

2型糖尿病患者に対するトログリフロジンの 使用実態下における長期有効性と安全性の検討

—観察期間12ヵ月の前向き観察研究—

洪 尚 樹 加 藤 泰 久 高 橋 信 雄 足 立 昌 由
栗 木 浩 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) 6275-1522 (代表)

【禁 無断転載・複製】

2型糖尿病患者に対するトホグリフロジンの 使用実態下における長期有効性と安全性の検討

—観察期間12ヵ月の前向き観察研究—

洪 尚 樹¹⁾ 加 藤 泰 久²⁾ 高 橋 信 雄³⁾ 足 立 昌 由⁴⁾
栗 木 浩⁵⁾ 一般社団法人名古屋市医師会

はじめに

経口糖尿病治療薬の sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、従来の糖尿病治療薬とは異なり、腎臓での糖の再吸収を抑制し、過剰な糖を尿中に排泄するという作用メカニズムを有する¹⁾。SGLT2 阻害薬は血糖降下作用や体重減少といった効果に加え、インスリン分泌に依存しないメカニズムにより、単剤で使用する場合は低血糖発現のリスクが低い^{2~4)}という利点がある。また、近年の研究においてはエンパグリフロジン、カナグリフロジンなどの SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制、腎臓保護効果が、大規模臨床研究で報告されており^{5~8)}、糖尿病治療薬の枠を超えた役割を果たす可能性が示唆されている。

SGLT2 阻害薬のトホグリフロジン（デベルザ®）は2014年に承認を受け、販売が開始された。臨床試験では、安定した血糖コントロールと体重減少が示された^{9,10)}。使用実態下におけるトホグリフロジンを含めた SGLT2 阻害薬の

市販後調査においても、長期使用時の有効性、安全性が報告されている^{11~13)}。しかしながら、臨床試験は限局された環境下で実施される研究であり、リアルワールドでの多様な患者における治療成績を必ずしも反映していない可能性がある。実臨床の成績については、可能なかぎり多くのデータを蓄積していくことで、さまざまな部分集団での検討など、SGLT2 阻害薬のより効果的な使い方の検討にもつながることが期待できる。

高齢者に対する治療成績では、前期高齢者に対する SGLT2 阻害薬の有効性、安全性は評価されているものの、75歳以上の後期高齢者における検討はいまだ限られているのが現状である^{14~17)}。また、2019年に改訂された「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」では改定後も引き続き、75歳以上の高齢者には慎重に投与するよう注意が喚起されていることから¹⁸⁾、後期高齢者に対するトホグリフロジンに関するデータの収集と検討が必要である。

本研究は使用実態下におけるトホグリフロジ

Long-term Efficacy and Safety of Tofogliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Real-world Setting in Japan : a 12-month Prospective Observational Study

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

Key words : トホグリフロジン, 2型糖尿病, 後期高齢者, 使用実態下, SGLT2 阻害薬

¹⁾ 洪内科クリニック ²⁾ 栄かとうクリニック ³⁾ 医療法人貴優会高橋ファミリークリニック ⁴⁾ 足立内科
⁵⁾ くりきクリニック

ンの有効性と安全性の検討を目的として、愛知県内のプライマリケア 83 施設にて 2015 年 6 月より観察期間最長 12 ヶ月の前向き観察研究を実施した。本論文では、最終解析結果および、後期高齢者 (75 歳以上) における有効性、安全性の検討結果についても報告する。

I 対象と方法

1 研究デザイン

本研究は、多施設共同、オープン、単群の前向き観察研究である。2015 年 6 月より症例の登録を開始した。症例登録は、中央登録方式により実施した。観察期間は最長 12 ヶ月とした。

2 対象

20 歳以上の 2 型糖尿病患者で食事・運動または糖尿病治療薬における血糖降下療法を実施しているにもかかわらず、十分な血糖コントロールを得られていない患者 (直近 2 回の HbA1c 値がいずれも 6.0% 以上、かつその変動率が 10% 以内) のうち、トホグリフロジンの使用を新規に開始する患者を組み入れ対象とした。ただし、組み入れ前少なくとも 2 ヶ月は糖尿病治療の内容に変更がないことを条件とした。また、組み入れの際には、高齢者や、スルホニル尿素 (SU) 薬またはインスリンと併用する患者については、低血糖のリスクについて、研究担当医師に注意を促した。

1 型糖尿病患者、過去 6 ヶ月以内に重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡または前昏睡の既往を有する患者、重症感染症、手術前後、重篤な外傷を有する患者、過去 6 ヶ月以内に脳卒中、心筋梗塞およびその他入院を必要とする重篤な血管系合併症を発症した患者、研究開始時点で SGLT2 阻害薬を処方中の患者、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性または予定のある患者、トホグリフロジンに対する過敏症の既往を有する患者は組み入れないこととした。また、その他研究担当医師が不適切と判断した患者も除外することとした。

本研究で実施する層別解析において各サブグループで 50 例を確保するために必要な総症例

数を 500 例と見積もり、過去の研究を参考に脱落率を 16.6% と想定したときの必要症例数として 600 例とした¹⁹⁾。

3 倫理的事項

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヘルシンキ宣言 (2013 年)」を遵守して実施した。名古屋市医師会倫理審査委員会により、研究計画書および同意説明文書、同意書等の承認を受け、本研究を実施した [JMA-IIA00212]。本研究に参加した患者に対し、同意説明文書を用い十分に本研究に関する説明をした後、研究参加に対し書面によるインフォームド・コンセントを得たうえで、トホグリフロジンの投与を開始した。

4 トホグリフロジンの投与

トホグリフロジンの投与量は、添付文書に従い、1 日 1 回朝食前または朝食後 20 mg とした²⁰⁾。併用糖尿病治療薬の用量は、可能な限り変更なしとした。食事・運動療法、合併症治療薬 (抗血小板薬、降圧薬、脂質異常症治療薬など) は、原則として変更しないものとした。

5 評価項目

患者背景に関する項目として、性別、生年月日、飲酒および喫煙の有無、糖尿病罹病期間、合併症 (脂質異常症、高血圧) などの情報を投与開始時に収集した。有効性については、hemoglobin A1c (HbA1c)、体重、body mass index (BMI)、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、収縮期血圧、拡張期血圧などについて投与開始時、3 ヶ月後、12 ヶ月後の情報を収集した。各検査日の猶予期間は各基準日 ± 6 週間とした。安全性については、観察期間を通して、有害事象の発現状況を収集した。有害事象は、ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA) ver. 21.1 を用いて分類した。主要評価項目は、投与開始 12 ヶ月後の HbA1c 値、および観察期間全体での有害事象発現率とした。

6 統計解析

記述統計を用い解析した。全体の患者の結果に加え、75 歳未満、75 歳以上で層別した結果も示した。患者背景および投与開始時と 12 ヶ月後

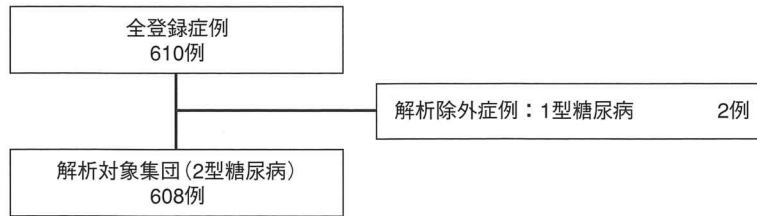


図1 症例構成図

の併用薬について、要約統計量、およびカテゴリーの症例数と割合を示した。

有効性に関する事項のHbA1cや体重、その他検査項目について、要約統計量を示した。投与開始時から3ヵ月後、また12ヵ月後の変化量の平均値を算出し、対応のある t 検定を用いて比較した。両側検定を用い、有意水準は5%とした。欠測値の補完は行わなかった。有効性について、投与開始時に使用していた糖尿病治療薬でグループを分類し、さらに検討した。それぞれが独立したグループとなるよう、以下のように分類した：1. Tofogliflozin (トホグリフロジンのみ)、2. dipeptidyl peptidase-4 阻害薬 (DPP4i) (トホグリフロジン+DPP4iの2剤併用のみ)、3. ビグアナイド薬 (BG) (トホグリフロジン+BGの2剤併用のみ)、4. スルホニル尿素 (SU) 薬 (トホグリフロジン+SU薬の2剤併用のみ)、5. チアゾリジン薬 (TZD) (トホグリフロジン+TZDの2剤併用のみ)、6. α グルコシダーゼ阻害薬 (α GI) (トホグリフロジン+ α GIの2剤併用のみ)、7. DPP4i+BG (トホグリフロジン+DPP4i+BGの3剤併用のみ)、8. DPP4i+SU薬 (トホグリフロジン+DPP4i+SU薬の3剤併用のみ)、9. BG+SU薬 (トホグリフロジン+BG+SU薬の3剤併用のみ)、10. DPP4i+BG+SU薬 (トホグリフロジン+DPP4i+BG+SU薬の4剤併用のみ)、11. グリニド薬 (GLI) (トホグリフロジン+GLIの2剤併用のみ)、12. Insulin (トホグリフロジン+インスリンの2剤併用のみ)、13. その他 (上記の薬剤種類別分類いずれにも含まれない症例)。

安全性については有害事象が発現した症例数と割合を算出した。

II 結 果

1 症例構成

2015年6月から2017年5月までに57施設で610例が登録され、適格基準を満たさなかった2例(1型糖尿病患者)を除外した608例を解析対象とした(図1)。

2 患者背景

計608例のうち、75歳未満の患者は532例(87.50%)、75歳以上の患者は76例(12.50%)であった。患者全体の平均年齢±標準偏差(SD)は60.78±12.53歳、男性の割合は65.79%、糖尿病罹病期間の平均±SDは8.83±6.87年であった(表1)。75歳未満と75歳以上で層別した場合、合併症として脂質異常症を有していた患者はそれぞれ349例(65.60%)と43例(56.58%)、高血圧はそれぞれ308例(57.89%)と52例(68.42%)であった。

3 併用薬(糖尿病治療薬、合併症の治療薬)

最も多く併用されていた糖尿病治療薬は、投与開始時、12ヵ月後ともに、DPP4i(59.31%と54.46%)であり、次いでBG薬(48.11%と43.40%)、SU薬(25.70%と21.12%)であった(表2)。年齢区分にかかわらず同様の傾向であった。

合併症治療薬について、年齢の区分にかかわらず、降圧剤は投与開始時に50%以上の患者において併用されていた。

4 有効性

HbA1c、体重、eGFRの投与開始時、3ヵ月後、12ヵ月後の平均値の推移と、投与開始から3ヵ月後、12ヵ月後の変化量を図2に示す。

HbA1c(平均値±SD)は、患者全体では、投

表1 患者背景

	全体 (n=608)		75歳未満 (n=532 [87.50%])		75歳以上 (n=76 [12.50%])	
	症例数	(%), または 平均値±SD	症例数	(%), または 平均値±SD	症例数	(%), または 平均値±SD
年齢 (歳)	608	60.78±12.53	532	58.23±11.22	76	78.63±3.02
性別	608		532		76	
男性	400	(65.79)	359	(67.48)	41	(53.95)
女性	208	(34.21)	173	(32.52)	35	(46.05)
糖尿病罹病期間 (年)	600	8.83±6.87	526	8.51±6.73	74	11.07±7.44
脂質異常症 (合併症)	608		532		76	
なし	216	(35.53)	183	(34.40)	33	(43.42)
あり	392	(64.47)	349	(65.60)	43	(56.58)
高血圧 (合併症)	608		532		76	
なし	248	(40.79)	224	(42.11)	24	(31.58)
あり	360	(59.21)	308	(57.89)	52	(68.42)
食事療法の実施状況	606		531		75	
指示通り行っている	351	(57.92)	302	(56.87)	49	(65.33)
指示通り行っていないことがある	152	(25.08)	139	(26.18)	13	(17.33)
あまり指示通りに行えていない	90	(14.85)	78	(14.69)	12	(16.00)
全く指示通りに行えていない	13	(2.15)	12	(2.26)	1	(1.33)
飲酒	608		532		76	
なし	346	(56.91)	291	(54.70)	55	(72.37)
あり	262	(43.09)	241	(45.30)	21	(27.63)
喫煙状況	608		532		76	
非喫煙, または不明	354	(58.22)	294	(55.26)	60	(78.95)
現在喫煙, または過去喫煙	254	(41.78)	238	(44.74)	16	(21.05)

与開始時と12ヵ月後でそれぞれ7.65±1.16%と6.99±0.89%, 12ヵ月後の変化量は-0.64±0.90% ($p<0.0001$)であった。75歳未満の患者では, それぞれ7.68±1.20%と6.98±0.92% (変化量: -0.66±0.91%, $p<0.0001$), 75歳以上の患者では, それぞれ7.45±0.81%と7.05±0.64% (変化量: -0.44±0.72%, $p<0.0001$)であった。

体重 (平均値±SD) は, 患者全体では, 投与開始時と12ヵ月後でそれぞれ72.39±15.79kgと69.85±15.69kg, 12ヵ月後の変化量は-2.47±2.87kg ($p<0.0001$)であった。75歳未満の患者では, それぞれ73.82±15.60kgと71.17±15.43kg (変化量: -2.41±2.85kg, $p<0.0001$), 75歳以上の患者では, それぞれ62.42±13.45kgと59.62±13.94kg, (変化量: -2.93±2.97kg, $p<0.0001$)であった。

eGFR(平均値±SD)は, 患者全体では, 投与開始時と12ヵ月後でそれぞれ78.83±22.04 mL/min/1.73 m²と77.42±21.77 mL/min/1.73 m², 12ヵ月後の変化量は-2.22±9.96 mL/min/1.73 m² ($p<0.0001$)であった。75歳未満の患者ではそれぞれ, 80.93±21.63 mL/min/1.73 m²と79.33±21.27 mL/min/1.73 m² (変化量: -2.12±10.20 mL/min/1.73 m², $p<0.0001$), 75歳以上の患者ではそれぞれ, 64.10±19.24 mL/min/1.73 m²と62.45±19.93 mL/min/1.73 m² (変化量: -3.02±7.97 mL/min/1.73 m², $p=0.0059$)であった。

5 薬剤タイプ層別解析結果 (HbA1c, 体重, eGFR)

HbA1c, 体重, eGFRの投与開始時, 12ヵ月後の平均値の推移と, 投与開始から12ヵ月後の変化量について, 投与開始時の併用糖尿病治療

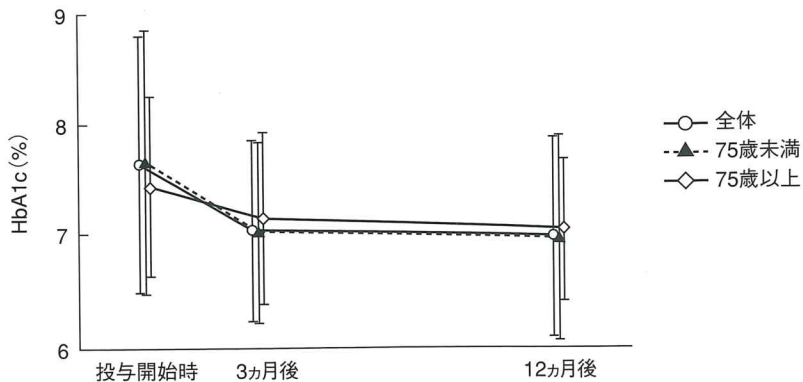
表2 投与開始時と12ヵ月後の併用薬

		全体 (n=608)		75歳未満 (n=532)		75歳以上 (n=76)	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%
糖尿病治療薬							
DPP-4 阻害薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	360	59.31	307	57.71	53	70.67
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	330	54.46	282	53.11	48	64.00
ビグアナイド薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	292	48.11	270	50.75	22	29.33
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	263	43.40	242	45.57	21	28.00
スルホニル尿素薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	156	25.70	135	25.38	21	28.00
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	128	21.12	110	20.72	18	24.00
αグルコシダーゼ阻害薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	110	18.12	100	18.8	10	13.33
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	101	16.67	92	17.33	9	12.00
チアゾリジン薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	74	12.19	61	11.47	13	17.33
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	70	11.55	57	10.73	13	17.33
インスリン	投与開始時	607		532		75	
	あり	59	9.72	54	10.15	5	6.67
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	40	6.6	36	6.78	4	5.33
グリニド薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	38	6.26	36	6.77	2	2.67
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	36	5.94	34	6.40	2	2.67
GLP-1 薬	投与開始時	607		532		75	
	あり	13	2.14	11	2.07	2	2.67
	12ヵ月後	606		531		75	
	あり	12	1.98	10	1.88	2	2.67
合併症の治療薬 ^a							
降圧剤	投与開始時	606		530		76	
	あり	341	56.27	289	54.53	52	68.42
スタチン	投与開始時	606		530		76	
	あり	245	40.43	208	39.25	27	35.53
スタチン以外の脂質異常薬	投与開始時	606		530		76	
	あり	84	13.86	78	14.72	5	6.58

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4, GLP-1 : glucagon-like peptide 1

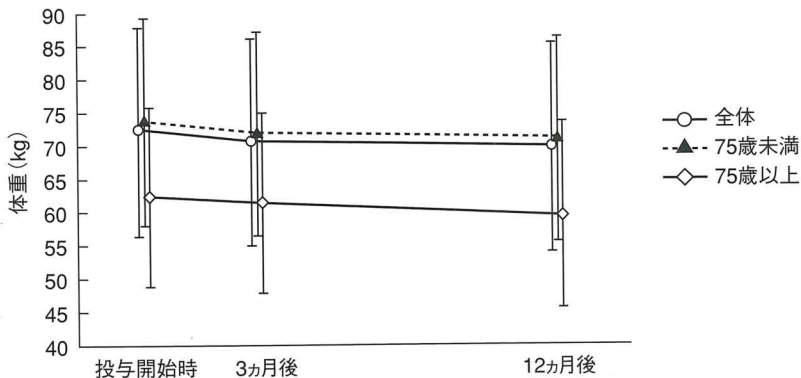
^a : 合併症の治療薬は投与開始時のみ情報を収集したため、投与開始時のみの結果を示す。

1) HbA1c



HbA1c(%)	全体				75歳未満				75歳以上			
	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値
投与開始時	607	7.65	1.16		531	7.68	1.20		76	7.45	0.81	
3ヵ月後	556	7.05	0.82		491	7.03	0.82		65	7.16	0.77	
12ヵ月後	509	6.99	0.89		451	6.98	0.92		58	7.05	0.64	
変化量(投与開始時~3ヵ月後)	556	-0.59	0.91	<0.0001	491	-0.62	0.92	<0.0001	65	-0.33	0.76	<0.0009
変化量(投与開始時~12ヵ月後)	509	-0.64	0.90	<0.0001	451	-0.66	0.91	<0.0001	58	-0.44	0.72	<0.0001

2) 体重



体重(kg)	全体				75歳未満				75歳以上			
	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値
投与開始時	605	72.39	15.79		529	73.82	15.60		76	62.42	13.45	
3ヵ月後	537	70.75	15.53		475	71.96	15.37		62	61.50	13.57	
12ヵ月後	501	69.85	15.69		444	71.17	15.43		57	59.62	13.94	
変化量(投与開始時~3ヵ月後)	537	-1.84	2.05	<0.0001	475	-1.89	2.09	<0.0001	62	-1.51	1.70	<0.0001
変化量(投与開始時~12ヵ月後)	501	-2.47	2.87	<0.0001	444	-2.41	2.85	<0.0001	57	-2.93	2.97	<0.0001

図2 HbA1c, 体重, eGFRの平均値推移と変化量(1)

HbA1c: hemoglobin A1c

薬剤タイプ別で層別した結果を表3に示す。

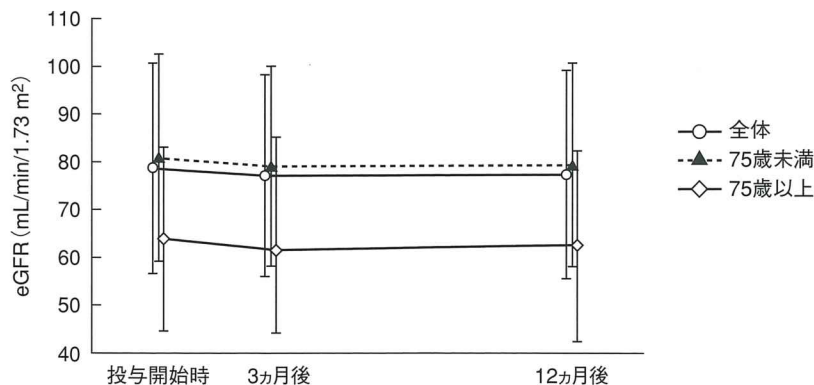
患者全体において、各グループにおける投与開始12ヵ月後の変化量の範囲はそれぞれ、HbA1cでは+0.5から-1.25%、体重では-1から-4.95kg、eGFRでは+2.27から-11.32mL/min/1.73m²であった。

6 その他検査値

BMI, ウエスト周囲長, 血圧, 臨床検査値の平均値±SDと変化量について、表4に示す。

各検査値の12ヵ月後の変化量(平均値±SD)について、75歳未満と75歳以上で層別した場合、収縮期血圧はそれぞれ-3.45±15.94mmHg

3) eGFR



eGFR (mL/min/1.73 m ²)	全体				75歳未満				75歳以上			
	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値	症例数	平均値	SD	p値
投与開始時	603	78.83	22.04		528	80.93	21.63		75	64.10	19.24	
3ヵ月後	522	77.22	21.25		464	79.17	20.93		58	61.57	17.04	
12ヵ月後	503	77.42	21.77		446	79.33	21.27		57	62.45	19.93	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	519	-2.97	8.29	<0.0001	462	-2.93	8.52	<0.0001	57	-3.32	6.20	0.0002
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	501	-2.22	9.96	<0.0001	444	-2.12	10.20	<0.0001	57	-3.02	7.97	0.0059

図2 HbA1c, 体重, eGFRの平均値推移と変化量 (2)

eGFR: estimated glomerular filtration rate

($p < 0.0001$) と -7.18 ± 13.19 mmHg ($p = 0.0002$), 拡張期血圧は -1.25 ± 9.68 mmHg ($p = 0.0070$) と -1.11 ± 9.51 mmHg ($p = 0.3911$) であった。HDLコレステロールはそれぞれ 3.90 ± 9.17 mg/dL ($p < 0.0001$) と 1.55 ± 8.10 mg/dL ($p = 0.1569$), LDLコレステロールは 3.15 ± 28.14 mg/dL ($p = 0.0198$) と -4.58 ± 23.22 mg/dL ($p = 0.1494$), トリグリセリドは -18.85 ± 103.60 mg/dL ($p = 0.0001$) と -1.58 ± 69.05 mg/dL ($p = 0.8636$) であった。ヘマトクリットはそれぞれ $2.08 \pm 2.53\%$ ($p < 0.0001$) と $2.40 \pm 2.57\%$ ($p < 0.0001$), 尿酸は -0.34 ± 0.96 mg/dL ($p < 0.0001$) と -0.46 ± 0.99 mg/dL ($p = 0.0010$) であった。

7 安全性

有害事象は全体 608 例のうち, 83 例 (13.65%) に 85 件発現していた (表 5)。年齢区分別では, 75 歳未満の 532 例中 66 例 (12.41%), 75 歳以上の 76 例中 17 例 (22.37%) で発現した。全体では, 頻尿が最多であった (14 件)。75 歳未満でも頻尿が最多 (11 件) であったが, 75 歳以上の患者においては起立性めまいが 4 件と最多で

あった。低血糖については, 75 歳未満で 4 件報告された。

III 考察

使用実態下におけるトホグリフロジンの有効性と安全性の検討を目的として, 愛知県にて観察期間最長 12 ヶ月の前向き観察研究を 2015 年 6 月から実施した。本論文では, 特に 75 歳以上の後期高齢者の成績について検討することを目的に含めた。トホグリフロジンの投与開始 12 ヶ月後, 年齢区分を問わず HbA1c, 体重ともに減少を示した。有害事象は, 全体では 13.65%, 75 歳未満の患者では 12.41%, 75 歳以上の患者では 22.37% に発現し, 低血糖の発現は全体で 4 例のみであった。

本研究の全体の 2 型糖尿病患者における投与開始 12 ヶ月後の HbA1c 変化量は -0.64% , 体重変化量は -2.47 kg であり, どちらも改善していた。トホグリフロジンを含めた SGLT2 阻害薬の長期市販後調査の研究結果と比較すると, 欠損値の補完有無や, 観察期間の違い (104 週) はあるものの, いずれも矛盾しない結果であった

表 3-1 投与開始時併用糖尿病薬剤タイプ別による HbA1c, 体重, eGFR の平均値と変化量 (全例)

	トログリフロジンのみ		DPP4i		BG		SU 薬	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
HbA1c (%)								
投与開始時	75	7.38±1.03	90	7.71±1.39	60	7.38±0.87	9	7.41±0.94
3 ヶ月後	64	6.71±0.62	83	6.91±0.69	57	6.95±0.65	7	6.99±0.84
12 ヶ月後	54	6.63±0.47	75	6.94±0.95	54	6.87±0.70	7	6.87±1.05
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	54	-0.66±0.82	75	-0.75±1.06	54	-0.49±0.77	7	-0.53±0.36
p 値		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.008
体重 (kg)								
投与開始時	74	70.35±15.96	90	66.69±14.21	60	77.61±16.10	9	66.93±15.14
3 ヶ月後	64	68.42±15.44	79	65.37±14.00	55	76.89±15.77	6	63.82±12.61
12 ヶ月後	52	67.90±15.35	74	63.95±12.88	53	76.62±16.35	6	63.10±12.59
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	52	-2.69±3.27	74	-1.95±2.54	53	-2.17±2.98	6	-1.98±2.03
p 値		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0619
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	74	73.93±19.58	89	79.57±22.2	59	81.73±20.59	9	89.29±24.52
3 ヶ月後	57	72.34±19.95	79	75.71±20.13	49	82.63±20.07	6	96.12±14.28
12 ヶ月後	50	72.99±22.16	75	75.85±20.41	54	79.92±21.61	7	83.77±22.36
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	49	-0.43±9.95	75	-2.49±10.02	54	-1.56±8.86	7	-11.32±9.73
p 値		0.762		0.0345		0.2015		0.0218
併用薬別								
	DPP4i+SU 薬		BG+SU 薬		DPP4i+BG+SU 薬		GLI	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値
HbA1c (%)								
投与開始時	26	8.09±1.01	19	7.77±1.01	36	7.95±1.15	1	7.5
3 ヶ月後	23	7.47±1.10	19	7.32±0.99	29	7.30±0.85	1	7.4
12 ヶ月後	21	7.38±0.89	19	7.38±0.85	27	7.16±0.83	1	8.0
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	21	-0.78±0.76	19	-0.39±0.66	27	-0.75±0.85	1	0.5
p 値		0.0001		0.02		0.0001		—
体重 (kg)								
投与開始時	25	63.96±13.25	19	79.33±14.75	36	75.07±13.62	1	85.6
3 ヶ月後	20	64.97±12.18	19	77.29±14.72	28	72.28±13.74	1	84.6
12 ヶ月後	21	61.74±12.76	19	76.78±15.77	27	71.73±14.87	1	84.6
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	21	-3.03±2.45	19	-2.55±3.85	27	-2.49±2.22	1	-1.0
p 値		<0.0001		0.0097		<0.0001		—
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	26	72.27±22.72	19	78.77±17.99	36	81.34±18.36	1	63.80
3 ヶ月後	22	72.95±17.90	17	77.59±16.82	28	78.25±14.06	1	54.81
12 ヶ月後	21	76.28±23.24	19	77.51±23.86	26	77.94±18.98	1	55.37
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	21	-2.13±7.95	19	-1.26±16.61	26	-1.49±9.15	1	-8.43
p 値		0.2348		0.7456		0.4143		—

DPP-4i: DPP-4 阻害薬, BG: ビグアナイド薬, SU 薬: スルホニル尿素薬, TZD: チアゾリジン薬, αGI: α グルコシダーゼ阻害薬, GLI: グリニド薬, Insulin: インスリン

TZD		αGI		DPP4i+BG	
症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
5	8.22±1.41	7	7.06±0.69	68	7.52±1.32
3	6.77±0.15	7	6.91±0.62	67	6.92±0.85
4	6.53±0.41	7	6.86±0.63	57	6.89±1.15
4	-1.25±1.17 0.1229	7	-0.20±0.80 0.5319	57	-0.63±0.86 <0.0001
5	71.9±21.12	7	63.69±9.86	68	72.15±13.34
4	71.43±22.80	7	61.69±9.47	67	70.15±12.89
4	69.35±21.37	7	60.69±10.71	57	69.19±13.29
4	-4.95±5.32 0.1597	7	-3±2.13 0.0097	57	-2.88±2.81 <0.0001
5	99.03±30.19	7	64.06±11.68	67	82.1±21.25
3	88±30.98	7	64.2±14.44	65	78.77±21.41
4	86.32±23.74	7	66.33±17.17	57	79.73±19.93
4	-10.81±12.92 0.1929	7	2.27±8.94 0.5276	56	-3.25±9.58 0.0139

Insulin		その他	
症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
6	7.97±1.33	204	7.72±1.12
5	7.82±1.59	191	7.17±0.83
5	7.22±0.37	178	7.07±0.92
5	-0.96±1.46 0.2142	178	-0.62±0.93 <0.0001
6	79.42±10.52	204	74.46±16.8
4	73.10±8.34	183	72.42±16.86
5	76.24±12.37	175	71.37±16.78
5	-1.62±1.68 0.0975	175	-2.47±2.9 <0.0001
6	79.64±13.22	204	78.49±23.95
5	82.55±15.01	183	77.38±23.8
5	79.11±14.97	177	77.93±23.22
5	-5±8.79 0.2721	177	-2.21±9.74 0.0029

(HbA1c 変化量: -0.76% から -0.80% ^{11,13,21}); 体重変化量: -2.73 kg ²¹, -2.9 kg ¹¹)。先行研究同様, 本研究においても, 使用実態下での多様な 2 型糖尿病患者に対し, トホグリフロジンは HbA1c, 体重を減少させることが示唆された。

75 歳以上の後期高齢の糖尿病患者においても, HbA1c は投与開始 12 ヶ月後 -0.44% 低下していた。SGLT2 阻害薬の長期市販後調査の高齢者での結果と比較すると, 前述同様の評価方法や観察期間の違いにより, 単純に比較することは難しい面があるが, おおむね同程度の変化量であった (75 歳以上 -0.62% ¹³)。後期高齢者に対しても, トホグリフロジンは先行研究同様, 血糖コントロールを改善させることが示唆された。

体重について, 75 歳以上の後期高齢糖尿病患者においても, 投与開始 12 ヶ月後 -2.93 kg 体重が減少しており, 前述のとおり直接比較はできないものの, SGLT2 阻害薬の長期市販後調査の高齢者での結果とおおむね同程度の変化量であった (75 歳以上の患者 -2.26 kg ¹³)。減量が必要な後期高齢患者に対して, SGLT2 阻害薬は有用な選択肢になると考えられた。しかし, 75 歳以上の患者 (62.42 kg) と, 75 歳未満の患者 (73.82 kg) の体重の変化量は同程度 (75 歳以上 -2.93 kg vs 75 歳未満 -2.41 kg) であったことから, 痩せ型の後期高齢者に対しては, 本剤の使用の際, 十分な検討が必要である。

「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)」²² では, 個の特徴や健康状態などに即した目標値とともに, 下限値が示されている。たとえば, インスリンや SU 薬は重症低血糖を引き起こす懸念があるが, これらを使用する 75 歳以上の患者においては, 目標値は 8.0% 未満, 下限値は 7.0% が推奨されている。高齢者を対象とした海外の先行研究において, HbA1c 6% 未満の患者群に比べ, HbA1c 6.0~8.9% の患者群のほうが, 死亡のリスクが低かったことが報告されている²³。また, 高齢者を対象とした別の海外の研究でも, HbA1c 8.0~8.9% の患者群は, HbA1c 7.0~7.9% の患者群と比較して, 機能低下や死亡の相対リスクの減少を示してい

表 3-2 投与開始時併用糖尿病薬剤タイプ別による HbA1c, 体重, eGFR の平均値と変化量 (75 歳未満)

	トホグリフロジンのみ		DPP4i		BG		SU 薬	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
HbA1c (%)								
投与開始時	64	7.40±1.09	73	7.75±1.51	55	7.40±0.89	8	7.50±0.97
3 ヶ月後	54	6.62±0.51	67	6.87±0.71	52	6.94±0.66	7	6.99±0.84
12 ヶ月後	46	6.58±0.47	61	6.92±1.01	51	6.86±0.72	7	6.87±1.05
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	46	-0.68±0.81	61	-0.79±1.13	51	-0.53±0.76	7	-0.53±0.36
p 値		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.008
体重 (kg)								
投与開始時	63	73.21±15.37	73	67.89±14.46	55	78.87±15.83	8	68.36±15.52
3 ヶ月後	54	71.13±15.15	63	66.93±14.33	51	77.61±16.09	6	63.82±12.61
12 ヶ月後	44	70.55±15.09	60	65.53±12.89	50	77.48±16.01	6	63.10±12.59
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	44	-2.75±3.37	60	-1.77±2.45	50	-2.18±2.94	6	-1.98±2.03
p 値		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0619
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	63	76.35±17.89	72	81.70±22.71	55	83.24±20.39	8	94.57±20.02
3 ヶ月後	50	74.92±18.68	63	77.50±20.56	47	83.54±19.98	6	96.12±14.28
12 ヶ月後	43	76.69±19.84	61	77.33±20.73	51	80.82±21.82	7	83.77±22.36
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	42	-0.11±10.55	61	-2.38±10.42	51	-1.99±8.92	7	-11.32±9.73
p 値		0.9441		0.0794		0.1181		0.0218
<hr/>								
	DPP4i+SU 薬		BG+SU 薬		DPP4i+BG+SU 薬		GLI	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値
HbA1c (%)								
投与開始時	18	8.18±1.03	18	7.76±1.04	36	7.95±1.15	1	7.5
3 ヶ月後	17	7.34±0.99	18	7.32±1.02	29	7.30±0.85	1	7.4
12 ヶ月後	16	7.31±0.85	18	7.34±0.85	27	7.16±0.83	1	8.0
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	16	-0.82±0.85	18	-0.42±0.67	27	-0.75±0.85	1	0.5
p 値		0.0015		0.0158		0.0001		—
体重 (kg)								
投与開始時	17	65.41±13.13	18	79.82±15.02	36	75.07±13.62	1	85.6
3 ヶ月後	15	64.54±12.31	18	77.78±14.99	28	72.28±13.74	1	84.6
12 ヶ月後	16	63.33±13.31	18	77.48±15.92	27	71.73±14.87	1	84.6
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	16	-3.06±2.73	18	-2.34±3.84	27	-2.49±2.22	1	-1.0
p 値		0.0004		0.0193		<0.0001		—
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	18	76.61±20.03	18	78.67±18.51	36	81.34±18.36	1	63.80
3 ヶ月後	17	75.57±17.04	16	78.25±17.14	28	78.25±14.06	1	54.81
12 ヶ月後	16	77.87±22.53	18	77.73±24.53	26	77.94±18.98	1	55.37
変化量 (投与開始時～12 ヶ月後)	16	-1.63±8.45	18	-0.95±17.03	26	-1.49±9.15	1	-8.43
p 値		0.4519		0.8167		0.4143		—

DPP-4i: DPP-4 阻害薬, BG: ビグアナイド薬, SU 薬: スルホニル尿素薬, TZD: チアゾリジン薬, αGI: α グルコシダーゼ阻害薬, GLI: グリニド薬, Insulin: インスリン

TZD		αGI		DPP4i+BG	
症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
4	8.60±1.29	7	7.06±0.69	61	7.55±1.38
3	6.77±0.15	7	6.91±0.62	61	6.94±0.88
3	6.53±0.50	7	6.86±0.63	52	6.90±1.20
3	-1.60±1.15 0.1382	7	-0.20±0.80 0.5319	52	-0.68±0.88 <0.0001
4	68.13±22.35	7	63.69±9.86	61	72.68±12.77
3	66.23±24.85	7	61.69±9.47	61	70.73±12.31
3	63.47±21.85	7	60.69±10.71	52	69.75±12.81
3	-6.60±5.11 0.1548	7	-3.00±2.13 0.0097	52	-2.68±2.59 <0.0001
4	98.40±34.82	7	64.06±11.68	60	84.24±20.82
3	88.00±30.98	7	64.20±14.44	59	80.98±20.91
3	87.48±28.93	7	66.33±17.17	52	81.95±18.94
3	-8.17±14.45 0.4305	7	2.27±8.94 0.5276	51	-2.74±9.75 0.0502

Insulin		その他	
症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
6	7.97±1.33	180	7.76±1.14
5	7.82±1.59	170	7.17±0.85
5	7.22±0.37	157	7.08±0.96
5	-0.96±1.46 0.2142	157	-0.64±0.94 <0.0001
6	79.42±10.52	180	75.74±16.71
4	73.10±8.34	164	73.60±16.55
5	76.24±12.37	155	72.63±16.42
5	-1.62±1.68 0.0975	155	-2.42±2.90 <0.0001
6	79.64±13.22	180	80.78±23.84
5	82.55±15.01	162	79.73±23.58
5	79.11±14.97	156	80.43±22.62
5	-5.00±8.79 0.2721	156	-2.22±9.91 0.0058

た²⁴⁾。これらの先行研究の結果からも、高齢者でのHbA1c低値が必ずしも有益であるとは限らないことがわかる。本研究では、75歳以上の投与開始12ヵ月後の平均値は「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」²²⁾での推奨下限値と同程度の、7.05%まで低下していた。HbA1cのみではなく、認知機能や日常生活動作のレベルなども含め、個に適した総合的なHbA1c目標値や下限値、治療の検討が必要であるが、厳格なHbA1cコントロールが不要な患者においては、低すぎる水準とならないよう、併用する薬剤なども注意する必要がある。

安全性について、患者全体では有害事象は13.65%の患者に発現した。発現した主な有害事象は、頻尿(14件)、起立性めまい(9件)、発疹(7件)、下部尿路感染、低血糖、および嘔気(各4件)であった。SGLT2阻害薬の市販後調査の結果と比較すると、発現割合や事象について、おおむね同様の結果であった(8.5%~14.6%)^{11,13,21)}。頻尿や発疹、下部尿路感染といった事象に注意が必要であるが、本研究での特徴的な安全性の問題は認められなかった。

75歳以上の高齢者において多く発現していた有害事象は、起立性めまい(4件)、頻尿(3件)であった。75歳以上の患者における有害事象の発現は、75歳未満の患者に比べると多い傾向にはあったが(75歳以上22.37% vs 75歳未満12.41%)、後期高齢者特有のものと考えられる有害事象は認められなかった。先行研究での75歳以上の患者に発現した副作用の割合と比較すると、本研究は本剤との因果関係を問わない有害事象での検討のため当然ともいえるが、発現割合は高かった(8.5%¹³⁾)。引き続き後期高齢者に対するトホグリフロジンの安全性の検討が必要であるが、本研究において、先行研究と大きく異なる安全性の結果は見受けられず、後期高齢者に対しても安全に使用できることが示唆された。

トホグリフロジンを含めたSGLT2阻害薬は、脱水や体液減少といった特有の事象の発現が報告されている^{14~16)}。「SGLT2阻害薬の適正使用

表 3-3 投与開始時併用糖尿病薬剤タイプ別による HbA1c, 体重, eGFR の平均値と変化量 (75 歳以上)

	トログリフロジンのみ		DPP4i		BG		SU 薬	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD	症例数	平均値
HbA1c (%)								
投与開始時	11	7.28±0.68	17	7.55±0.72	5	7.06±0.61	1	6.70
3 ヶ月後	10	7.23±0.91	16	7.05±0.57	5	7.02±0.52	0	—
12 ヶ月後	8	6.91±0.40	14	6.99±0.71	3	7.10±0.36	0	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	8	-0.53±0.87	14	-0.58±0.71	3	0.10±0.60	0	—
p 値		0.1309		0.0097		0.8		—
体重 (kg)								
投与開始時	11	53.94±6.77	17	61.51±12.12	5	63.74±13.30	1	55.50
3 ヶ月後	10	53.78±5.90	16	59.24±10.98	4	67.78±6.65	0	—
12 ヶ月後	8	53.31±5.51	14	57.17±10.75	3	62.37±18.68	0	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	8	-2.36±2.80	14	-2.75±2.83	3	-2.13±4.34	0	—
p 値		0.0486		0.003		0.4845		—
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	11	60.03±23.78	17	70.53±17.74	4	60.87±9.46	1	47.05
3 ヶ月後	7	53.89±20.36	16	68.64±17.16	2	61.25±2.47	0	—
12 ヶ月後	7	50.31±23.53	14	69.40±18.25	3	64.68±10.10	0	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	7	-2.34±5.12	14	-2.98±8.38	3	5.69±2.98	0	—
p 値		0.2722		0.2061		0.0805		—

	DPP4i+SU 薬		BG+SU 薬		DPP4i+BG+SU 薬		GLI	
	症例数	平均値±SD	症例数	平均値	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
HbA1c (%)								
投与開始時	8	7.89±1.00	1	8.0	—	—	—	—
3 ヶ月後	6	7.83±1.41	1	7.3	—	—	—	—
12 ヶ月後	5	7.60±1.07	1	8.2	—	—	—	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	5	-0.66±0.44	1	0.2	—	—	—	—
p 値		0.0283		—		—		—
体重 (kg)								
投与開始時	8	60.88±13.87	1	70.6	—	—	—	—
3 ヶ月後	5	66.24±13.07	1	68.6	—	—	—	—
12 ヶ月後	5	56.66±10.33	1	64.2	—	—	—	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	5	-2.96±1.44	1	-6.4	—	—	—	—
p 値		0.0101		—		—		—
eGFR (mL/min/1.73 m²)								
投与開始時	8	62.48±26.68	1	80.52	—	—	—	—
3 ヶ月後	5	64.02±19.80	1	66.99	—	—	—	—
12 ヶ月後	5	71.19±27.47	1	73.68	—	—	—	—
変化量 (投与開始時~12 ヶ月後)	5	-3.71±6.67	1	-6.84	—	—	—	—
p 値		0.2817		—		—		—

DPP-4i: DPP-4 阻害薬, BG: ビグアナイド薬, SU 薬: スルホニル尿素薬, TZD: チアゾリジン薬, αGI: α グルコシダーゼ阻害薬, GLI: グリニド薬, Insulin: インスリン

TZD		αGI		DPP4i+BG	
症例数	平均値	症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
1	6.7	—	—	7	7.21±0.53
0	—	—	—	6	6.72±0.56
1	6.5	—	—	5	6.84±0.54
1	-0.2	—	—	5	-0.10±0.43
	—	—	—		0.6306
1	87	—	—	7	67.50±18.16
1	87	—	—	6	64.27±18.18
1	87	—	—	5	63.42±18.33
1	0	—	—	5	-4.94±4.35
	—	—	—		0.0639
1	101.56	—	—	7	63.77±16.37
0	—	—	—	6	56.97±12.94
1	82.85	—	—	5	56.55±15.77
1	-18.71	—	—	5	-8.48±6.01
	—	—	—		0.0343

Insulin		その他	
症例数	平均値±SD	症例数	平均値±SD
—	—	24	7.47±0.95
—	—	21	7.19±0.67
—	—	21	7.02±0.54
—	—	21	-0.47±0.81
—	—		0.0159
—	—	24	64.83±14.49
—	—	19	62.31±16.55
—	—	20	61.65±16.71
—	—	20	-2.87±2.98
—	—		0.0004
—	—	24	61.32±17.08
—	—	21	59.25±16.93
—	—	21	59.36±19.18
—	—	21	-2.12±8.61
—	—		0.2717

に関する Recommendation」でも、脱水や体液量減少などの事象、またその結果として引き起こされる脳梗塞や血栓・感染症の発現の予防のため、適度な水分補給についての指導について記載され、とりわけ75歳以上の高齢者や利尿剤併用の患者においては、注意が喚起されている¹⁸⁾。本研究では脱水や体液減少といった事象は75歳以上の患者で発現を認めなかったものの、頻尿は3件発現した。患者の状態を注意深く観察し、「Recommendation」で推奨されていることを留意のうえ、トホグリフロジンでの治療を検討することが重要である。

SGLT2 阻害薬は低血糖のリスクが低く^{3,4,25)}、またトホグリフロジンは他の SGLT2 阻害薬と比べ選択性が高いことから、低血糖に関するリスクが低いことが示唆されている^{26,27)}。しかし、高齢糖尿病患者は低血糖のリスクが高い²⁸⁾ため十分な注意が必要である。本研究では、75歳以上の患者において低血糖の発現は報告されなかった。低血糖の報告がなかった一因として、高齢者や、SU薬またはインスリンと併用する患者を組み入れる際、低血糖のリスクについて研究担当医師に注意を喚起していたことが影響しているかもしれない。事実、トホグリフロジンの高齢者を対象とした先行研究と比べ、本研究でのSU薬とインスリンの併用割合は、若干低かった（本研究：SU薬24～28%、インスリン5～6% vs 先行研究：SU薬34.4%、インスリン11.0%¹⁴⁾）。また、高齢者は低血糖の発現に対し自覚症状に乏しいこともあるため^{29,30)}、本研究においても低血糖の発現が過小評価されている可能性がある。低血糖の発現を可能ながぎり回避するため、SU薬やインスリン併用の際は、減量についても十分に考慮する必要がある。

近年の研究では、SGLT2 阻害薬が心血管疾患や慢性腎臓病のリスクを低下させることが示唆されている^{5~7,31~33)}。複合的なメカニズムのうち、尿酸の減少とヘマトクリットの上昇が関連している可能性が指摘されている^{31,32,34)}。高尿酸値が心血管系死亡や慢性腎臓病のリスクの増加と関連していることから³⁵⁾、SGLT2 阻害薬の

表4 BMI, ウエスト周囲長, 血圧, 臨床検査値の平均値と変化量 (1)

	全体 (n=608)				75歳未満 (n=532)				75歳以上 (n=76)			
	症例数	平均値	SD	p 値	症例数	平均値	SD	p 値	症例数	平均値	SD	p 値
BMI (kg/m ²)												
投与開始時	604	27.07	4.88		528	27.32	4.91		76	25.30	4.29	
3ヵ月後	536	26.43	4.86		474	26.61	4.89		62	25.05	4.40	
12ヵ月後	501	26.14	4.85		444	26.37	4.87		57	24.35	4.33	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	536	-0.69	0.75	<0.0001	474	-0.70	0.75	<0.0001	62	-0.60	0.69	<0.0001
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	501	-0.94	1.09	<0.0001	444	-0.91	1.07	<0.0001	57	-1.20	1.22	<0.0001
ウエスト周囲長 (cm)												
投与開始時	491	94.83	11.65		436	95.33	11.62		55	90.92	11.26	
3ヵ月後	386	92.99	11.39		346	93.62	11.11		40	87.62	12.47	
12ヵ月後	383	92.38	11.18		340	92.99	10.99		43	87.52	11.63	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	364	-2.05	3.43	<0.0001	327	-2.06	3.34	<0.0001	37	-1.92	4.21	0.0086
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	361	-2.77	4.04	<0.0001	323	-2.79	4.01	<0.0001	38	-2.60	4.34	0.0007
収縮期血圧 (mmHg)												
投与開始時	599	131.74	16.90		524	131.56	17.04		75	132.99	15.94	
3ヵ月後	543	128.12	15.41		479	128.01	15.59		64	128.93	14.12	
12ヵ月後	501	126.95	16.11		445	127.08	16.46		56	125.90	13.10	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	542	-3.05	14.42	<0.0001	478	-3.04	13.95	<0.0001	64	-3.13	17.65	0.1616
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	497	-3.87	15.69	<0.0001	442	-3.45	15.94	<0.0001	55	-7.18	13.19	0.0002
拡張期血圧 (mmHg)												
投与開始時	599	74.30	10.97		524	74.96	11.06		75	69.71	9.08	
3ヵ月後	542	72.92	10.27		478	73.54	10.29		64	68.30	8.94	
12ヵ月後	500	72.86	10.08		444	73.40	10.17		56	68.55	8.16	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	541	-1.32	10.18	0.0027	477	-1.32	10.06	0.0044	64	-1.30	11.15	0.3526
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	496	-1.23	9.65	0.0046	441	-1.25	9.68	0.0070	55	-1.11	9.51	0.3911
ヘマトクリット (%)												
投与開始時	597	42.82	4.03		524	43.20	3.77		73	40.07	4.76	
3ヵ月後	511	45.07	4.10		454	45.41	3.93		57	42.37	4.45	
12ヵ月後	498	44.94	4.22		441	45.28	3.92		57	42.39	5.47	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	509	2.14	2.32	<0.0001	453	2.16	2.31	<0.0001	56	1.95	2.43	<0.0001
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	492	2.11	2.54	<0.0001	437	2.08	2.53	<0.0001	55	2.40	2.57	<0.0001
クレアチニン (mg/dL)												
投与開始時	603	0.76	0.22		528	0.75	0.21		75	0.85	0.29	
3ヵ月後	522	0.78	0.21		464	0.77	0.19		58	0.88	0.30	
12ヵ月後	503	0.79	0.27		446	0.77	0.25		57	0.89	0.36	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	519	0.03	0.08	<0.0001	462	0.03	0.08	<0.0001	57	0.04	0.11	0.0060
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	501	0.03	0.17	0.0002	444	0.03	0.18	0.0023	57	0.06	0.15	0.0043
総コレステロール (mg/dL)												
投与開始時	595	189.08	35.42		521	190.20	35.68		74	181.14	32.67	
3ヵ月後	519	190.97	37.57		461	192.30	37.85		58	180.40	33.74	
12ヵ月後	501	189.57	33.51		444	191.50	33.39		57	174.58	30.82	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	511	1.60	26.33	0.1700	455	2.06	26.53	0.0981	56	-2.14	24.54	0.5162
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	494	2.51	26.70	0.0372	438	3.31	26.94	0.0106	56	-3.71	24.00	0.2519

BMI : body mass index

尿酸減少効果が心血管系疾患, 慢性腎臓病のリスク低下に関連している可能性が示唆されている³¹⁾。ヘマトクリット上昇については, 赤血球生成の増加が反映されている可能性や, 交感神経活動亢進の改善とも密接に関連している可能性があり, 心血管死亡と心不全入院リスクの減少につながる可能性が一仮説としてあげられてい

る³²⁾。日本での大規模臨床研究でも, トホグリフロジンを含め SGLT2 阻害薬は, 尿酸を減少, ヘマトクリットを上昇させることが観察されている^{11,13,21)}。本研究では心血管系疾患や慢性腎臓病抑制にかかわるメカニズムについて直接的に検討していないため推論に限られるものの, SGLT2 阻害薬の先行研究同様, 尿酸・ヘマトク

表4 BMI, ウエスト周囲長, 血圧, 臨床検査値の平均値と変化量 (2)

	全体 (n=608)				75歳未満 (n=532)				75歳以上 (n=76)			
	症例数	平均値	SD	p 値	症例数	平均値	SD	p 値	症例数	平均値	SD	p 値
HDL コレステロール (mg/dL)												
投与開始時	601	52.38	14.82		528	51.79	14.81		73	56.63	14.23	
3ヵ月後	521	54.05	14.72		464	53.81	14.96		57	56.00	12.55	
12ヵ月後	502	55.90	15.73		446	55.63	15.75		56	58.04	15.57	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	518	1.59	7.47	<0.0001	463	1.67	7.50	<0.0001	55	0.89	7.25	0.3659
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	500	3.64	9.08	<0.0001	444	3.90	9.17	<0.0001	56	1.55	8.10	0.1569
LDL コレステロール (mg/dL)												
投与開始時	592	100.65	34.11		520	100.99	34.67		72	98.17	29.88	
3ヵ月後	516	104.37	33.39		459	104.79	33.70		57	100.98	30.86	
12ヵ月後	499	103.09	29.53		443	104.48	29.89		56	92.06	24.02	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	508	2.81	28.16	0.0248	453	2.96	28.75	0.0291	55	1.64	22.98	0.5980
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	491	2.29	27.72	0.0683	436	3.15	28.14	0.0198	55	-4.58	23.22	0.1494
トリグリセリド (mg/dL)												
投与開始時	604	180.01	159.24		529	186.67	167.61		75	133.05	60.28	
3ヵ月後	522	162.24	114.33		464	168.17	118.83		58	114.79	46.90	
12ヵ月後	504	153.58	101.90		447	157.34	105.02		57	124.05	66.51	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	520	-13.67	119.21	0.0092	463	-12.73	124.92	0.0288	57	-21.25	53.84	0.0043
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	503	-16.89	100.38	0.0002	446	-18.85	103.60	0.0001	57	-1.58	69.05	0.8636
尿酸 (mg/dL)												
投与開始時	598	5.23	1.37		524	5.21	1.35		74	5.39	1.47	
3ヵ月後	522	4.87	1.20		464	4.86	1.19		58	5.01	1.32	
12ヵ月後	503	4.82	1.20		446	4.83	1.19		57	4.76	1.31	
変化量 (投与開始時~3ヵ月後)	517	-0.31	0.90	<0.0001	460	-0.30	0.88	<0.0001	57	-0.43	1.04	0.0029
変化量 (投与開始時~12ヵ月後)	498	-0.36	0.96	<0.0001	441	-0.34	0.96	<0.0001	57	-0.46	0.99	0.0010

HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein cholesterol

リットともに, おおむね同程度の変化量であった (尿酸変化量: 本研究 -0.36 mg/dL vs 先行研究 -0.28 mg/dL²¹⁾, -0.29 mg/dL¹¹⁾; ヘマトクリット変化量: 本研究 2.11% vs 先行研究 $1.65\% \sim 1.9\%$ ^{11,13,21)}). いずれにしても, SGLT2 阻害薬の心血管疾患抑制に関するメカニズムは複合的であることは確かなものの, 明確な機序は不明であり, さらなる研究での検討と説明が期待される。

投与開始時に併用していた糖尿病薬剤のタイプ別に, 有効性についてさらに検討した。全体の傾向として, いずれの投与開始時の併用糖尿病治療薬のタイプでも HbA1c と体重はおおむね減少していた。75歳未満の患者と75歳以上の高齢者においても大きな傾向の違いはみられなかったものの, 75歳以上の高齢者では解析対象症例数が限られているため, 結果への解釈には注意が必要である。本剤での65歳以上の2型糖尿病患者を対象とした市販後調査のサブアナ

リシスでも, おおむね同様の結果が報告されている³⁶⁾。たとえば先行研究での DPP4i 併用の患者では, HbA1c は -0.43% (vs 本研究での75歳以上の患者の結果: -0.58%), 体重は -2.37 kg (vs 本研究での75歳以上の患者の結果: -2.75 kg), それぞれ投与12ヵ月後に減少していた³⁶⁾。トログリフロンによって, 高齢の糖尿病患者も含め, いずれの糖尿病治療薬との併用でも有用に使用できる可能性が示唆されたが, 安全性なども含めたさらなる検討が必要である。

本研究の解釈には一部, 注意が必要である。本研究は2015年6月より登録を開始しており, 2019年に改訂前の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」において SGLT2 阻害薬の使用に注意が促されていた時期と一部重なるため, 比較的健康状態のよい患者が組み入れられている可能性がある。次に, 本研究ではさまざまな併用薬剤や併存疾患を有する患者での

表 5 有害事象の発現状況

	全体 (n=608)	75歳未満 (n=532)	75歳以上 (n=76)
有害事象の発現症例数 (%)	83 (13.65%)	66 (12.41%)	17 (22.37%)
有害事象の発現件数	85	68	17
有害事象の種類, 件数			
頻尿	14	11	3
起立性めまい	9	5	4
発疹	7	7	0
下部尿路感染	4	4	0
低血糖	4	4	0
嘔気	4	3	1
陰部そう痒	3	3	0
便秘	3	3	0
骨折	2	1	1
大腸癌	2	1	1
肝機能障害	2	1	1
多尿	2	2	0
食欲過多	2	2	0
脳梗塞	3	2	1
腹部膨満感	1	0	1
空腹感	1	1	0
頭痛	1	1	0
腎臓悪性新生物第1期, 腎盂腫瘍を除く	1	0	1
前立腺癌	1	1	0
乳頭様甲状腺癌	1	1	0
胃癌	1	1	0
高カリウム血症	1	1	0
ヘモグロビンA1c増加	1	1	0
脱水	1	1	0
血圧低下	1	1	0
胃不快感	1	0	1
狭心症	1	1	0
陳旧性心筋梗塞	1	1	0
血尿	1	1	0
下痢	1	1	0
残尿感	1	1	0
腹痛	1	1	0
背部痛	1	1	0
下肢腫脹	1	1	0
胸腹部大動脈瘤	1	1	0
帯状疱疹	1	1	0
全身性そう痒	1	0	1
咽頭炎	1	0	1

検討であることや、比較対照群の設定もないため、トホグリフロジンのみの影響を抽出して評価することは難しい。また、前述のように、高齢者は低血糖などの事象の発現を自覚していないことがあり^{29,30)}、低血糖の発現が過少報告されている可能性がある点について、注意が必要である。最後に、併用の薬剤タイプ別に有効性について検討したが、分類はすべて投与開始時の情報に限定しているため、トホグリフロジン投与後の薬剤の変更は考慮していない。

結 論

実臨床でのトホグリフロジンの長期有効性、安全性の検討を目的とした本観察研究において、投与開始から12ヵ月後、HbA1cおよび体重は改善されていた。75歳以上の部分集団でも同様の傾向であった。安全性についても、75歳以上の高齢者において有害事象の発現割合が高い傾向にあるものの、これまでのSGLT2阻害薬の長期市販後調査でも認められた結果とほぼ同様であり、本研究での特徴的な安全性の問題は認められなかった。以上のことから、トホグリフロジンは、後期高齢者も含めた使用実態下における多様な2型糖尿病患者において、有用かつ安全に長期使用できる可能性が示唆された。

【利益相反】 洪 尚樹について、ノバルティスファーマ、武田薬品工業、アステラス製薬、ノボノルディスクファーマ、田辺三菱製薬、第一三共、塩野義製薬、アストラゼネカ、MSD、大日本住友製薬、サノフィ、富士薬品より講演料を受けた。

加藤泰久について、アステラス製薬、第一三共、大正富山、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、アストラゼネカ、協和キリン、小野薬品工業、サノフィ、イーライリリー、ノバルティス、三和化学より講演料を受けた。

高橋信雄について、興和、第一三共、田辺三菱、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品、協和キリンより講演料および研究費を受けた。

他の著者について、開示すべき利益相反はない。

本研究は、一般社団法人名古屋医師会と興和株式会社との医師主導臨床研究契約に基づき、興和株式会社との資金提供により実施した。

【謝 辞】 本研究にご協力いただいた以下の先生方に、

厚く感謝申し上げます（以下敬称略、順不同）：本町クリニック 服部達哉、医療法人ハートクリニックさわだ 澤田敬久、令和なかむらハートクリニック 加藤靖周、佐藤内科 佐藤昌伸、宇野内科 宇野岳人、愛知学院大学歯学部附属病院 松原達昭、うえの内科クリニック 上野浩一郎、医療法人植谷医院 植谷忠之、医療法人北山クリニック 市村みゆき、立松医院 立松康、古山医院 古山明夫、鈴木クリニック 鈴木章古、桶屋クリニック 桶屋将之、医療法人櫻の森かとう医院 加藤真司、西大須伊藤内科・血液内科 伊藤達也、医療法人安藤医院 もりかわクリニック 森川史郎、第一なるみ病院 西田有子、ふじしま内科 藤島圭一郎、堀内内科消化器科クリニック 堀内洋、イノコシ外科内科リハビリテーション室 佐野真、わたなべクリニック 渡辺吉博、中野ファミリークリニック 中野ともみ、まつき内科クリニック 松木孝、松原クリニック 松原俊樹、名東医院 伊藤克昭、石川橋クリニック 村松博文、はやせ希望クリニック 早瀬修平、出来町クリニック 永田悦子、加藤クリニック 加藤政隆、野村医院 石川敦子、いいたクリニック 飯田昌幸、中京クリニカル 小森拓、塚田外科 塚田規夫、みわホームクリニック 神野美和、梅村医院 近藤昌代、加藤内科クリニック 加藤久視、山田ファミリークリニック 山田泰之、相川みんなの診療所 梶野真一、医療法人TDE糖尿病・内分泌内科クリニック TOSAKI 戸崎貴博、羽賀糖尿病内科 羽賀達也、おかやま糖尿病・甲状腺クリニック 岡山直司、よもぎクリニック 水谷宏、医療法人糖クリ四日市糖尿病クリニック 水林竜一、医療法人Acofeliz おがたファミリークリニック 緒方正樹、石黒クリニック 石黒裕規、わたなべ内科クリニック 渡邊源市、よこやまIBDクリニック 横山正、医療法人浅井医院 浅井富成、医療法人中島医院 中島孝太郎、谷内科谷能之、中川診療所 山口達也、栄かとうクリニック 加藤泰久、医療法人貴優会高橋ファミリークリニック 高橋信雄、洪内科クリニック 洪尚樹。

一般社団法人名古屋医師会からの資金提供により、統計解析は名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部データセンター センター長・病院教授の安藤昌彦先生より、論文作成は株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT より支援を受けました。

文 献

- 1) Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:495-502.
- 2) DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
- 3) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2016-2017. 文光堂; 2016.

- 4) American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S98-S110.
- 5) 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.
- 6) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 7) Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Tangri N, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2628-39.
- 8) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- 9) 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.
- 10) Terauchi Y, Tamura M, Senda M, Gunji R, Kaku K. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes: results from a 52-week, multicentre, randomized, double-blind, open-label extension, phase 4 study in Japan (J-STEP/INS). *Diabetes Obes Metab* 2018;5:117685.
- 11) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin for type 2 diabetes in Japan: 12-Month interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Adv Ther* 2019;36:923-49.
- 12) Utsunomiya K, Kakiuchi S, Senda M, Fujii S, Kurihara Y, Gunji R, et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of 24-month interim analysis of a long-term post-marketing study (J-STEP/LT). *J Diabetes Investig* 2020;11:906-16.
- 13) Kaku K, Chin R, Naito Y, Iliev H, Ikeda R, Ochiai K, et al. Safety and effectiveness of empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: interim analysis from a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:211-21.
- 14) Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, Kurihara Y, Gunji R, Fujii S, et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-marketing study (JSTEP/EL Study). *J Diabetes Investig* 2017;8:766-75.
- 15) 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. Erratum in: *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:v-vii.
- 16) Goda M, Yamakura T, Sasaki K, Tajima T, Ueno M. Safety and efficacy of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year post-marketing surveillance in Japan. *Curr Med Res Opin* 2018;34:319-27.
- 17) Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I, Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:327-36.
- 18) SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf. (2019年12月19日閲覧)
- 19) 洪尚樹, 渡邊源市, 羽賀達也, 松前裕己, 竹内直秀, 林清剛. 2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの前向き観察研究-名古屋市医師会臨床研究 SCRUM study-シタグリプチンの有効性. *糖尿病* 2016;59:489-93.
- 20) デベルザ添付文書. https://medical.kowa.co.jp/asset/item/66/4-pt_167.pdf. (2020年3月5日閲覧)
- 21) Utsunomiya K, Senda M, Kakiuchi S, Kameda H, Tamura M, Kurihara Y, et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice: results of 12-month interim analysis of a long-term post-marketing surveillance study (J-STEP/LT). *J Diabetes Investig* 2020;11:132-41.
- 22) 糖尿病学会. 高齢者糖尿病治療ガイド 2018. 文光堂; 2018.
- 23) Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
- 24) Yau CK, Eng C, Czenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing

- home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-21.
- 25) Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- 26) Takeishi S, Tsuboi H, Takekoshi S. Comparison of tofogliflozin 20 mg and ipragliflozin 50 mg used together with insulin glargine 300 U/mL using continuous glucose monitoring (CGM): a randomized crossover study. *Endocr J* 2017;64:995-1005.
- 27) Kurozumi A, Okada Y, Shimokawa M, Goshima Y, Otsuka T, Narisawa M, et al. Efficacy and safety of tofogliflozin on 24-h glucose profile based on continuous glucose monitoring: crossover study of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:385-92.
- 28) Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:122.
- 29) Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1513-17.
- 30) 蘇馬由衣, 大家理恵, 藤井寿美枝, 伊藤直子, 米谷充弘, 唐島成宙ほか. 糖尿病専門外来における高齢者糖尿病の血糖コントロール状況と低血糖の実態. *日老医誌* 2018;55:268-75.
- 31) Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1291-8.
- 32) Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 2019;139:1985-7.
- 33) Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1237-50.
- 34) Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-63.
- 35) Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019;20:18.
- 36) Kaku K, Naito Y, Senda M, Kurihara Y, Gunji R, Kakiuchi S, et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis of a post-marketing study (J-STEP/EL Study). *J Diabetes Investig* 2020;11:405-16.

<2020年7月31日 受稿>