

座談会

# 明日から実践したい SGLT2阻害薬の有効活用法

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2阻害薬は、腎臓の近位尿管に存在するSGLT2を阻害し、グルコースを尿糖として排泄することで血糖降下作用を示すというユニークな作用機序を有している。わが国では同薬の上市後、慎重な症例選択の下で使用経験が蓄積され、その有効性および安全性に関する理解が深まってきた。本座談会では、東北医科薬科大学若林病院院長の佐藤謙氏のご司会の下、せいの内科クリニック院長の清野弘明氏をコメンテーターにお迎えし、東北各県における糖尿病診療の最前線でご活躍されている4氏とともに、SGLT2阻害薬の適応患者像や薬物療法におけるポジショニング、使用上の留意点などについてご討議いただいた。



**佐藤 謙氏**  
東北医科薬科大学  
若林病院 院長

**清野 弘明氏**  
せいの内科クリニック 院長

**倉光 智之氏**  
くらみつ内科クリニック 院長

**谷 牧夫氏**  
たに内科・  
糖尿病内科クリニック 院長

**今村 憲市氏**  
今村クリニック 院長

**藤谷 浩氏**  
藤谷内科クリニック 院長

## 日本人2型糖尿病患者においても トホグリフロジンは優れた血糖降下作用を示す

**佐藤** SGLT2阻害薬はわが国での臨床導入から3年が経過し、その特徴について多くのことが分かってまいりました。そこで本日は、同薬のより有効な活用法を探るべく、東北各県でご活躍されている糖尿病診療のエキスパートの先生方にお集まりいただきました。最初に清野先生から、SGLT2阻害薬の血糖降下作用に関する臨床成績をご紹介します。

**清野** 一例として、トホグリフロジン(アブルウェイ®)の成績をご紹介します。食事・運動療法にて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者230例を対象とした国内第II/III相臨床試験の結果、トホグリフロジン20mg/日の投与後24週時におけるHbA1c変化量は、プラセボに比べて約1.0%大きかったことが示されています(図1)。また、空腹時血糖値および食後2時間血糖値のベースライン時からの低下量はそれぞれ36mg/dL、71mg/dLであったことから、トホグリフロジンの投与は空腹時血糖値の改善のみならず、食後高血糖の是正においても有用と考えられました。

**佐藤** 次に、SGLT2阻害薬の投与が適した患者像について、先生方のご意見をお伺いしたいと思います。

**倉光** 内臓脂肪型肥満や高インスリン血症など、いわゆるメタボリックシンドロームを基盤とした病態を呈する非高齢患者に最も適した薬剤と考えています。ただし同薬の投与に際しては、患者が食事療法を励行でき、適正使用上の注意点を理解できるかどうかを確認することが重要といえます。

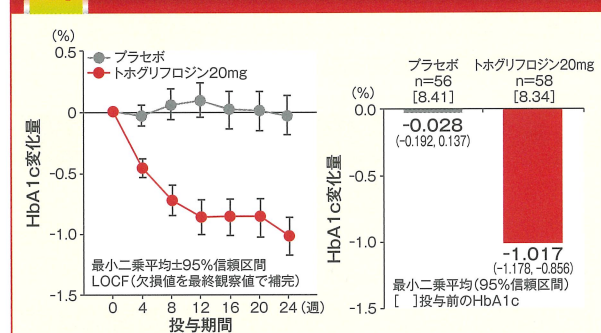
**谷** 種々の留意点を踏まえた上であれば、体重管理に難渋しているようなメタボリックシンドロームを有する高齢患者でも

有用な選択肢になり得ます。SGLT2阻害薬の発売当初は高齢患者に対する投与を控える傾向もありましたが、臨床データや使用経験が蓄積されるにつれ、適切な症例を選択すれば有効かつ安全に投与できることが分かってきました。この点は上市時との大きな違いだと思います。

**佐藤** 高齢患者における有効性・安全性についてはどのようなデータが得られていますか。

**清野** 65歳以上の日本人2型糖尿病患者1,507例を対象とした特定使用成績調査J-STEP/ELの結果、1年間にわたるトホグリフロジン20mg/日の投与により、HbA1cは0.46%低下したことが報告されています。同調査では、主な副作用として

図1 トホグリフロジン単独投与によるHbA1c変化量の推移



【対象】食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者230例  
 【方法】プラセボ、トホグリフロジン10mg、20mg、または40mgを1日1回、朝食前に24週間経口投与した  
 【評価項目】HbA1c変化量(主要評価項目)、HbA1c目標達成率、空腹時血糖、食後血糖、体重など  
 【安全性】副作用はプラセボ群で56例中4例(7.1%)、10mg群で58例中16例(27.6%)、20mg群で58例中15例(25.9%)、および40mg群で58例中16例(27.6%)に認められた。主な副作用は、血中ケトン体増加(プラセボ群1.8%、10mg群3.4%、20mg群12.1%、40mg群13.8%、以下同様)、頻尿(1.8%、5.2%、6.9%、10.3%)、尿中ケトン体陽性(0%、1.7%、5.2%、0%)などであった  
 注)本剤の承認された1回用量は20mgである

(Kaku K, et al, *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 65より改変, トホグリフロジン承認時評価資料: 第II/III相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験(CSG003JP))



多尿・頻尿が2.92%、脱水や便秘、口渇、ケトアシドーシスなど体重減少に関連する事象が3.85%、尿路感染症が2.06%、性器感染症が1.33%、低血糖症が1.06%、皮膚疾患が2.39%に認められました<sup>1)</sup>。

**佐藤** 海外ではSGLT2阻害薬の心血管に対する安全性<sup>2)</sup>、および腎アウトカム<sup>3)</sup>について検証した大規模臨床試験の結果が相次いで報告されました。これらのエビデンスについてどのような印象をお持ちですか。

**今村** SGLT2阻害薬の投与初期には推算糸球体濾過量(eGFR)の一過性の低下が認められることを経験していますので、安全性の観点からも大規模臨床試験で腎に及ぼす影響が明らかにされた意義は大きいと思います。

弘前市医師会は2017年3月に弘前市と連携協定を締結し、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組みを始めました。近年報告されたSGLT2阻害薬のエビデンスは同プログラムの推進を図る上でも大いに参考になるものであり、今後は早期腎症患者などを含めた幅広い患者層で同薬が適切に普及することが期待されます。

## 2型糖尿病治療における SGLT2阻害薬のポジショニング

**佐藤** 続けて、SGLT2阻害薬の治療上の位置付けについてお話を伺ってまいります。日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド2016-2017」<sup>4)</sup>では、7種類の経口血糖降下薬を患者の病態に合わせて選択することを基本的な考え方としており、欧米のガイドラインのような薬剤選択のアルゴリズムは示されていません。そこで、まずは第一選択薬としての可能性についてご意見をいただきたいと思います。

**倉光** 肥満傾向のある独居の若年患者に対し、第一選択薬としてSGLT2阻害薬を投与したところ、血糖値の改善に加え食事・運動療法の効果が著明に現れたことを経験しました。

この患者は食生活の乱れや運動不足などが問題となっていました。同薬の投与後は生活習慣も改善したことから、行動変容の契機にもなり得る薬剤という印象を持ちました。

**清野** 先述したトホグリフロジン国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の対象はドラッグナイーブ患者であり、約1%のHbA1c低下<sup>5)</sup>が期待できるという点は実臨床の経験ともおおむね一致しています。こうした効果を患者も実感することで治療モチベーション向上が期待できる他、単剤投与で低血糖を来しにくいといった結果はQOLの維持・改善が期待できると考えます。

**藤谷** 従来は高インスリン血症を呈していても、糖毒性を解除するためにインスリン導入を行うことが少なくありませんでした。こうした患者でも薬物療法未実施であれば、SGLT2阻害薬が有効であることが多く、当院では積極的に使用しています。

**佐藤** 続いて、SGLT2阻害薬との併用が適した薬剤について先生方のご意見をいただきたいと思います。

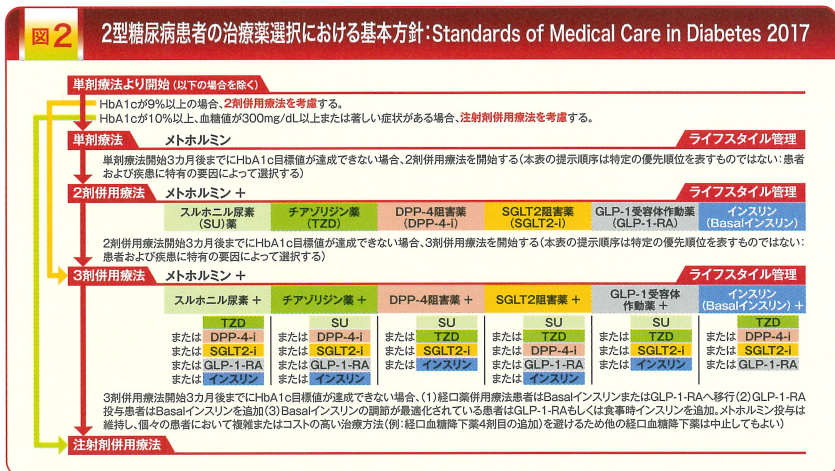
**清野** 米国糖尿病学会(ADA)による2017年版の薬物療法のアルゴリズムでは、HbA1c 9%未満の場合の第一選択薬としてメトホルミンが位置付けられており、同薬で血糖コントロール不十分の場合はSGLT2阻害薬を含めた他の血糖降下薬の併用が推奨されています(図2)。日常診療においても、肥満を有する患者に対してメトホルミンから薬物療法を開始し、血糖コントロールが不十分な場合にSGLT2阻害薬を併用することが多く、その逆の順番での併用も血糖コントロール、体重管理から効果のある症例が多数実感されています。

**今村** グルカゴン分泌の観点から、グルカゴン過剰分泌を抑制するDPP-4阻害薬との併用も作用機序上では有用といえます。

**谷** 私はインスリン製剤との併用の有用性に着目しています。インスリン製剤は体重の変化に留意が求められますが、SGLT2阻害薬を併用することでその影響を軽減できる可能性がある他、インスリン用量の節減にも寄与する組み合わせといえます。

ただし、予測以上に血糖が低下し低血糖を来した症例も経験していることから、予めインスリン用量を減量した後に併用を開始するなど、低血糖には十分に配慮する必要があると考えています。

**佐藤** 今回は先生方の併用経験が多い3剤を挙げていただきました。SGLT2阻害薬は他の血糖降下薬とは作用機序が全く異なっていることから、理論的には全ての薬剤との併用が可能です。したがって、個々の患者の病態に応じ、より有効かつ安全な併用薬を選択することが重要といえるでしょう。



(American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S64-74より改変)



## 初期の脱水や性器感染症に注意、 高齢者ではサルコペニアの有無も確認を

**佐藤** SGLT2阻害薬の投与に際しては種々の留意点がありますが、実臨床上で注意すべきポイントについてご教示いただけますか。

**清野** 女性に多い性器感染症は痒みが治療の大きな妨げになるため、陰部を清潔に保つことなどを処方時に説明しています。また、糖尿病患者では夜間頻尿を訴えることが少なくありませんが(図3)、SGLT2阻害薬の投与により尿量の増加が見られる点にも留意が必要で、投与1カ月間は1日の水分摂取量を500mL前後増やすことをお願いしています。同薬では尿路感染症への注意も求められますので、投与時には尿意を我慢しないよう指導することも重要といえます。

**佐藤** SGLT2阻害薬の投与に際しては、脱水予防のため飲水量を増やすことを指導しますが、夜間頻尿を避けるため飲水を控えてしまう患者も存在します。尿量の増加は同薬の血糖降下作用を反映したものといえますが、持続血糖モニタリング(CGM)を用いてトホグリフロジン投与による影響を検討した結果、夜間の血糖変動が少ない可能性が示唆されていることから(図4)、こうした知見を患者への説明に生かすことも有用と思われます。また、最近ではSGLT2阻害薬の半減期が排尿回数に影響を及ぼす可能性も指摘されていますので<sup>6)</sup>、今後のさらなる検討が期待されます。今村先生はいかがでしょう。

**今村** 高齢者への投与が増えることが予想されますので、今後はサルコペニアに対する注意も求められると思います。

**藤谷** 見た目は小太りでも、体組成の測定によりサルコペニアを呈していることが判明する患者は少なくありませんので、必ず

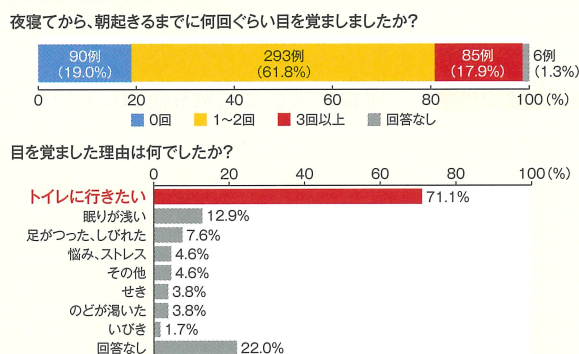
その有無を確認すべきだと思います。なお、サルコペニアの予防に当たっては、蛋白質を十分に摂取するよう食事指導を行い、かつ筋肉量を低下させないための運動療法が重要です。

**佐藤** その他、シックデイ時の休薬やケトアシドーシスへの配慮も重要となりますが、これら「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」<sup>7)</sup>に記載されている留意点を念頭に置いて使用することで、安全上の思わぬ問題の多くは避けられると思われます。

一方、これまではSGLT2阻害薬のクラスエフェクトに焦点が当てられ、その有効性や安全性について議論されてきましたが、今後は各薬剤による違いがあるかどうかについても焦点が当てられることと思います。トホグリフロジンは血中半減期が5.4時間<sup>8)</sup>、ヒトSGLT1に対するSGLT2選択性は2,900倍<sup>9)</sup>、血漿蛋白結合率は82.3~82.6%<sup>10)</sup>であることが示されています。この特性が臨床上的どのような影響を及ぼすかについては、今後のエビデンスの蓄積を待ちたいと思います。今回の座談会では、先生方の豊富な臨床経験に基づく貴重なご意見を多数いただきました。この内容が、今後の糖尿病診療におけるSGLT2阻害薬のさらなる有効活用に寄与する一助となれば幸いです。先生方、本日はありがとうございました。

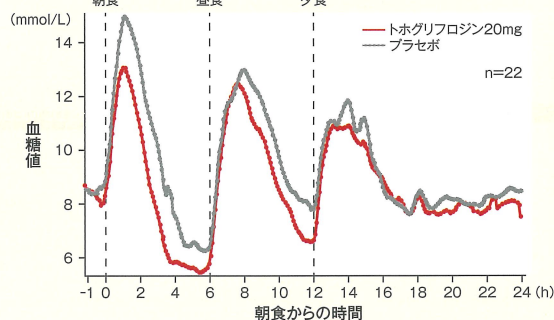
- 1) Utsunomiya K, et al. *J Diabetes Investig* 2017; 3: 1-10.
- 2) Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
- 3) Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334.
- 4) 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017, 文光堂, 2016.
- 5) Kaku K, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 65.
- 6) 吉田 俊秀: *Prog. med* 2015; 35(7): 1225-1230.
- 7) 「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」  
([http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_SGLT2.pdf](http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf);  
2016年5月12日改訂)
- 8) Kasahara-Ito N, et al. *Drug Res (Stuttg)* 2017; 67(6): 349-357.
- 9) Suzuki M, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341(3): 692-701.
- 10) 社内資料: 非臨床試験薬物動態試験.

図3 夜間頻尿が糖尿病患者の睡眠に及ぼす影響: 外来アンケート調査



(加瀬浩之 他: *Prog. Med* 2011; 31(19): 2473-2479)

図4 トホグリフロジン投与による平均グルコース濃度の推移[海外データ]



(サノフィ株式会社社内資料: 2型糖尿病患者を対象とした24時間血糖推移評価試験(BP22764))

本特別企画はサノフィ株式会社の提供です