

SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation

策定：2014年6月13日

改訂：2014年8月29日

我が国で最初のSGLT2阻害薬が2014年4月17日発売され、続いて5月23日に新たにSGLT2阻害薬3剤が発売された。本薬剤は新しい作用機序を有する2型糖尿病薬であるが、治験の際に低血糖など糖尿病薬に共通する副作用に加えて、尿路・性器感染症など本薬剤に特徴的な副作用が認められていた。加えて、本薬が広汎で複雑な代謝や循環への影響をきたしうることから、発売前から重篤なものを含む多様な副作用発症への懸念が持たれていた。発売開始から1ヶ月間の副作用報告を受け、重篤な副作用の懸念のうち、残念ながらいくつかが現実化したことを踏まえ、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」を発足させ、検討を行い、6月13日に「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」を策定し公表した。このたび、最初の副作用報告から2ヶ月半経過し新たな3剤の副作用報告も踏まえ最新の情報に基づき改訂を加えた。

8月17日の時点での各製剤の副作用報告によれば、予想された副作用である尿路・性器感染症に加え、重症低血糖、ケトアシドーシス、脳梗塞、全身性皮疹などの重篤な副作用がさらに増加している。この中には、現時点では必ずしも因果関係が明らかでないものも含まれているが、多くが当初より懸念された副作用であることから、本委員会としては、これらの副作用情報をさらに広く共有することにより、今後、副作用のさらなる拡大を未然に防止することが必要と考え以下のRecommendationおよび具体的副作用事例とその対策を報告する。

Recommendation

1. インスリンやSU薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる(方法については下記参照)。インスリンとの併用は治験で安全性が検討されていないことから特に注意が必要である。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
2. 高齢者への投与は、慎重に適応を考えたうえで開始する。発売から3ヶ月間に65歳以上の患者に投与する場合には、全例登録すること。
3. 脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬との併用は推奨されない。
4. 発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合(シックデイ)には必ず休薬する。
5. 本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投

与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、必ず副作用報告を行うこと。

6. 尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。

7. 原則として、本剤は当面他に2剤程度までの併用が推奨される。

副作用の事例と対策

重症低血糖

114例の低血糖が報告され、うち12例は重症低血糖であった。多数の糖尿病薬を使用している患者に更に追加されている場合が多いが、重症低血糖12例のうち実に9例がインスリン併用例であった。また、SU薬の併用は4例であった。DPP-4阻害薬の重症低血糖の場合にSU薬との併用が多かったことに比し本剤ではインスリンとの併用例が多いという特徴がある。SGLT2阻害薬による糖毒性改善などによりインスリンの効きが急に良くなり低血糖が起こっている可能性がある。このように、インスリン、SU薬又は速効型インスリン分泌促進薬を投与中の患者へのSGLT2阻害薬の追加は重症低血糖を起こすおそれがあり、予めインスリン、SU薬又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討することが必要である。また、これらの低血糖は、必ずしも高齢者に限らず比較的若年者にも生じていることに注意すべきである。

SGLT2阻害薬とインスリン製剤の有効性及び安全性は治験では検討されていないことも留意しなければならない。従って、止むを得ずインスリン製剤との併用する場合には、低血糖に万全の注意を払ってインスリンを予め相当量減量して行うべきである。

また、SU薬にSGLT2阻害薬を併用する場合には、DPP-4阻害薬の場合に準じて、以下の通りSU薬の減量を検討することが必要である。

- ・グリメピリド2mg/日を超えて使用している患者は2mg/日以下に減じる
- ・グリベンクラミド1.25mg/日を超えて使用している患者は1.25mg/日以下に減じる
- ・グリクラジド40mg/日を超えて使用している患者は40mg/日以下に減じる

ケトアシドーシス

4例のケトアシドーシスが報告され、インスリンの中止、極端な糖質制限、清涼飲料水多飲など原因となっている。血糖コントロールが良好であっても血中ケトン体増加が認められることがある。SGLT2阻害薬投与に際しては、インスリン分泌能が低下している症例への投与ではケトアシドーシスの発現に厳重な注意が必要である。同時に、栄養不良状態、飢餓状態の患者や極端な糖質制限を行っている患者に対するSGLT2阻害薬投与開始やSGLT2阻害薬投与時の口渇に伴う清涼飲料水多飲はケトアシドーシスを発症させることに一層の注意が必要である。

脱水・脳梗塞等

循環動態の変化に基づく副作用として、重症の脱水が15例で報告された。さらに、12例の脳梗塞も報告された。脳梗塞発症者の年齢は50代から80代である。脳梗塞はSGLT2投与後数週間以内に起こることが大部分で、調査された例ではヘマトクリットの著明な上昇を認める場合があり、SGLT2阻害薬による脱水との関連が疑われる。また、SGLT2阻害薬投与後に心筋梗塞・狭心症が6例報告された。SGLT2阻害薬投与により通常体液量が減少するので、適度な水分補給を行うよう指導すること、脱水が脳梗塞など血栓・塞栓症の発現に至りうることに改めて注意を喚起し、高齢者や利尿剤併用患者等の体液量減少を起ししやすい患者に対するSGLT2阻害薬投与は、十分な理由がある場合のみとし、特に投与の初期には体液量減少に対する十分な観察と適切な水分補給を必ず行い、投与中はその注意を継続する。脱水と関連して、高血糖高浸透圧性非ケトン性症候群も2例報告された。また、脱水や脳梗塞は高齢者以外でも認められているので、非高齢者であっても十分な注意が必要である。脱水に対する注意は、SGLT2阻害薬投与開始時のみならず、発熱・下痢・嘔吐などがある時ないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合（シックデイ）には万全の注意が必要であり、SGLT2阻害薬は必ず休薬する。この点を患者にも予めよく教育する。

また、脱水がビグアナイド薬による乳酸アシドーシスの重大な危険因子であることに鑑み、ビグアナイド薬使用患者にSGLT2阻害薬を併用する場合には、脱水と乳酸アシドーシスに対する十分な注意を払う必要がある（「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」<http://www.jds.or.jp/>）。

皮膚症状

皮膚症状は薬疹、発疹、皮疹、紅斑など非重篤のものを含めれば500例以上が報告され最も頻度の高い副作用となっている。全ての種類のSGLT2阻害薬で皮膚症状の報告がある。皮膚症状が全身に及んでいるなど症状の重症度やステロイド治療がなされたことなどから重篤と判定されたものも80例以上に上っている。また1例ではあるが粘膜に病変を認める重篤なスティーブンス・ジョンソン症候群と推察される症例が報告され注意が必要である。これらの重篤な皮膚障害は、治験時に殆ど認められていなかったものである。皮膚症状はSGLT2阻害薬投与後1日目からおよそ2週間以内に発症している。今後SGLT2阻害薬投与に際しては、投与日を含め投与後早期より十分な注意が必要である。尚、これらの皮膚症状が特定の薬剤に多いのか、このクラスの薬剤に共通の副作用であるか、現時点では不明であり、今後注意深い観察が必要である。しかし、あるSGLT2阻害薬で皮疹が出現し一旦改善した後、別の種類のSGLT2阻害薬に切り替えたところ、直ちに皮疹が再燃した例も数例あり、SGLT2阻害薬の間で交差反応性があることが示唆されている。従って、あるSGLT2阻害薬で薬疹を生じた症例では、別のSGLT2阻害薬に変更しても薬疹が生じる可能性があるため、SGLT2阻害薬以外の

薬剤への変更を考慮すべきである。いずれにせよ皮疹を認めた場合には、速やかに皮膚科医にコンサルトすることが重要である。特に粘膜（眼結膜、口唇、外陰部）に皮疹（発赤、びらん）を認めた場合には、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症薬疹の可能性があり、可及的速やかに皮膚科医にコンサルトすべきである。

尿路・性器感染症

治験の時からSGLT2阻害薬使用との関連が認められている。これまで、尿路感染症が120例以上、性器感染症が80例以上報告された。尿路感染症は腎盂腎炎、膀胱炎など、性器感染症は外陰部腫カンジダ症などである。全体として、女性に多いが男性でも報告されている。投与開始から2, 3日および1週間以内に起こる例もあれば2か月程度経って起こる例もある。腎盂腎炎をなど重篤な尿路感染症も12例報告された。尿路感染・性器感染については、質問紙の活用を含め適宜問診・検査を行って、発見に努めること、発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすることが重要である。

以上、SGLT2阻害薬が発売されてから約3か月半の副作用情報を踏まえ、その使用にあたっての重要な注意喚起を行った。本薬剤は適応を十分に考慮した上で、添付文書に示されている安全性情報に十分な注意を払い、また本Recommendationを十分に踏まえて、特に安全性を最優先して適正使用されるべき薬剤である。発売日から3ヵ月間に本剤を服用した高齢者(65歳以上)では全例の特定使用成績調査が定められており、是非ともそれに則った使用が推奨される。尚、本委員会は継続的にSGLT2阻害薬の安全性情報を収集・分析し、必要は注意喚起を行っていく。

「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 稲垣暢也

東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学 植木浩二郎

川崎医科大学 総合内科学1 加来浩平

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇孝

関西電力病院 清野裕

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野羽田勝計

東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 佐藤伸一