

# SGLT2 阻害剤 (トホグリフロジン) の1日2分割投与により、 血糖管理の改善を認めた2型糖尿病の1例

西条中央病院 糖尿病内科 健康管理センター長

藤 原 正 純

---

## A CASE OF TYPE 2 DIABETES SHOWED IMPROVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL BY SWITCHING TO DEVIDED ADMINISTRATION TWICE A DAY OF SGLT2 INHIBITOR (TOFOGLIFLOZIN)

Masazumi FUJIWARA

Department of Diabetology, Saijo Central Hospital

### Abstract

SGLT2 inhibitors have been administered to a number of type 2 diabetes patients, but divided doses of Tofogliflozin 20 mg has not been much done. For patients who were administered once a day of Tofogliflozin 20 mg, we switched to split administration of twice a day (every 10 mg) of Tofogliflozin 20 mg. As a result, the good glycemic control were obtained. This case suggests that, two divided doses Tofogliflozin is more effective, compared to once a day administration of Tofogliflozin 20 mg. We have experience about 50 cases of similar patients in our hospital. We suggest Tofogliflozin 20 mg divided twice a day is much effective and better glycemic control in type 2 diabetes therapy.

**Key word** : Tofogliflozin 20 mg divided twice a day, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes

---

### 要 旨

SGLT2 阻害剤であるトホグリフロジン 20 mg 朝1回投与を含む加療にても血糖管理の悪化を認めた2型糖尿病患者に対し、トホグリフロジン1日量20 mgを、1日2回各10 mgの時間差投与に変更することで良好な血糖管理が可能となった経験を報告する。トホグリフロジンは半減期が5.4～6時間で、剤形的にも2分割が容易であることから、我々は常用量の半量である10 mgから導入し、患者QOLの低下がないことを確認したうえで20 mgに増量し、それにより効果が不十分あるいは減弱がみられた場合には、トホグリフロジン1日2回各10 mgの時間差投与への変更が有用と考えている。我々はこうした処方すでに約50例で施行しており、いずれの症例も血糖管理の改善を認めている。

**Key word** : トホグリフロジン1日2回各10 mg 時間差投与, SGLT2 阻害剤, 2型糖尿病

---

はじめに

2型糖尿病の加療は現在、低血糖リスクの少ないビッグアナイド剤、TZD（チアゾリジンダイオン）製剤、インクレチン製剤（DPP4阻害剤、GLP-1製剤）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤とグルコース共輸送担体2（sodium-glucose cotransporter 2：SGLT2）阻害剤があるが、患者個々の病態や社会的環境を考慮した薬剤選択が重要である。

今回、我々は、トホグリフロジン 20 mg 朝1回投与を含む加療にて血糖管理の悪化を認めたため、敢えてトホグリフロジンを2分割し、1日2回各10 mgの時間差投与に切り替えたことで、良好な血糖管理が得られた2型糖尿病症例を経験したので報告する。

【症例】66歳 女性 主婦

身長 156 cm, 体重 74.4 kg, BMI 30.6  
 糖尿病罹病期間：7年  
 家族歴：糖尿病（+）、透析（-）  
 飲酒歴、喫煙歴：なし 既往歴：特になし  
 糖尿病性細小血症：（-）  
 主な合併症：高血圧症でアジルサルタン 10 mg, 脂質代謝異常症でエゼチミブ 10 mg 内服中。152/72 torr  
 現病歴、糖尿病診療歴：  
 59歳頃2型糖尿病と診断され当院受診。従来、内服剤の服用を苦手とし、むしろ皮下注射を希望する患者であった。2015年9月時点ではリラグルチド 1.8 mg 皮下注射、インスリン アスパルト 3単位

皮下注射、トホグリフロジン 20 mg 朝1回内服で加療していた。この時点のデータを表1に示す。その後血糖管理が悪化し、2015年11月にはインスリン アスパルト 5単位へ増量するも、HbA1c、グリコアルブミン（G.A.）が上昇したため、2016年3月にトホグリフロジン 20 mg を朝 10 mg, 夕 10 mg の2分割時間差投与へ切り替えた。

切り替え前後の経過を表2に示す。トホグリフロジンも1日投与量としての変更はなく、投与方法を変えたのみであるが、切り替え後の2016年8月にはHbA1cは9.3%から7.9%へ、G.A.も23.6%から19.2%へと低下した。体重については経過を通じて変化を認めなかった。

考 察

現在、2型糖尿病の加療には低血糖リスクが少な

表1 2015年9月時点のデータ

WBC	6390 /mm <sup>3</sup>	HbA1c	8.3%
RBC	482 万 /mm <sup>3</sup>	G.A.	23.1%
Hb	13.8 g/dl	血糖	209 mg/dl
Plt	25 万 /mm <sup>3</sup>	BUN	12 mg/dl
GOT	37 IU/l	Cr	0.70 mg/dl
GPT	25 IU/l	e-GFR	63.9 ml/min/L
$\gamma$ -GTP	18 IU/l	Na	140 mEq/l
CPK	97 IU/l	K	4.7 mEq/l
LDH	293 IU/l	Cl	104 mEq/l
ChE	363 IU/l	UA	3.4 mg/dl
LDL-cho	139 mg/dl	Urine:	
TG	103 mg/dl	protein	(-)
HDL-cho	65 mg/dl	sugar	(4+)
		ケトン体	(-)

表2 経過表

Date (Month/Year)	9/2015	11/2015	1/2016	3/2016	6/2016	8/2016
HbA1c (%)	8.3	9	9	9.3	8.6	7.9
G.A. (%)	23.1	24.1	22.6	23.6	20.9	19.2
B.W. (kg)	74	75	74	74	75	74
Liraglutide (mg/d)	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Insulin-Aspart (u/d)	3	5	5	5	5	5
Tofogliflozin (mg/d)	20	20	20	10/0/10	10/0/10	10/0/10

【抗糖尿病剤の処方】

2015年9月（1日量）：トホグリフロジン 20 mg（2015年4月から服用）、リラグルチド 1.8 mg、インスリン アスパルト 3単位。その他の処方薬としてエゼチミブ 10 mg, アジルサルタン 10 mg。

2016年3月：トホグリフロジン 20 mg 朝1回服用から1日2回投与（朝 10 mg, 夕 10 mg）へ変更。1日投与量としては変更なく、投与方法を変えたのみで、その他の併用薬剤の変更はしていない。

く、膵β細胞を保護し、血管合併症の進展予防が期待される薬剤を選ぶことが望まれている。抗糖尿病薬のうち、ビッグアナイド剤、TZD、α-グルコシダーゼ阻害剤、インクレチン製剤（DPP4阻害剤、GLP-1製剤）と、近位尿細管からのブドウ糖再吸収抑制効果のあるSGLT2阻害剤の6剤は低血糖リスクが少なく、症例の病態や社会的背景などを考慮しつつ、いずれも早期に使用、併用すべき薬剤と考える。特に体重減少効果を考慮した場合には、ビッグアナイド剤、GLP-1製剤、SGLT2阻害剤の組み合わせは重要である。

SGLT2阻害剤の中で、トホグリフロジンは半減期が5.4～6時間であり、他の同クラスの製剤は、半減期が約10時間以上であることから、当院でSGLT2阻害剤を導入する場合、トホグリフロジンを選択することが多い傾向にある。消失までの時間が長いことを考慮し常用量の半量である10mgから導入開始し、頻尿、脱水など患者QOLの低下がないことを確認した上で、必要に応じて20mgに増量している。一方、トホグリフロジンを20mg朝1回投与に増量しても血糖管理が不良の症例に対して、1日量20mgは変更せず、1日2回、各10mg、朝・夕の時間差投与を試みている。これは1日の中でも食事量の最も多い傾向にある夕食をターゲットにし、夕食後の糖を尿中に積極的に排泄することを狙った投与方法である。

この処方欠点として、夜間の頻尿により患者QOLが損なわれることが危惧される。我々は前述のようにトホグリフロジンは常用量の半量（10mg）から導入し、段階的に増量しているが、トホグリフロジンを20mg朝1回投与まで増量、あるいは半減期が10時間以上のSGLT2阻害剤を用いた場合に頻尿を訴えない症例では、多くの場合トホグリフロジン朝・夕2分割投与でも夜間の頻尿を訴えないことを臨床的に経験している。SGLT2阻害剤全般に当てはまることであるが、服用開始後3日～1週間は頻尿を訴える患者でも、それ以降は徐々に同症状を訴えなくなる傾向がある。これには水分再吸収による何らかの代償性機構が働いていると考

えている。ADHによる腎集合管からの自由水再吸収<sup>1)</sup>やレニン活性の上昇によるRAS系の賦活化も充分可能性はあるが、アルドステロンが活性化されないとの報告もあり、未だ明確な機序は説明できないのが現状である。

SGLT2阻害剤はほぼ同時期に6剤が市場に出ており、このいずれを選択するかについては、よりデータが豊富で、エビデンスが充実していることを重要視するのは当然のことと考える。しかしながらSGLT2阻害剤を1日2回、時間差で投与する試みについては報告は少なく、現状では半減期が短く、剤形として常用量を半量にすることが容易なトホグリフロジン20mg錠のみで可能な方法である。我々は本方法によって1日投与量・薬価を変えずに効果が増強することを既に報告しているが<sup>2)</sup>、今回の症例でもそのことが裏付けられた。

トホグリフロジン導入のフローを整理すると、①トホグリフロジンを半量の10mg/日で導入→②効果が十分である症例は半量のまま継続→③効果が不十分あるいは減弱した場合は常用量の20mgへ増量→④それでも効果が不十分である場合は、a)他の半減期の長いSGLT2阻害剤へ切り替え、b)トホグリフロジン1日2回、各10mgの時間差投与、という選択肢となる。我々は他の製剤では難しい方法である1日2分割投与が可能なトホグリフロジンを採用することが多い。この場合は、服用の時間帯についても患者が服用しやすい時点と、1日の中で食事量の多い時点（多くは夕食後）の2時点とするなどの工夫も可能である。我々はこのような症例を既に約50例で経験しているが、いずれも血糖管理の改善を認めている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし。

#### 参 考 文 献

- 1) 第23回日本ステロイドホルモン学会 年次学術集会抄録, 2016年1月15日, 倉敷市
- 2) 藤原正純: SGLT2阻害剤(トホグリフロジン)の1日2分割投与により, 血糖管理の改善と体重減少を認めた2型糖尿病の1例. 診療と新薬2016; 53: 610-2.