

## 1) 【題】末梢動脈疾患を悪化させる SGLT-2 阻害剤を心配する必要があるか？

【結論】大規模なレトロスペクティブ研究では、SGLT-2 阻害剤の使用は PAD の血管形成術、切断、手術と関連していた。

### 【原題】

Griffin KE et al. Use of SGLT2i versus DPP-4i as an add-on therapy and the risk of PAD-related surgical events (amputation, stent placement, or vascular surgery): A cohort study in veterans with diabetes. *Diabetes Care* 2024 Dec 2; [e-pub]. (<https://doi.org/10.2337/dc24-1546>)

### 【本文】

いくつかの研究は、SGLT-2 阻害剤が末梢動脈疾患 (PAD) の有害事象の適度な過剰リスクと関連していることを示唆している (NEJM JW Gen Med 2018 年 9 月 15 日および JAMA Intern Med 2018; 178:1190; NEJM JW Gen Med 2017 年 8 月 1 日および N Engl J Med 2017; 377:644)。この懸念をさらに調査するために、研究者は、メトホルミン、インスリン、スルホニルレア、またはそれらの組み合わせで治療された糖尿病の米国退役軍人のレトロスペクティブ研究を実施した。SGLT-2 阻害剤 (通常はエンパグリフロジン) による追加治療を受けた約 76,000 人の患者と、DPP-4 阻害剤による追加治療を受けた傾向が一致した 76,000 人の患者と比較された。年齢の中央値は 69 歳で、糖尿病の期間の中央値は 10 年だった。

複合一次アウトカム (すなわち、切断または末梢動脈再血管形成) は、DPP-4 グループよりも SGLT-2 グループでわずかに多く発生した (1000 人年あたり 11.2 対 10.0 イベント)。調整された分析では、SGLT-2 阻害剤の使用は有意に高いリスクと関連していた。調整されたハザード比は、複合結果、再血管化、および切断についてそれぞれ 1.18、1.25、および 1.15 だった。

### 【コメント】

これらの結果は、SGLT-2 阻害剤と有害な PAD イベントとの関連性を示唆する以前の研究を裏付けるものだ。それにもかかわらず、この研究では有害事

象の絶対リスクは低く、SGLT-2 阻害剤を使用した場合、DPP-4 阻害剤を使用した場合よりも 4 年間の累積死亡率が低かった。SGLT-2 阻害剤と PAD の関連性の根底にあるメカニズムは不明のままである。SGLT-2 阻害剤を処方する前に潜在的なリスクについて説明はするが、PAD が安定している患者では、心血管および腎臓の利点がリスクを上回る可能性がある。一方重度または進行性症状の PAD 患者にとって SGLT-2 阻害剤を避けることは賢明であるように思われる。

## 2) 【題】凝固第 XI 因子阻害剤は、安全性を向上させながら、AF に対する DOAC 同等の抗凝固効果が見られるか？

【結論】企業が支援したアベラシマブの第 2 相試験の結果は、リバロキサバンと比較して出血が減少したことを示唆している。

### 【原題】

Christian T. Ruff, et al.

Abelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation.

N Engl J Med 2025;392:361-371 (DOI: 10.1056/NEJMoa2406674)

### 【本文】

直接経口抗凝固薬 (DOAC) は心房細動 (AF) の患者にとって効果的な抗凝固薬だが、出血イベントは壊滅的または患者の順守を損なう可能性がある。XI 因子は血栓の形成には重要であるが、止血には軽微な役割しか果たさないと考えられているため、出血を増加させることなく血栓症のリスクを減らすために XI/XIa 阻害剤を検討することへの熱意が高まっている (NEJM JW Oncol Hematol May 4 2018 and Blood 2018; 131:1899)。

企業が支援した第 2 相 AZALEA-TIMI 71 試験では、研究者は、AF および中程度から高脳卒中リスクの 1287 人の患者を 1:1:1 の比率で、毎月の皮下アベラシマブ (FDA 非承認のヒトモノクローナル抗体であり、因子 XI/XIa 活性を阻害する) を 90mg または 150mg、または毎日のリバロキサバン (20mg)

に割り当てた。1.8年の追跡期間の中央値の後、アベラシマブの安全性が向上した証拠により、試験は中止された。大出血または臨床的に関連する非重大出血（一次転帰）の発生率は、リバロキサバン群（100人年あたり8.4イベント、危険比、0.31および0.38）よりも150mgおよび90mgのアベラシマブ用量群（それぞれ100人年あたり3.2および2.6イベント）で有意に低かった。リバロキサバン群では5回であったのに対し、アベラシマブ群では10件の虚血性脳卒中が発生した。

#### 【コメント】

ファクターXI/XIa阻害への関心は、PACIFIC-Stroke (Lancet 2022; 400:997)、PACIFIC-AF (Lancet 2022; 399:1383)、そして最近ではOCEANIC-AF (N Engl J Med 2025; 392:23)などの研究結果によって減じてしまった。後者の研究では、XIa因子の経口選択的阻害剤であるアスンデキシンでは出血イベントは少なかったが、アピキサバンと比較してより多くの脳卒中が観察された。AZALEA-TIMI 71はこれらの研究とは異なるデザインだが、結果は似ている。今後は因子XI/XIa阻害剤への関心を持ちながら、臨床試験でDOACと比較して少なくとも非劣性の有効性を示すまで注意する必要があるようだ。

担当 伊藤 健一