

今週の話題

SGLT2阻害薬の適正使用と安全性の最新情報

インスリン作用に依存しない新しい作用機序を持つことから、治療の選択肢が広がる時期が集まったナトリウム/グルコース共輸送体(SGLT)2阻害薬。一方、今年(2014年)4月の先行薬発売以降、専門家グループ「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会(以下、適正使用委員会)」が今年6月と8月にRecommendation(以下、勧告)を発表。5製剤が使用可能となった現在、安全性などに関する新情報も出てきた。同委員会の委員で京都大学糖尿病・内分泌・栄養内科学教授の稲垣暢也氏に、SGLT2阻害薬の位置付けおよび安全性に関する最新情報を聞いた。



京都大学糖尿病・内分泌・栄養内科学教授 稲垣暢也氏

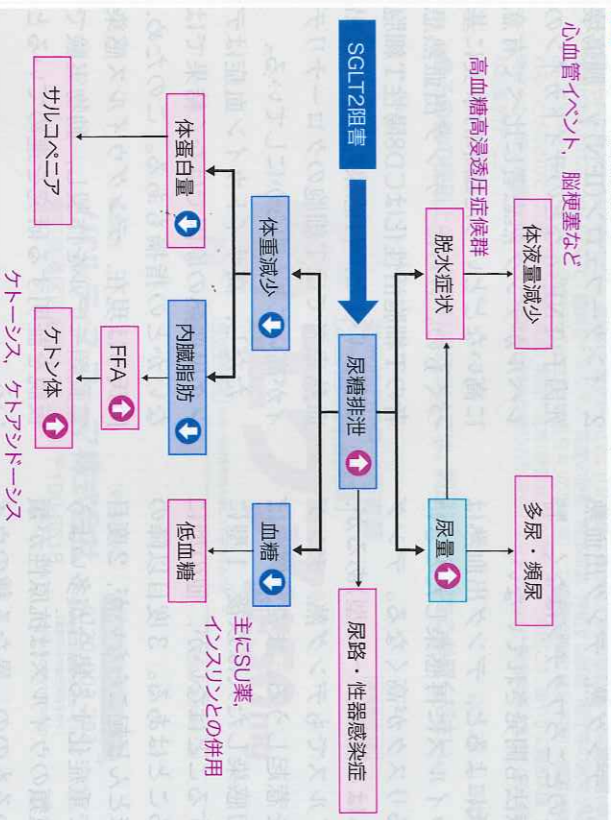
これまでになかった体重減少作用のある経口糖尿病治療薬

糖尿病治療薬としては日本で9種類目、経口糖尿病治療薬としては7種類目となるSGLT2阻害薬の位置付けはどのようなものか。血糖低下作用とともに低血糖リスクの減少が重視されるようになった今「ビテグアナイド薬やDPP-4阻害薬、注射製剤のGLP-1受容体作動薬などが注目される一方、既存薬のうち、体重を減少させる作用が確認されているのはGLP-1受容体作動薬のみで、経口薬として同様の作用を持つ薬剤は存在しなかった」と稲垣氏。「肥満の糖尿病患者が増えつつある中でHbA1c低下作用があり、低血糖リスクが少なく、体重が減少する薬剤へのニーズが高まっていた」とSGLT2阻害薬開発の経緯を説明する。

新たな作用「尿糖排泄」の一方、多面的な安全性管理が必要に

SGLT2阻害薬は、糖尿病に見られる尿管管でのグルコース再吸収亢進を抑制し、尿糖の排泄を促進することで高血糖の改善による膵β細胞機能やインスリン抵抗性の改善をもたらす。また、尿糖排泄による内臓脂肪の減少や体重減少もインスリン抵抗性の改善に寄与すると考えられている。一方、尿糖排泄という新しい作用に伴い、これまでさまざまな面の安全性管理の必要性が指摘されている(図)。適正使用委員会の勧告で

【図】SGLT2阻害薬投与により想定される効果と副作用



は「スルホニル尿素(SU)薬やインスリンとの併用あるいは多剤との併用による重篤な低血糖」や「脱水」「シツクナゲイ」「皮疹・紅斑」「尿路・性器感染症」など7項目に関する注意喚起を行っている。また、65歳以上の高齢者への処方の際には、全例登録を行うよう勧告している。

「内因性糖産生」に関連した有害事象に注意

稲垣氏によると、最近新たにSGLT2阻害薬を投与した患者において尿糖排泄に伴い、血中グルコース濃度の上昇と肝での内因性糖産生(EGP)が見られることが分かってきた(J Clin Invest 2014; 124: 509-514)。

この現象に関連した有害事象として、同氏はケトアシドーシスとサルコペニアを挙げる。SGLT2阻害薬の投与により1日当たり約320~400kcalのエネルギーマに相当する尿糖(80~100g)が排泄されることにより糖新生が亢進、脂肪が分解されるため血中および尿中ケトン体が増加すると考えられている。

国内の臨床試験では血中や尿中のケトン体増加が報告されていたものの「ケトアシドーシスの報告はなかった」と同氏。しかし、同クラス薬の発売以降、極端な糖質制限食を実施中の患者やインスリン分泌不全型であるにもかかわらずインスリンを中止した患者、清涼飲料水を多飲していた患者でのケトアシドーシスの報告が相次ぎ、勧告による注意喚起が行

われた。

「もともと糖尿病患者は相対的なインスリン作用不足によりケトン体増加が起こりやすく、SGLT2阻害薬の使用とこうした悪条件が重なることでケトアシドーシスが発症しうること」に注意が必要」と同氏は指摘する。

一方、脂肪と同様に内因性糖産生で生じる蛋白質分解の亢進による骨格筋量の減少(サルコペニア)への懸念から、高齢者、痩せ型の患者への同薬使用は不適とされているが、実際のリスクについては長期の使用実績が得られていないことから不明との見方を示した。

「脱水」による心血管リスク上昇の報告

SGLT2阻害薬が尿糖の排泄促進に伴い体液量を減少させ、脱水のリスクを上昇させることが知られている。適正使用委員会は勧告で、先行薬発売以降、特に脱水に関連した可能性のある脳梗塞が複数発生したことを明らかにしている。同じく、血液の濃縮による血糖や浸透圧の上昇(高血糖高浸透圧症候群)も報告されている。

同クラス薬により血糖以外にも血管や脂肪の改善が見られることから心血管ベネフィットが期待される一方、脱水による心血管リスク上昇の懸念は当初から指摘されていた。

こうしたことから勧告では、SGLT2阻害薬の開始当初には脱水への注意が特に必要と指摘。稲垣氏も「水分補給を欠かさず、高齢者

【表】SGLT2阻害薬の適した患者像

- SGLT2阻害薬による血糖低下作用、体重減少作用、およびその結果としてインスリン抵抗性改善作用からも、適している患者像は肥満合併2型糖尿病症例が想定される
- 水分摂取の励行など、使用上の注意点を遵守するような理解力のある患者に使用することが望ましい
- 既存の経口血糖降下薬とは異なる、インスリン作用を介さない薬剤であることから、併用療法による有効性も期待できる
- (適正使用委員会の)「Recommendationでは「原則として本剤は他に2剤程度までの併用が当面推奨される」としている
- * Oは編集部で追加

【同薬の投与を控えるべき症例】

- ケトアシドーシスを来す恐れのあるインスリン分泌不全症例
- サルコペニアのリスクのある高齢者、痩せ型の症例
- 繰り返す膀胱炎症状があるなど尿路・性器感染症リスクの高い女性
- 使用初期においては、心血管系イベントや脳虚血障害などの体液量減少に関わる有害事象が国内外で報告されており、大血管障害の既往のある症例では投与は慎重に行うべき
- ただし、国内試験ではインスリン、GLP-1受容体作動薬との併用試験は行われておらず、これらの併用はなるべく控えるべき

(図) 薬とも稲垣暢也氏提供

や特に利尿薬を使用している患者への投与は極力避ける他、夏場は特に注意が必要」と述べた。

皮疹・紅斑にはケラセラフェクトの可能性

SGLT2阻害薬の発売後、新たに注目された有害事象として皮疹や紅斑などの重篤な皮膚障害があり、今年8月時点で500例以上の報告が累積された。同クラス薬の中で発生頻度などに差があるかについて、稲垣氏は「メーカーごとに重篤な皮膚障害の定義が異なり、単純に比較できない」と話す。

ただし、あるSGLT2阻害薬で皮膚障害を発症、中止後に軽減したが、その後別の同クラス薬投与で再度症状が悪化したとの報告もあることから、同氏は「ケラセラフェクトの可能性は否定できない」との見解を示した。

同薬による体重減少には「栄養指導の併用が不可欠」

稲垣氏はまた、SGLT2阻害薬を適正使用する上で重要な点として「栄養指導が不可欠」と指摘。糖新生に伴う脂肪や蛋白質の分解亢進によるケトアシドーシスを予防するためには「日本で推奨されている1日の炭水化物必要量の下限100gに、仮に尿糖として排泄されるブドウ糖を100gとすれば、合計200gの炭水化物が必要」との試算を示す。仮に1日1,400kcalの食事^①で炭水化物の割合が55%とした場合の炭水化物量は200gとなることから「普通に食事を取っている分には大きな問題はないだろう」と述べた。

また、SGLT2阻害薬が食欲を亢進させる可能性が報告されていると同氏。ラットの試験で、①対照群②対照群と同等の食餌制限+SGLT2阻害薬群③自由摂食+同薬群-の比較で、②群でベースラインから最も大きな体重減少が見られたのに対し、③群では②群ほど大きな体重減少は見られず、食餌摂取量は3群中最も増えていたとの報告を示した(Obesity 2012; 20: 1645-1652)。

特に肥満患者への使用が想定される同クラス薬だが、肥満例はそもそも食事のコントロールに困難を伴っていることが少なくない。同氏は「同薬使用で食欲が亢進し、甘い物を食べ過ぎた経験者もいたようだ」と述べ、薬剤の有効性・安全性を担保する上でも栄養指導は非常に重要との考えを示した。

同氏はSGLT2阻害薬の使用に適している患者像、投与を控えるべき症例を示した(表)上で「安易な使用は避け、さまざまな注意点を十分理解し、使用することが望ましい」と話している。