

1 型糖尿病の新たな治療薬

執筆担当：武藤達也 (名鉄病院薬剤部)

トピックス担当：秋山滋男 (東京薬科大学薬学部)

2 型糖尿病 (2 型 DM) については、スルホニル尿素 (SU) 薬が薬物療法の中心だった時代から糖尿病治療ガイド 2018-2019 にも示されているようにビグアナイド薬、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4 阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、SGLT2 阻害薬が加わり、患者の病態に合わせて選択することができるようになった¹⁾。しかしながら、1 型糖尿病 (1 型 DM) の薬物療法については、これまで α -GI やインスリン以外の選択肢はなかった。

今回、成人の 1 型 DM に SGLT2 阻害薬であるイプラグリフロジン (2018 年 12 月に承認)、ダパグリフロジン (2019 年 3 月に承認) が適応追加となり使用できるようになった。もちろん 1 型 DM はインスリン治療が基本であることには間違いはないが、補助的な治療として SGLT2 阻害薬の利用が期待されている。そこで、1 型 DM に対する SGLT2 阻害薬の有効性と安全性についての論文を紹介する。

2015 年に *Diabetes Care* に掲載された研究²⁾では、25~65 歳の 1 型 DM で、罹病期間 1 年以上、強化インスリン療法または持続的皮下インスリン注入療法 (CSII) で血糖コントロールが不良、HbA1c 7.0~9.0% の患者を対象として、カナグリフロジン 100mg/日群、300mg/日群またはプラセボ群でランダムに割り付け、18 週間の追跡調査を行った。その結果、HbA1c が 0.4% 以上減少し体重増加を認めなかった患者の割合は、カナグリフロジン 100mg/日群、300mg/日群およびプラセボ群でそれぞれ 36.9%、41.4% および 14.5% となり、プラセボと比べてカナグリフロジンが投与された 2 群の方が有意に多かった (2 群とも $P < 0.001$)。また、18 週後の HbA1c の変化量について、プラセボ群との差は 100mg/日群が -0.29%、300mg/日群が -0.25% であった。18 週後のインスリン投与量の変化量もプラセボ群との差は 100mg/日群が -4.1 IU/日、300mg/日群が -7.6 IU/日であった。

安全性については、有害事象の総発生率として 100mg/日群、300mg/日群およびプラセボ群でそれぞれ 55.6%、67.5% および 54.7% であり、有意な差は認められず、有害事象による試験中止率は低かった (0.9~1.3%)。低血糖症はほぼ全患者に発生し、3 群とも同程度の発生率だった (100mg/日群、300mg/日

群およびプラセボ群でそれぞれ 98.3%, 99.1%および 96.6%). 重度の低血糖症の発生率は, 100mg/日群, 300mg/日群およびプラセボ群でそれぞれ 2.6%, 6.8%および 1.7%と各群とも低かった. ケトン関連有害事象が 100mg/日群の 5.1% (117 例中 6 例), 300mg/日群の 9.4% (117 例中 11 例) に発生したが, プラセボ群には発生しなかった. 入院を要した糖尿病性ケトアシドーシス

(DKA) は, 100mg/日群の 4.3% (5 例), 300mg/日群の 6.0% (7 例) に発生した. いずれも発症時にインフルエンザ, 肺炎, インスリンポンプの故障, 不適切なインスリン使用といった誘発要因が存在しており, 致命的な DKA はなかった.

2017 年に Lancet Diabetes Endocrinol に掲載された DEPICT-1 試験³⁾では, 血糖コントロールが不十分な 1 型 DM 患者 833 名を対象に, ダパグリフロジン 5mg/日と 10mg/日を用量調整可能なインスリン療法に 24 週間追加投与した. その中でランダム化が不十分だった 55 例を除く 788 例を効果解析対象とした. その結果, HbA1c 値, 体重, インスリンの 1 日総投与量は, いずれの用量においてもプラセボに比べて有意に低下した事が報告された (表 1).

	HbA1c*	体重*	インスリン 1 日 総投与量*
ダパグリフロジン 5mg/日+インスリン VS. プラセボ+インスリン	-0.42% (95%CI, -0.56, -0.28; p< 0.0001)	-2.96% (95%CI, -3.63, -2.28; p< 0.0001)	-8.8% (95%CI, -12.6, -4.9; p< 0.0001)
ダパグリフロジン 10mg/日+インスリン VS. プラセボ+インスリン	-0.45% (95%CI, -0.58, -0.31; p< 0.0001)	-3.72% (95%CI, -4.38, -3.05; p< 0.0001)	-13.2% (95%CI, -16.8, -9.4; p< 0.0001)

*ベースラインから 24 週時までの HbA1c 値の補正後の平均変化率; CI=信頼区間

表 1 DEPICT-1 試験 効果解析結果 (文献 3 より作図)

安全性については, 833 例を解析対象とした. その結果, ダパグリフロジン 5mg/日群, 10mg/日群およびプラセボ群で, 低血糖発現率はそれぞれ 79%, 79%および 80%, 重度低血糖発現率は 8%, 6%および 7%と有意な差は認められず, DKA についてもそれぞれ 4 例 (1%), 10 例 (2%) および 3 例

(1%) と発現増加との関連は認められなかった. しかしながら, 2018 年に Diabetes Care に掲載された日本人症例のデータを含む「DEPICT-2」試験⁴⁾においては, プラセボと比較して治療効果は DEPICT-1 と同様の傾向を示したも

のの、DKAの発現についてはダパグリフロジン 5mg/日群、同 10mg/日群およびプラセボ群で 2.6%、2.2%および 0%と実薬群に多く認められ、DEPICT-1 長期投与（52 週間投与）試験⁵⁾でも 5mg/日群、10mg/日群およびプラセボ群で 4.0%、3.4%および 1.9%と同様の傾向がみられた。DEPICT-2 試験での多くの DKA イベントは軽症から中等症で、インスリンの打ち忘れやインスリンポンプの不具合などが誘発要因であった。DKA は、高度のインスリン欠乏とインスリン拮抗ホルモンの増加によって、高血糖、高ケトン血症、アシドーシスを引き起こす急性合併症である。重度の場合は、昏睡など生命の危機に関わる場合もあり十分な注意が必要となる。

結論として、1 型 DM への新しい薬物療法の選択肢である SGLT2 阻害薬は、補助的な役割として大きく期待されるが、DKA に注意しながら使用するべきであろう。特にシックデイ時には SGLT2 阻害薬は中止すべき薬剤であり、事前の患者への説明が必須だと考える。

参考文献

1. 日本糖尿病学会編・著. “糖尿病治療ガイド 2018-2019” 文光堂. 東京. 2018. pp.31-36.
2. Henry RR, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38(12):2258-2265.
3. Dandona P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24-week results from a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5: 597–609.
4. Chantal M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2018, 41 (9): 1938-1946.
5. Paresh D, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care* 2018, 41 (12): 2552-2559.