

SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン, エンパグリフロジン)

江尻健太郎 *Kentaro Ejiri*
岡山大学病院 循環器内科

はじめに

□ 開発の経緯および歴史

SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管にあるナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)を阻害することにより、尿中からのグルコース再吸収を抑制することで、血糖値を下げる薬剤である。

SGLT2 阻害薬の開発の歴史は古く、始まりは1800年代に遡る。きっかけは1835年にフランスでリンゴの樹皮からフロリジンが発見されたことであった。その100年後の1933年にはフロリジンが尿糖排泄作用を持つことが報告される¹⁾。その後、しばらくは糖尿病治療薬の候補として考えられていなかったが、1980年代後半に米国のDeFronzoが糖毒性の概念を提唱したことが転機となった²⁾。この高血糖が糖尿病の病態の本体であるという糖毒性の考え方が、尿糖排泄を促進することによる糖尿病治療という概念の理論的な裏付けとなった。同時期の1987年には動物実験によってフロリジンの投与による血糖値の低下が証明された³⁾。ただし、フロリジンの尿糖排泄の薬理作用が完全に解明されていなかったため、薬剤開発が軌道にのるまでにはさらに複数の発見が必要であった。

1994年にKanaiらがSGLT2のDNAを発見し、DNAから発現させたタンパク質が腎臓でグルコースの再吸収を担っている共輸送体であることを突き止めた⁴⁾。1999年には田辺製薬(現 田辺三菱製薬)が経口可能なフロリジン誘導体(T-1095)を創薬し、動物実験の結果、糖尿病に対して治療効果を示すことが発表された⁵⁾。その後、複数の製薬会社において薬剤の研究開発が進み、臨床試験を経て、2012年に欧州でダパグリフロジンが糖尿病治療薬として世界で初めて認可された。わが国でも2014年にイプラグリフロジンが認可されたのを皮切りに、2020年の時点で6種類の薬剤が保険承認されている。

□ 心不全治療薬としての期待

糖尿病の主要な合併症である糖尿病性腎症、網膜症、神経障害は、

血糖依存的に病状が増悪することが明らかである。そのため元来、糖尿病治療薬は血糖値を下げることに開発の主眼がおかれ、血糖降下作用の強さが選択基準となっていた。しかし、2007年に、海外で当時使用されていたチアゾリジン薬のロシグリタゾンによって心筋梗塞発症リスクが有意に増加することが報告された⁶⁾。この結果を重くみた米国食品医薬品局(FDA)は、2008年に新規糖尿病治療薬に対する新たな指針を発表し、新規糖尿病治療薬の承認に際して心血管イベントに対する影響の検証が必須とされた。SGLT2阻害薬も例外ではなく、国際的に認可されたすべての薬剤で大規模臨床試験が実施されることとなった。

□ エンパグリフロジン

EMPA-REG OUTCOME:

Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose

最初に結果が開示されたのは、2型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの大規模臨床試験EMPA-REG OUTCOMEであった⁷⁾。2015年に発表されたこの試験は大きな衝撃を与えることとなった。この研究は、18歳以上の2型糖尿病で、2ヵ月以内に急性心筋梗塞、脳卒中、冠動脈疾患などの何らかの心血管イベント既往のあるHbA1c 7.0%から9.0%の患者7020人を対象としたものであった。既存の治療薬に加えてSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンかプラセボを投与する群にランダム割付けを行い、複合心血管イベント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)の発症を比較したところ、エンパグリフロジン投与のハザード比(HR)は、複合心血管イベントで0.86、心血管死で0.62、総死亡で0.68、心不全入院で0.65という結果であった。これほどまでに2型糖尿病患者の心血管イベント発症を抑制する効果が示された研究は初めてであった。

□ カナグリフロジン, ダパグリフロジン

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

この研究に続き、2つの大規模臨床試験が相次いで発表された。CANVAS試験⁸⁾では、2型糖尿病患者のうち30歳以上で急性心筋梗塞および急性冠症候群、脳卒中などの何らかの心血管イベント既往がある場合、もしくは50歳以上で糖尿病罹患歴10年以上、高血圧症、喫煙、タンパク尿、低HDLコレステロール血症のうち2つ以上の合併がある場合を対象とした。この結果、対象患者10142人のうち34%が、二次予防ではなく一次予防の患者であった。結果は、SGLT2阻害薬であるカナグリフロジンの投与によって、複合心血管イベントでHR 0.86、心血管死で有意差なし、心不全入院でHR 0.67というものであった。

DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58

そして、DECLARE-TIMI 58試験⁹⁾は、2型糖尿病で40歳以上の慢性腎臓病のない心血管イベントを合併した患者、もしくは男性55歳以上、女性60歳以上で高血圧症、脂質異常症、喫煙のいずれか1つを合併した患者17160人が対象とされた。その結果、約59%が一

次予防目的であり、SGLT2阻害薬であるダパグリフロジンの投与によって複合心血管イベントおよび総死亡はプラセボと比較して非劣性(有意差なし)、心血管死または心不全入院でHR 0.83というものであった。

これらの試験は心血管死についてはやや一貫性に欠ける結果であるが、いずれにおいても2型糖尿病患者の心不全入院を有意に抑制する結果であったため、SGLT2阻害薬は新たな心不全治療薬としてにわかに期待されることとなった。

作用機序

SGLT2阻害薬の薬理作用の主体は、冒頭にも示したとおり、腎臓の近位尿細管にあるSGLT2を阻害することにより尿中からのグルコース再吸収を抑制することである。この作用によって尿糖排泄が促進され、結果的に血糖値が抑制され糖尿病の状態改善につながると理解されている。この薬剤がなぜ心不全を抑制するのか、2020年の時点では明確な回答は得られていない。これまでに提唱されている主な仮説を紹介する。

a. ケトン体仮説

SGLT2阻害薬による血糖値の低下によってグルコース代謝に支障をきたすため、ケトン体が産生される。このケトン体が心筋代謝、とくに障害心筋においてATP産生を増加し、心筋代謝を改善することで心不全を抑制するという仮説である¹⁰⁾。

b. 利尿効果仮説

SGLT2阻害薬の糸球体でのおもな作用は、ナトリウムとグルコースの尿中排泄が促進されることである。これによってナトリウムおよび浸透圧利尿作用が得られ、心不全を抑制するという仮説である¹¹⁾。

c. 造血能改善仮説

SGLT2阻害薬投与によってヘマトクリット値が上昇することが知られている。糖尿病患者では糸球体の近位尿細管における代謝ストレスによってエリスロポエチンの産生が低下し、造血能が低下する可能性が示唆されている¹²⁾。SGLT2阻害薬はこれを改善することで臓器への酸素供給を改善し、心不全を抑制するという仮説である。

この他にもいくつかの仮説が存在しているが、単一の機序というよりはSGLT2阻害薬の多面的な作用によって心不全抑制効果が得られている可能性が高い。その中でももっとも効果的に働いていると筆者が考えるのは、心腎連関を介した心不全抑制作用である。

☐ 心腎連関を介した心不全抑制作用

SGLT2阻害薬についてはこれまでに多くの臨床試験が実施されているが、すべての研究で一貫して認められているのは心不全抑制

効果と腎機能保護効果である。SGLT2阻害薬の腎機能保護効果の機序についてもさまざまな仮説があるが、有力なものは尿細管糸球体フィードバック機構を介して輸入細動脈の血管を収縮させ、糖尿病患者における糸球体過剰濾過を抑制するというものである¹³⁾。臨床試験において明確に腎機能保護効果が認められた薬剤は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬以来である。過去の疫学研究の結果¹⁴⁾から、腎機能低下、とくに慢性腎臓病は心血管死の有意なリスク因子であることが明らかである。したがって、腎保護効果を示すということはこのリスクを軽減できるということである。

また、心不全増悪の機序としては体液貯留が主な原因であるが、前述したSGLT2阻害薬の薬理作用のすべてが体液貯留の原因となるリスクを軽減する。これにより体液貯留を未然に防ぎ、腎臓を始めとした主要臓器の鬱血を起こしにくくすることで強力な心不全抑制効果を示すと考える。

主要な臨床試験成績

SGLT2阻害薬の心不全に関連した主要な大規模臨床試験の結果を表1および表2にまとめた。なお、2020年時点では2型糖尿病患者を対象とした第III相試験と、糖尿病の有無に関係なく左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)患者を対象とした試験の2つに大きく分かれる。

2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(表1)

これまでに4つの大規模臨床研究の結果が開示されており、そのうちのEMPA-REG OUTCOME試験, CANVAS試験, DECLARE-

表1 SGLT2阻害薬の2型糖尿病患者に対する第III相臨床試験のまとめ

	EMPA-REG OUTCOME(2015) ⁷⁾	CANVAS Program (2017) ⁸⁾	DECLARE-TIMI 58 (2019) ⁹⁾	VERTIS CV (2020) ¹⁵⁾
サンプル数	N = 7020	N = 10142	N = 17160	N = 8246
一次予防目的	1%未満	34%	約59%	0%
二次予防目的	99%以上	66%	約41%	100%
心不全患者	約10%	14%	約10%	約24%
SGLT2阻害薬	エンパグリフロジン	カナグリフロジン	ダバグリフロジン	ertugliflozin (日本未承認)
複合心血管イベント (心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中)	0.86(0.74-0.99)	0.86(0.75-0.97)	0.93(0.84-1.03)	0.97(0.85-1.11)
心血管死	0.62(0.49-0.77)	0.87(0.72-1.06)	0.98(0.82-1.17)	0.92(0.77-1.11)
心不全入院	0.65(0.50-0.85)	0.67(0.52-0.87)	0.73(0.61-0.88)	0.70(0.54-0.90)

イベントデータはハザード比(95%信頼区間)

TIMI 58試験の結果については前述したとおりである。これらの試験については対象となった患者の心血管イベントリスクの大きさに相違点があり、前述したとおり、もっともリスクの高いEMPA-REG OUTCOME試験で複合心血管イベントや心血管死を有意に抑制しているのに対して、一次予防目的がもっとも多いDECLARE-TIMI 58試験ではこれらのイベントの有意な抑制効果は認められていない。ただし、これらの結果の違いは患者背景の違いによるところが大きいと考えられ、SGLT2阻害薬では個々の薬剤による違いはないのではないかとされてきた。

VERTIS CV: Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial

しかし、2020年に発表されたVERTIS CV試験¹⁵⁾では、患者背景はEMPA-REG OUTCOME試験に近いにもかかわらず、ertugliflozinによる複合心血管イベントや心血管死の有意な抑制効果は認められなかった。この結果をふまえ、SGLT2阻害薬の心血管イベントの抑制効果はクラスエフェクト(すなわち個々の薬剤による違いがなく一貫性がある)とはいえないと考える。一方、いずれの試験でも心不全入院については30%前後のリスク低減効果が認められており、一貫性のある結果であった。

□ HFrEF患者を対象とした大規模臨床試験(表2)

DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

2020年時点で2つの大規模臨床試験の結果が開示されている。DAPA-HF試験¹⁶⁾は、SGLT2阻害薬が糖尿病の有無にかかわらず心血管イベントを抑制することを示した最初の大規模臨床試験である。左室駆出率が40%以下で、かつ心負荷を有する患者が対象となっている。心不全の重症度を示すNYHA心機能分類ではⅢ度およびⅣ度を満たす患者の割合は約32%であり、過去に心不全入院の既往がある患者は約47%と、心不全の重症度としては比較的高い患者が対

表2 SGLT2阻害薬のHFrEF患者に対する大規模臨床試験のまとめ

	DAPA-HF (2019) ¹⁶⁾	EMPEROR-Reduced (2020) ¹⁷⁾
サンプル数	N = 4744	N = 3730
NYHA心機能分類 Ⅲ度およびⅣ度	約32%	約25%
非糖尿病患者	約58%	約50%
心不全入院二次予防	約47%	約31%
ARNI使用率	約11%	約20%
SGLT2阻害薬	ダパグリフロジン	エンパグリフロジン
心不全入院*, 心血管死	0.74 (0.65-0.85)	0.75 (0.65-0.86)
心血管死	0.82 (0.69-0.98)	0.92 (0.75-1.12)
心不全入院	0.70 (0.59-0.83)	0.69 (0.59-0.81)

* DAPA-HFでは心不全増悪(入院または静注治療を要する救急受診)イベントデータはハザード比(95%信頼区間)

NYHA: New York Heart Association, ARNI: アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin
Outcome Trial in Patients with Chronic
Heart Failure and a Reduced Ejection
Fraction

象となっている。これらの患者を SGLT2 阻害薬であるタパグリフロジンとプラセボに 1:1 に割付けたところ、タパグリフロジンの HR は心血管死で 0.82, 心不全入院で 0.70 であった。この試験が画期的であったのは非糖尿病患者が約 58% 含まれていたことであった。層別解析では糖尿病の有無にかかわらず上記の結果が認められた。

この試験に続き発表された EMPEROR-Reduced 試験¹⁷⁾では、エンパグリフロジンがやはり同様の患者群に投与され、心血管死の有意な低下効果は示されなかったが、心不全入院については同様に HR 0.69 とリスク低下効果が認められた。この 2 つの試験によって、SGLT2 阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず心不全入院を抑制する可能性が高いことが示された。

使用における注意点

2020年の時点で、わが国において慢性心不全に対して保険収載されているのはタパグリフロジンのみである。ダパグリフロジンの使用において禁忌となるのは、過敏症の既往、重症ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡、重症感染症および手術前後、重篤な外傷である。また、腎機能障害(推算糸球体濾過量 30 mL/min/1.73m²未満)の患者は前述の臨床試験から除外されており、効果に関するエビデンスは存在しない。薬剤の副作用としては臨床試験の段階から尿路および外陰部感染症、脱水、ケトアシドーシスのリスクが報告されているが、いずれも発症頻度は少ない。

SGLT2 阻害薬を糖尿病患者に使用する場合の注意点を、公益財団法人 日本糖尿病協会が「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation¹⁸⁾」として発表している。認知機能の低下した高齢者や栄養状態が不良である場合は、脱水や低血糖、感染症のリスクが高く、適用には注意を要する。

用法・用量

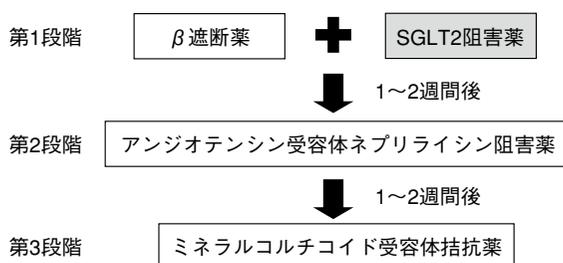
慢性心不全に対するダパグリフロジンの用法・用量は 10 mg 1 日 1 回経口投与である。これは前述した DAPA-HF 試験で用いられたプロトコールに準じたものである。1 型および 2 型糖尿病に対する用量は 5 mg 1 日 1 回経口投与が初期投与量となっており、心不全に対する用量と異なっている。また、慢性心不全に対する適応の条件として標準的な治療を受けている患者に限ること明示されており、ガイドラインに準拠した心不全治療を実施していることが求められる。

こんな患者が適している

DAPA-HF試験の結果が明らかとなるまでは、SGLT2阻害薬の適応は糖尿病患者に限定されていた。DAPA-HF試験、そしてEMPEROR-Reduced試験の結果から、SGLT2阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず心不全入院を強く抑制することが明らかとなり、現在では左室駆出率の低下した慢性心不全患者には積極的に導入すべきと考える。

その中で適応を考慮すべき条件としては、臨床試験の組み入れ基準が参考となる。前述したように腎機能障害(推算糸球体濾過量 30 mL/min/1.73m²未満)がある場合は試験の対象から外れており、明確なエビデンスが存在しない。また収縮期血圧が100 mmHg未満である場合も同じく試験の対象からは除外されている。これらの条件に加えて、前項の使用における注意点などを参考に適応を判断する。

なお、McMurrayらはHFrEF患者においてSGLT2阻害薬とβ遮断薬を最初に導入する新たな治療アルゴリズムを提唱している(図1)¹⁹⁾。SGLT2阻害薬を始めアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬や可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬など、新たな心不全治療薬が続々と登場している。これらを実臨床でどのように使用していくか、今後の議論が注目される。



*各薬剤は初期投与量から開始して増量していく

図1 McMurrayらの提唱したHFrEFの新たな治療アルゴリズム
(文献19)McMurray JJV, et al. Circulation 2020 Dec 30. doi :0.1161/
CIRCULATIONAHA.120.052926. Epub ahead of print.を参考に作図)

まとめ

SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬として登場したが、これまでの大規模臨床試験の結果から強力な心不全入院抑制作用を示すことが明らかとなった。したがって糖尿病治療薬としてのみならず、心不全治療薬として認知し、使用していくべき薬剤である。とくにHFrEFの治療においてパラダイムシフトをもたらす可能性があり、今後ますます注目される薬剤である。

文 献

- 1) Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. THE ACTION OF PHLORIZIN ON THE EXCRETION OF GLUCOSE, XYLOSE, SUCROSE, CREATININE AND UREA BY MAN. *J Clin Invest* 1933;12:1083-90.
- 2) Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13:610-30.
- 3) Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, et al. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987;80:1037-44.
- 4) Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
- 5) Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999;48:1794-800.
- 6) Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 8) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 9) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- 10) Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes care* 2016;39:1115-22.
- 11) Perkins BA, Udell JA, Cherney DZ. No Need to Sugarcoat the Message: Is Cardiovascular Risk Reduction From SGLT2 Inhibition Related to Natriuresis? *Am J Kidney Dis* 2016;68:349-52.
- 12) Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019;139:1985-7.
- 13) Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 2019;140:303-15.
- 14) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- 15) Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-35.
- 16) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- 17) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- 18) 公益社団法人 日本糖尿病協会. SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation (https://www.nittokyo.or.jp/modules/information/index.php?content_id=22) 2021年1月11日閲覧.
- 19) McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation* 2020 Dec 30. doi:0.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926. Epub ahead of print.