

2型糖尿病患者におけるトホグリフロジン (アプルウェイ®/デベルザ®)隔日投与の 有効性および安全性の検討

Takegoshi Sou
竹越 聡

Miyata Yuki
宮田 由紀

Ogata Nobuyuki
小片 展之

Saito Takehiro
斉藤 丈洋*

要 約

2014年4月からSGLT2阻害薬が実臨床で使用が可能となり、新しい糖尿病治療の幕開けとなった。SGLT2阻害薬はグルコースを尿中に排泄させるという今までにない新しい作用機序と体重減少効果を認める画期的な糖尿病治療薬であるが、その一方で浸透圧利尿によって体液量の減少、特に脱水を引き起こす懸念がある。そのため、既存の経口糖尿病治療薬でコントロール不十分な2型糖尿病患者130例に対して、副作用を軽減する目的でトホグリフロジン20 mgを隔日で上乗せ投与を行い、その有効性および安全性を検討した。その結果、トホグリフロジン20 mgの隔日投与はすべての評価項目において良好な結果と副作用を軽減でき、優れた治療法であることが明らかとなった。SGLT2阻害薬は、まずは隔日投与で有効性と安全性を確認した後、忍容性が十分で必要があれば連日投与へステップアップしていく方法が最も安全性が高く、現実的な選択であると考ええる。

緒 言

2型糖尿病の成因は膵β細胞機能不全、肝臓および筋でのインスリン抵抗性が中核とされてきたが、DPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬が実臨床で使用が可能となり、血糖を制御する重要な臓器として、腸管、腎臓、脳、脂肪細胞、膵α細胞が注目されるようになってきている^{1,2)}。

特に、腎臓は糖新生および糖再吸収により血糖の恒常性を維持することから、糖尿病治療の標的器官として重要なポジションであるとの認識が広がってきている。糖新生を行うためにはグルコース6-フォスファターゼが必要であり、この酵素は糖新生の最終段階でグルコース6-リン酸からリン酸基を取り除きグルコースに変換させる。グルコース6-フォスファターゼ

が十分に存在するのが肝臓と腎臓に限られるため、糖新生は生体内では主に肝臓と腎臓でしか行うことができない。空腹時では肝臓はグリコーゲン分解によって約50%、糖新生によって約25%、腎臓は糖新生によって約25%のグルコースの供給を行っており、腎臓は血糖の恒常性の維持に非常に重要な役割を担っている³⁻⁵⁾。

さらに、腎臓は糖新生だけではなく、近位尿細管からのグルコースを再吸収することによって血糖調節を行っている。最近、実臨床で使用が可能となったSGLT2阻害薬は、選択的にSGLT2による腎臓の近位尿細管近位部でのグルコースの再吸収を阻害することによって、グルコースを体外に排泄させ血糖を低下させる⁶⁾。腎機能が正常(eGFR 100 mL/min/1.73m²)で平均血糖値100 mg/dLの場合には、180 g/日のグルコースが糸球体から一旦濾過され、その後すぐに近位尿細管に存在するSGLT2およびSGLT1によりほぼすべてが再吸収される。その結果、耐糖能が正常ならば尿中に

*医療法人社団明芳会 イムス記念病院糖尿病・腎不全・透析センター

グルコースは排泄されない。しかし、糖尿病においてはSGLT2が近位尿細管近位部で過剰に発現しているため、グルコースの再吸収が増加することによって、グルコース排泄の域値は正常の180 mg/dLから240 mg/dL程度まで上昇する。しかし、それ以上に血糖が増加すると、糸球体から濾過されるグルコースも増加するため再吸収が追いつかなくなり、その結果過剰なグルコースは尿中に排泄されるようになる⁷⁻⁹⁾。

SGLTは現在までに6つのアイソフォームが同定されており、そのうち腎臓でグルコースの再吸収に関与するのはSGLT1とSGLT2である。SGLT2はほぼ腎臓の近位尿細管近位部に特異的に発現している二次的能動輸送を行うグルコーストランスポーターであり、Na⁺とグルコースを1分子ずつ同時に尿細管上皮細胞に取り込み、さらにGLUT2を介して細胞内に取り込んだグルコースを血液中に再吸収する。SGLT2をコードするSLC5A2遺伝子異常は家族性腎性尿糖を発症するが尿糖を100 g/日以上認める以外には大きな異常はないことから、SGLT2阻害薬によってSGLT2を長期間阻害しても安全性が高いとの根拠となっている¹⁰⁾。また、SGLT2は腎臓でのグルコース再吸収の約90%を担っている。

SGLT1は腸管での発現が最も多く、他には近位尿細管遠位部、心臓にも発現している。腸管でのグルコースおよびガラクトースの吸収に関与しているが、その遺伝子異常はグルコース・ガラクトース吸収不良症を新生児期より発症し、難治性下痢と脱水を呈する¹¹⁾。SGLT1は腎臓の近位尿細管遠位部でグルコースの再吸収を行っており、多くはSGLT2と同様の機序であるが、グルコース1分子に対してNa⁺2分子を同時に尿細管上皮細胞に取り込むところに相違がある。SGLTはNa⁺勾配を駆動力にしているため、2個のNa⁺と共役するSGLT1の方が1個のNa⁺と共役するSGLT2よりも、よりパワーが強く、より大きな濃度勾配に逆らってグルコースを輸送することができる¹²⁾。よって、SGLT1はSGLT2よりもグルコースに対して非常に親和性が高くなるため、SGLT2により再吸収されグルコース濃度が低くなった原尿からもグルコースの再吸収が可能となっている⁷⁻⁹⁾。また、SGLT1は腎臓でのグルコース再吸収の約10%を担っている。

1835年フランスにおいて、SGLT2阻害薬の基となったフロリジンはリンゴの樹皮より生成された。以前よりフロリジンは尿糖を増加させ、インスリン抵抗性を改善することは知られていたが、フロリジンは①経口

投与ではその骨格にあるO-グリコシド結合が腸管グルコシダーゼにより加水分解されてしまい十分に吸収されないこと、②SGLT2の選択性が低くSGLT1も同時に阻害してしまうため下痢や脱水を引き起こす副作用がみられること、③その代謝産物であるフロレチンはGLUT1およびGLUT2を阻害する毒性を認めることから、SGLT2阻害薬は長らく臨床応用することができなかった。

その後、1987年にSGLT1、1994年にSGLT2の遺伝子配列が同定され、以降その開発が活発となった。O-グリコシド結合をC-グリコシド結合に改良することによって、消化管で加水分解がされなくなり、2012年に欧州でダパグリフロジンがSGLT2阻害薬として初めて承認され上市された⁹⁾。

本邦では、2014年4月よりイプラグリフロジン(スーグラ[®])、5月にダパグリフロジン(フォシーガ[®])、ルセオグリフロジン(ルセフィ[®])、トホグリフロジン(アプルウェイ[®]/デベルザ[®])、9月にカナグリフロジン(カナグル[®])が発売された。SGLT2阻害薬はグルコースを尿中に排泄させるという、今までにない新しい作用機序と体重減少効果を認める画期的な糖尿病治療薬であるが、その一方で浸透圧利尿によって体液量の減少を引き起こす懸念から、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」は2回にわたりrecommendationを発表し、適正使用するように注意喚起を行ってきている¹³⁾。また、発売されてから海外ではあまり報告されていない重症例を含む薬疹や脳梗塞などの重篤な副作用が報告されてきている。

現在、使用が可能な多くのSGLT2阻害薬の血中半減期は10時間以上であるが、トホグリフロジンの血中半減期は5.4時間と圧倒的に短い。また、SGLT2阻害薬は糸球体で濾過されてから尿細管腔側から作用するため、蛋白結合が高いと効率的にSGLT2へ到達できないと予想される¹⁴⁾。さらに、多くのSGLT2阻害薬の蛋白結合率が90%以上と非常に高いのに対して、トホグリフロジンは82.3~82.6%と最も低い。したがって、トホグリフロジンは血中半減期が最も短い特徴から、主に日中に作用することにより脱水を含む体液量の減少および不眠の原因となる夜間頻尿を軽減できると推測される。また、トホグリフロジンは蛋白結合率が最も低いことから、糸球体から濾過され効率的にSGLT2に作用すると考えられる。さらに、SGLT1は心筋にも発現しているため心臓への影響を最小限にするためには、SGLT2阻害薬はSGLT2に対する高い選択性が求めら

表 1 患者背景 (130例)

年齢	57.6 ± 11.9歳
高齢者 (65歳以上)	44例 (33.8%)
男性	77例 (59.2%)
高血圧症	69例 (53.1%)
脂質代謝異常症	70例 (53.8%)
高尿酸血症	26例 (20.0%)
脳梗塞	0例 (0%)
虚血性心疾患	3例 (2.3%)

Mean ± SD.

れる。これらの利点と安全性を最も重視してトホグリフロジン20 mgを隔日投与することによって、その有効性および安全性を検討することにした。

対象および方法

当院に外来通院しているeGFR 50 mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者を対象とし、患者の同意を得てからトホグリフロジン20 mgを既存の糖尿病治療薬に対して隔日で上乗せ投与を行った。65歳以上の高齢者については、発売開始3カ月以降に投与を開始した。登録した患者からアドヒアランス不良群を除き、最終的には130例について解析した。

評価項目はHbA1c, eGFR, 体重, BMI, Ht, 尿酸, 血圧, 脂質(HDL-C, LDL-CおよびTG)とし、上乗せ投与開始時(0カ月), 1カ月, 2カ月, 3カ月後において解析を行った。SGLT2阻害薬以外の併用している糖尿病治療薬については原則用量を変更しなかった。

統計処理はソフトウェアとしてSPSS Statistics22を使用し、統計学的有意差はpaired t-testを用いて検定し、p<0.05で有意差があると判定した。

この臨床試験は当院の倫理委員会の承認を得てから行われた。

結 果

トホグリフロジンの上乗せ投与を行った2型糖尿病患者の背景を表1に示す。年齢は57.6 ± 11.9歳(Mean ± SD), 高齢者(65歳以上)33.8%, 男性59.2%, 高血圧症53.1%, 脂質代謝異常症53.8%, 高尿酸血症20.0%であり、脳梗塞は認めなかった。

併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤を表2に示す。併用している糖尿病治療薬はDPP-4阻害薬(93.1%), SU薬(43.8%), インスリン製剤(36.9%), ビ

表 2 併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤 (130例)

糖尿病治療薬 (重複あり)	130例
DPP-4阻害薬	121例 (93.1%)
SU薬	57例 (43.8%)
インスリン製剤	48例 (36.9%)
ビグアナイド薬	25例 (19.2%)
速効型インスリン分泌薬	6例 (4.6%)
α-グルコシダーゼ阻害薬	6例 (4.6%)
高血圧治療薬 (重複あり)	69例
ARB	69例 (53.1%)
Ca拮抗薬	32例 (24.6%)
ACE阻害薬	12例 (9.2%)
αβ遮断薬	1例 (0.7%)
脂質異常症治療薬	70例
スタチン	70例 (53.8%)
フィブラート	0例 (0.0%)
高尿酸血症治療薬	26例 (20.0%)
抗血小板薬	30例 (23.1%)

グアナイド薬(19.2%)などであった。高血圧治療薬としてはARB(53.1%)が最も多く、次いでCa拮抗薬(24.6%), ACE阻害薬(9.2%)などであった。脂質異常症治療薬としてはすべてがスタチンであった。

HbA1cはベースラインの7.98 ± 0.10% (Mean ± SE)から1カ月後には7.70 ± 0.09% (p<0.001), 2カ月後には7.48 ± 0.08% (p<0.001), 3カ月後には7.46 ± 0.08% (p<0.001)と3カ月にわたり有意に低下し、その差は約0.52%であった(図1)。

eGFRはベースラインの78.0 ± 1.8 mL/min/1.73m² (Mean ± SE)から1カ月後には75.9 ± 1.8 mL/min/1.73m² (p=0.008)と一過性に有意に低下したが、2カ月後には77.7 ± 1.8 mL/min/1.73m² (p=0.583), 3カ月後には77.3 ± 2.0 mL/min/1.73m² (p=0.364)と回復し有意差は認めなくなった(図1)。

体重はベースラインの76.5 ± 1.5 kg (Mean ± SE)から1カ月後には75.7 ± 1.5 kg (p=0.002), 2カ月後には75.5 ± 1.5 kg (p<0.001), 3カ月後には75.0 ± 1.6 kg (p<0.001)と3カ月にわたり有意に低下し、最終的にはその差は約1.5 kgであった(図1)。

BMIはベースラインの28.4 ± 0.5 kg/m² (Mean ± SE)から1カ月後は28.1 ± 0.5 kg/m² (p=0.003), 2カ月後に28.0 ± 0.5 kg/m² (p<0.001), 3カ月後に27.8 ± 0.5 kg/m² (p<0.001)と3カ月にわたり有意に低下し、最終的にその差は約0.6 kg/m²であった(図1)。

Htはベースラインの43.3 ± 0.4% (Mean ± SE)から1カ月後には44.4 ± 0.4% (n.s.), 2カ月後には45.0 ± 0.4%

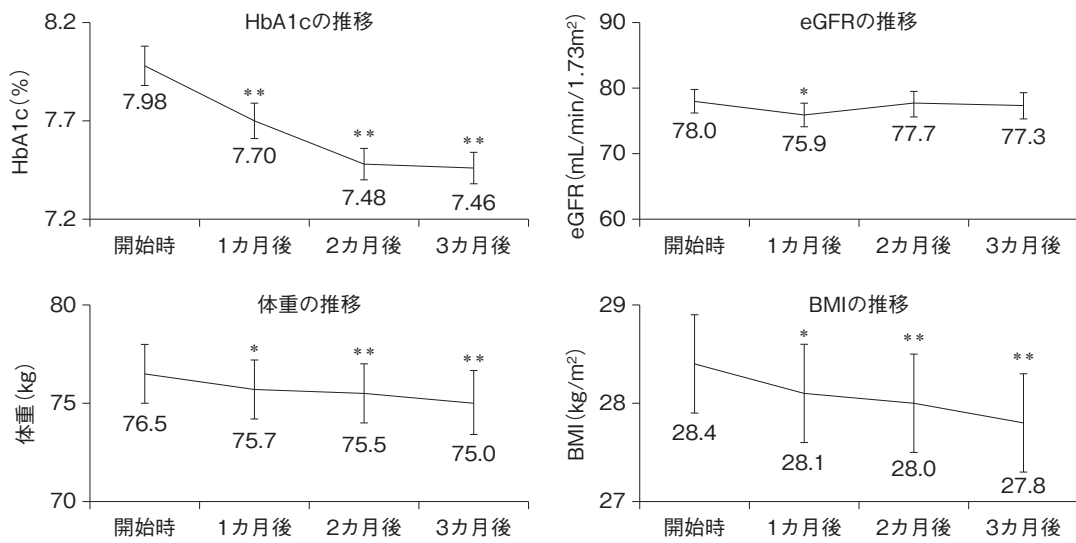


図1 HbA1c, eGFR, 体重, BMIの推移

Mean ± SE, * : p<0.05, ** : p<0.001, paired t-test.

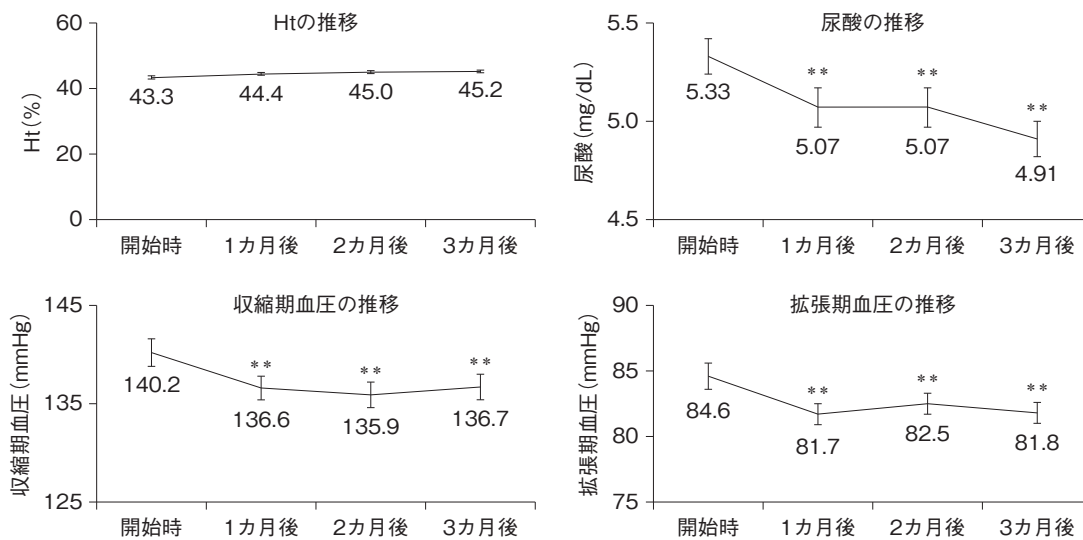


図2 Ht, 尿酸, 収縮期血圧, 拡張期血圧の推移

Mean ± SE, * : p<0.05, ** : p<0.001, paired t-test.

(n.s.), 3カ月後には45.2±0.4% (n.s.)と有意な変化は認めなかった(図2).

尿酸はベースラインの5.33±0.09 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には5.07±0.10 mg/dL (p<0.001), 2カ月後には5.07±0.10 mg/dL (p<0.001), 3カ月後には4.91±0.09 mg/dL (p<0.001)と3カ月にわたり有意に低下し, 最終的にその差は0.42 mg/dLであった(図2).

収縮期血圧はベースラインの140.2±1.4 mmHg (Mean ± SE)から1カ月後には136.6±1.2 mmHg (p<0.001), 2カ月後には135.9±1.3 mmHg (p<0.001), 3カ月後には136.7±1.3 mmHg (p<0.001)と3カ月にわ

たり有意に低下し, 最終的にその差は約3.5 mmHgであった(図2).

拡張期血圧はベースラインの84.6±1.0 mmHg (Mean ± SE)から1カ月後には81.7±0.8 mmHg (p<0.001), 2カ月後には82.5±0.8 mmHg (p<0.001), 3カ月後には81.8±0.8 mmHg (p<0.001)と3カ月にわたり有意に低下し, 最終的にその差は約2.8 mmHgであった(図2).

HDL-Cはベースラインの54.8±1.2 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には54.1±1.3 mg/dL (p<0.05)と有意に低下したが, 2カ月後には54.1±1.4 mg/dL (p=0.266), 3カ月後には55.2±1.4 mg/dL (p=0.529)と有

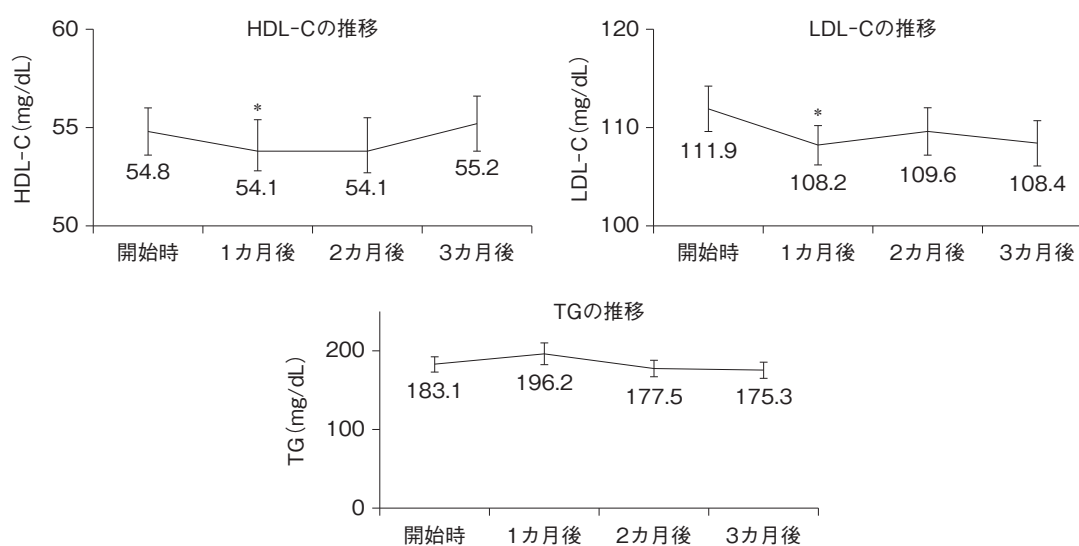


図3 HDL-C, LDL-C, TGの推移

Mean ± SE, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$, paired t-test.

表3 副作用

皮疹	1例	夜間頻尿	0例
皮膚掻痒感	1例	尿路感染症	0例
めまい	1例	性器感染症	0例
頻尿	0例	低血糖	0例

有意差は認めなくなった(図3)。

LDL-Cはベースラインの 111.9 ± 2.3 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後に 108.2 ± 2.0 mg/dL ($p < 0.05$)と有意に低下したが、2カ月後には 109.6 ± 2.4 mg/dL ($p = 0.121$)、3カ月後には 108.4 ± 2.3 mg/dL ($p = 0.070$)と有意差は認めなくなった(図3)。

TGはベースラインの 183.1 ± 9.7 mg/dL (Mean ± SE)から1カ月後には 196.2 ± 13.8 mg/dL ($p = 0.870$)、2カ月後には 177.5 ± 10.4 mg/dL ($p = 0.285$)、3カ月後には 175.3 ± 10.2 mg/dL ($p = 0.369$)と有意差は認めなかった(図3)。

トホグリフロジンに起因する副作用について表3に示す。試験期間中に皮疹、皮膚掻痒、めまいを各1例ずつ認めた。皮疹および皮膚掻痒についてはトホグリフロジンを開始してしばらくして出現し、中止したところ速やかに改善したため因果関係があると判断した。めまいについては因果関係が明らかではなかったが、患者の希望があり中止した。また、欧米での報告の多い尿路および性器感染症については認めなかった。トホグリフロジンを上乗せ投与してから3カ月間で、同薬剤に起因する低血糖の発現は認めなかった。

考 察

今回、2型糖尿病におけるトホグリフロジン隔日投与の有効性および安全性について検討した。その結果、トホグリフロジン20 mgの隔日投与はすべての評価項目において良好な結果を得ることができ、優れた治療法であることが明らかとなった。

トホグリフロジンの隔日投与により持続的な血糖コントロールの改善が認められ、3カ月後でHbA1cは約0.52%低下した。一方、経口糖尿病治療薬の単剤で治療されている2型糖尿病患者にトホグリフロジン20 mgを上乗せ投与した国内第Ⅲ相試験では、24週でHbA1cが約0.8%低下したと報告されている。今回の検討では経口糖尿病治療薬を複数投与されている患者の割合が高く、国内第Ⅲ相試験では含まれていないインスリン療法の割合も多かったことを勘案すると、十分な効果であると判断した¹⁵⁾。

体重減少効果については隔日投与でも3カ月で約1.5 kg減少を認めた。日本人における国内第Ⅲ相試験(併用療法長期試験)では52週でベースラインからの体重減少が約2.5 kgであることから、トホグリフロジンの体重減少作用は隔日投与でも非常に効果が高いと考えた¹⁵⁾。

eGFRについては投与開始1カ月後に一過性の低下を認めたがその後は回復し、最終的に有意差は認めなかった。このことは、ダパグリフロジンおよびカナグリフロジンのランダム化比較試験でも指摘されており、このeGFRの低下は一過性に循環血液量が低下したた

めであると推測されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

血圧についてはSGLT2阻害薬が体液量を減少させることによって血圧を低下させると考えられているが、今回の検討においても収縮期および拡張期血圧がともに有意に低下した。

脂質についてSGLT2阻害薬は作用機序が明らかではないがHDL-CおよびLDL-Cを上昇させると報告されており、今回の検討ではこれらの上昇は認めなかった^{19, 20)}。現在のところ、尿中へのグルコース排泄による代謝変化によって上昇がみられると推測されている⁷⁾。

SGLT2阻害薬の副作用については欧米と本邦でその頻度がやや異なっている。欧米では低血糖、尿路および性器感染症の頻度が高いが、本邦では皮疹や皮膚掻痒などの皮膚障害が多く、性器感染症は欧米と比較すると頻度は低い傾向にある。

SGLT2阻害薬はその作用機序により尿量の増加がみられる。海外データであるが、ダパグリフロジン10 mgを内服後に尿量は約375 mL/日の増加がみられたと報告されている^{21, 22)}。そのため、体液量の減少による低血圧、めまいなどの副作用が出現すると考えられている。特に、高齢者は口渴中枢機能が低下しているため、体液量が減少しても適切な水分の補給が遅れることが起こり得る。このことが重篤な脳血管疾患、特に脳梗塞のリスクが高くなるとの懸念につながっている。そのため、SGLT2阻害薬の中で血中半減期が最も短いトホグリフロジンをさらに隔日投与にすることによって、体液量の減少のリスクを軽減させながら、かつ十分な効果が得られるかを検討した。最も懸念されていた体液量の減少についてはその指標としてHtについて検討したが、試験開始から3カ月にわたってHtの有意な上昇は認めず、隔日投与で体液量の減少は起こりにくいと推測された。ダパグリフロジン(2.5~10 mg/日)の12のランダム化比較試験では、体液量の減少を認めたのはダパグリフロジン投与群で0.6~1.2%、プラセボ投与群で0.4%であり、ややダパグリフロジン投与群の方が体液量の減少の傾向がみられたが、ほとんど差がなく、十分に注意すればSGLT2阻害薬の安全性が高いと考えられた¹⁸⁾。

トホグリフロジンの血中半減期が他のSGLT2阻害薬と比較して最も短いという利点について検討してみたい。トホグリフロジン国内第I相試験の結果から、トホグリフロジン20 mgを単回投与してから24時間で 56.8 ± 5.4 g、48時間で 69.9 ± 11.0 gの尿糖排泄が認めら

れた。その結果、24時間から48時間までの尿糖排泄量は開始から24時間までの約20%まで減少を認めた。つまり、トホグリフロジンは血中半減期が最も短いため、投与翌日に対して尿糖排泄の影響が非常に少ないSGLT2阻害薬となっている。当然、尿糖排泄が減少すれば浸透圧利尿も少なくなるため、隔日投与では体液量の減少があった場合でも非投与日には適切に補正されると推測される。また、この試験では尿糖排泄速度についても検討しているが、ピークは内服後約8時間であり、深夜になる内服後18時間以降はピークの1/4まで減少した。このことから、血中半減期の短いトホグリフロジンは夜間尿が起こりにくいと予想される¹⁵⁾。

今回の検討において、トホグリフロジンを内服した日には、その程度に差はあるが排尿回数が増えたとの自覚症状を約6割の患者に認めたが、日常生活に支障があるような頻尿はなかった。しかし、そのような患者からは「外出する日にはトイレが気になるので毎日内服できない」「タクシーの運転をしているので乗務する日は内服できない」などの様々な訴えが聴かれ、少なくともトホグリフロジンの連日投与が難しい患者が存在することを実感した。そのうえで、このような患者でも隔日投与であればアドヒアランスを高める効果があると確信した。

また、SGLT2阻害薬の市販後に問題となっている皮疹および皮膚掻痒については1例ずつ認めたが、隔日投与では副作用の頻度は高くはないと考えた。海外の臨床試験のデータを詳細に検討してみたが、皮膚症状についてはほとんど報告されていないため、このことが日本人に特有な有害事象であるのか、各薬剤間での発症率に違いはないのか、報告されている皮膚症状が本当にSGLT2阻害薬によるものかをさらに検討することが求められる。

低血糖については、試験期間中トホグリフロジンに起因するものは認めなかった。トホグリフロジンはSGLT2に対する選択性が最も高いため、SGLT1に対して影響を与えにくい。SGLT2阻害薬はSGLT2に対する選択性が低いとSGLT1に対しても阻害してしまうため、下痢などの消化器症状が起こりやすくなる。さらに、SGLT2阻害薬投与下では、SGLT1によるグルコースの再吸収が過度の低血糖に対する防御機構として働くが、選択性が低いとSGLT1によるグルコースの再吸収を阻害することによって低血糖が増悪してしまう。その点で考えると、SGLT2阻害薬の中で最も選択性の高いトホグリフロジンは、低血糖に対して安全性が高

いと評価できる。最近、SGLT1とSGLT2の両方を阻害するdual inhibitorであるLX4211の臨床試験のデータが公表された。dual inhibitorであるLX4211はSGLT1も同時に阻害することから、近位尿管遠位部でSGLT1によるグルコースの再吸収を抑制することにより尿糖排泄量の増加、および腸管でSGLT1によるグルコースとガラクトースの吸収を抑制することで、SGLT2阻害薬よりも臨床効果が高いことが期待されていた。しかし、公表されたデータではHbA1c低下作用、体重減少作用、尿糖排泄量のいずれもSGLT2阻害薬と同程度であった²³⁾。以上の結果から、SGLT2阻害薬の選択性については様々な議論があったが、効果が同程度であるためSGLT2選択性がより高い薬剤が安全性を考慮して望ましいと考える。

ここで、SGLT2阻害薬を「利尿」「利糖」および「降圧」という面から再考してみたい。

フロセミド(ラシックス[®])は「利尿降圧薬」であるが、SGLT2阻害薬は尿を排泄する「利尿」、糖を排泄する「利糖」、さらに「降圧」のバランスが非常に良いことから、「利尿糖降圧薬」とも呼べるであろう。本邦では欧米と比較して2型糖尿病の高血圧に対して、利尿薬は血糖コントロールを悪化させる懸念もあるため処方非常に少ない。SGLT2阻害薬の利尿および降圧効果は非常にマイルドであり、顕性および潜在的な心不全を合併することが多くみられる2型糖尿病では、SGLT2阻害薬は多面的な効果を発揮すると考えられる。SGLT2阻害薬は利尿薬の一面があることを考慮すれば、フロセミドで認められている隔日投与と同様な使い方は非常に理にかなっている。また、SGLT2阻害薬を投与開始してから2～3日間は電解質の異常は伴わないが、普段よりもさらに尿量が200～400 mL/日の増加を認める²⁴⁾。さらに、FDA(米国食品医薬品局)が公表しているカナグリフロジンの心血管イベントを検討するランダム化比較試験であるCANVAS(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)²⁵⁾の中間解析では、投与開始30日までにカナグリフロジン群で2,886例中13例(0.45%)、プラセボ群で1,441例中1例(0.07%)の心血管イベントが発症している²⁶⁾。投与開始30日以降の12カ月までを検討するとイベント発症率が両群で変動し入れ替わるため、有意な結果であるかは今後のさらなる検討が必要である。しかし、投与初期には尿量の増加が顕著であることから、この結果を勘案すると、新規にSGLT2阻害薬を投与する際には隔日投与は心血管イベントリスクを軽減するために有効

であり、安全性が高いと考える。

2型糖尿病において利尿薬は脳梗塞の発症を増加させないことは、既に大規模ランダム化比較試験であるALLHAT(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)のサブ解析で明らかとなっている²⁷⁾。さらに、利尿薬は脳梗塞を含めた心血管イベントも増加させず、Ca拮抗薬よりも心不全を改善することがわかっている。SGLT2阻害薬の海外の臨床試験データを詳細に検討してみても、現時点では心血管イベントを増加させたとの報告はされていない。

これらのことから、SGLT2阻害薬はまずは隔日投与で有効性と安全性を確認した後、忍容性が十分で必要であれば連日投与へステップアップしていく方法が最も安全性が高く、現実的な選択であると考えられる。さらに、フロセミドのように日中での利尿効果を期待するのであれば、SGLT2阻害薬で血中半減期が最も短いトホグリフロジンはベストな選択であると考えられる。

以上の結果より、トホグリフロジン20 mgの隔日投与は非常に有効な治療法であり、副作用の面からも安全性が高いと評価した。

結 語

今回、トホグリフロジン20 mgの隔日投与の有効性および安全性について検討したが、すべての評価項目において良好な結果が得られた。また、副作用については最も懸念された体液量の減少は認められなかった。SGLT2阻害薬は、尿糖排泄によりエネルギーバランスを負とすることで、体重減少効果を認める初めての糖尿病治療薬であるが、本邦では体液量の減少、特に脱水の懸念から処方は広がっていない。今回、トホグリフロジンの隔日投与は有効性および安全性が確認されたため、そのうえで必要な際には連日投与にステップアップしていく方法が、今後本邦において標準的な治療法になっていくことを期待する。顕性および潜在的な心不全を認めることが多い2型糖尿病において、「利尿」「利糖」「降圧」のベストバランスをもつSGLT2阻害薬、特にトホグリフロジンは、新しい側面からのアプローチで日常診療に有益な糖尿病治療薬であると非常に高く評価できる。

COI

著者の本論文に関する開示すべきCOIは存在しない。


 文 献

- 1) DeFronzo RA : Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 ; **58** : 773-795.
- 2) DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M : Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013 ; **36** (Suppl 2) : S127-S138.
- 3) Gerich JE : Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus : therapeutic implications. *Diabet Med* 2010 ; **27** : 136-142.
- 4) Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, et al : Uptake and release of glucose by the human kidney. Post-absorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 1995 ; **96** : 2528-2533.
- 5) Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, et al : Renal gluconeogenesis : its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001 ; **24** : 382-391.
- 6) Bays H : From victim to ally : the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009 ; **25** : 671-681.
- 7) Wilding JP : The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes : clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014 ; **63** : 1228-1237.
- 8) Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA : Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011 ; **32** : 515-531.
- 9) Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ : SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 ; **1** : 140-151.
- 10) van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, et al : Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet* 2002 ; **111** : 544-547.
- 11) Lam JT, Martín MG, Turk E, et al : Missense mutations in SGLT1 cause glucose-galactose malabsorption by trafficking defects. *Biochim Biophys Acta* 1999 ; **1453** : 297-303.
- 12) 金井好克 : 糖尿病の新たな治療戦略 SGLT2阻害薬の適正使用を目指して(柏木厚典編), pp. 14-22, フジメディカル出版, 大阪, 2014.
- 13) SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 2014年6月13日策定 8月29日改訂(日本糖尿病学会ホームページより)
- 14) 金井好克 : SGLT2阻害薬の有効性を薬理学の観点から考える. *医学と薬学* 2014 ; **71** : 867-876.
- 15) 興和創薬株式会社, サノフィ株式会社 : トホグリフロジン医薬品インタビューフォームより
- 16) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al : Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU) : 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013 ; **382** : 941-950.
- 17) Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al : Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy : a randomised trial. *Diabetologia* 2013 ; **56** : 2582-2592.
- 18) Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE, et al : Effect of dapagliflozin on renal function. *Diabetes* 2012 ; **61**(Suppl 1) : Abstract 1098-P.
- 19) INVOKANA™ (canagliflozin) tablets, for oral use [package insert]. Titusville, NJ : Janssen Pharmaceuticals ; 2013.
- 20) Summary of Product Characteristics. Forxiga 5 mg and 10 mg film-coated tablets. Middlesex, United Kingdom : Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG ; 2012.
- 21) Bristol-Myers Squibb-AstraZeneca EEIG [homepage on the Internet]. Summary of Product Characteristics : Forxiga 5 mg film coated tablets 2012. Available from : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_en.pdf. Accessed March 31, 2014.
- 22) Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch A-M, et al : Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM. *Diabetes* 2012 ; **61**(Suppl 1) : Abstract 1011-P.
- 23) Rosenstock J, Cefalu WT, Lapuerta P, et al : Greater Dose-Ranging Effects on A1C Levels Than on Glucosuria With LX4211, a Dual Inhibitor of Sodium Glucose Transporters SGLT1 and SGLT2, in Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. *Diabetes Care* 2014 ; **37** : 1-8
- 24) Vlotides G, Mertens PR : Sodium-glucose cotransport inhibitors : mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Sep 17.
- 25) Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al : Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013 ; **166** : 217-223.
- 26) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologyandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm336236.pdf>
- 27) Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al : ALLHAT Collaborative Research Group : Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005 ; **165** : 1401-1409.