

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

2016年5月12日

我が国で最初のSGLT2阻害薬は2014年4月17日に発売され、現在は6成分7製剤が臨床使用されている。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、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。実際、発売当初以下に述べるような副作用や有害事象が数多く報告された。それを踏まえ、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」が発足し、2014年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。その後の新たな副作用報告も踏まえ2014年8月29日に改訂を加えた。また、発売から3ヵ月間に高齢者（65歳以上）に投与する場合には、全例の特定使用成績調査が定められ、高齢者糖尿病における副作用や有害事象の発生率や注意点についての一定のデータが得られている。この高齢者特定使用成績調査の結果は、治験中に見られた有害事象や副作用の内容および頻度と大きく異なるものではなかった。本委員会としては、これらの情報をさらに広く共有することにより、副作用や有害事象が可能な限り防止され、適正使用が推進されるよう、Recommendationをアップデートする。

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)。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
2. 75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群（サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など）のある場合には慎重に投与する。
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。利尿薬の併用の場合には特に脱水に注意する。
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. 全身倦怠・悪心嘔吐・体重減少などを伴う場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシスの可能性があるため、血中ケトン体を確認すること。
6. 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。

7. 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。

副作用の事例と対策

重症低血糖

引き続き重症低血糖の発生が報告されている。重症低血糖のうちインスリン併用例が多く、SU薬などのインスリン分泌促進薬との併用が次いでいる。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薬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。

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

引き続きケトアシドーシスの発生が報告されている。インスリンの中止、極端な糖質制限、清涼飲料水多飲などが原因となっている。血糖値が正常に近くてもケトアシドーシスの可能性がある。特に、全身倦怠・悪心嘔吐・体重減少などを伴う場合には血中ケトン体を確認する。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う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、引き続き重症の脱水と脳梗塞の発症が報告されている。脳梗塞発症者の年齢は50代から80代である。脳梗塞はSGLT2阻害薬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・狭心症も報告されている。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する。75歳以上の高齢者あるいは65歳から74歳で老年症候群（サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など）のある場合や利尿剤併用患者等の体液量減少を起こしやすい患者に対するSGLT2阻害薬投与は、注意して慎重に行なう、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報告されている。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（「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」 <http://www.jds.or.jp/>）。

皮膚症状

皮膚症状は掻痒症、薬疹、発疹、皮疹、紅斑などが副作用として多数例報告されているが、非重篤のものが大半を占める。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報告されている。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。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。あるSGLT2阻害薬で皮疹を生じた症例で、別のSGLT2阻害薬に変更しても皮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、ステイブンス・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るべきである。

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、多数例の尿

路感染症、性器感染症が報告されている。尿路感染症は腎盂腎炎、膀胱炎など、性器感染症は外陰部膺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ヵ月程度経って起こる例もある。腎盂腎炎など重篤な尿路感染症も引き続き報告されている。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1年半を超える期間に報告された副作用情報や高齢者の特定使用成績調査の結果を踏まえ、その使用にあたっての重要な注意点についてアップデートを行った。特定使用成績調査の結果は、75歳以上では安全性への一定の留意が必要と思われる結果であった。本薬剤は適応やエビデンス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、適正使用されるべきである。

「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

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター 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