

SGLT2 阻害薬に関するリスク最小化活動の評価

ナトリウム・グルコース共輸送体-2（以下、SGLT2）阻害薬は、尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害することにより、血糖降下作用を示す糖尿病治療薬です。グルコースの尿中への排泄を促進させるため、脱水や尿路感染症などの副作用に注意が必要となっています。

医薬品の安全性を確保する上で、副作用を最小化する対策を実施することは重要です。このような対策の一つとして、リスク管理計画（以下、RMP）の策定があります。RMP の一つにリスク最小化活動と呼ばれるものがあり、患者向け RMP 資材の作成などを通して、副作用発現の減少や予防の活動を行っています。しかし、リスク最小化活動の実施により副作用発現割合の低下や副作用発現日数の短縮が見られたかどうかなどは報告されていません。

そこで本研究では国内自発報告データベース（JADER）および実臨床データを使用し、SGLT2 阻害薬の RMP におけるリスク最小化活動の効果を評価しました。

JADER は、2004 年第一四半期から 2020 年第二四半期に、医薬品医療機器総合機構に報告されたデータを使用しました。実臨床データは、2014 年 6 月から 2018 年 1 月に岐阜市民病院に受診もしくは入院した患者のうち、SGLT2 阻害薬を服用した患者を対象としました。

リスク最小化活動の実施前後における比較検討では、初めに JADER を用いて、臨床試験の報告割合と市販後の報告割合を比較しました。

副作用報告割合を比較した結果を表 1 に示します。実施前と比較して、実施後では、ケトン体増加、体液量減少、尿路感染、および性器感染において報告割合の有意な上昇がみられました。

表 1 国内自発報告データベースにおける副作用報告割合

	臨床試験報告 報告件数：1,524件	市販後報告 報告件数：2,479件	P 値
	n (%)	n (%)	
記載のある副作用			
（低血糖）	40 (2.6)	72 (2.9)	0.623
（ケトン体増加）	23 (1.5)	418 (16.9)	<0.001*
（体液量減少）	45 (4.3)	136 (5.5)	<0.001*
（多尿・頻尿）	1 (0.1)	7 (0.3)	0.167
（尿路感染）	66 (4.3)	163 (6.6)	0.003*
（性器感染）	3 (0.2)	37 (1.5)	<0.001*
記載のない副作用			
（皮膚症状）	32 (2.1)	134 (5.4)	<0.001*
（便秘）	2 (0.1)	5 (0.2)	1.000
（体重減少）	4 (0.3)	7 (0.3)	1.000
（その他） ^{a)}	1,308 (85.8)	1,500 (60.5)	

*Fisherの直接確率検定において $P < 0.05$

^{a)}その他については、臨床試験報告と市販後報告で異なる副作用が含まれているため、統計解析は行わなかった。

次に、実臨床データを用いて、SGLT2 阻害薬における臨床試験の発現割合と実臨床の発現割合を比較しました。副作用発現日数を比較した結果を表 2 に示します。実施前と比較して、実施後は低血糖およびケトン体増加において発現割合の有意な低下がみられました。

表 2 実臨床データにおける副作用発現割合

	臨床試験 対象人数：8,667人	実臨床 対象人数：573人	P 値
	n (%)	n (%)	
記載のある副作用			
(低血糖)	509 (5.9)	16 (2.8)	0.001*
(ケトン体増加)	279 (3.2)	4 (0.7)	<0.001*
(体液量減少)	289 (3.3)	25 (4.4)	0.123
(多尿・頻尿)	549 (6.3)	47 (8.2)	0.079
(尿路感染)	147 (1.7)	16 (2.8)	0.069
(性器感染)	116 (1.3)	7 (1.2)	1.000
記載のない副作用			
(皮膚症状)	186 (2.1)	54 (9.4)	<0.001*
(便秘)	183 (2.1)	18 (3.1)	0.104
(体重減少)	88 (1.0)	2 (0.4)	0.181
(その他) ^{a)}	1,299 (15.0)	98 (17.1)	

*Fisherの直接確率検定において $P < 0.05$

^{a)}その他については、臨床試験と実臨床で異なる副作用が含まれているため、統計解析は行わなかった。

続いて、JADER の臨床試験の副作用発現日数と実臨床データの副作用発現日数を比較しました。副作用発現日数を比較した結果を表 3 に示します。実施前と比較して、実施後は体液量減少において発現日数の有意な短縮がみられました。

表 3 副作用発現日数の比較

	臨床試験		実臨床		P 値
	発現日数の 中央値	件数	発現日数の 中央値	件数	
記載のある副作用					
(低血糖)	82日	35件	35日	16件	0.136
(ケトン体増加)	194.5日	22件	595日	4件	N.D. ^{a)}
(体液量減少)	88.5日	42件	30日	25件	0.036*
(多尿・頻尿)	16日	1件	35日	42件	N.D. ^{a)}
(尿路感染)	200日	59件	108.5日	16件	0.217
(性器感染)	43日	3件	35日	7件	N.D. ^{a)}
記載のない副作用					
(皮膚症状)	6.5日	30件	177日	54件	0.001*
(便秘)	180.5日	2件	140日	19件	N.D. ^{a)}
(体重減少)	164.5日	4件	53日	2件	N.D. ^{a)}
(その他) ^{b)}	266日	1,131件	538日	97件	

*Mann-WhitneyのU検定において $P < 0.05$

^{a)} not determined (片方のデータ数が5未満であったため、統計解析を行わなかった。)

^{b)} その他については、臨床試験と実臨床で異なる副作用が含まれているため、統計解析は行わなかった。

以上より、リスク最小化活動が副作用報告割合の上昇や副作用発現割合の低下、および副作用の早期発見に貢献している可能性が示唆されました。本研究により得られた知見は、リスク最小化活動の評価および RMP の改善を行ううえで有益であると考えられます。

【発表論文】

林 剛, 舘 知也, 野口義紘, 杉岡まゆ子, 青山 智, 田中和秀, 安田昌宏, 後藤千寿, 山田浩司, 水井貴詞, 寺町ひとみ, ナトリウム・グルコース共輸送体-2 (SGLT2) 阻害薬に関するリスク管理計画におけるリスク最小化活動の評価－国内自発報告データベースおよび実臨床データを用いた解析－, 医療薬学, 2021, 47, 464-476.