


2型糖尿病患者に対する新規 SGLT2 阻害薬 イプラグリフロジンの前向き観察研究

洪 尚 樹 竹 内 直 秀 三 浦 義 孝
服 部 達 哉 渡 邊 源 市 一般社団法人 名古屋市医師会

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

2型糖尿病患者に対する新規 SGLT2 阻害薬 イプラグリフロジンの前向き観察研究

洪 尚 樹¹⁾ 竹 内 直 秀²⁾ 三 浦 義 孝³⁾
服 部 達 哉⁴⁾ 渡 邊 源 市⁵⁾ 一般社団法人 名古屋市医師会

要 約

2型糖尿病患者に対するイプラグリフロジン（以下 Ipra）の有効性、安全性に関する報告は依然として少なく、また治療中の患者の意識が有効性や安全性にどのように関わってくるかについてもエビデンスが不足している。われわれは糖尿病治療中の2型糖尿病患者に対して Ipra を追加投与し、24週間経過観察する大規模な多施設共同前向き観察研究を実施した。本研究では、有効性、安全性を評価するだけでなく、患者に対しアンケート調査を行い、副作用を予防する行動や食事習慣等が患者に与える影響も検討した。その結果、HbA1c は投与開始時 7.4% から投与 4 週後 7.1% と有意に低下し、投与 24 週後にも 6.9% と有意な低下が持続した。その他の検査値では、体重や血圧の有意な低下や、肝機能指標の有意な改善も示した。Ipra 投与後の HbA1c が下がる因子としては、開始時 HbA1c が高いこと、開始時 ALT が高いことが示された。また、患者アンケートを用いることで患者の副作用予防意識の向上が期待され、Ipra の副作用発現率を抑える可能性があることも示唆された。これらの結果から、Ipra の追加投与は、2型糖尿病の治療において有用な選択

肢となりうると考える。

はじめに

2型糖尿病患者の治療ではまず、食事・運動療法が行われるが、それでも血糖コントロールが改善しない場合は、血糖降下薬による治療が行われる。糖尿病治療薬は、さまざまなメカニズムによるものが開発されてきたが、2014年1月、Na⁺/グルコース共輸送体2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬（以下 SGLT2 阻害薬）であるイプラグリフロジン（以下 Ipra）が日本で承認された。SGLT2 阻害薬は、高血糖時に発現が亢進する SGLT2 を選択的に阻害することで、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進することで、血糖降下作用を生じる¹⁻³⁾。Ipra は承認前に使用されていた血糖降下薬とは違った作用機序であったため注目を集めたが、日本の実臨床での大規模試験の報告は少ない。

SGLT2 阻害薬は HbA1c 低下作用の他に、体重減少や血圧の低下がみられたとの報告がなされているが⁴⁻⁸⁾、2型糖尿病患者に対する Ipra の有効性、安全性に関する報告は依然として少ない。特に安全性については、SGLT2 阻害薬発売当初、日本糖尿病協会と日本糖尿病学会から副

Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Study

Naoki Koh : Koh Clinic of Internal Medicine, *et al.*

Key words : イプラグリフロジン, SGLT2 阻害薬, HbA1c, 患者アンケート, 2型糖尿病

¹⁾ 洪内科クリニック ²⁾ 竹内クリニック ³⁾ みうら内科クリニック ⁴⁾ 本町クリニック ⁵⁾ 医療法人健翔会わたなべ内科クリニック

作用について注意喚起がなされ、適正使用が求められている。具体的な副作用としては、尿路感染症や性器感染症の頻度を増加させるほか、口渇、多尿などの症状を有する脱水などが報告されている^{9~12)}。これらの予防のため、SGLT2阻害薬の服用中には、水分摂取量の調節や感染症予防のための衛生管理といった患者自身の生活習慣も重要になる。同様に、有効性についても、薬による治療だけでなく、患者の食事療法・運動療法への積極的な取り組みが重要である。しかし、Ipraで治療中の患者の意識が有効性や安全性にどのように関わってくるかを言及した報告はない。

このため、われわれは2型糖尿病患者に対するIpra追加投与の有効性、安全性の検討を行うだけでなく、患者に対しアンケート調査を行い、副作用を予防する行動や食事習慣等が患者に与える影響を明らかにするため、大規模な多施設共同前向き観察研究を実施した。

本研究を行うにあたり、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関わる倫理指針」を遵守し、研究開始前に名古屋市医師会倫理審査委員会の承認を受けた（承認日：2014年5月24日、JMACCT ID：JMA-IIA00182）。

I 対象と方法

1 対象患者

名古屋市内および周辺の110施設（プライマリケアと専門医療の両方を行う病院・医院）にて、登録期間である2014年5月24日から2016年7月31日までに受診した2型糖尿病患者のうち、20歳以上75歳以下で、12週間以上食事・運動療法または糖尿病治療薬による治療をしているHbA1c 6.0%以上9.5%未満の患者を対象とした。また、重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡の既往歴を有する患者、過去6ヵ月以内に脳卒中、心筋梗塞などの既往歴を有する患者は除外した。

2 治療方法

本研究は多施設共同前向き観察研究である。患者に説明文書を用いて研究内容を説明し、文

書による同意を得た後、Ipra 50 mg/日を追加投与した。研究期間中、Ipra以外のSGLT2阻害薬、インスリン、GLP-1受容体作動薬の併用は禁止とし、Ipraおよび併用している他の糖尿病治療薬の用量を変更・中止はしないこととした。また、食事・運動療法、合併症治療薬は可能な限り用量変更・中止・新規追加はしないこととした。

治療期間は投与開始後24週間とし、投与前、投与4週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後にHbA1cと体重を測定した。また、投与前、投与12週後、24週後のウエスト周囲長、臨床検査値を測定した。投与12週後、24週後に過去28日間のIpra服薬状況の調査および患者アンケート（名古屋市医師会作成）を実施した（図1）。

3 評価方法

主要評価項目は治療開始時から24週後のHbA1cの変化量とし、副次評価項目は治療開始時から12週後および24週後のHbA1c、体重、ウエスト周囲長、臨床検査値（ALT、TG、TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、空腹時血中インスリン値、HOMA-IR、HOMA-β、アディポネクチン、尿中微量アルブミン、eGFR、高感度CRP）の変化量とした。安全性評価項目は低血糖およびその他有害事象とした。また、探索的解析として24週後のHbA1c変化量に影響する因子の探索、患者アンケート結果とHbA1cの変化量、BMIの変化量、有害事象の関連性を評価した。

4 解析方法

統計解析にはSAS version 9.3（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。評価項目の解析は、混合効果モデルによる反復測定データ解析法を用いて行った。HbA1cに影響する因子の探索には重回帰分析を用いた。患者アンケート結果による層別解析にはStudent's *t*-testを用いた。文内と図表中の数値は平均値±標準偏差もしくは頻度（割合）として示した。統計学的有意水準は両側5%とした。有害事象は、発現例

医療機関使用欄
患者さん番号 ー ー
(年 月 日記入)

アンケート

イプラグリフロジン（スーグラ錠） 臨床研究に参加している患者さんへ

■過去4週間（28日間）でスーグラ錠®を飲み残した錠数を教えてください。
正確にわからない場合でも、およその錠数を教えてください。

_____錠

■スーグラ錠®を飲み始めてから、注意していることについて教えてください。

- お薬を飲むときは、水を多めにしている
- のどが渇いたら、水を飲むようにしている
- トイレの回数が増えたら、その分水を飲むようにしている
- 下着は清潔にするよう心掛けている
- 体の異常（排尿痛・外陰部のかゆみや違和感）がないか注意している
- 食事の量と内容は、指導された通りにしている
- 低血糖症状（ドキドキする、冷や汗が出る、手足が震える）がないか注意している。




図1 患者アンケート（名古屋市医師会作成）

数の頻度および発現割合を示した。

II 結果

安全性解析対象集団は、同意取得後、Ipra投与が1度でも行われた患者326人のうち、同意撤回の5人を除く321人であった。有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、中止になった患者、0週もしくは24週時点でHbA1cが測定されていない患者、24週時の測定日がプロトコルで規定された猶予範囲である±2週間を超過している患者を除いた235人であった

（図2）。

患者背景を表1に示す。321人のうち男性は197人（61.4%）、年齢は58.0±11.0歳、糖尿病罹患期間は8.2±6.5年、開始時HbA1c値は7.4±0.9%であった。患者の87.2%が合併症もしくは既往歴を有していた。糖尿病治療薬の併用はDPP-4阻害薬が225人（70.1%）と最も多かった。

HbA1cは投与開始時7.4%から投与4週後7.1%と有意に低下し、投与24週後は6.9%と有意な低下が持続した（図3-a）。同様に、体重、ウエスト周囲長もそれぞれ有意に減少した（図

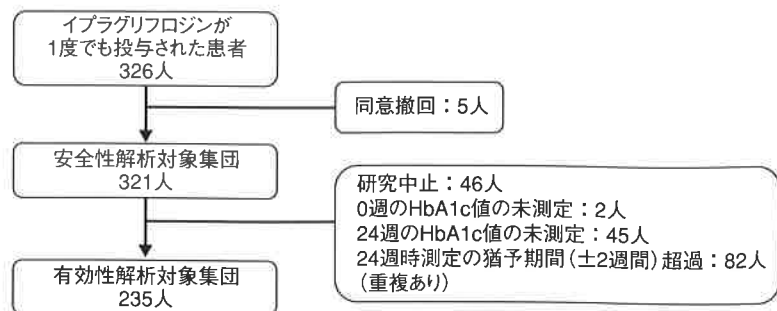


図 2 患者集団の内訳

表 1 患者背景 (n=321)

性別：男性	197 (61.4%)	既往・合併症あり	280 (87.2%)	糖尿病治療薬	
女性	124 (38.6%)	脂質異常症	213 (66.4%)	DPP-4 阻害薬	225 (70.1%)
年齢	58.0±11.0 歳*	高血圧	200 (62.3%)	BG	159 (49.5%)
65 歳未満	206 (64.2%)	肝疾患	32 (10.0%)	SU	136 (42.4%)
65 歳以上	115 (35.8%)	腎疾患	23 (7.2%)	TZD	77 (24.0%)
糖尿病罹病期間	8.2±6.5 年*	脳血管疾患	18 (5.6%)	α-GI	64 (19.9%)
10 年未満	190 (59.2%)	狭心症	11 (3.4%)		
10 年以上	113 (35.2%)	心筋梗塞	6 (1.9%)		
開始時 HbA1c 値	7.4±0.9%*	心不全	4 (1.2%)	BG：ビッグアナイド薬	
7% 未満	114 (35.5%)	嗜好品		SU：スルホニル尿素薬	
7% 以上 8% 未満	118 (36.8%)	飲酒あり	167 (52.0%)	TZD：チアゾリジン薬	
8% 以上	89 (27.7%)	喫煙あり	74 (23.1%)	α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬	

*：平均値±標準偏差

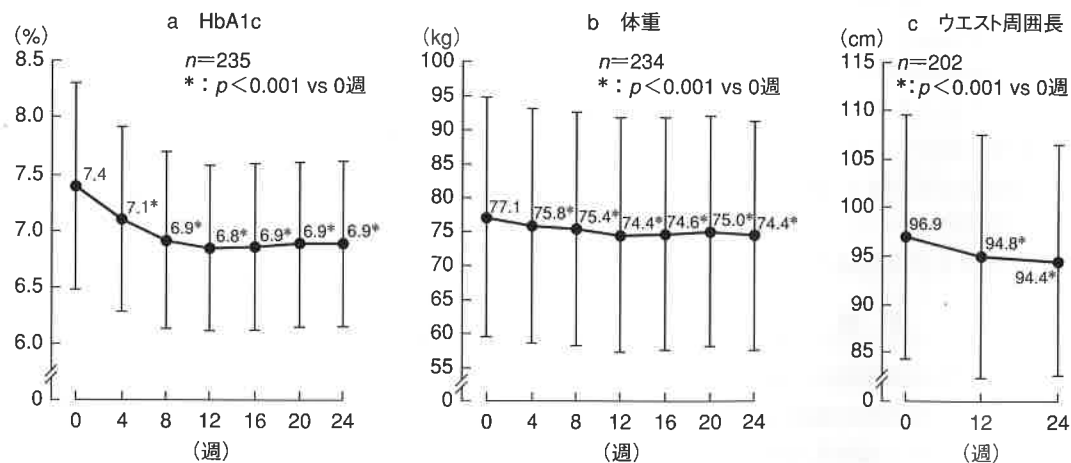


図 3 検査値の推移

3-b, 3-c)。臨床検査値の結果を表 2 に示す。臨床検査値では ALT, TG, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖値, 空腹時血中インスリン値,

HOMA-IR が投与 12 週後, 24 週後ともに有意に低下した。HDL-C は投与 12 週後, 24 週後ともに有意に上昇し, アディポネクチンは投与 12

表 2 臨床検査値の変化

検査項目	n	0 週	12 週	24 週
肝機能				
ALT (IU/L)	208	36.0±26.6	28.9±19.0* (-6.5±15.9)	26.3±17.4* (-9.6±21.3)
血清脂質				
TG ^{a)} (mg/dL)	204	161.7±97.6	139.5±81.3* (-21.9±80.5)	146.4±92.1* (-15.3±85.9)
HDL-C (mg/dL)	208	51.7±13.2	54.1±14.7* (2.3±6.3)	56.1±16.9* (4.4±11.1)
TC (mg/dL)	206	199.3±38.44	197.3±35.74 (-1.7±26.40)	200.7±37.96 (1.4±30.37)
LDL-C (mg/dL)	188	113.7±31.34	114.4±29.81 (0.5±22.65)	113.8±32.60 (0.1±26.61)
Non-HDL-C (mg/dL)	206	147.5±38.47	143.1±34.78 (-4.0±25.23)	144.5±38.29 (-3.0±29.47)
血圧				
収縮期血圧 (mmHg)	234	132.7±15.8	126.6±13.9* (-5.9±11.7)	127.4±14.3* (-5.3±14.2)
拡張期血圧 (mmHg)	234	77.7±10.8	74.6±9.7* (-3.1±9.1)	74.4±9.8* (-3.3±9.3)
インスリン抵抗性改善関連指標				
空腹時血糖値 (mg/dL)	181	145.8±40.3	124.8±27.1* (-20.9±34.0)	126.1±31.0* (-19.7±38.3)
空腹時血中インスリン値 ^{a)} (μU/mL)	177	11.42±10.49	9.01±8.47* (-1.90±7.74)	9.00±6.90* (-2.41±7.85)
HOMA-IR ^{a)}	173	4.25±4.90	2.76±2.67* (-1.32±3.75)	2.84±2.85* (-1.40±3.99)
アディポネクチン ^{a)} (μg/mL)	198	3.45±3.10	3.40±2.84 (-0.08±1.08)	3.62±2.80* (0.17±1.34)
HOMA-β (%)	173	58.0±55.58	65.9±86.81 (10.2±69.61)	60.9±50.19 (3.0±42.52)
炎症マーカー				
高感度 CRP (ng/mL)	163	1.10±1.110	0.97±0.936 (-0.05±0.835)	0.97±0.918 (-0.13±0.886)
腎機能				
尿中微量アルブミン ^{a)} (mg/g・Cre)	176	95.14±258.98	—	91.60±268.55 (-3.54±131.37)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	207	81.58±18.43	—	81.58±20.43 (-0.01±11.22)

平均値±標準偏差, * : p < 0.001 vs 0 週, () 内は 0 週からの変化量

^{a)} : 検定は対数変換後に実施

週後では有意差を示さなかったが, 24 週後では有意に上昇した。一方, 腎機能を示す尿中微量アルブミン, eGFR では有意な変化は認められなかった。

Ipra 投与開始後の HbA1c に影響を与える因

子を探した結果, 開始時の HbA1c が高いほど, また, 開始時の ALT が高いほど, HbA1c 低下量が多いことが示された (表 3)。

患者アンケートの結果 (図 4), 服薬遵守率は 95% を超えていた。12 週時, 24 週時どちらにお

表 3 HbA1c に影響する因子の探索

独立因子	単回帰分析			重回帰分析		
	偏回帰係数	95%信頼区間	p value	偏回帰係数	95%信頼区間	p value
性別	-0.112	-0.317~0.093	0.283			
年齢	0.019	0.011~0.028	<0.001			
罹患期間	0.010	-0.006~0.026	0.221			
開始時 HbA1c	-0.541	-0.626~-0.456	<0.001	-0.546	-0.632~-0.460	<0.001
開始時体重	-0.006	-0.012~0.000	0.038			
開始時ウエスト周囲長	-0.004	-0.012~0.005	0.394			
SU	-0.092	-0.296~0.112	0.374			
BG	-0.110	-0.312~0.091	0.283			
TZD	0.151	-0.087~0.388	0.212			
α-GI	0.003	-0.241~0.247	0.981			
DPP-4 阻害薬	-0.277	-0.494~-0.061	0.012			
開始時 ALT	-0.011	-0.015~-0.008	<0.001	-0.008	-0.011~-0.004	<0.001

重回帰分析はステップワイズ法による

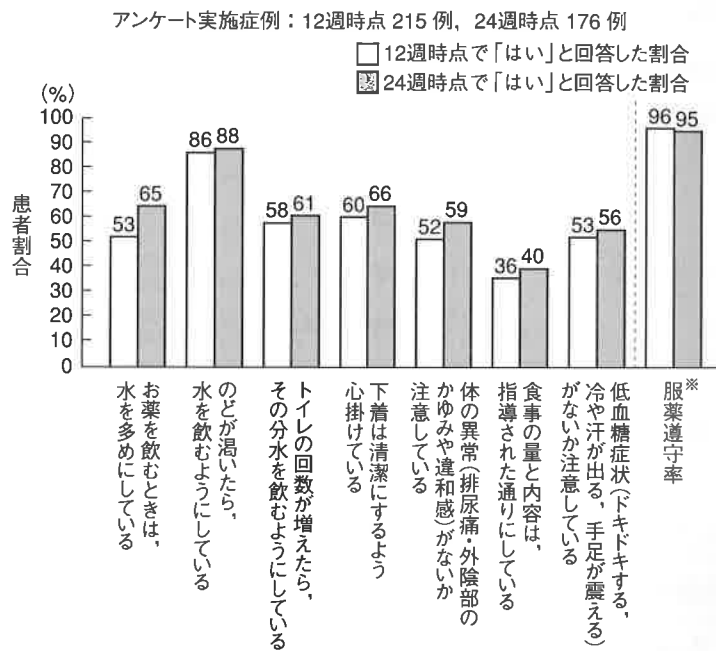


図 4 患者アンケート結果

*：服薬遵守率 = (28錠 - 飲み残した錠数) / 28錠 × 100 (%)

いても副作用予防行動の質問に関して「はい」と答えた人の割合が50%以上を超えていたが、「食事の量と内容は、指導された通りにしている」という食事療法に関する質問に関しては「は

い」と答えた人が12週時、24週時とも40%以下の遵守率にとどまり、食事療法に課題を残した。なお、食事遵守の可否で2群に分けHbA1cの変化量、体重の変化量を群間比較したが、有

意差は認められなかった。

安全性解析対象集団における有害事象は39例であったが、重篤な低血糖症例は認められなかった。Ipra投与と因果関係が認められる、もしくは否定できない症例は26例であった。このうち、性器感染症は1例であり、水分摂取に関わる症例は頻尿1例、脱水症1例、口渇1例であった(表4)。また、65歳以上の高齢者に関してみると発現率は115例中11例(9.6%)であった。

III 考 察

本研究では、糖尿病治療中の2型糖尿病患者に対し、プロトコルに従ってIpra 50 mg/日を追加投与し、その有効性と安全性を検討した。その結果、HbA1cは投与4週後から有意に低下し、その効果は24週後まで持続した。IpraはSGLT2阻害薬に分類され、従来の血糖降下薬とは異なった作用機序で血糖降下作用を示す。そのため、他の糖尿病治療薬を用いていた患者に対してもHbA1c低下効果を示したと考えられる。体重も投与4週後から有意に減少し、24週後まで有意な低下が続いた。SGLT2阻害薬を用いた試験では、HbA1cの低下だけでなく体重の減少も報告されており^{6,13~16)}、本研究においても体重減少効果が裏付けられた。SGLT2阻害薬は尿中グルコースの排泄量を増加させるために摂取カロリーの消失が起こり、体重を減少させるという報告や^{1,2)}、体内の水分量や体脂肪の変化がかかわっているという報告がある⁴⁾。本研究においては、ウエスト周囲長の減少やALTの改善が内臓脂肪の減少を示唆しており、このことが体重減少につながったと考えられる。

血圧に関しては収縮期血圧、拡張期血圧のどちらも投与12週後に有意に低下し、24週後も有意な低下が持続していた。SGLT2阻害薬による血圧低下の作用機序に関してはまだ不明な点があるが、浸透圧利尿による血漿体積の減少やナトリウム利尿が原因とする報告もある¹⁷⁾。HbA1c低下効果のみならず、体重、血圧の低下をもたらすIpraは、肥満や高血圧を合併した2

表 4 有害事象および副作用

安全性解析対象集団(n=321)	例数 (%)	
すべての有害事象	39 (12.1%)	
すべての副作用	26 (8.1%)	
副作用の内訳	65歳未満(n=206)	65歳以上(n=115)
皮疹	4 (1.9%)	4 (3.5%)
めまい	0 (0.0%)	3 (2.6%)
陰部掻痒感	2 (1.0%)	0 (0.0%)
血清クレアチニン上昇	1 (0.5%)	1 (0.9%)
下痢	2 (1.0%)	0 (0.0%)
頻尿	1 (0.5%)	0 (0.0%)
大腿痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)
気分不快	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血尿	1 (0.5%)	0 (0.0%)
性器感染症	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脱水症	1 (0.5%)	0 (0.0%)
房室結節における伝導異常	1 (0.5%)	0 (0.0%)
口渇	0 (0.0%)	1 (0.9%)
腰背部痛	0 (0.0%)	1 (0.9%)
自己免疫性膵炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)

各有害事象の発生率は65歳未満、65歳以上のそれぞれの層のn数を母数とした。

型糖尿病患者に対し有用であると考えられる。

血糖関連指標では、空腹時血糖、空腹時血中インスリン値、HOMA-IRに有意な低下が認められ、アディポネクチンには有意な上昇が認められた。本研究においては体重、ウエスト周囲長、ALTがそれぞれ減少を示しており、Ipra投与によって引き起こされたこれらのことからインスリン抵抗性が改善し、血糖コントロールの改善につながったと考える。また、本研究では体重増加を引き起こす血糖降下薬であるSU薬およびTZD薬^{9,18)}も併用されていたが、Ipraによる体重減少が認められている。ウエスト周囲長の減少、アディポネクチンの増加も認められることから内臓脂肪の減少も示唆される。

Ipra投与後のHbA1cの変化に影響を与える因子を探索した結果、単回帰分析では、さまざまな因子が影響を与えている可能性が示されたが、重回帰分析を行った結果、Ipra投与後の

HbA1cの変化に影響を与えている因子は開始時HbA1cと開始時ALTのみであることが示された。併用薬がHbA1c低下効果の因子とならなかったことから、Ipraは併用糖尿病治療薬を問わずHbA1cを下げることを示唆された。開始時のHbA1cが高いほどIpra投与後のHbA1cが大きく低下することが示されたが、これはIemitsuらやKashiwagiらの報告^{13,19)}と同様であり、本研究でも裏付けられた形である。また、開始時のALTが高いほど、HbA1cが大きく減少することが認められたが、SGLT2阻害薬と同様の結果が報告された研究は、われわれが知るかぎりまだない。GLP-1受容体作動薬を用いた研究では、開始時ALTが中央値より高い群と低い群の比較にて、高い群のほうがHbA1cの低下量が大きいことが報告されているが²⁰⁾、開始時ALT値とHbA1cの変化量についての詳しい作用機序についてはいまだ不明である。開始時ALTが高い患者は脂肪肝を伴っていることが予想され、実地臨床に立ち返った場合、Ipraの投与によって脂肪肝が改善することがHbA1cの低下量に寄与する可能性も考えられる。Iemitsuらは、Ipra投与後のHbA1cが大きく低下する因子の一つとして糖尿病罹患期間が短いことを報告している^{4,13)}が、本研究のHbA1c低下効果に関する重回帰分析では、糖尿病罹患期間によるHbA1c低下量に差はなかった。この理由としては、Iemitsuらの研究では平均糖尿病罹患期間が9.6±7.4年であったのに対し、本研究では8.2±6.5年と短いため、罹患期間によるIpraの反応性の違いが患者間で起こりにくかったのではないかと推測される。

本研究では、アンケート調査を実施し、副作用予防行動、食事療法の遵守が患者に及ぼす影響を解析したが、アンケート結果を用いた層別解析では違いがみられなかった。しかし、有害事象の発現率に着目すると、Ipraの添付文書記載の副作用発現率は、頻尿が5%以上、口渇、陰部感染症が1~5%未満に対し、本研究では、頻尿:0.3% (1/321)、口渇:0.3% (1/321)、生殖器感染症:0.3% (1/321)と低かった。また、

本研究では65歳以上の副作用発現率については9.6%となっており、65歳以上の2型糖尿病患者にIpraを投与した特定使用成績調査であるSTELLA-ELDER試験²¹⁾で報告されている16.9%より低くなった。このことは、医師が患者アンケートを用いて副作用に対する予防行動を啓発することで、手間をかけずに患者の副作用予防意識を上げることが可能となり、これが患者の行動に反映されたと考えられる。また、アンケートによる意識の底上げは、高齢者に対してもIpraを安全に使用できる可能性を示唆している。食事指導に関するアンケート結果は遵守率50%を割り込むものになり、食事療法の遵守は課題として残ったが、Ipraはアンケートをとるなどの小さな工夫で、安全に使える薬剤であると考えられる。さらに、薬剤の服薬遵守率は、海外の慢性疾患患者では約5割²²⁾、日本の糖尿病患者では約3割²³⁾と報告されているが、今回の服薬遵守率は95%を超えており、アンケート実施はコンプライアンス向上の面からも有効な可能性が示唆された。

研究の限界

本研究の対象患者はIpraの追加投与を行った患者のみであり、Ipra単剤投与の場合の効果については言及できない。また、研究期間が6ヵ月であるため、長期間の影響を論じることはできない。

結 論

Ipraの追加投与はHbA1cの改善だけでなく、体重減少や血圧の低下、肝機能の改善も示した。また、開始時HbA1cおよび、開始時ALTが高いほど、Ipra投与後のHbA1cの低下量が大きかった。患者アンケートを用いることで患者の副作用予防意識の向上が期待され、Ipraの副作用発現率を抑える可能性があることも示唆された。これらから、Ipraの追加投与は、2型糖尿病の治療において有用な選択肢となりうると考える。

【利益相反】 本研究は研究者が企画・立案し、契約に基

づきアステラス製薬株式会社が研究費を助成した研究であり、研究デザイン、患者登録、集計・解析、データ解釈および原稿作成に企業は関与していない。

洪 尚樹：講演料（ノバルティスファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、アステラス製薬株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、興和株式会社、第一三共株式会社、塩野義製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、MSD株式会社、大日本住友製薬株式会社、サノフィ株式会社）

服部達哉：原稿料（協和発酵キリン株式会社）

【謝 辞】 本研究は、一般社団法人名古屋市医師会所属の医療施設および本研究に賛同いただいた名古屋市近郊の医療施設の医師、ならびにスタッフの方々の協力を得て行ったものである。多大な協力に感謝する。

参加医師一覧

佐野 真（イノコン外科内科リハビリテーション室）、竹内 茂雄（さくらの丘クリニック）、伊藤 義浩（医療法人アライフサポートココカラハートクリニック）、佐々木 文彦（たかおかクリニック）、中井 望（中井内科医院）、宮田 充樹（医療法人大樹会宮田医院）、加藤 利基（かとうホームクリニック）、徳田 衛（徳田クリニック）、古山 明夫（医療法人古山医院）、竹田 信彦（医療法人フロムファースト竹田内科胃腸科）、磯部 智（磯部内科クリニック）、高見 和秀（高見医院）、渡辺 吉博（わたなべクリニック）、中川 喬市（医療法人喬順会中川内科）、加藤 泰久（栄かとうクリニック）、宇野 岳人（宇野内科）、西脇 忠（西脇医院）、成田 達彦（成田外科胃腸科）、可児 篤（可児医院）、小森 拓（中京クリニック）、林 清剛（林クリニック）、森川 史郎（安藤医院）、加藤 政隆（加藤クリニック）、服部 満美子（クリニックおかだ）、平光 伸也（平光ハートクリニック）、志水 明浩（志水クリニック）、西田 有子（第一なるみ病院）、武井 禮明（武井医院）、水谷 宏（よもぎクリニック）、伊藤 克昭（名東医院）、中村 俊郎（中村クリニック）、戸崎 貴博（糖尿病・内分泌内科クリニックTOSAKI）、小川 忠（おときき山泌尿器皮膚科内科）、松前 裕己（松前内科医院）、石山 雅美（糖尿病・甲状腺いしやま内科クリニック）、額 雅明（真清田クリニック）、川久保 明利（池浦クリニック）（順不同）

文 献

- 1) Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
- 2) Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L,

Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.

- 3) Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Gerales M, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- 4) Iemitsu K, Kawata T, Iizuka T, Takihata M, Takai M, Nakajima S, et al. Effectiveness of Ipragliflozin for reducing hemoglobin A1c in patients with a shorter type 2 diabetes duration: Interim report of the ASSIGN-K Study. *J Clin Med Res* 2017;9:793-801.
- 5) Kaku K, Kiyosue A, Inoue S, Ueda N, Tokudome T, Yang J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1102-10.
- 6) Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Takahashi N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1501-15.
- 7) Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1245-55.
- 8) Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, Utsunomiya K, Terauchi Y, Tobe K, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:65.
- 9) 一般社団法人日本糖尿病学会委. 糖尿病ガイドライン 2016. 南江堂; 2016.
- 10) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 11) Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66.
- 12) Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E,

- Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
- 13) Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, Takai M, Nakajima S, Minami N, et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: Interim analysis of the ASSIGN-K Study. *J Clin Med Res* 2016;8:373-8.
 - 14) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382:941-50.
 - 15) Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
 - 16) Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
 - 17) Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18: 23.
 - 18) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
 - 19) Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glyceemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2014;5:382-91.
 - 20) Gimeno-Orna JA, Verdes-Sanz G, Borau-Maorad L, Campos-Fernández J, Lardiés-Sánchez B, Monreal-Villanueva M; Aragonese Society of Endocrinology and Nutrition (SADEN). Baseline ALT levels as a marker of glyceemic response to treatment with GLP-1 receptor agonists. *Endocrinol Nutr* 2016; 63:164-70.
 - 21) Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1995-2003.
 - 22) Green CA. What can patient health education coordinators learn from ten years of compliance research? *Patient Educ Couns* 1987;10:167-74.
 - 23) 堀哲理. 糖尿病における経口糖尿病治療薬の服薬状況に関する調査結果. *新薬と臨牀* 2010;59:254-9.

<2018年1月10日 受稿>