

ドクターズアイ 山田悟(糖尿病)

足趾切断はSGLT2阻害薬に共通の問題か

🕒 2017年10月25日 10:20

📌 [記事をクリップする](#)[プッシュ通知を受取る](#)

研究の背景: CANVAS programで抱いた一抹の不安

今年の臨床糖尿病学で最も注目され、そして期待通りの結果を報告してくれたのが CANVAS programである([N Engl J Med 2017;377:644-657](#)、関連記事「[これでSGLT2阻害薬の心腎保護効果は確定](#)」)。EMPA-REG OUTCOME試験([N Engl J Med 2015;373:2117-2128](#)、[N Engl J Med 2016;375:323-334](#))におけるエンパグリフロジンに引き続き、カナグリフロジンにも心血管疾患の(再発)予防作用や腎保護作用があることが確認されたのである。

しかし、このCANVAS programにおいては、SGLT2阻害薬群での足趾切断や骨折の有意な増加も報告され、SGLT2阻害薬に対して、一抹の不安を抱かせることとなった。このたび、別のSGLT2阻害薬ダパグリフロジンの臨床試験における有害事象のプール解析の結果が報告され、そこでは足趾切断や骨折の増加は確認されなかった([Diabetes Obes Metab 2017年9月26日オンライン版](#))。今後のSGLT2阻害薬の処方を考える上で重要と思うので、ご紹介したい。

[【新機能】気になるキーワードの記事をメールでお知らせ](#)

研究のポイント1: 世界各地で実施されたダパグリフロジンの臨床試験のプール解析

本研究は(おそらくはCANVAS programを受けて追加の解析を行ったため)、3つのパートに分かれている。

1つ目のパートは、ダパグリフロジンについての12週間の第II b相の臨床試験3件と、24週間の第III相臨床試験10件とを合わせた計13件の試験のプール解析である。これらは対照群がプラセボなので、ダパグリフロジンによる有害作用を見いだすために実施された解析といえる(ダパグリフロジン10mg群2,360例、プラセボ群2,295例)。低血糖、腎障害、体液量減少、尿路感染症、性器感染症、骨折の6つについては特に注目して解析された。また、それとは別に脂質プロファイルへの影響も検討された。

2つ目および3つ目のパートは、ケトアシドーシスおよび足趾切断というまれな有害事象を検討するために実施されたもので、対照群が実薬の場合も含まれていた。ケトアシドーシスの解析に用いられたのは208週間までの研究21件で(ダパグリフロジン群5,936例、対照群3,404例)、足趾切断の解析に用いられたのは12週間以上の研究30件(ダパグリフロジン群9,195例、対照群4,629例)であった。

ケトアシドーシスの解析という2つ目のパートと、足趾切断の解析という3つ目のパートでは、ダパグリフロジンの投薬量は試験により異なっており、2.5mg/日～50mg/日まで分布していたが、ほとんどの場合、5mg/日か10mg/日が投薬されていた。

研究のポイント2: 骨折の発症にプラセボと差ない

パート1で収集された13研究におけるダパグリフロジン10mg群2,360例、プラセボ群2,295例は、平均罹病年数8.9年、平均HbA1c8.2%という臨床特性の集団であった。このパートにおける有害事象は表1のようなものであった。統計学的解析結果の記載はないが、少なくとも重症有害事象はダパグリフロジン群の方が数値上少なく、重症有害事象を増やしているという印象はなかった。3%以上と頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、頭痛、上気道感染症、尿路感染症、背部痛の6つであり、統計学的解析結果の記載はないが、ダパグリフロジン群の方が数値上多いのは尿路感染症と背部痛だけであった。

表1. プラセボ対照比較試験13件における有害事象の報告

		プラセボ群(2,295例)	ダパグリフロジン群(2,360例)
有害事象を1回以上経験した症例数(%)		1,279(55.7)	1,416(60.0)
そのうち試験中止になった症例数(%)		82(3.6)	102(4.3)
重症有害事象を1回以上経験した症例数(%)		123(5.4)	120(5.1)
そのうち試験中止になった症例数(%)		24(1.0)	16(0.7)
死亡例数(%)		4(0.2)	7(0.3)
3%以上の頻度で生じた有害事象の症例数(%)	鼻咽頭炎	133(5.8)	126(5.3)
	下痢	87(3.8)	79(3.3)
	頭痛	83(3.6)	81(3.4)
	上気道感染症	91(4.0)	72(3.1)
	尿路感染症	61(2.7)	91(3.9)
	背部痛	56(2.4)	83(3.5)

また、事前に注目した有害事象について検討すると、低血糖、体液量減少、尿路感染症については差異がないものの、腎機能の変化、性器感染症はダパグリフロジン群で多かった。ただし、腎機能の変化についてはいわゆる尿細管-糸球体フィードバックを反映している面が大きく、ほとんどの変化は一過性であったという(表2)。実際、推算糸球体濾過量(eGFR)の経年的変化を見ると、時間がたつほどプラセボ群とダパグリフロジン群の

eGFRの差異は小さくなっているようにも見えた。また、ベースラインのeGFRが60mg/分/1.73m²未満(30mg/分/1.73m²以上)の群ではeGFRの低下は初期の1週のみで、それ以降はベースラインより上昇していた(図1)。

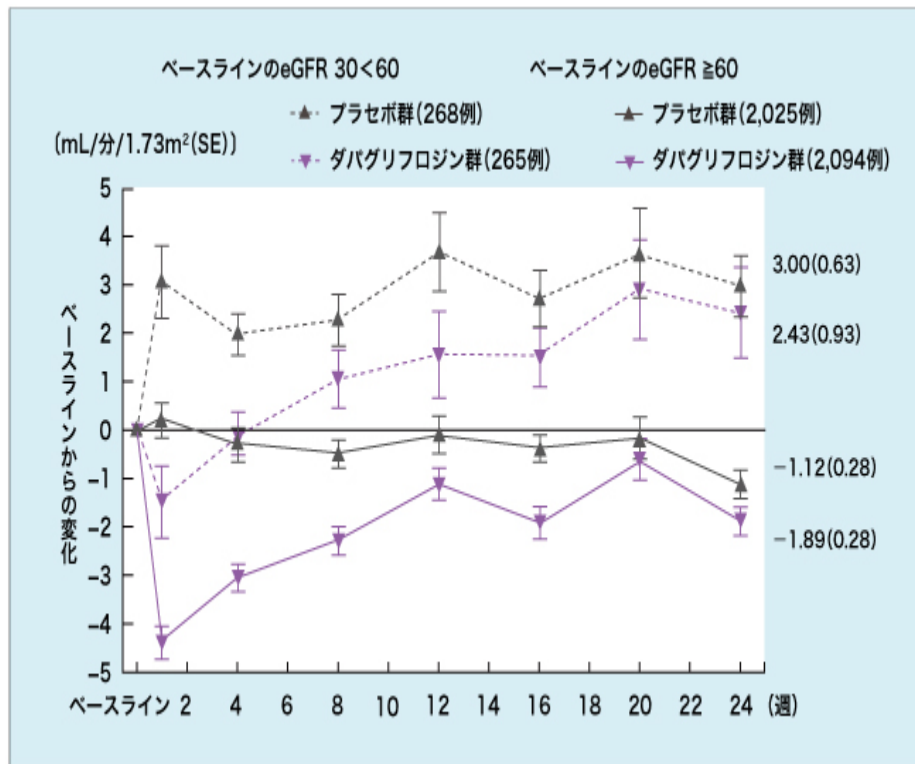
そして、肝心のポイントの1つである骨折であるが、両群に差異はなかった(表2)。

表2. プラセボ対照比較試験13件において事前に注目した有害事象の報告

		プラセボ群(2,295例)	ダバグリフロジン群(2,360例)
低血糖	全て*	284(12.4)	324(13.7)
	重症*	2(0.1)	3(0.1)
	低血糖による試験中止*	0	1(<0.1)
腎機能	クレアチニンクリアランス低下	16(0.7)	27(1.1)
	GFR上昇	3(0.1)	7(0.3)
	腎不全	2(0.1)	4(0.2)
体液量減少	低血圧	5(0.2)	15(0.6)
	失神	3(0.1)	6(0.3)
	起立性低血圧	6(0.3)	2(0.1)
	脱水	0	2(0.1)
尿路感染症	全て	61(2.7)	91(3.9)
	膀胱炎	15(0.7)	16(0.7)
	前立腺炎	3(0.1)	0
性器感染症	真菌陰炎*	7(0.3)	34(1.4)
	陰炎*	1(<0.1)	18(0.8)
	亀頭炎*	0	29(1.2)
骨折	全て	17(0.7)	8(0.3)
	足	1(<0.1)	3(0.1)
	踵	2(0.1)	2(0.1)
	大腿骨頭部	2(0.1)	0
	手	2(0.1)	0
	橈骨	2(0.1)	0
	上腕	2(0.1)	0
	脊椎圧迫	0	2(0.1)
脂質プロファイルの変化(mg/dL)	LDL-C	-0.8	+2.7
	TG	+1.8	-6.2
	HDL-C	+1.2	+2.7

山田注：(*)の百分率の計算は意味不明である。通常エピソード数は100人・年といった形で表現すべきであるが、なぜかしら何人に生じているか不明の低血糖のエピソード数は被検者数で割り算した数値で表現されている。また、真菌陰炎や陰炎は女性被検で割り算すべきであるし、同様に亀頭炎は男性被検者数で割り算すべきであるが、なぜかしら全員の人数で割り算した数値で表現されている。同様の指摘は表3~4にも当てはまる

図1. プラセボ対照比較試験13件におけるeGFRの変化



また、脂質プロファイルであるが、わずかなLDL-CおよびHDL-Cの増加が見られ、わずかなトリグリセリド(TG)の低下があった。しかし、心血管疾患の発症率に影響を及ぼすとは思えない程度の小さな変化であった(表2)。

研究のポイント3: 足趾切断の発症は極めてまれ

次にパート2である。パート2では、ケトアシドーシスの解析のために208週間までの研究21件(ダパグリフロジン群5,936例、対照群3,404例)がプール解析された。しかし、それだけの人数を集めても、ケトアシドーシスの発症は極めてまれであった(表3)。

表3. 21件の研究におけるケトアシドーシス

	対照群 (3,403例)	ダパグリフロジン群 (5,936例)
重症ケトアシドーシス(例)	0	1
有害事象と呼ぶレベルのケトン尿(例)	0	2
代謝性アシドーシス(例)	0	1
ケトアシドーシスの発症率(%)	0	0.02
アシドーシスの発症率(%)	0	0.03

(表1～3、図1とも *Diabetes Obes Metab* 2017年9月26日オンライン版)

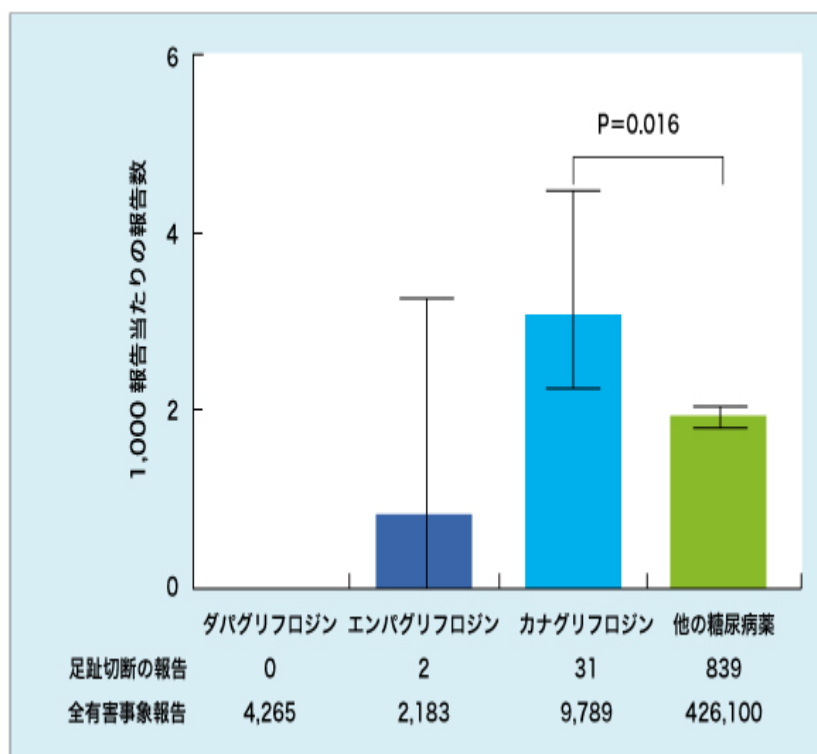
またパート3では、足趾切断の解析のために12週間以上の研究30件(ダパグリフロジン群9,195例、対照群4,629例)がプールされた。しかし、それだけの人数を集めても、足趾切断の発症は極めてまれであり、対照群で7例(0.2%)、ダパグリフロジン群で8例(0.1%)であった。

私の考察：SGLT2阻害薬としての懸念は払拭、待たれるドラッグ効果の払拭

本研究は、CANVAS programにおいて抱いたSGLT2阻害薬に対する一抹の不安を振り払ってくれるものであった。幸いにして、足趾切断や骨折が増えるという現象は観察されなかったのである。また、わが国で販売当初に懸念された脱水に関しても、極めてまれな現象であることも判明した。しかし、性器感染症は(販売当初の懸念通り)増加している。この点については要注意である。

ただ、最近発表されたFadiniらの解析では、今回報告されたダパグリフロジンやエンパグリフロジンをはじめとする他のSGLT2阻害薬に比較して、カナグリフロジンでは足趾切断が多い可能性が示されている(図2、*Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 680-681)。このFadiniらの解析は、米食品医薬品局(FDA)に報告された有害事象の中で足趾切断の報告が占める割合を見たものであり、ことによるとカナグリフロジンが米国で最初に発売されたSGLT2阻害薬であることの影響もありえる。カナグリフロジンのドラッグ効果としての足趾切断増加を断言できるものだとは思わない。しかし、当然のことながら不安を感じさせる。

図2. 米・FDAに報告された有害事象報告に足趾切断が占める治療薬別の割合



(*Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:680-681)

以上を考えると、SGLT2阻害薬全体のクラス効果としての足趾切断、骨折増加の懸念は基本的には持たなくてもよいように思う。後は、カナグリフロジンのドラッグ効果としての足趾切断・骨折の懸念をどう払拭するかである。そういう意味では、カナグリフロジンまで含めて日本における有害事象報告のデータ(*Expert Opin Drug Saf* 2015;14:795-800)を再解析することが大切になろう。

≡ドクターズアイ 山田悟(糖尿病)一覧

- ▶足趾切断はSGLT2阻害薬に共通の問題か 2017.10.25 閲覧中
- ▶食べ順ダイエットの要諦は野菜にあらず 2017.10.06
- ▶世界の食事摂取基準を変える！新研究 2017.09.21
- ▶第一選択薬はメトホルミンか、GLP-1薬か 2017.09.06
- ▶“糖尿病が世界を滅ぼす”が現実に!？ 2017.08.09
- ▶“HDL-C上昇薬”の悲劇と不可解 2017.07.26
- ▶超長時間作用インスリンの有効性と安全性 2017.07.07
- ▶サルコペニアを来さない体重減量法とは 2017.06.28
- ▶これでSGLT2阻害薬の心腎保護効果は確定 2017.06.16
- ▶食の欧米化で日本人は健康になる 2017.05.26

[記事一覧](#) >

山田 悟(やまだ さとる)

1994年、慶應義塾大学医学部を卒業し、同大学内科学教室に入局。東京都済生会中央病院などの勤務を経て、2002年から北里研究所病院で勤務。現在、同院糖尿病センター長。診療に従事する傍ら、2型糖尿病についての臨床研究や1型糖尿病の動物実験を進める。日本糖尿病学会の糖尿病専門医および指導医



関連タグ

◆一般内科

◆循環器内科

◆糖尿病・内分泌疾患

◆糖尿病

◆糖尿病治療薬

この記事を読んだ人はこんな記事も読んでいます

- ▶ 週3～4回の飲酒で糖尿病リスクが最低に
- ▶ 除菌後の胃がんを見逃さない
- ▶ 多忙な院長必読—人材採用の2つのポイント
- ▶ 特発性肺線維症のベスト治療は何か
- ▶ 造影剤腎症にデータで対抗する

ピックアップコンテンツ

『B型肝炎・C型肝炎の現状と展望』PDF版公開【200cap】[PR]



2017.09.07



▶ 知っ得！概日リズムの歴史 第2回「時計遺伝子」 2017.10.16[PR]



▶【200cap】未来の自分に聞きました。将来の腎機能低下を見据えたシンプルな薬剤選択 2017.10.11[PR]



▶【11/14(火)インターネットシンポ】働く人のうつをどう扱うか？(ファイザー) 2017.10.10[PR]



▶【Essay】なぜ、今「脳卒中と循環器病克服5カ年計画」が必要？ 2017.07.30

▶ インスリン開始で身体活動どう変化する？ 2017.08.01

▶ 美容整形後遺症に対する修正手術の実際 2017.08.22

▶ 日本発、糖尿病の多因子介入で新エビデンス 2017.09.19

▶ 新生児のインフルエンザに新対応案 2017.10.05

▶【Web講演会 11/8(水)】他疾患合併 高中性脂肪血症 全国Web講演会【200cap】

今、あなたにオススメ

「SGLT2阻害薬で下肢切断リスク増」警告	実は低かったサルコイドーシスの寛解率	成功するクリニック開業一科目別, 開業物件の選定ポイント2	米で警告、カナグリフロジンの下肢切断リスク
-----------------------	--------------------	-------------------------------	-----------------------

超長時間作用インスリンの有効性と安全性	あなたは医療事故調査制度についてご存知ですか？	トレンドはクラシック回帰 大人としての「品格」をまとう	これでSGLT2阻害薬の心腎保護効果は確定
---------------------	-------------------------	-----------------------------	-----------------------

アクセラセダンに1.5Lクリーンディーゼルという新しい選択肢。 PR(マツダ株式会社)	伊能忠敬は55歳から！チャレンジは何度でもできる。 PR(#老後を変える)	宮古の食を全国へ！地域と水産事業の活性化をめざすイカ王子 PR(Glocal Mission Times)	SKAGENの秋色ウォッチが鍵に！人気モデルのオン／オフスタイル PR(SKAGEN on antenna*) Recommended by
--	--	--	--