則として，他の糖尿病薬は 2 剤程度までの併用が推奨される。日頃の血糖コントロールに難渋する，多剤併用患者への追加を試みたくなるが，現状では低血糖などの発症予防に留意し，適応を限定すべきであろう。

以上を考慮の上，SGLT2阻害薬を使用する場合には，どのような患者が適性であろうか。使用にあたり注意が必要な患者像としては，高齢者，脱水のリスクを伴う方，痩せ型，尿路感染などの既往を持つ方，糖質制限を行っている方，インスリン分泌が低下している方などがあげられる。裏を返せば，ふさわしい患者像として，若〜中年の肥満を伴い，インスリン分泌はある程度保たれているがインスリン抵抗性が強い患者であろうか。いずれにしても，これまでとは全く異なった治療法であることから，適切な症例を選び，かつ副作用の発現に十分注意しながら，SGLT2阻害薬を糖尿病治療のなかでうまく役立てたいと考える。

Ⅸ　ま　と　め

糖尿病治療では，合併症の出現を抑えるために，発症早期からの血糖管理が重要である。その際，体重増加や低血糖などの出現に注意を払い，きめ細かな治療を行う。

これまでの血糖降下薬には，治療過程における効果の減弱，体重増加，低血糖，それぞれに特徴的な副作用など，いくつかの解決すべき課題が残されている。2009年よりわが国で使用されている DPP-4阻害薬は発売当時，これらのアンメットニーズを解決しうる理想的な薬剤と期待され，現在多くの糖尿病患者に使用されるに至っている。しかし，未だ糖尿病治療の目標は充分に達成されていない[4]。

SGLT2阻害薬は，腎糸球体で濾過されたブドウ糖が近位尿細管において再吸収される過程を阻害し，尿糖排泄を増加させる新しい機序の経口血糖降下薬である。主な作用として，HbA1c を約1.0％程度，体重を約 2 〜 3 kg 前後低下させるため，非常に期待されている。ただしその使用にあたっては，いくつかの副作用に対する注意が必要である。適正な患者の選択と，投与後の注意深い観察と対応が必要とされる。

Ⅹ　おわりに

すでに米国において，SGLT2阻害薬の使用率は発売数カ月後にして DPP4阻害薬をしのいだとのことである。わが国においても肥満を伴う糖尿病患者の割合は増加しており，今後多用される薬剤であろう。しかし，使用にあたっては副作用の発生に細心の注意を払い，安全性を十分考慮して治療にあたりたい。

文　献

1) 平成24年度国民健康・栄養調査（厚生労働省）
2) 糖尿病治療ガイド 2014-2015，pp 24-38，日本糖尿病学会，文光堂，東京，2014
3) 糖尿病データマネジメント研究会基本集計資料 2013年度 jddm.jp/data/index-2013.html
4) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 2545-2559, 2008
5) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 2560-2572, 2008
6) The VADT investigators : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 360 : 129-139, 2009
7) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R,

Mattews DR : Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD). Diabetologia 55 : 1577-1596, 2012

8) 相澤 徹 : 新糖尿病臨床入門 薬物療法. pp 55-65, 診断と治療社, 東京, 2011

9) 高原充佳, 金藤秀明 : DPP-4阻害薬. 糖尿病治療薬ハンドブック, pp 30-41, 医学出版, 東京, 2011

10) DeFronzo RA : From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 58 : 773-795, 2009

11) vonMering J : Ueber kunstlichen diabetes. Centralblatt fur die Medicinischen Wissenschaften 22 : 531, 1886

12) Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM : Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+/glucose co-transporter. Nature 330 : 379-381, 1987

13) Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA : The human kidney low affinity Na^+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 93 : 397-404, 1994

14) DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Chin A, LaCreta FP, Griffen SC : Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 36 : 3169-3176, 2013

15) Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L : Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50 % of filtered glucose load in humans. Diabetes 62 : 3324-3328, 2013

16) Wright EM, Loo DD, Hirayama BA : Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91 : 733-794, 2011

17) Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH : Enhanced expression of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. Diabetes Res Clin Pract 83 : e27-30, 2009

18) Bailey CJ : Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends Pharmacol Sci 32 : 63-71, 2011

19) Polidori D, Sha S, Ghosh A, Plum-Mörschel L, Heise T, Rothenberg P : Validation of a novel method for determining the renal threshold for glucose excretion in untreated and canagliflozin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 98 : E867-871, 2013

20) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G : Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin (CANTANA-SU) : 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 382 : 941-950, 2013

21) Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meninger G : Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea : a 52-week randomized trial. Diabetes Care 36 : 2508-2515, 2013

22) Ferrannini E, Seman L, Seewaldt - Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ : A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 15 : 721-728, 2013

23) Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sariglanni M, Matthews DR, Tsapas A : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 15 : 262-274, 2013

24) Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, Kadokura T : Renal glucose handling : impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 36 : 1260-1265, 2013

25) Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figeroa K, Wajs E, Usiskin K, Meninger G : Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab 15 : 463-473, 2013

26) List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fledorek FT : Sodium-glucose cotransporter inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 32 : 650-657, 2009

27) Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meninger G : Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab 15 : 372-382, 2013

28) Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, Wilpshaar W, Dhanjal P, Ball G, Klasen S : Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 27 : 268-273, 2013

29) Bailey CJ, Gross JL, Hennnicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF : Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin : a randomized, double-blind placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 11 : 43, 2013

30) Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, Yamaura A, Goto W, Boardman MK, Sowa H : Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide : A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks. J Diabetes Investig 2 : 210-217, 2011

31) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Sasaki S, Samukawa Y : Efficacy and safety of Luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study. Curr Med Res Opin 30 : 1219-1230, 2014

32) Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S : Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 16 : 159-169, 2014

33) Idris I, Donnelly R : Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors : an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabetes Obes Metab 11 : 79-88, 2009

34) Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, Iqbal N, List J : Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. Diabetes Technol Ther 16 : 137-144, 2014

35) Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA : Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest 124 : 509-504, 2014

36) Ferrannini E, Ramos SJ, Saisali A, Tang W, List JF : Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care 33 : 2217-2224, 2010

37) SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation．SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会，2014

（H 26．10．6 受稿）