



糖尿病用薬剤

— 必須薬剤とSTOP薬剤 —



SGLT-2 阻害剤

薬剤に値しない欠陥物質
このような毒物が、なぜ「くすり」なのか

アクトスで膀胱がん

糖尿病は改善せず、がんは増える

GLP-1 作動剤「リラグルチド」

糖尿病で心血管イベント減少は本当?



NPO法人医薬ビジランスセンター

(薬のチェック)

浜六郎

利益相反なし



インスリンの作用と作用部位

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed (2011)より

- インスリン受容体は、実質上、**すべての細胞**に存在
- インスリン: 栄養(糖、脂質、アミノ酸)に対し**同化作用**, **異化阻害**
同化: 取り込み(uptake), 利用(use), 貯蔵(storage) . **異化**: 同化の逆
- 細胞レベル:
 - a) 基質(substrate) やイオンの細胞内への輸送促進
 - b) 細胞内の構造物間でたんぱくの移動を促進
→ 特異的酵素作用をコントロール、遺伝子転写コントロール
mRNAの翻訳コントロール → 細胞を増殖/分化させる。
- 作用に要する時間は様々:
 - ・リン酸化、脱リン酸化 → 秒～分単位
 - ・たんぱく合成や遺伝子転写 → 分～時間単位
 - ・細胞の増殖 → 日単位

糖尿病とは

- 細胞代謝のコントロールに必須の
インスリン作用の不足（量不足/感受性低下）で生じる

したがって、

- 糖尿病治療の目標は
「正常血糖値に近づけること」

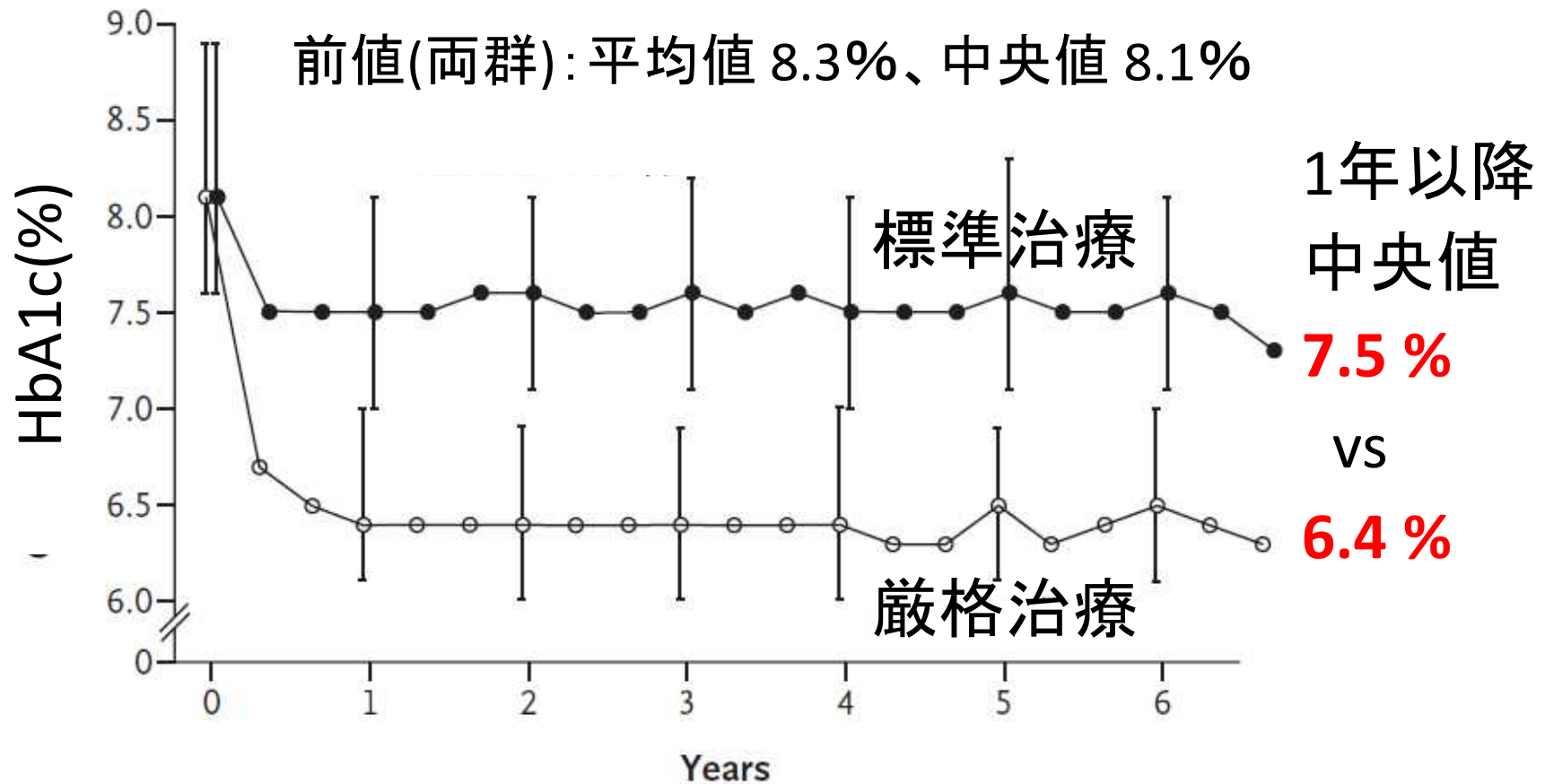
ではない。

では、本当の糖尿病治療の目標とは？

糖尿病治療の目標は？

- インスリン作用の不足を軽減し、
 - 栄養素が適切に利用され、
 - 体全体の各細胞が正常な機能を営むよう
 - 代謝を回復させ、合併症を減らし、
 - 寿命を延長させること
-
- 代理エンドポイント(血糖値低下)が、
真の目標(寿命延長)につながらないことは、
ACCORD試験で明白。

ACCORD 試験 (HbA1cの経過)

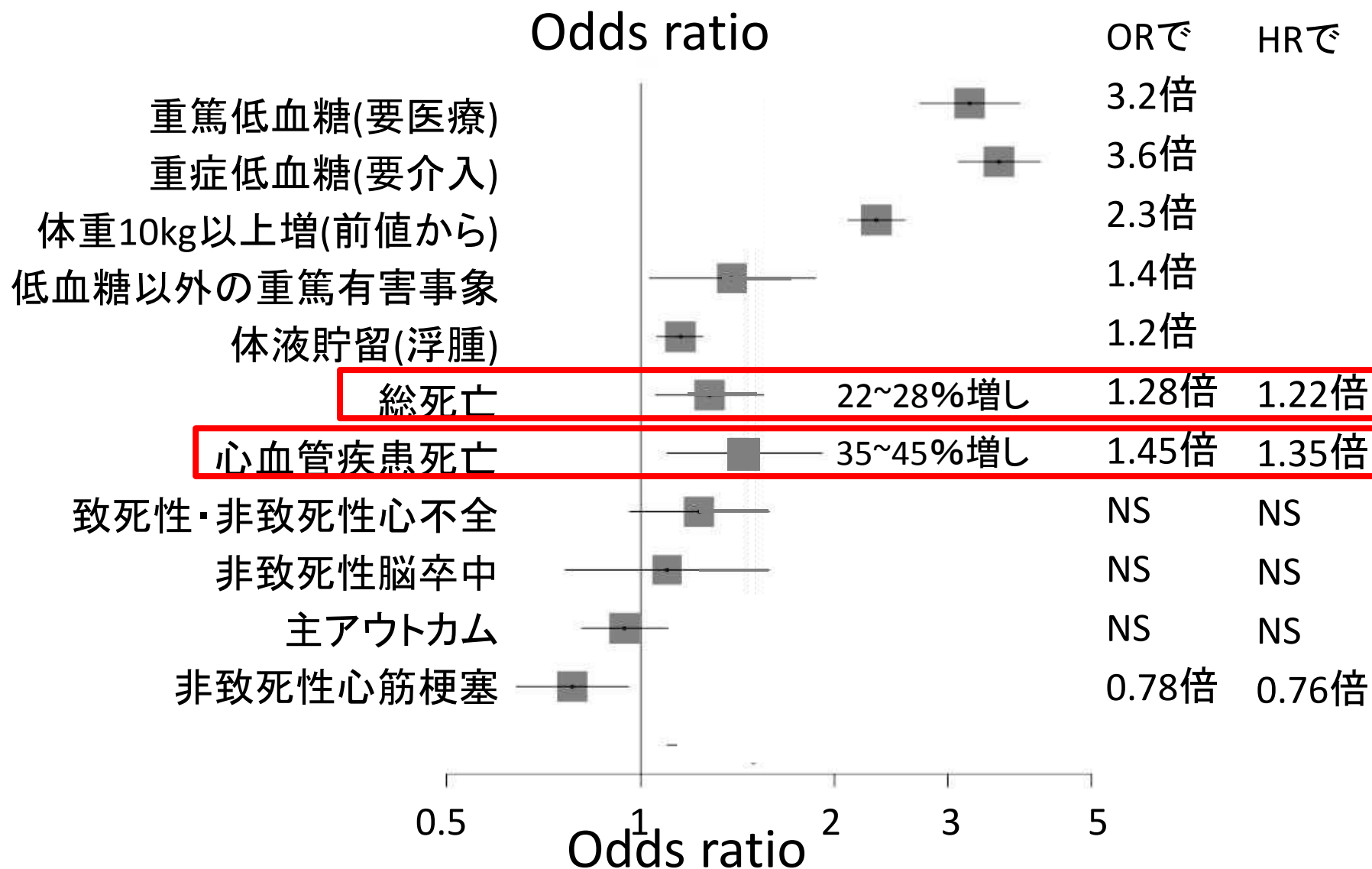


No. at Risk

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

Figure 1. Median Glycated Hemoglobin Levels at Each Study Visit.

Accord 試験 (主要な結果)



目標からみた証拠力の強さ

evidence level & endpoint strength (Cancer.gov- ISDB Manual)

1. **総死亡/全生存** total mortality/overall survival

2-a. **疾患別死亡率** cause specific mortality ★

★ **エンドポイントの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡の増加(生存期間短縮)を見逃しやすい**

2-b. **疾患罹患率** cause specific morbidity ★

疾患罹患率を含む複合エンドポイントも、2-b入院などもsoft endpoint--- surrogate に近い

3. **適切に評価されたQOL(生の質)**

4. **間接代理エンドポイント** surrogate

a) **無病生存** (Disease-free survival)

b) **非進行生存** (Progression-Free survival)

c) **Tumor response rate** (腫瘍反応率)

d) **検査値**(血糖値、HbA1c、血圧など)

何をアウトカムとして評価するか？

- 心血管疾患の罹患率と死亡率は、癌による罹患や死亡を見逃し、総死亡率増加を見逃す危険性があるため、不適切である。

したがって、

- 臨床試験においては総死亡(または全生存)でなければならない。
- 糖質制限食など適切な食事を行ない、適度な運動、睡眠剤に頼らない睡眠と休養を十分にとり、それでも血糖値が高くなる場合に、唯一推奨できる薬剤は

糖尿病の治療に用いられる薬剤

- 1. インスリン(ヒト型インスリン)
- × 2. インスリンアナログ (発癌性あり)
- × 3. SU剤 (二次無効:糖尿病悪化)
- × 4. SU剤類似薬剤 (二次無効:糖尿病悪化)
- △ 5. ビグアナイド剤 (SU剤と逆作用、超肥満者のみ)
- × 6. α -グルコシダーゼ阻害剤 (長期試験なし)
- × 7. グリタゾン剤(PPAR- γ 阻害剤)(心不全増、骨折、発がん)
- × 8. DPP-4阻害剤 (心血管疾患改善せず、発がん)
- × 9. GLP-1 作動剤 (心血管疾患改善せず、発がん)
- × 10. SGLT-2阻害剤 (心血管疾患改善せず、発がん)
- × 11. アルドース還元酵素阻害剤(エパルレスタット:問題外)

これらの中で、寿命延長が認められているのは、

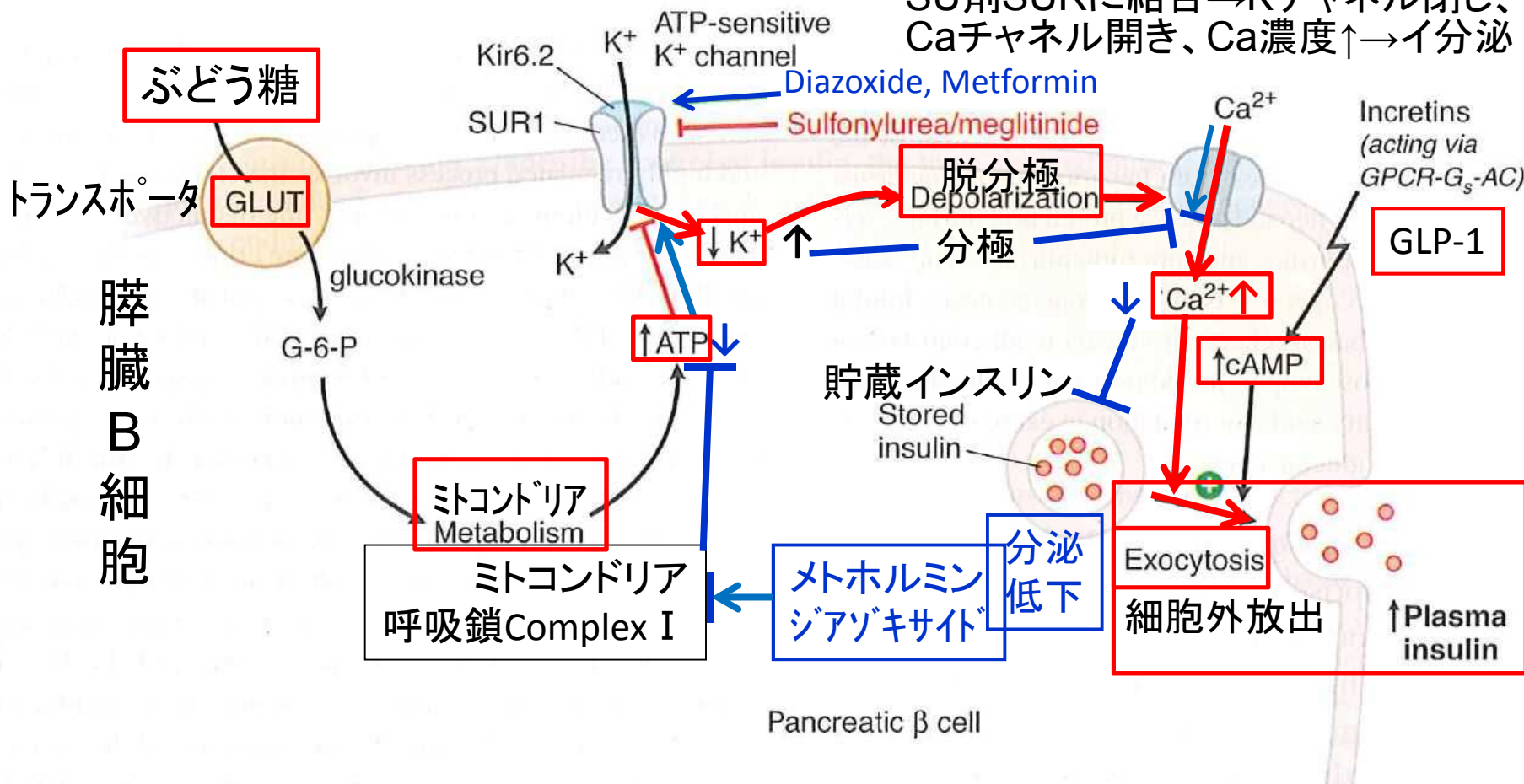
1. ヒト型インスリンのみ

各種血糖降下剤の膵β細胞に対する作用機序

SU剤, SU類似剤, インクレチン剤, メトホルミン

Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th edを基本にメトホルミン機序追加

SU剤SURに結合→Kチャンネル閉じ、
Caチャンネル開き、Ca濃度↑→イ分泌



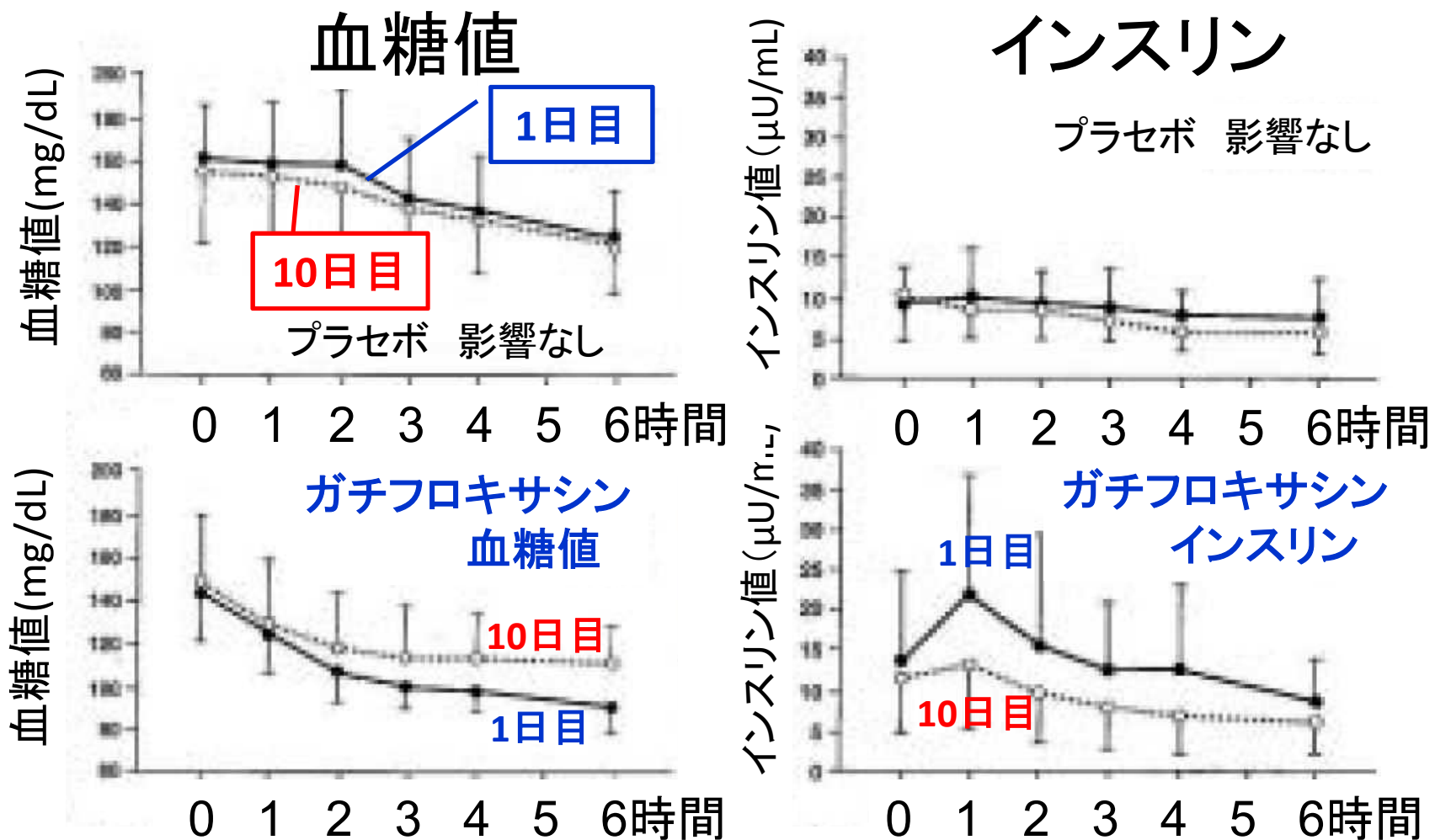
ジアゾキサイド(インスリン増進剤)とメトホルミンはミトコンドリア毒。呼吸鎖Complex Iを阻害することにより、ATP産生減少→SU剤と逆作用でインスリン分泌を低下。

SU剤、SU類似剤の特徴

- 二次不全(secondary failure)のため基本的に、糖尿病が悪化する。
- そのよい証拠: ガチフロキサシンを**非糖尿病者に短期使用後低血糖、長期使用後高血糖**。糖尿病患者でも同様。
- トルブタミドでかえって心血管死増(UGDP)、総死亡も増加傾向(10.2%vs14.7%)
- UKPDS試験は評価困難: UGDPを覆すdataなし
ただし、secondary failureは明瞭(6年間で50%)

図: 2型糖尿病患者に対するガチフロキサシンの影響

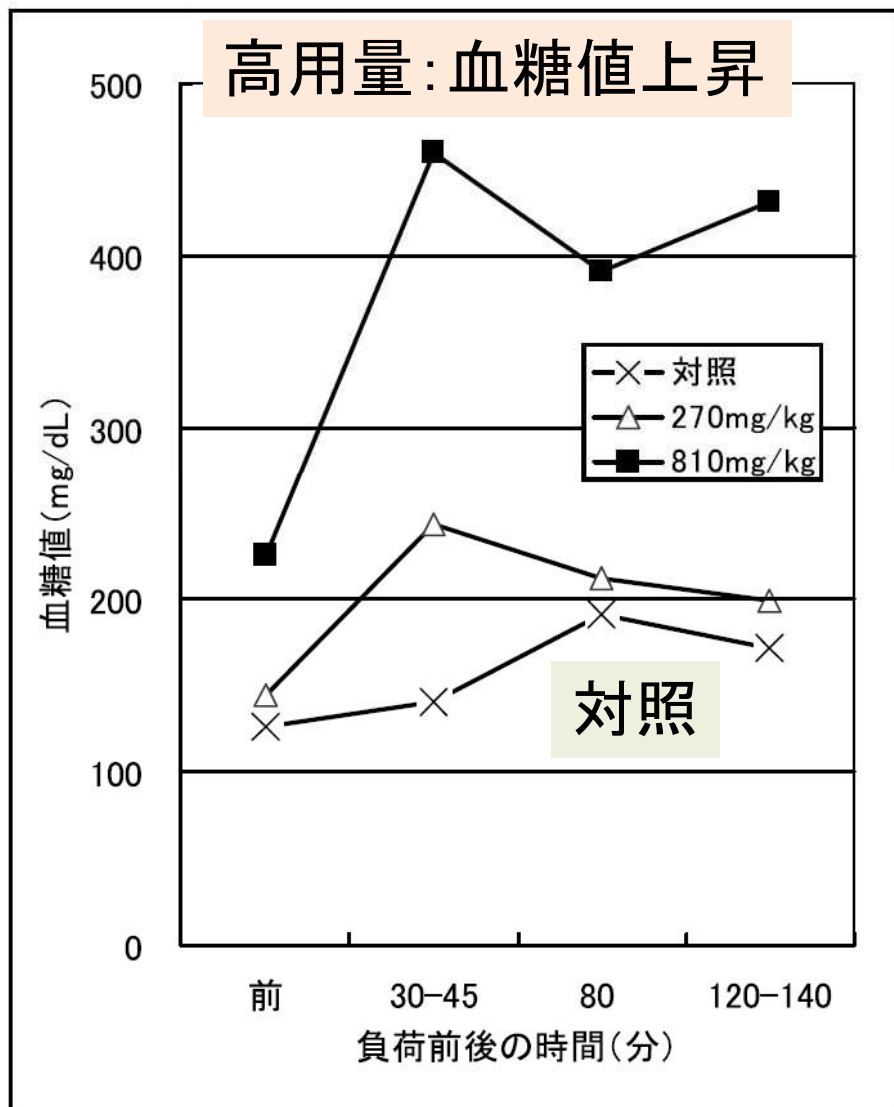
プラセボ/ガチフロキサシン400mg 服用後6時間まで



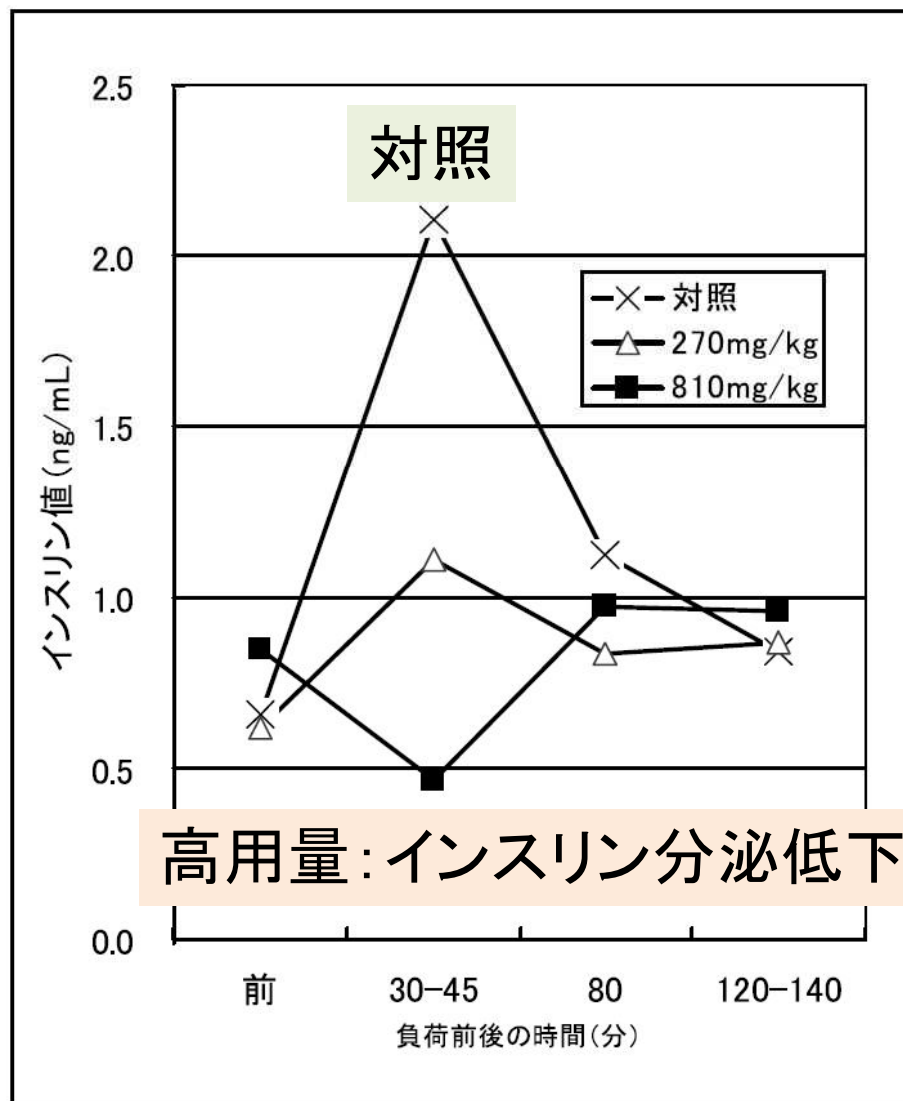
ガチ群: 1日目はインスリン値上昇し、血糖値が低下したが、10日目には効果が減少。

ガチフロキサシン4週使用後の糖負荷試験(ラット)

血糖値



インスリン値



メトホルミン

- メトホルミンは基本的には**ミトコンドリア毒**
- インスリノーマに使用するジアゾキサイドと同様
ミトコンドリアの**呼吸鎖Complex I を阻害**、
ATPの産生抑制、**SU剤と逆に働き**、 Ca^{2+} の流入抑制、
インスリン分泌を抑制、肥満者で高インスリン血症状態
では、末梢インスリン感受性を高め血糖値低下
- 正常動物では、長期使用で血糖値上昇(動物)
- BMIが30未満や、SU剤との併用では、逆に予後を悪化：
全く逆の作用のある薬剤を併用するので、すい臓β細胞
は、どちらに動けばよいか、判断できず、困るだろう。
- BMIが32以上で、インスリン高分泌者でのみ予後改善
(比較群：空腹時血糖270mg/dL/自覚症状あるまで放置)

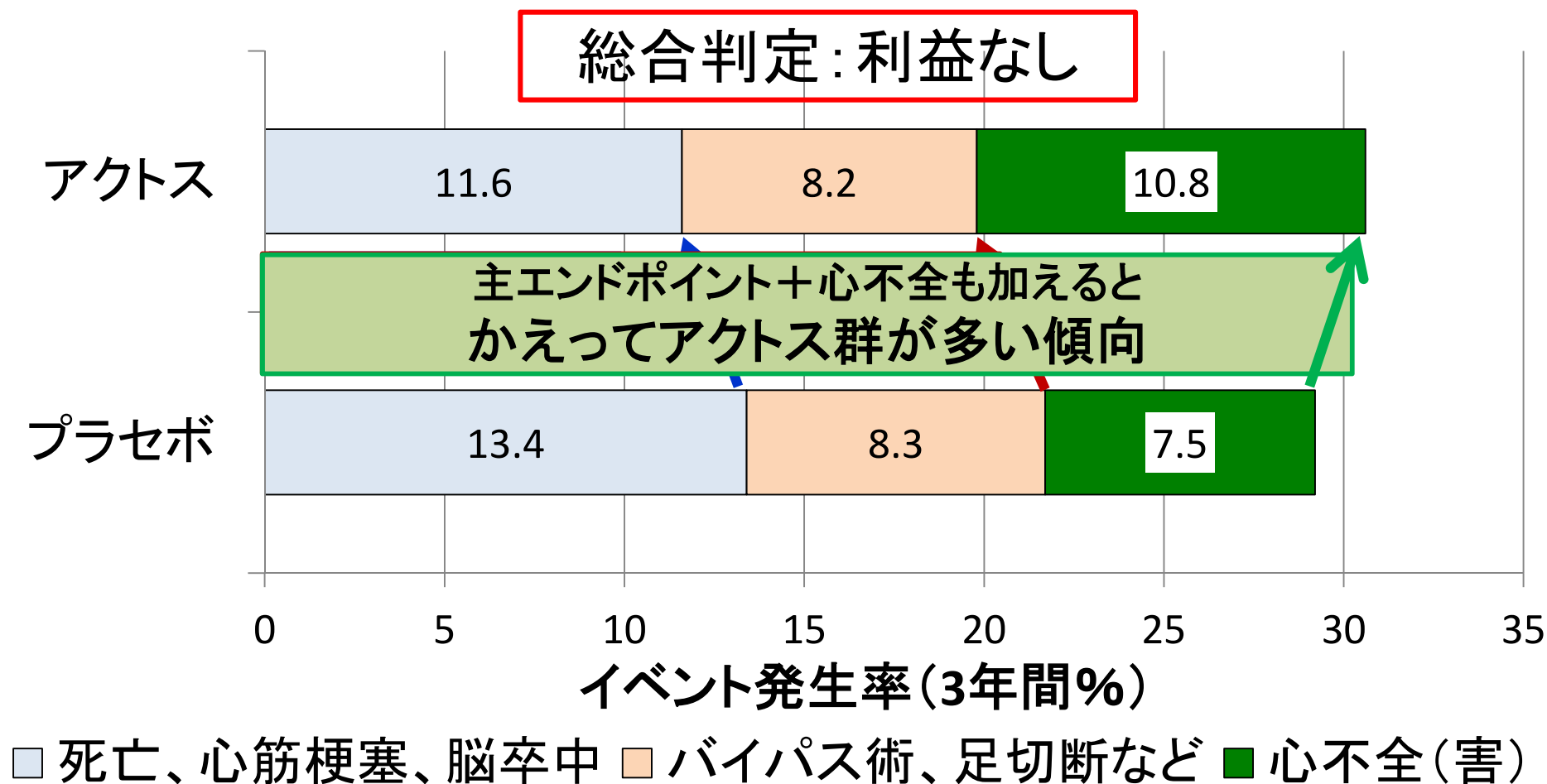
ピオグリタゾン(グリタゾン剤/PPAR- γ 阻害剤)

- グリタゾン剤の最初は、トログリタゾン:重症肝障害を引き起こし、2年後の2000年3月 中止
- 1999年末:ピオグリタゾン登場
- **2000年分析し、使用すべきでない、と結論**

理由:

- ラット:
 - a)ヒト用量相当量(3mg/kg)で血糖低下作用。
 - b)ほぼ同量(3.6mg/kg)1年間で**心臓肥大**や脂肪細胞の肥大・過形成
 - c)同時に、**骨の異常**(骨端線閉鎖、骨量減少)。
 - d)血糖低下用量の4~5倍(14.5mg/kg/日)以上で、心筋壊死や肺出血(心不全が悪化した症状)が現れ、しかも4か月間中止で不可逆的。
- **骨の異常**:骨芽細胞と脂肪細胞は中胚葉の同じ前駆細胞から分化しているため、**グリタゾン剤が脂肪細胞を刺激すると、骨芽細胞の消費**につながる。
実際人で、グリタゾン剤を用いた高齢者の骨密度低下の報告あり。

2005年
PROActive試験： 2型糖尿病患者約2600人ずつ対象、
プラセボ対照RCTで3年間観察

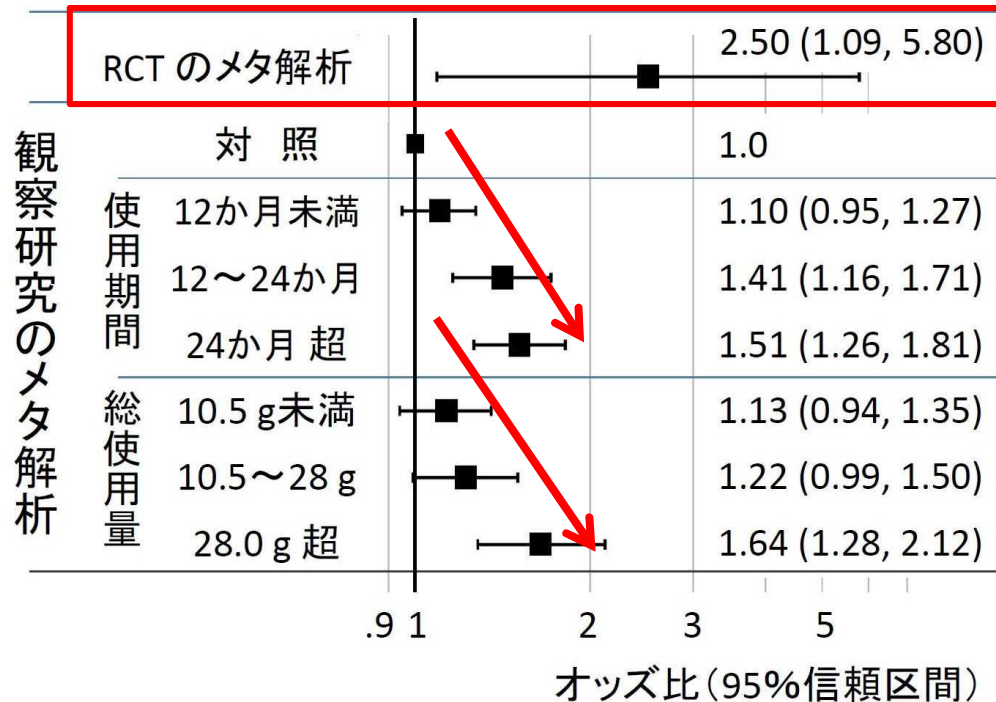


膀胱がんがプラセボ群5人に比較しアクトス群14人と2.8倍(統計学的に有意)

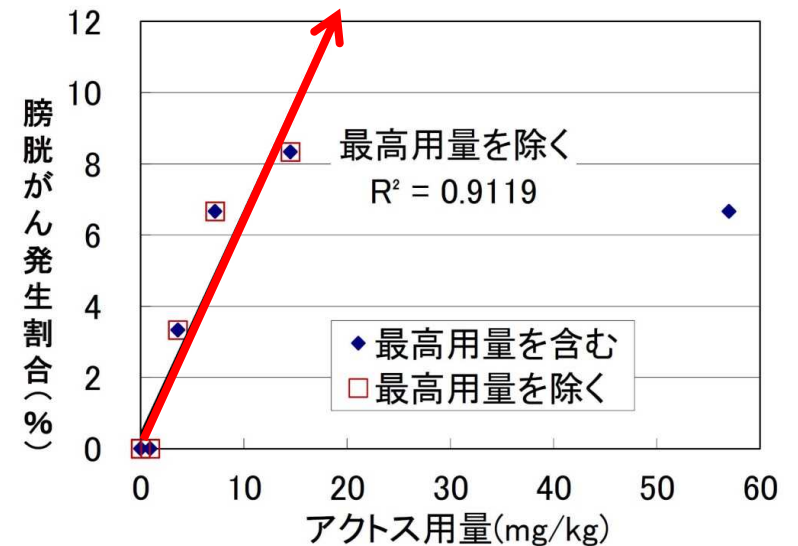
11年後、独仏で使用中止

- ・2010年ドイツで保険給付外（骨折増加のため）
- ・2011年6月：独,仏で使用禁止・回収（膀胱がんのため）

アクトスと膀胱がん：システマティックレビュー(合計200万人規模)



ラットがん原性試験



観察研究メタ解析はカイザー中間報告を含む。カイザー最終報告では**膵癌、前立腺癌も**

RCTで有意で2.5倍、観察研究でも明瞭な用量-反応関係。動物実験でも確認、PPAR-γ阻害による免疫抑制作用などから、整合性あり。因果関係は確立。

インクレチン関連薬剤一覧(2015年8月現在日本で承認されているもの)

分類	一般名 (商品名)	Tmax(h)/ t1/2(h)	用法・用量(添付文書の要約)	備考(腎排泄性、禁忌、 その他関連注意事項)
GLP-1受容体作動剤(注射剤)				
短時間型	エキセナチド (バイエッタ®)	1.3-1.5h/ 1.27-1.35h	1日2回食前 1回5μgから 開始、1回10μgへ増量可	腎系球体濾過後に分解 高度腎障害は禁忌
	リキシセナチド (リクスミア®)	1.5-1.75h/ 2.01-2.45h	1日1回朝食前 1回10μgから 開始、1回20μgまで増量可	
中間型	リラグルチド (ビクトーザ®)	7.5-12h/ 10-15h	1日1回 1回0.3mgから開始 1回0.9mgまで増量可	
長時間型	持続性エキセナチド (ビデュリオン®)	2h/不明	1週間に1回2mg	腎系球体濾過後に分解 高度腎障害は禁忌
	デュラグルチド (トルリシティー アテオス®)	48-50.33h/ 108h	1週間に1回0.75mg	
DPP-4阻害剤(経口剤)				
2015 年度 短時間型 100位 以内に 6剤	シタグリプチン (ジャヌビア®、 グラクティブ®)	2-5h/ 9.6-12.5h	1日1回 1回50mg 1日2回 1回100mgまで増量可能	腎排泄 腎障害時には減量
	ビルダグリプチン (エクア®)	1-1.5h 1.77-2.41h	1日2回 1回50mg	腎排泄(一部) 腎障害時には減量 重度肝障害は禁忌
	アログリプチン (ネシーナ®)	1.1h/17.1h	1日1回 1回25mg	腎排泄 腎障害時には減量
	リナグリプチン (トラゼンタ®)	6h/105h	1日1回 1回5mg	
	テネリグリプチン (テネリア®)	1-1.8h/ 20.8-30.2h	1日1回 1回20mg 1回40mgまで増量可能	
	アナグリプチン (スイニー®)	0.92-1.8h/ 1.87-21.9h	1日2回 1回100mg 1回200mgまで増量可能	腎排泄(一部) 腎障害時には減量
	サキサグリプチン (オングリザ®)	0.8-1.5h/ 6.5-8.6h	1日1回 1回5mg	腎排泄(一部) 腎障害時には減量
長時間型	トレラグリプチン (ザファテック®)	1.3-1.5h/ 17.6-18.5h	1週間に1回100mg	腎排泄 腎障害時には減量 高度腎障害・透析は禁忌
	オマリグリプチン (マリゼブ®)	0.5-1.5h/ 38.9-82.5h	1週間に1回25mg	腎排泄 腎障害時には減量

2剤で1000億円

Tmax(h): 最高血中濃度到達時間、 t1/2(h): 血中濃度消失半減期(時間)

総死亡・心血管罹患改善の証拠なし

プラセボに対する非劣性(劣らない≒同等)が認められただけ

分類	製剤	試験名	出版年月	計画時の位置づけと結果*a	
				1	2
DPP-4 阻害剤	サキサグリプチン	SAVOR-TIMI53試験	2013-10	優越性 X	非劣性 O
	アログリプチン	EXAMINE試験	2013-10	非劣性 O	
	シタグリプチン	TECOS試験	2015-07	非劣性 O	優越性 X
GLP-1 作動剤	リクシセナチド	ELIXA試験	2015-10	非劣性 O	優越性 X
	リラグルチド	LEADER試験	2016-06	非劣性 O	*b

- ・優越性試験: 危険度 (OR/HR)の95%信頼区間の上限が1.0を下回ることが必要
- ・非劣性試験: OR/HRの95%CI上限が1.3を下回れば「劣ることはない=ほぼ同等」と判定。

しかも、「**プラセボに劣らなければよい**」とした:なんと甘い!!

- ・これで、高価な新薬として売り出す:2015年度100位以内に6剤
シタグリプチン(ジャヌビア、グラクティブ)は2剤で1000億円
プラセボと変わらないならプラセボでよいのでは?

糖尿病用薬剤の評価はなぜこんなに甘い？

- お墨付きは米国FDA（2008年12月）
- 糖尿病用新薬は、総死亡/心血管疾患を減少せず。
- ロシグリタゾンはむしろ増加。
- 2008年12月確認事項（FDA内分泌代謝疾患用薬剤諮問委員会）

矛盾 ↑ (1)心血管イベント予防には血糖値コントロールが重要、
↓ (2)HbA1cでの承認は妥当——有効性判定はこれでOK
(3)心血管リスク改善の証明は困難そう→承認の要件とはしない。

ACCORD試験の結果は、その半年前(6月)に公表され、
血糖値の厳格降下で、総死亡の有意な増加が確認されている。

- リスクが許容範囲を超えないこと確認のため長期試験は必要。
→危険度の95%信頼区間が1.3未満を要求。

承認済み薬剤は非劣性試験を → 上記多数の非劣性試験。

GLP-1 の中枢作用経路

The Physiology of Glucagon-like Pentide 1

JENS JUUL HOLST

Physiol Rev 87: 1409–1439, 2007;

doi:10.1152/physrev.00034.2006.

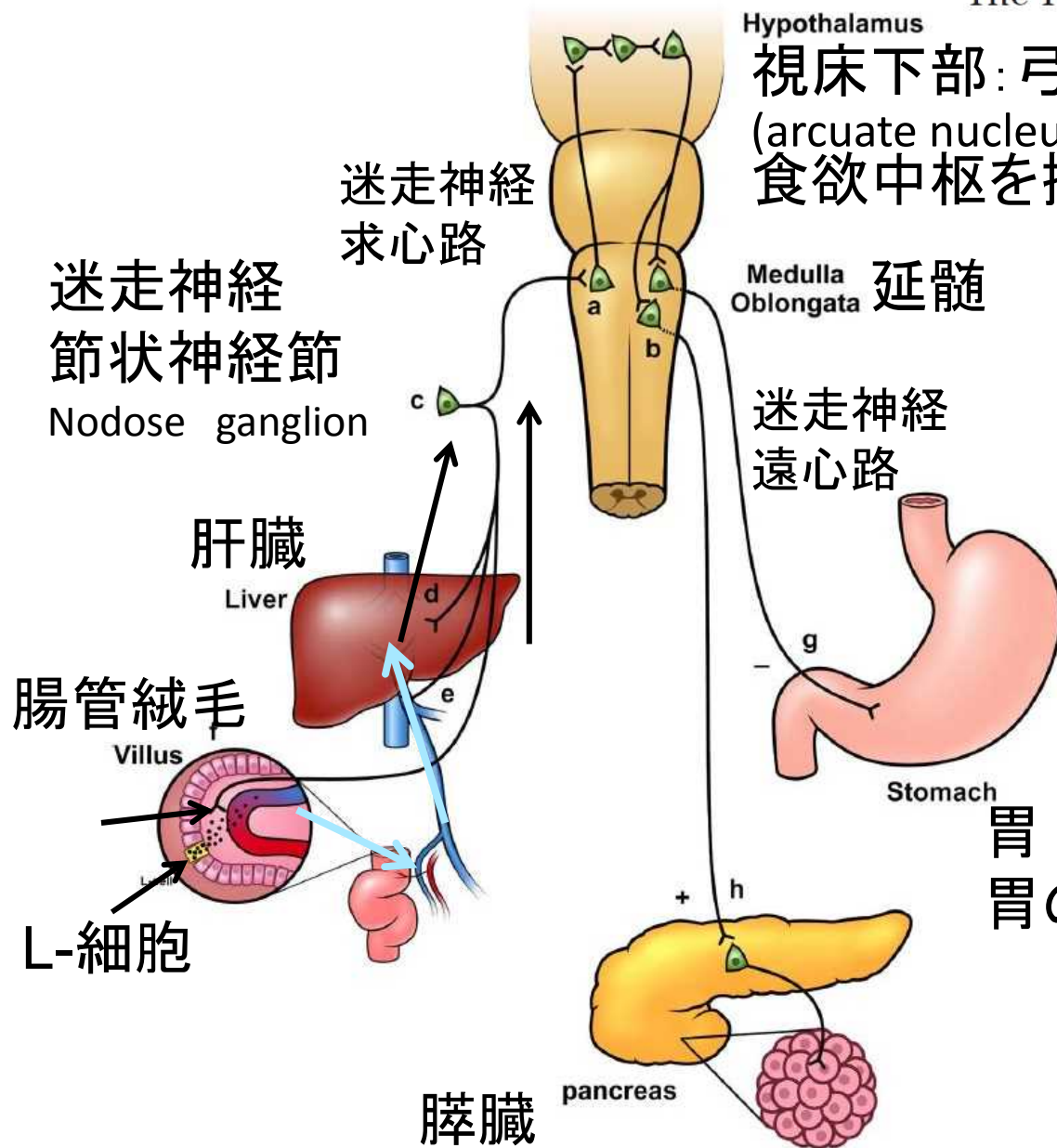
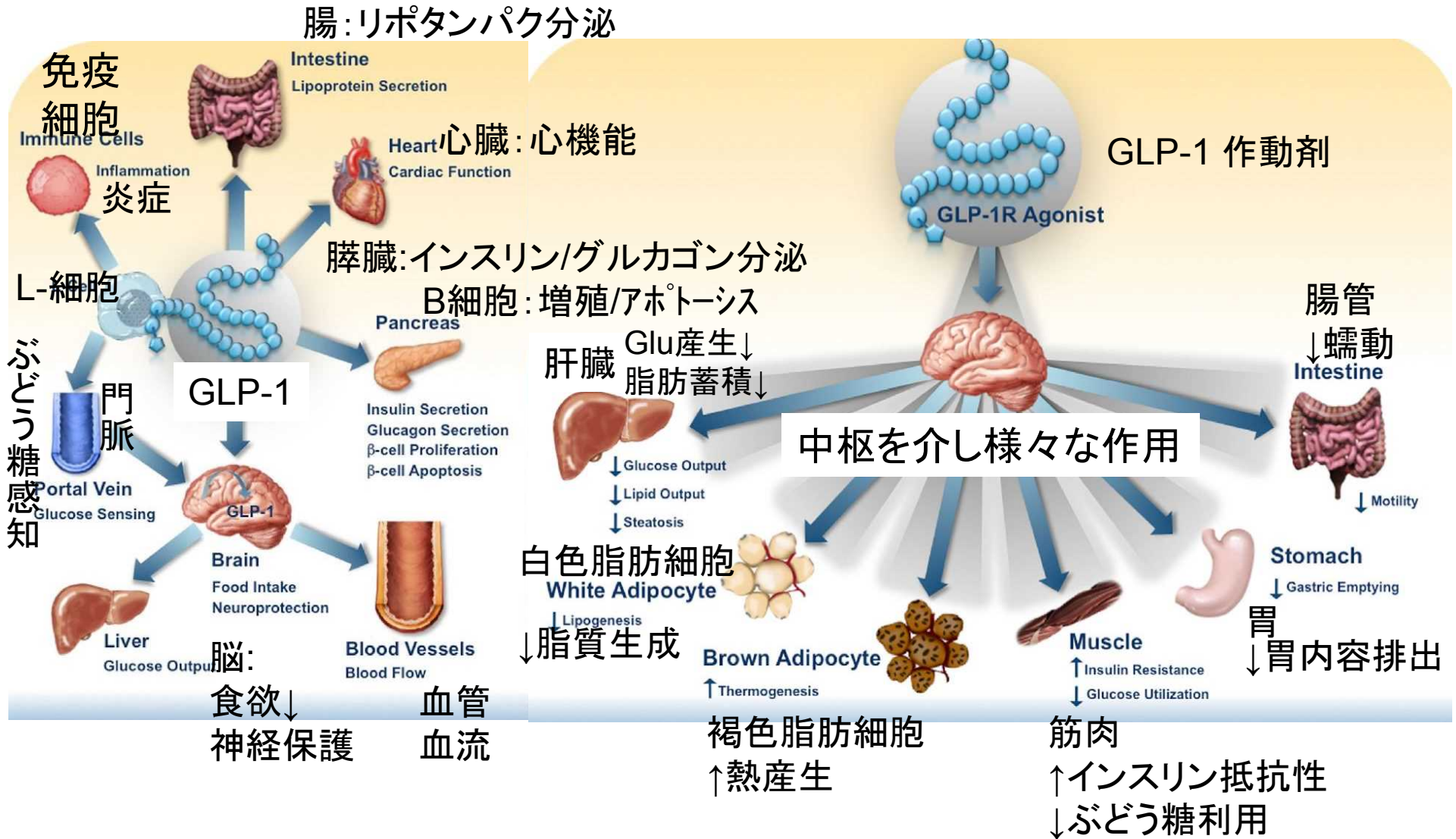


FIG. 9. The neural pathway for the actions of GLP-1. GLP-1 secretion is stimulated by nutrients in the gut lumen (a magnified intestinal villus with an open-type L-cell is shown at the lower left), and newly released GLP-1 diffuses across the basal lamina into the lamina propria. On its way to the capillary, however, it may bind to and activate sensory afferent neurons (f) originating in the nodose ganglion (c), which may in turn activate neurons of the solitary tract nucleus (a). The same neuronal pathway may be activated by sensory neurons in the hepatoportal region (29) (e) or in the liver tissue (39) (d). Ascending fibers from the solitary tract neurons may generate reflexes in the hypothalamus, and descending impulses (from neurons in the paraventricular nucleus?) may activate vagal motor neurons (b), that send stimulatory (h) or inhibitory (g) impulses to the pancreas and the gastrointestinal tract. Interactions between ascending sensory nerve fibers and vagal motor-neurons may also take place at the level of the brain stem.

胃の蠕動を抑制

GLP-1 (作動剤)の様々な作用部位

Campbell and Drucker, Cell Metabolism 17, June 4, 2013より



Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

A Randomized Clinical Trial **FIGHT 試験**

JAMA. 2016;316(5):500-508. doi:10.1001/jama.2016.10260

Kenneth B. Margulies, MD; Adrian F. Hernandez, MD, MHS; Margaret M. Redfield, MD; Michael M. Givertz, MD; Guilherme H. Oliveira, MD; Robert Cole, MD; Douglas L. Mann, MD; David J. Whellan, MD, MHS; Michael S. Kiernan, MD, MS; G. Michael Felker, MD, MHS; Steven E. McNulty, MS; Kevin J. Anstrom, PhD; Monica R. Shah, MD, MSH; Eugene Braunwald, MD; Thomas P. Cappola, MD, ScM; for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network

- ・初期報告でGLP-1 作動剤は、糖尿病の有無にかかわらず**心保護作用**がいられていた。
- ・そこで、急性**心不全**で入院歴のある患者の**再入院を改善するかどうか**を検討。
- ・心不全者(EF: 駆出分画平均25%)を対象: PL対照、**第Ⅱ相ランダム化比較試験(RCT)**
- ・主アウトカム: 全般的心不全ランクスコア→これは無視する(よりよいアウトカムがある)
- ・他アウトカム: 死亡、死亡or心不全再入院、死亡or心不全再入院or心不全で救急受診
- ・死亡と再入院を25%減少させることができると仮定して、必要人数を算出。

Table 1. Baseline Characteristics 背景因子

	リラグルチド (n = 154)	プラセボ (n = 146)
Age, median (IQR), y	62 (52-68)	61 (51-67)
Female sex, No. (%)	31 (20)	33 (23)
New York Heart Association Classification, No. (%)		
II	49 (32)	36 (25)
III	93 (60)	96 (66)
IV	8 (5)	6 (4)

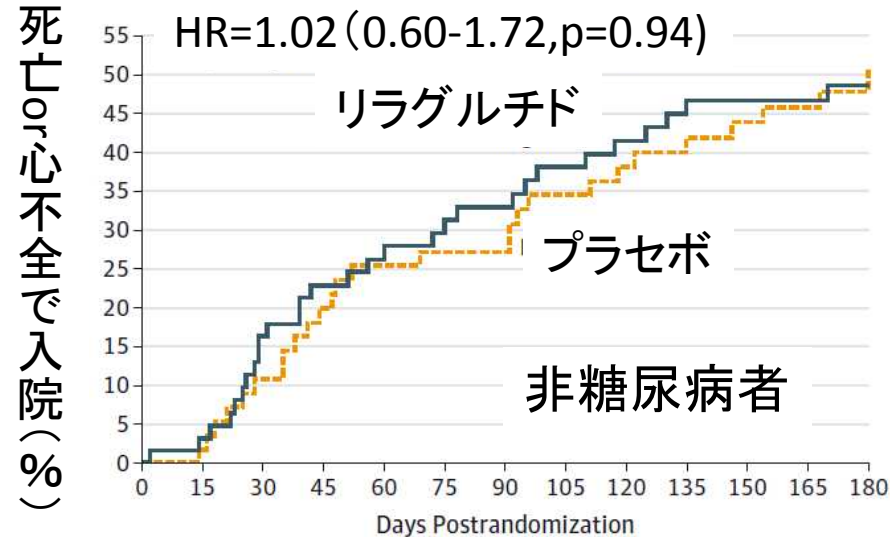
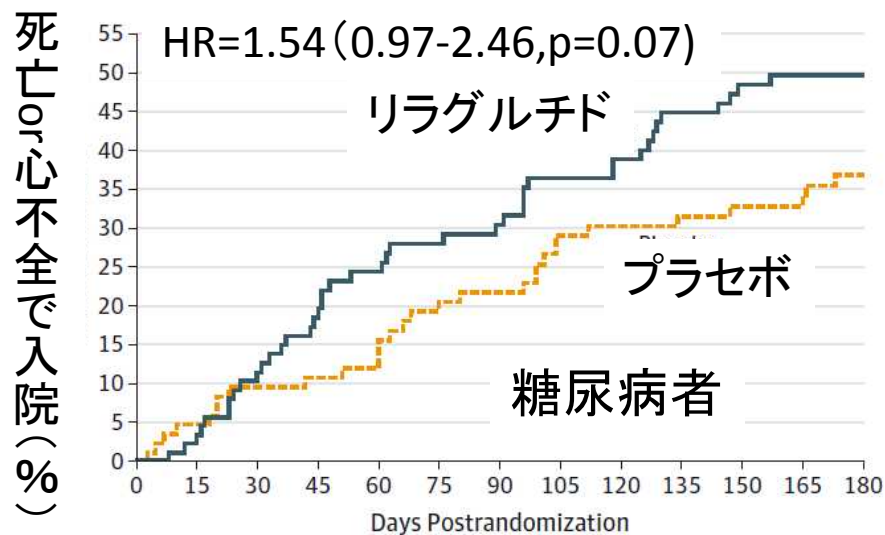
リラ群に、やや軽症(Ⅱ)が多い

FIGHT試験結果 リラグルチドは糖尿病患者で心不全悪化

Table 2. Study End Points

	Liraglutide (n = 154)	Placebo (n = 146)	Treatment Effect (95% CI) ^a	P Value
Events from baseline to 180 d, No. (%) ^g				
Death	19 (12)	16 (11)	1.10 (0.57 to 2.14) ^h	.78
Rehospitalization for heart failure	63 (41)	50 (34)	1.30 (0.89 to 1.88) ^h	.17
Death or rehospitalization for heart failure	72 (47)	57 (39)	1.30 (0.92 to 1.83) ^h	.14
Other Clinical End Points				
Events from baseline to 180 d, No. (%) ^g				
Rehospitalization for cardiovascular reasons, No. (%)	78 (51)	62 (42)	1.33 (0.95 to 1.85) ^h	.09
ED visit, No. (%)	39 (25)	28 (19)	1.41 (0.87 to 2.30) ^h	.16
死亡、心血管疾患入院、救急受診	97 (63)	81 (55)	1.34 (1.00 to 1.80)^h	.05
Death, rehospitalization for heart failure, or ED visit, No. (%)	89 (58)	72 (49)	1.36 (0.99 to 1.85) ^h	.05

救急受診を含めると全体でも悪化34%増: 非劣性でなく、有意に悪化

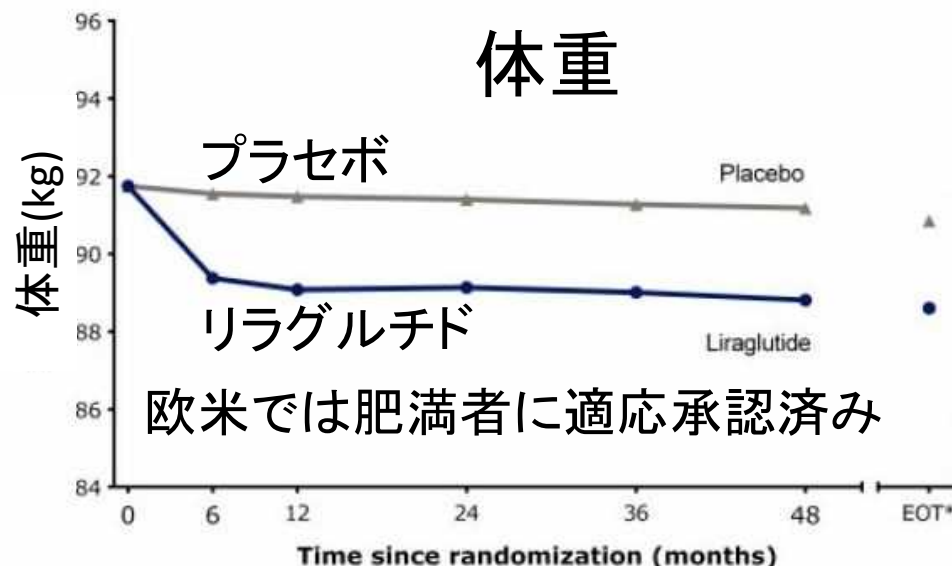
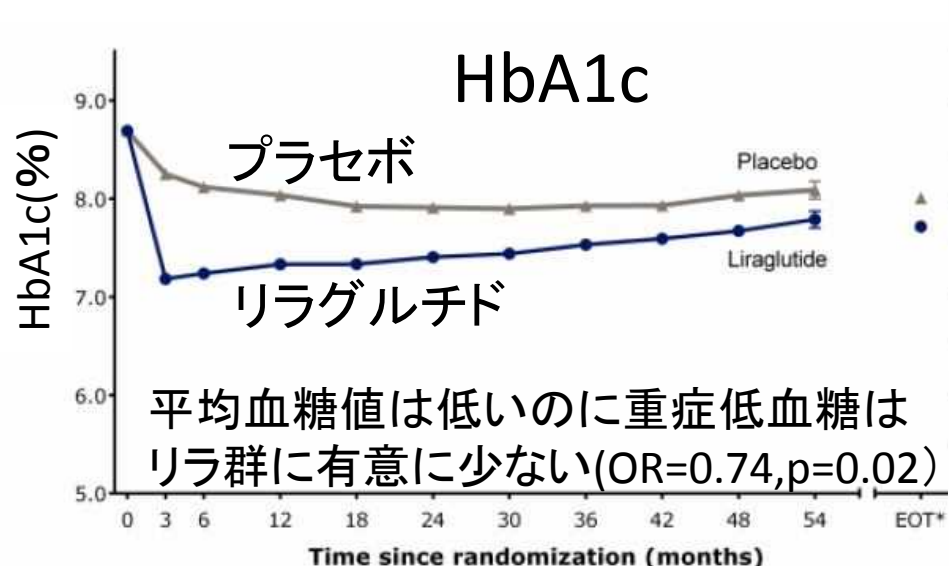


No. at risk		91	86	77	69	63	60	58	53	51	46	43	41	24
Liraglutide		91	86	77	69	63	60	58	53	51	46	43	41	24
Placebo		87	80	75	73	72	66	64	58	57	56	52	50	31

No. at risk		63	60	51	46	44	42	40	36	34	32	31	29	16
Liraglutide		63	60	51	46	44	42	40	36	34	32	31	29	16
Placebo		59	55	49	44	41	40	40	36	33	31	29	28	16

総死亡と心血管イベントを減らしたとのLEADER試験は？

これだけ明瞭な差があれば、遮蔽不全は明らか



嘔気・嘔吐、食欲不振、血糖値低下、体重減少すればリラグルチド使用は明らか: 遮蔽不全

	リラグルチド群 (N=4668)		プラセボ群 (N=4672)		オッズ比(OR)*c			NNT -は NNTH	P値
	人	%	人	%	OR	下限	上限		
嘔気	77	1.6	18	0.4	4.34	2.59	7.26	-79	<0.0001
嘔吐	31	0.7	2	0.04	15.6	3.73	65.3	-161	<0.0001
下痢	27	0.6	5	0.1	5.43	2.09	14.1	-212	<0.0001
腹痛	11	0.2	3	0.1	3.68	1.02	13.2	-583	0.0323
食欲低下	11	0.2	2	0.0	5.52	1.22	24.9	-519	0.0124
腹部不快	10	0.2	0	0.0				-467	0.0015

表2：LEADER 試験における主要なアウトカムおよび有害事象の頻度比較

	リラゲルチド群 (N=4668)		プラセボ群 (N=4672)		オッズ比(OR)*c			NNT -は NNTH	P値
	人	%	人	%	OR	下限	上限		
主複合アウトカム *a	608	13.0	694	14.9	0.86	0.76	0.97	55	0.0107
拡張複合アウトカム *b	948	20.3	1062	22.7	0.87	0.78	0.96	41	0.0044
総死亡	381	8.2	447	9.6	0.84	0.73	0.97	71	0.0169
心血管死亡	219	4.7	278	6.0	0.78	0.65	0.93	79	0.0067
非心血管死亡	162	3.5	169	3.6	0.96	0.77	1.19		0.7011
中止に至る全有害事象	444	9.5	339	7.3	1.34	1.16	1.56	-44	< 0.0001
重篤	192	4.1	245	5.2	0.78	0.64	0.94	88	0.0097
非重篤	252	5.4	94	2.0	2.78	2.19	3.53	-30	<0.0001

リラ群は有害事象の軽い状態で中止、プラセボ群は重くなるまで継続か？ 管理の差では

急性胆石性疾患	145	3.1	90	1.9	1.63	1.25	2.13	-85	0.0003
急性胆のう炎	68	1.5	50	1.1	1.37	0.95	1.97	-259	0.0945
胆石症	36	0.8	21	0.4	1.72	0.99	2.95	-159	0.0043
その他の急性胆石性疾患	41	0.9	19	0.4	2.17	1.26	3.74	-212	0.0043
急性膵炎	18	0.4	23	0.5	0.78	0.42	1.45		0.4355
慢性膵炎	0	0.0	2	0.0	0.00				0.1575
良性腫瘍	168	3.6	145	3.1	1.17	0.93	1.46		0.1835
悪性腫瘍	296	6.3	279	6.0	1.07	0.90	1.26		0.4578
腫瘍(良性+悪性)	464	9.9	424	9.1	1.11	0.96	1.27		0.1543
膵がん	13	0.3	5	0.1	2.61	0.93	7.32	-583	0.0589
主エンドポイント+悪性腫瘍	904	19.4	973	20.8	0.91	0.83	1.01		0.0783

糖尿病の最大の死因は悪性腫瘍

*a:主複合アウトカム:心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中のいずれかが最初に出現するまでの時間。
 *b:拡張複合アウトカム:主複合アウトカムに、冠動脈再建術、不安定狭心症もしくは心不全による入院を加えたもの。
 *c:Coxハザード比:HR(95%CI)は、主:0.87(0.78-0.97)、拡張0.88(0.81-0.96)、総死亡0.85(0.74-0.97)でORとほぼ同じ

主アウトカム・サブグループ解析の矛盾と結論

Body-mass index						0.15
≤30	BMI	3574	241/1743 (13.8)	261/1831 (14.3)	30以下	0.96 (0.81–1.15)
>30		5757	367/2920 (12.6)	431/2837 (15.2)	30超	0.82 (0.71–0.94)

BMIが30超で有意に改善、30以下で差なし。

試験実施地域

Geographic region						0.20
Europe		3296	207/1639 (12.6)	252/1657 (15.2)		0.82 (0.68–0.98)
North America		2847	212/1401 (15.1)	216/1446 (14.9)	北米	1.01 (0.84–1.22)
Asia		711	24/360 (6.7)	37/351 (10.5)	アジア	0.62 (0.37–1.04)
Rest of the world		2486	165/1268 (13.0)	189/1218 (15.5)		0.83 (0.68–1.03)

しかも点推定値は0.62と著明。

30超が多いであろう北米で差がなく、BMI30以下が多いアジア人で有意に近い改善

LEADER試験の結果は、FIGHT試験の結果と、決定的に矛盾する。
LEADER試験における遮蔽不全と、管理の丁寧さの差以外、合理的理由は見出せない。

結論

LEADER試験でプラセボに優越したとの結果は採用不可

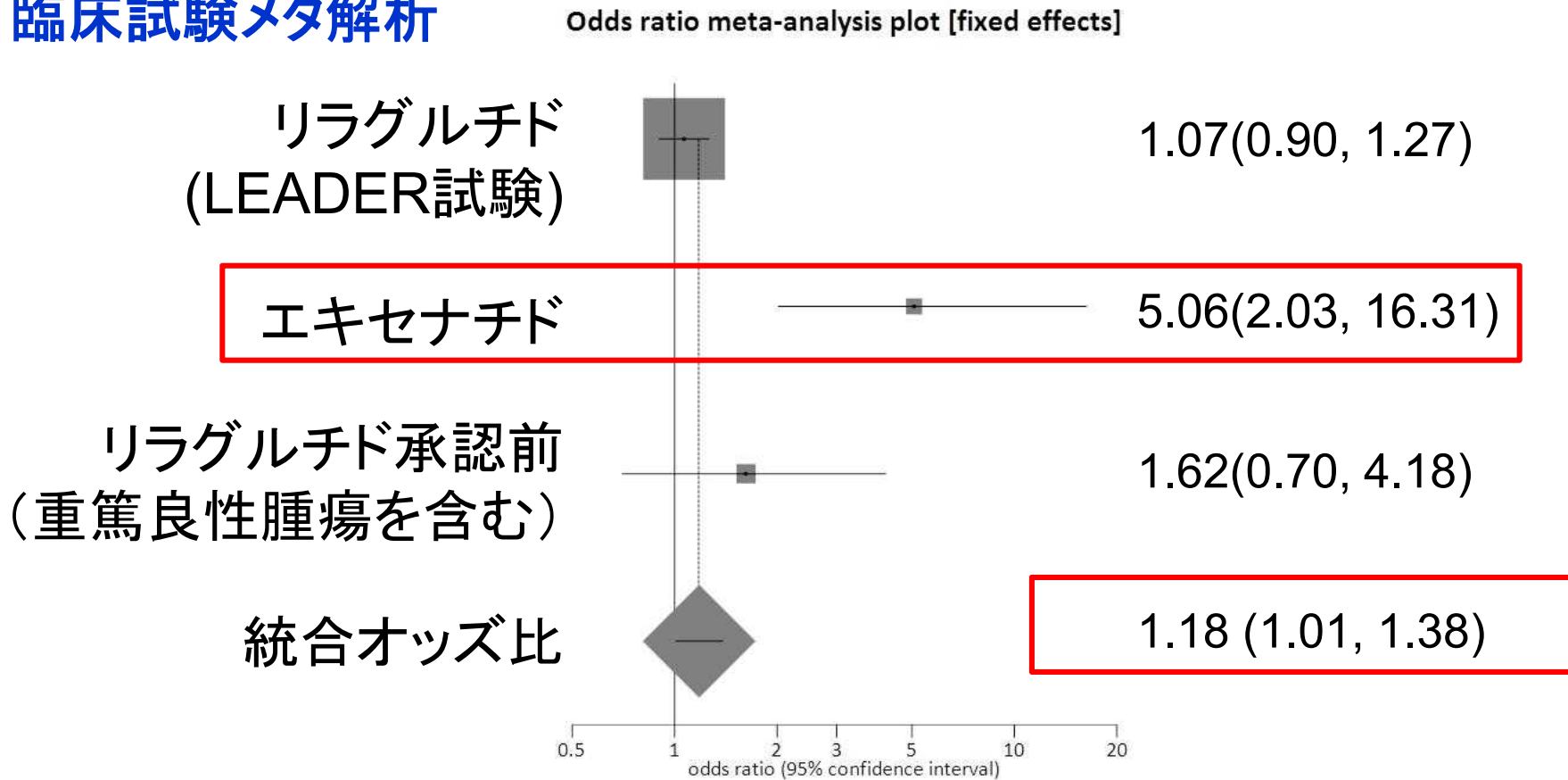
GLP-1 作動剤の発がん性

(1)毒性試験:2年間のがん原性試験では

- ラット:甲状腺C細胞腺腫とC細胞癌:最低量で増加
- マウス:NOAEL(無毒性量)がヒト推奨用量の3倍
- 企業コメント(日本の規制当局はこれを了承)
C細胞腫瘍は、GLP-1受容体を介して増加したが、
ゲッ歯類に特異的。人での発癌性を示唆するものでない
- しかし、ヒトの甲状腺髄様癌は主にC細胞由来。
- 米国FDAの求めに応じてノボ・ノルディスク社は、甲状腺髄様がんを含め、C細胞性腫瘍発生のリスクを警告
甲状腺髄様がんの登録システムを作成
- 他部位の癌がGLP-1受容体を有すれば(例:膵臓)
GLP-1 作動剤やDPP-4阻害剤で増殖が促進される。

GLP-1 作動剤の発がん性 (2)臨床では

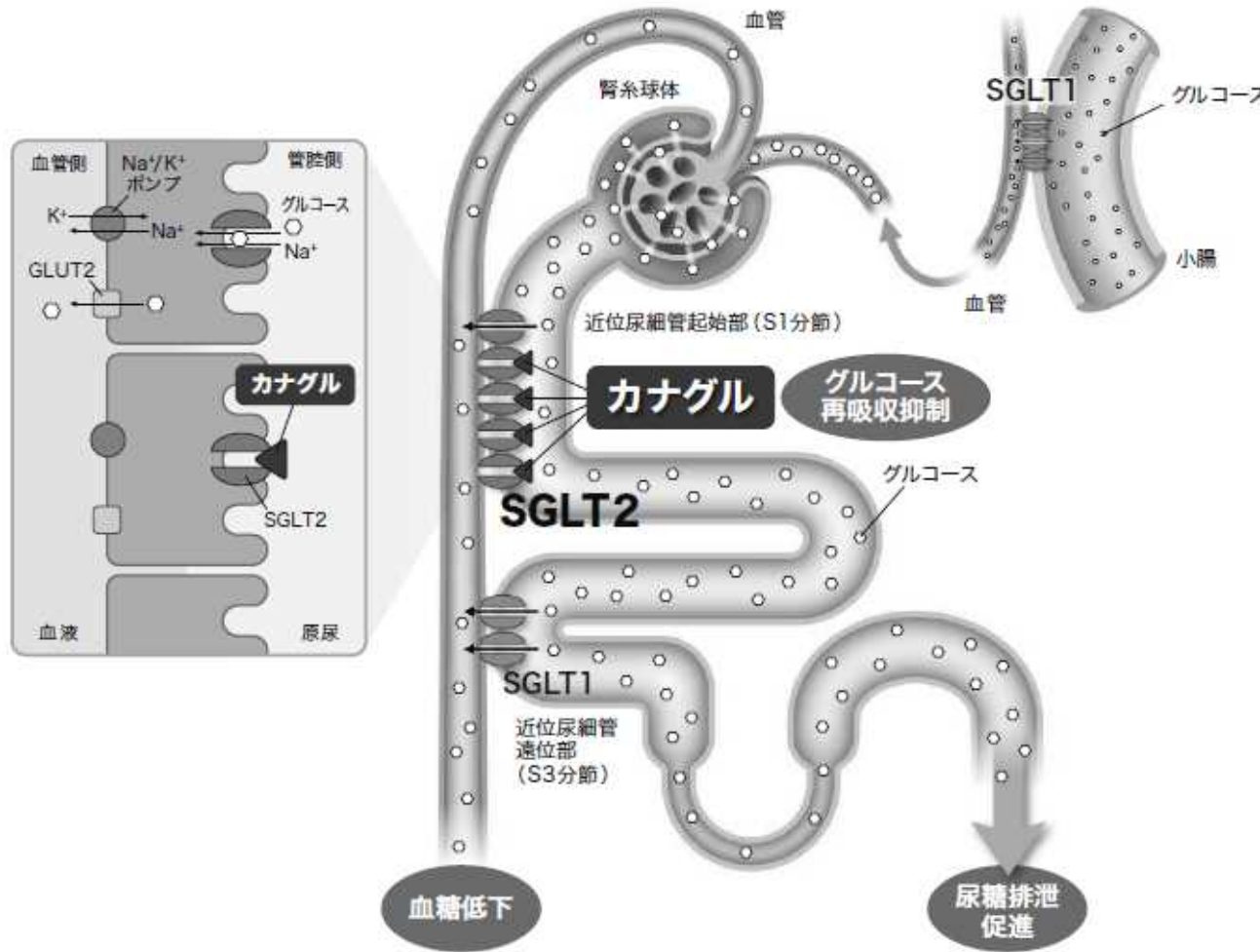
臨床試験メタ解析



自発報告: 米国における先発品 (エキセナチドとシタグリプチン) (報告オッズ比ROR: 他の全薬剤に比べた相対的報告頻度) 膵炎が10.7倍、6.7倍、膵癌は2.9倍と2.7倍、甲状腺癌も エキセナチドでは4.7倍報告されていた (全て有意)

SGLT-2阻害剤の作用機序(カナグリフロジンインジェビューフォームより)

SGLTは、ヒトNa⁺/グルコース共輸送担体(Sodium glucose cotransporter)の略号
ナトリウムの濃度勾配を駆動力としてGLUを細胞内へ能動輸送するトランスポーター



尿量増加+血糖降下で
遮蔽不全を起こし易い
↓
脱水
↓
脳梗塞リスク
感染リスク
発癌リスク
ケトアシドーシス
意識障害など中枢作用も

薬のチェックTIP誌57号での評価結果

SGLT-2 阻害剤：薬剤に値しない欠陥物質

このような毒物が、なぜ「くすり」なのか

SGLT-2阻害剤：ブドウ糖を尿細管で再吸収を阻害し尿中に排泄させることで、高くなった血糖値を下げる。**生体内で利用や処理困難なブドウ糖の利用には何ら作用せず、ただ血糖値を下げるだけ。**検討に値しないと考えたが、評価する向きもあり検討。

SGLTには、1と2。

消化管におけるグルコース吸収は主にSGLT-1、腎近位尿細管の再吸収はおもに、SGLT-2。

SGLT-1(のmRNA)は消化管(GLP-1分泌性L細胞など)、肝臓(胆管細胞)や肺(Ⅱ型肺胞細胞など)、心臓(毛細血管)、脳、脊髄、精巣、前立腺、結腸、気管支、脾、子宮、膵臓etc **ほとんどの臓器で検出。**例：肺胞では、肺胞内の水吸収に関係する。

ヒトSGLT-2は、精巣や脳動脈、小脳、大脳、甲状腺、肝臓からも検出されている。

薬のチェック No. 57
The Informed Prescriber Vol. 15

Jan. 2015

SGLT-2 阻害剤

薬剤に値しない欠陥物質
このような毒物が、なぜ「くすり」なのか

■目次
Editorial
独立医業情報誌の意義.....2
New Products
SGLT-2阻害剤.....3
メトニダゾール:内服剤と静注用剤.....8
医師国家試験問題.....11
患者用薬の説明書
インスリン、SGLT-2阻害剤.....12
書反応
低用量ビルによる肺血栓塞栓症.....14
総説
高齢の糖尿病患者の治療目標.....16
HPVワクチンの害に関する疫学調査について.....17
みんなのやさしい生命倫理57.....20
FORUM.....22
編集後記.....24

SGLT-2阻害剤による害

動物実験(毒性試験)

- 消化管SGLT-1阻害: 下痢や嘔吐、軟便、無便、消化管穿孔など
- 脳SGLT-2阻害: 失調歩行,呼吸促迫,低体温などCNS症状
- 腎尿細管SGLT-2阻害: 腎盂/尿管/膀胱拡張、膀胱炎/腎盂炎
- 骨格系SGLT-1阻害: カルシウム代謝異常と過骨症等骨格系異常
- その他: ケトアシドーシスなど代謝異常、副腎褐色細胞腫増加、動脈や腎その他各種臓器への鈣質沈着(主にカルシウム沈着)
- 無毒性量がヒト臨床用量よりも低い例が多く、決定不能。
- 急性・慢性腎盂炎による死亡(ラット)あり。

臨床的に問題とされる害(動物での所見がすべて出現)

- (1)重症低血糖、(2)ケトアシドーシス、(3)尿量増加→脱水・脳梗塞
(4)SJS等重症薬疹、(5)尿路感染症・性器感染症、(6)発がん性も。

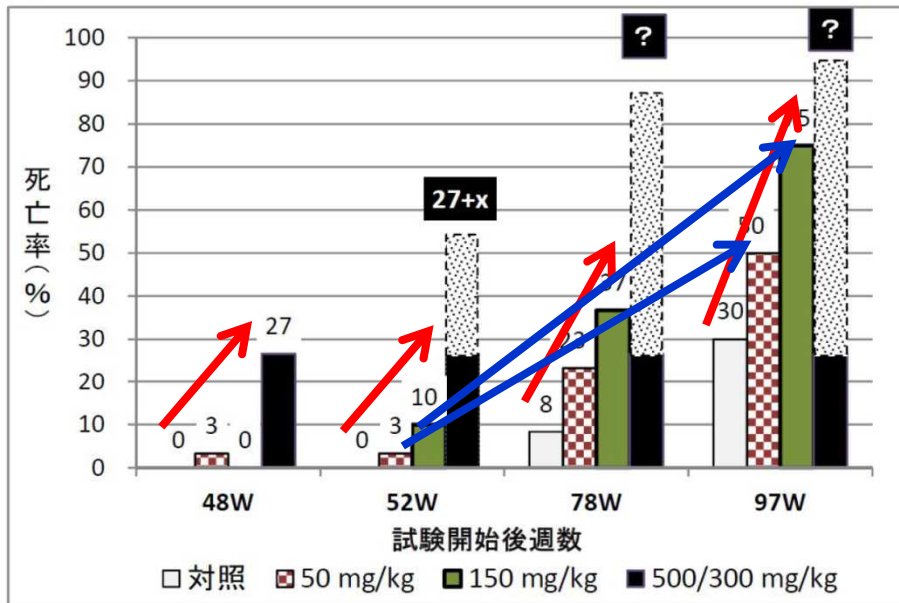
販売直後に、「重篤な副作用の懸念」が

「残念ながら、いくつかが現実化した」(日本糖尿病学会 検討委員会)

——販売前の段階で、動物実験や臨床試験で分かっていた。

がん原性試験における死亡率、副腎過形成、腫瘍、カルシウム沈着

図1: マウスがん原性試験の死亡率 (イプラグリフロジン、オス)



52週高用量群の死亡を16匹としてトレンド分析し $p < 0.0001$ 、78Wと97Wは高用量群を除く3群でそれぞれ、 $p = 0.002$ 、 $p < 0.0001$ と用量反応関係があった。78週では、50mg/kg群の対照群に対するで死亡のオッズ比は3.35 (95% CI:1.12-10.0, $p = 0.0244$)と有意、97週でもオッズ比2.33 ($p = 0.0253$)と有意であつ

死亡しない安全用量は不明

販売前RCTでもダパグリフロジンは、対照群に比較して全部位がんが有意に多い。(4/3403 対25/5936, OR3.59, $p = 0.011$)。特に乳がん(2対12例)と膀胱がん(0対5例)イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、カナグリフロジンでも多い傾向(OR1.1~5.4)。

図2a: ラットがん原性試験の用量依存性の所見 (トホグリフロジン)

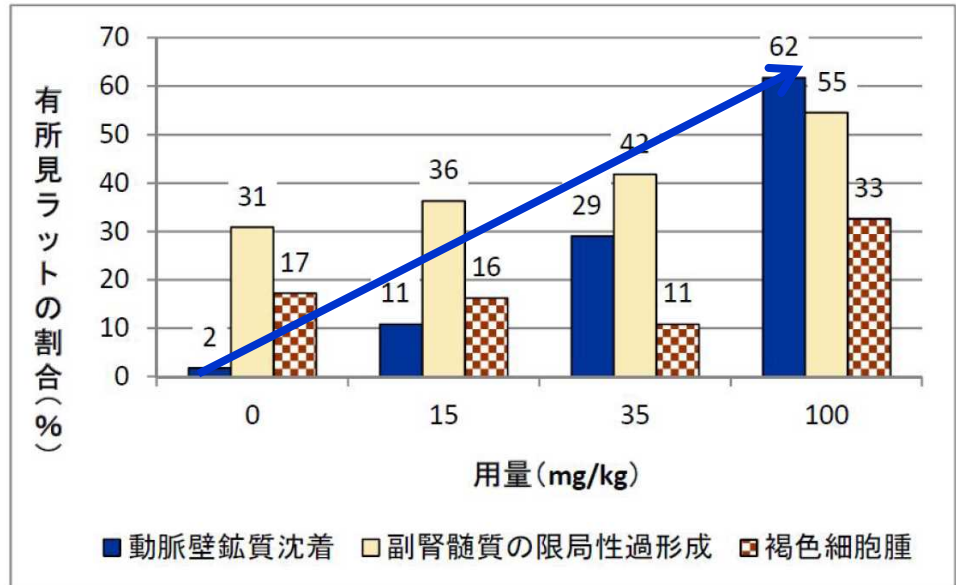
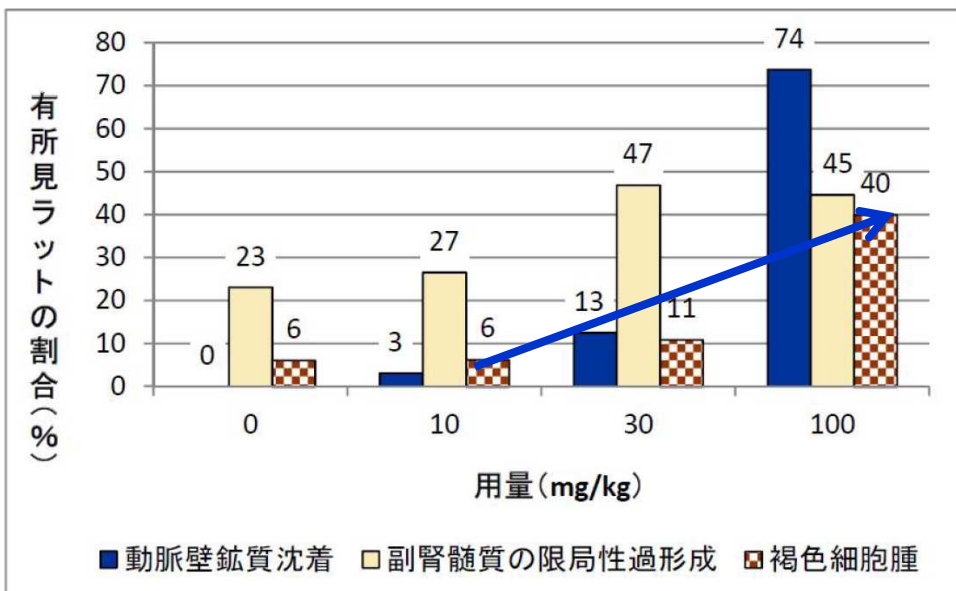


図2b: ラットがん原性試験の用量依存性の所見 (カナグリフロジン)



エンパグリフロジンRCT(非劣性で開始)の結果まとめ

主アウトカム: 心血管死+非致死MI/脳卒中

尿量増加と脱水、血糖値低下で割付推測は容易

42月以降の不自然な経過は？遮蔽不全の結果では？

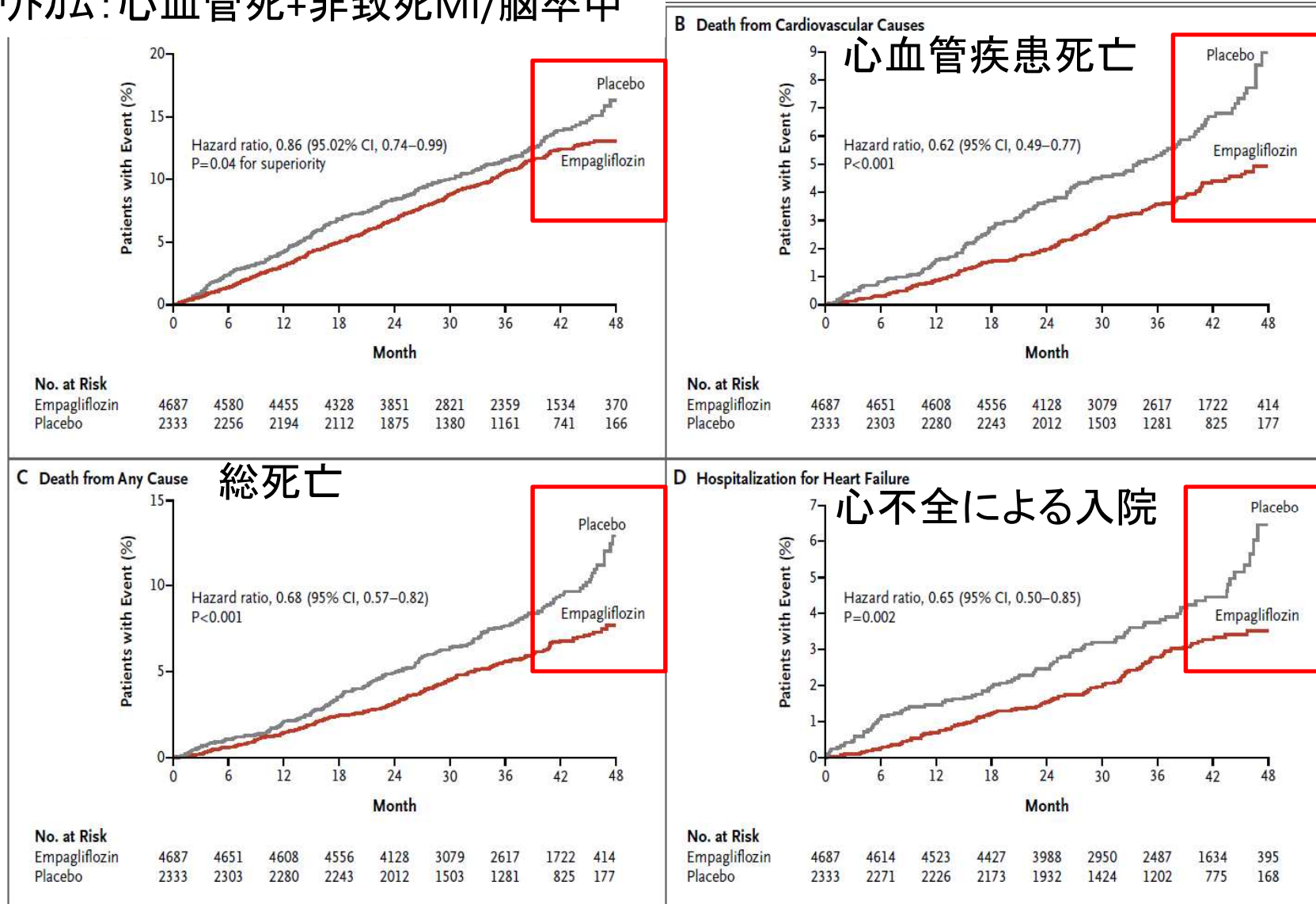
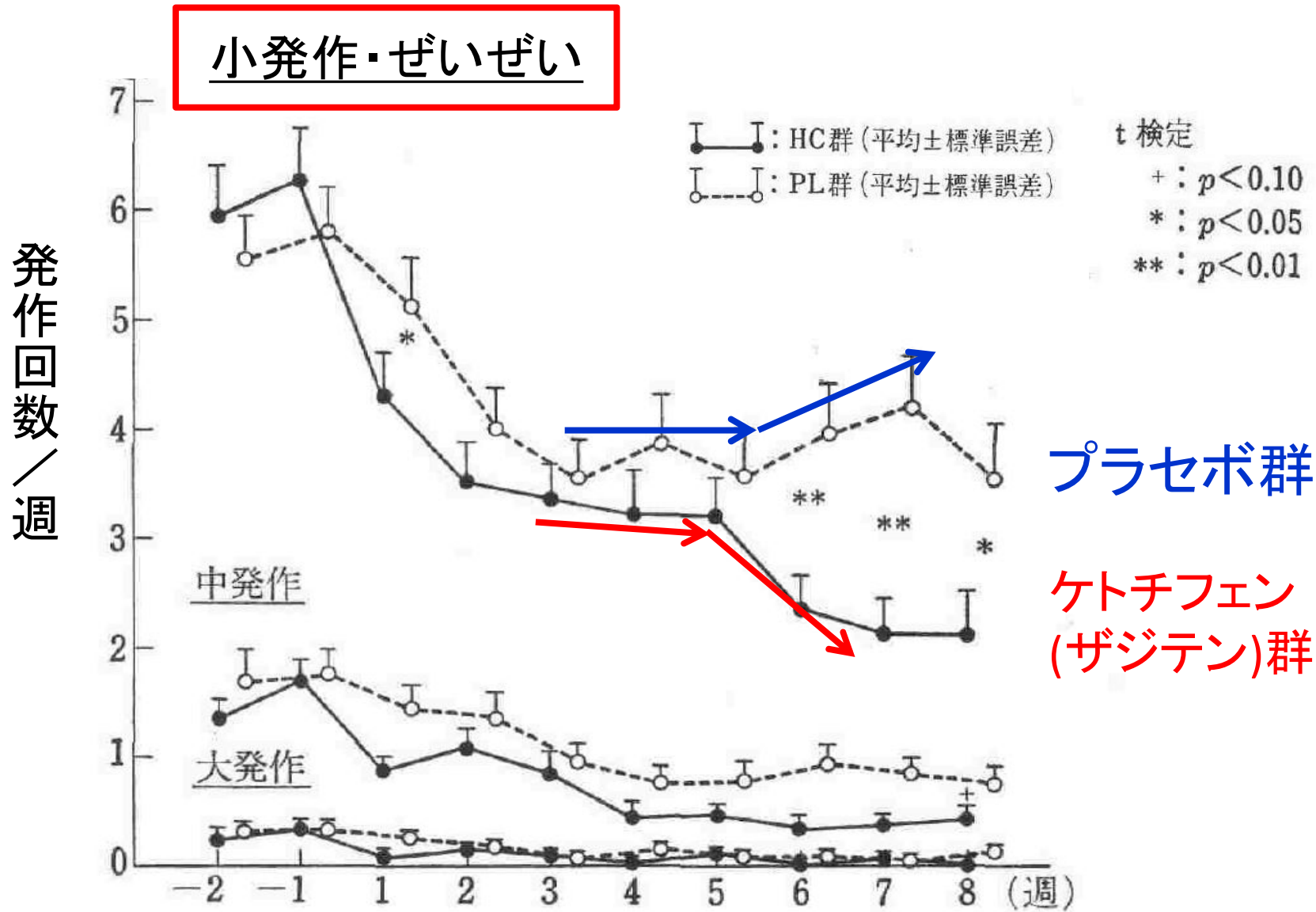


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

臨床試験における遮蔽不全の典型例 (1980年代日本のRCTで多発)



HC20-511(ケトチフェン)研究班(代表三河春樹ほか)、医学のあゆみ1984:129:354-71
 林敬次、抗アレルギー剤の問題点、The Informed Prescriber 1993: 8(10): 89-93.参考

エンパグリフロジンRCT(非劣性で開始)の結果まとめ

主アウトカム: 心血管死+非致死MI/脳卒中

尿量増加と脱水、血糖値低下で割付推測は容易

42月以降の不自然な経過は？遮蔽不全の結果では？

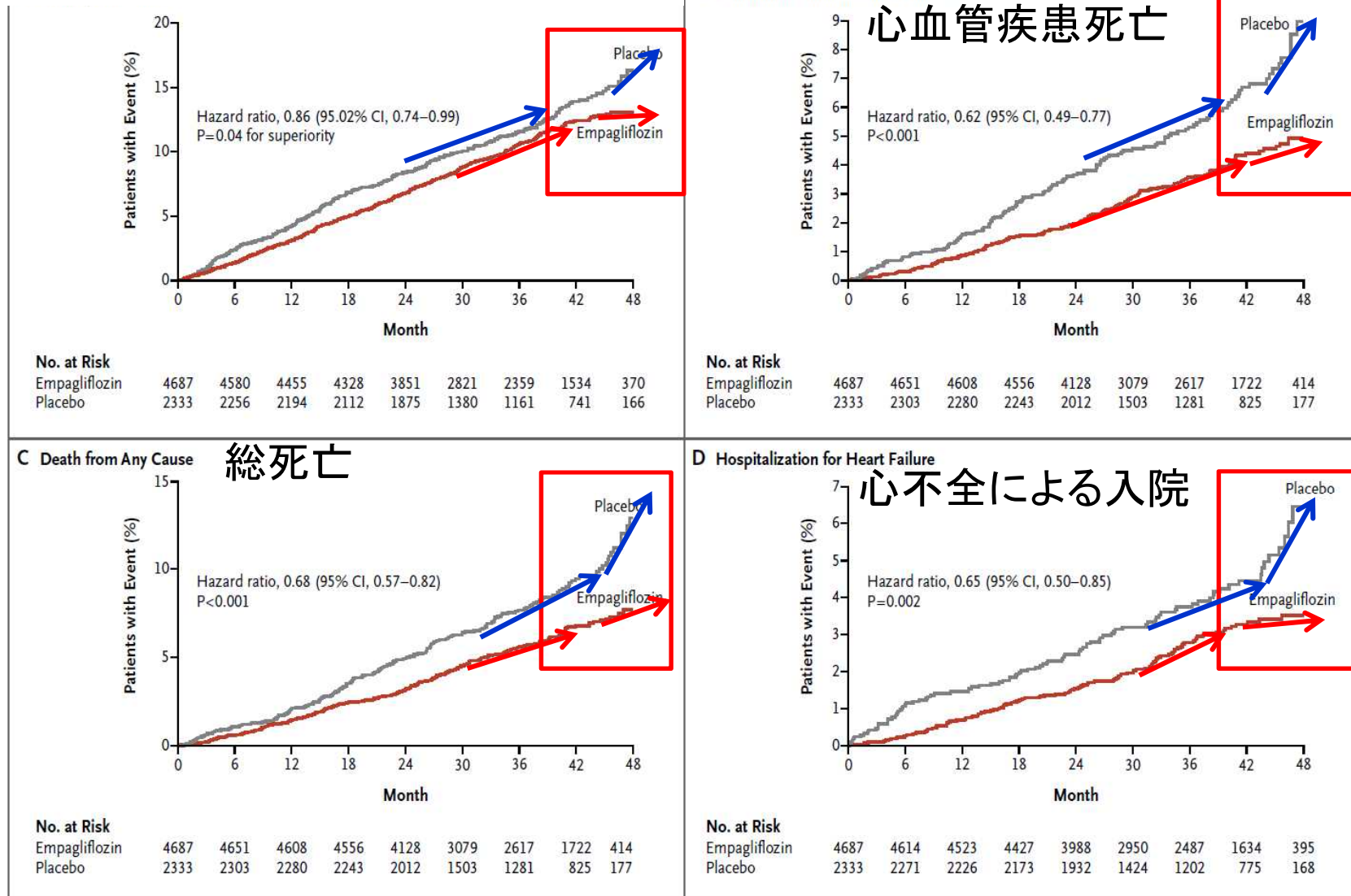


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

まとめと結論

- 糖尿病は、細胞機能に必須のインスリンの作用不足(量不足/感受性低下)で生じる。
- 糖尿病者の死因の第一は悪性腫瘍。心血管疾患だけみても、悪性腫瘍増加を見逃す恐れがある。
- 糖尿病用剤は寿命延長(総死亡減少)の達成が必要。
- 糖質制限食など適切な食事と、適度な運動、睡眠剤に頼らない睡眠と、休養を十分にとり、それでも血糖値が高くなる場合に、唯一推奨できる薬剤は、インスリン(インスリンアナログ製剤を除く)である。
- 他の血糖降下剤は、SU剤、グリタゾン剤、インクレチン関連薬剤、SGLT-2阻害剤を含めてSTOP薬剤である。
- メトホルミンは、BMIが30超でインスリン過剰分泌者には有用であるかもしれない。