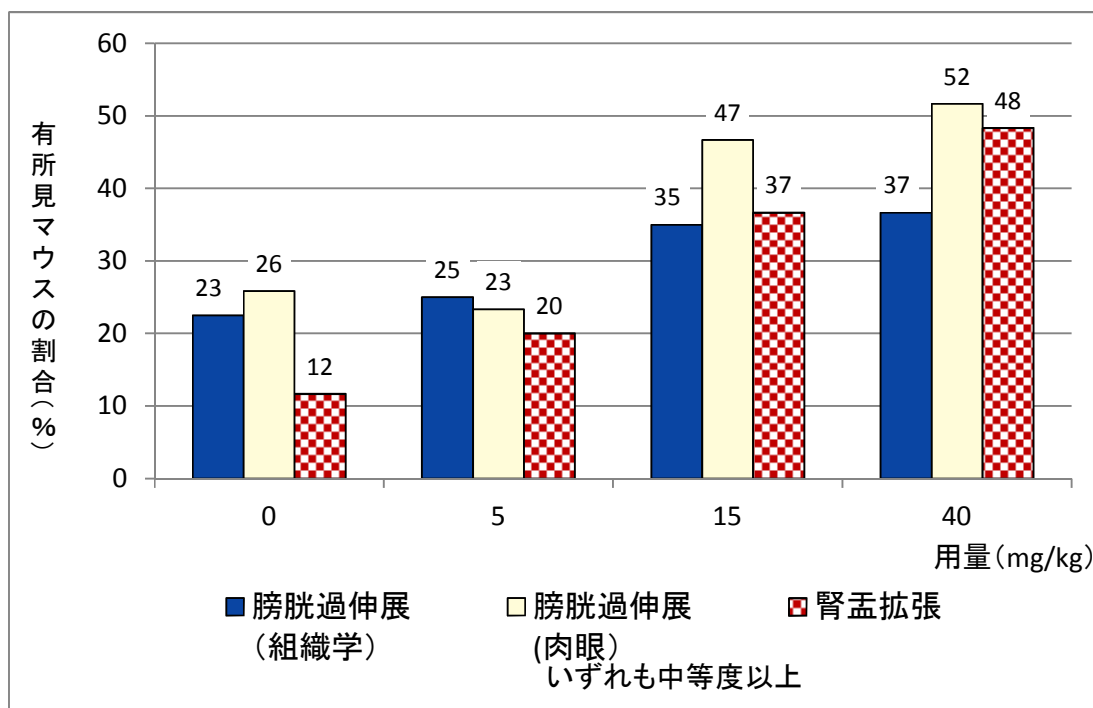


追補資料図3:ダパグリフロジンの泌尿器異常(マウス経口がん原性試験:2年)



傾向分析で、膀胱過伸展(組織学)は $P = 0.021$ 、膀胱過伸展(肉眼)と腎盂拡張は、いずれも $p < 0.0001$ で有意な用量-反応関係があった。特に腎盂の拡張は最低用量の5mg/kgでも、有意ではないものの、2倍近い頻度が増加しているため、腎盂が拡張しない用量は決定されていない。こうした、腎盂の拡大や膀胱の持続的な拡大は、尿路感染の増加につながりうる。SGLT-2阻害剤では、動物でも人でも、尿路感染が多発している。一方、尿路感染の持続は、膀胱がんの発生に関係していることが、大規模症例対照研究で認められている[1]。したがって、ダパグリフロジンはもちろんのこと、他のSGLT-2阻害剤においても、膀胱がんなど尿路系の腫瘍の発生の増加が懸念される。

[1] Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. Br J Cancer. 2014 Nov 27. doi: 10.1038/bjc.2014.601. [Epub ahead of print]

ダパグリフロジンの泌尿器異常(マウス経口がん原性試験:2年)

用量 (mg/kg)	有異常所見ラットの割合(%)		
	膀胱過伸展 (組織学)	膀胱過伸展 (肉眼)	腎盂拡張
0	23	26	12
5	25	23	20
15	35	47	37
40	37	52	48