

高齢者における SGLT2 阻害薬開始後早期の急性腎障害リスク
DPC レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究
研究実施計画書
(侵襲なし・介入なし)

作成 2025 年 12 月 23 日

1.研究名称

高齢者における SGLT2 阻害薬開始後早期の急性腎障害リスク
DPC レセプトデータを用いた後ろ向きコホート研究

2.研究の実施体制

(1)研究者等

本研究は、次のメンバーからなる研究組織により計画、実施する。

	所属・職	氏名
研究責任者	北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 准教授	樋浦 一哉
研究実施責任者	市立三笠総合病院診療技術部薬剤科	作並 雅幸
研究分担者	北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 教授	山下 美妃

(2)研究実施施設

北海道科学大学

3.研究の目的及び意義

本研究の目的は、高齢者において、SGLT2 阻害薬(SGLT2i)開始後の急性腎障害(acute kidney injury:AKI)による入院リスクを、投与開始後の期間別に明らかにすることである。特に、投与開始後早期における AKI 入院リスクの時間的特性を評価することを目的とする。

高齢者では、基礎疾患の多さや多剤併用、脱水リスクなどを背景として AKI を発症しやすく、AKI による入院は予後悪化や医療資源消費の増大につながる重要な臨床課題である。一方、SGLT2i は心腎保護作用を有する薬剤として広く使用されているものの¹⁻⁷、投与開始後早期には一過性の腎機能低下が生じることが知られており⁸⁻¹¹、特に高齢者における AKI リスクについては慎重な評価が求められている。しかし、SGLT2i 開始後の AKI 入院リスクを投与開始時期別に検討した国内の実臨床データは限られている。

本研究は、全国規模の匿名化診療情報データベース(DPC レセプト)を用いることで、高齢者における SGLT2i 開始後の AKI 入院リスクの実態を明らかにし、安全な導入および適切なモニタリングに資する重要なエビデンスを提供する意義を有する。

4.研究の方法及び期間

(1)研究の方法

本研究では、メディカル・データ・ビジョン社(MDV)が提供する匿名化済み診療情報データベースを用い、高齢者における SGLT2i 開始後の AKI による入院リスクを、投与開始後の期間別に評価することを目的とする。

MDV 匿名化診療情報データベースから、以下の条件をすべて満たす高齢者糖尿病合併 AKI 患者を研究対象者として抽出する。本研究における高齢者は 75 歳以上と定義する。

- 2020 年 1 月 1 日～2024 年 3 月 31 日の期間に記録された緊急入院症例であること
- 起点とする緊急入院時の年齢が 75 歳以上であること
- 当該入院の主病名が AKI(ICD-10:N17)であること
- 2 型糖尿病(ICD-10:E11-E13)の既往を有すること
- 当該入院前 180 日以内に SGLT2i が開始されている症例でかつ、当該入院前 181 日以前に SGLT2i が開始されていない症例であること
- 入院前 30 日以内に造影検査が実施されていない症例であること
- 透析治療中の症例は除外する

1)SGLT2i 使用群

以下のすべての条件を満たす症例を、SGLT2i「使用群」と定義する。

1. MDV 匿名化診療情報データベース上で、SGLT2i の初回処方記録が確認できること
2. 当該 SGLT2i が、AKI による緊急入院前に新規に開始されていること
3. 初回処方日が、当該 AKI 緊急入院日の 181 日前以内であること

対象の SGLT2i は以下の 6 成分とする。

イプラグリフロジン[IGZ]、エンパグリフロジン[EGZ]、カナグリフロジン[CGZ]、
ダパグリフロジン[DGZ]、トフォグリフロジン[TGZ]、ルセオグリフロジン[LGZ]

(2)比較方法

1)SGLT2i 使用開始時期による比較

本研究では、SGLT2i 開始後の期間と AKI による緊急入院との関連を評価するため、SGLT2i の使用開始時期に基づく群間比較を行う。SGLT2i の初回処方日を起点とし、AKI による緊急入院日までの期間に基づいて、解析対象症例を以下の群に分類する。

- ・ 投与開始後 1-30 日群
- ・ 投与開始後 31-90 日群
- ・ 投与開始後 91-180 日群

SGLT2i の使用開始時期ごとに患者背景が異なる可能性を考慮し、群間の背景因子の偏りを調整する目的で、逆確率重み付け法 (Inverse Probability of Treatment Weighting: IPTW) を用いる。¹⁵

2)傾向スコアに含める共変量および調整方法

傾向スコアは、SGLT2i の使用開始時期を説明変数とし、以下の患者背景因子を共変量として、ロジスティック回帰モデルにより算出する。

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ 認知症日常生活自立度¹³
- ・ 要介護度
- ・ 入院前の在宅医療の有無
- ・ 併用薬剤
- ・ 併存疾患(併存疾患には、慢性腎臓病、心不全、高血圧性疾患、虚血性心疾患、悪性腫瘍を含める。)

算出した傾向スコアに基づき、IPTW を適用することで、各群間の背景因子を統計学的に均質化した仮想的な比較集団を構築する。IPTW 適用後の共変量バランスは、標準化差 (standardized mean difference: SMD) を用いて評価し、SMD が 0.1 未満である場合を、群間の背景因子が良好に均質化された状態と判断する。

(3)統計解析方法

本研究の主要アウトカムは、SGLT2i 開始後の AKI による緊急入院とする。以下の手順で解析を行う。なお解析には R (version 4.5.1) および JMP® Student Edition を用いる。統計学的有意水準は両側 $P < 0.05$ とする。

主要解析

SGLT2i 開始後の期間別 (1-30 日、31-90 日、91-180 日) における AKI による緊急入院リスクを比較する。

- ・ IPTW 後、SMD にて共変量バランス評価
- ・ 重み付きポアソン回帰モデルにより発症率比 (incidence rate ratio: IRR) と 95%信頼区間を算出する。
- ・ AKI 被疑薬 (非ステロイド性抗炎症薬、利尿薬、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬、スルファメトキサゾール・トリメプリーム合剤、プロトンポンプ阻害薬、アロプリノール、バンコマイシン、プラチナ製剤、イフォスファミド) をポアソン回帰モデル解析時に共変量としてモデルに投入する。

(4)評価項目

A) 主要評価項目

SGLT2i 開始後の AKI による緊急入院リスクの比較
(投与開始後 1-30 日、31-90 日、91-180 日の期間別比較)

B) 副次評価項目

投与開始後早期(1-30 日群)の AKI 入院リスクを、31-90 日群を参照群として評価した IRR の推定

(5)研究の期間

研究期間：倫理委員会承認後より 2028 年 3 月末まで

調査データ対象期間：2020 年 1 月から 2024 年 3 月末までとする

5.研究対象の選定方針

選定基準

以下の条件を満たす患者を研究対象とする。

- ・ 2020 年 1 月 1 日～2024 年 3 月 31 日の期間に、MDV 匿名化診療情報データベースに記録された症例
- ・ 起点とする緊急入院時に年齢が 75 歳以上
- ・ 緊急入院の主病名が AKI(ICD-10:N17)であること
- ・ 2 型糖尿病(ICD-10:E11-E13)の既往を有すること
- ・ 当該入院前 180 日以内に SGLT2i が開始されている症例でかつ、当該入院前 181 日以前に SGLT2i が開始されていない症例であること

除外基準

以下のいずれかに該当する症例は除外する。

- ・ 入院前 30 日以内に造影検査が実施されている症例
- ・ 透析治療中の症例

6.科学的合理性の根拠

SGLT2i は、大規模臨床試験やメタ解析において中長期的な腎機能保護作用が示されている一方、投与開始後早期には一過性の腎機能低下が生じることが知られており、特に高齢者における AKI との関連については慎重な評価が求められている。しかし、75 歳以上の高齢者を対象として、SGLT2i 開始後の AKI 入院リスクを投与開始時期別に検討した国内の実臨床データは乏しい。

MDV 匿名化診療情報データベースは、全国の DPC 対象病院から収集された大規模匿名化データであり、高齢者症例を多数含むことから、本研究目的である高齢者における SGLT2i 開始後の AKI 入院リスク評価に適したデータソースである。特に、緊急入院情報や処方履歴を用いることで、SGLT2i 開始後の期間と AKI による入院との関連を実臨床に即した形で検討することが可能である。

観察研究では治療選択や処方時期に起因するバイアスが不可避であるため、本研究では IPTW を用いて背景因子を統計学的に補正し、群間の比較可能性を高める設計とした。以上より、本研究デザイン（大規模レセプトデータと IPTW を用いた解析）は、高齢者における SGLT2i 開始後の AKI 入院リスクを検証する上で科学的に妥当であり、有用な実臨床エビデンスを提供できると考えられる。

7.インフォームド・コンセントを受ける手続き等

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースのデータであり、研究者が個人を特定す

ることはできない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、個々の研究対象者からのインフォームド・コンセントは不要と判断される。

なお、同指針に定められた説明（情報公開）による同意手続き（オプトアウト）に従い、研究概要を大学ホームページに公開し、研究に関する問い合わせには適切に対応する。

8.個人情報等の取扱い

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースのデータであり、研究者は対象者を識別することができず、個人情報が研究者に提供されることはない。研究に携わる者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「個人情報の保護に関する法律」を遵守し、データは倫理審査委員会の承認を得た研究計画に従って適切に管理する。データは外部への持ち出しを行わず、研究目的以外では使用せず、解析終了後は適切に廃棄または消去する。

9.研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1)予想される利益

本研究は MDV 匿名化診療情報データベースを用いた後ろ向き観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。しかし、本研究により高齢 AKI 患者に対する SGLT2i の有効性や薬剤選択の妥当性に関するエビデンスが得られることで、将来的な医療の質向上や治療方針の最適化に寄与する可能性がある。

(2)予想される不利益

本研究は完全匿名化データのみを使用し研究対象者への介入を伴わないため、身体的・心理的・社会的な不利益は発生しない。

(3)有害事象発生時の研究対象者への対応

該当しない

10.試料・情報の保管方法

本研究で使用するデータは、MDV 匿名化診療情報データベースであり、氏名・住所・生年月日等の個人情報を含まない。研究者は対象者を識別することができず、対応表は存在しない。研究により得られたデータは、研究目的以外には使用せず、研究責任者が管理する大学内のネットワークから遮断された専用端末に保存する。データは外付けハードディスクに保存し、施錠可能な保管庫内にて管理する。したがって、個人を特定できる情報を持ち出すことや、研究成果に個人を特定される情報が含まれる可能性は原理的に起こり得ない。研究で得られた情報は、研究成果の公表日から原則 10 年間保管し、その後は適切に廃棄する。廃棄方法は、紙媒体はシュレッダー処理・焼却・溶解のいずれかとし、電子データは専用データ消去ソフトウェアまたは物理破壊により完全に削除する。

11.研究機関の長への報告内容及び方法

本研究の適正・信頼性・継続性に影響を与える事実を把握した場合、研究機関の長へ文書にて報告する。また、研究の進捗状況、有害事象の発生状況、終了（あるいは中止）について、その都度報告する。

12.研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究責任者及び分担研究者に開示すべき利益相反はない。

13.研究に関する情報公開

本研究は学会等での発表、学術論文として公表する予定である。本研究で使用するデータは完全匿名化されており、研究者が研究対象者を特定することは不可能である。そのため、研究成果の公表に際しても、研究対象者を特定し得る情報が公開されることはあり得ない。

14.研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

本研究はMDV 匿名化診療情報データベースのデータを用いる研究であり、研究対象者を特定することができないため、研究対象者個人に関する照会・変更・中止の申し出への対応は生じない。

15. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

本研究は個別の研究対象者を特定できない完全匿名化診療情報データを使用しているため、研究対象者からの個別相談は想定されない。研究に関する一般的な問い合わせには、研究責任者が対応する。

問い合わせ窓口

北海道科学大学 薬学部 薬学科 臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 准教授 樋浦 一哉

e-mail: hiura-k@hus.ac.jp

TEL: 011-676-8574

参考資料

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
2. 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):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
3. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e008687. doi:10.1161/jaha.118.008687
4. Uchmanowicz I, Kuśnierz M, Wleklik M, Jankowska-Polańska B, Jaroch J, Łoboz-Grudzień K. Frailty syndrome and rehospitalizations in elderly heart failure patients. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(6):617-623. doi:10.1007/s40520-017-0824-6
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
8. Takahashi K, Nakamura A, Furusawa S, et al. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;22:100244. doi:10.1016/j.jcte.2020.100244
9. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int*. 2021;99(4):999-1009. doi:10.1016/j.kint.2020.10.042
10. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, 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(3):750-762. doi:10.1016/j.kint.2020.10.031
11. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL, et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146(6):438-449. doi:10.1161/circulationaha.121.058910
12. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
13. Ministry of Health LaW. Guidelines for the Utilization of the Independence Degree of Daily Living for Elderly with Dementia. Notification No. 0403003. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hi4o-att/2r9852000001hi8n.pdf>. Accessed 10/15, 2025.
14. Shigematsu K, Nakano H, Watanabe Y. The eye response test alone is sufficient to predict stroke outcome--reintroduction of Japan Coma Scale: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4). doi:10.1136/bmjopen-2013-002736
15. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health*. 2010;13(2):273-277. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00671.x