2型糖尿病患者に対する新規SGLT-2阻害薬 イプラグリフロジンの前向き観察研究 名古屋市医師会臨床研究

医）洪内科クリニック[1]、竹内クリニック[2]、みうら内科クリニック[3]、本町クリニック[4]、医）わたなべ内科クリニック[5]

洪　尚樹[1]、竹内　直秀[2]、三浦　義孝[3]、服部　達哉[4]、渡邊　源市[5]、一社）名古屋市医師会

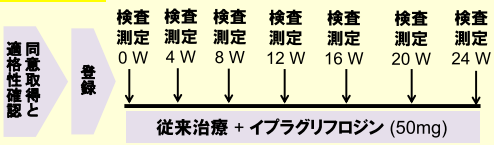
1. 研究背景

Na^+/グルコース共輸送担体(SGLT)2阻害薬であるイプラグリフロジンは、尿糖排泄促進作用を介し血糖低下作用を示す。また本薬剤は糖毒性解除のみならず、体脂肪量や体水分量の低下、血清脂質や血圧などの改善作用があることが報告されている。しかし、使用実態下におけるイプラグリフロジンの有効性と安全性、さらには患者背景別に検討を行った報告例は少ない。

本研究では、従来治療で効果不十分な症例に対し、イプラグリフロジンの有効性と安全性を検討する。さらに患者背景の各層毎に解析を行い、イプラグリフロジンが適した患者臨床像を検討する。

2. 研究方法

● 研究デザイン 多施設共同オープン、中央登録方式、前向き観察研究



● 目標症例数 600 例

● 安全性解析対象症例数 228 例　**● 有効性解析対象症例数** 157 例

● 対象

- ✓ 食事・運動療法または経口糖尿病治療薬による血糖低下療法を12週以上実施しているにもかかわらず、血糖コントロールが不十分な患者
- ✓ HbA1cが6.0%以上9.5%未満の20～75歳の患者

● 評価項目

- ➢ 主要評価項目：
  治療開始時から24週後のHbA1cの変化
  全期間を通じての低血糖症状及びその他有害事象
- ➢ 副次評価項目：
  治療開始時から12週及び24週後の下記項目の変化量・変化率
  - HbA1c(24週を除く)、空腹時血糖値、空腹時血中インスリン値、HOMA-β、HOMA-R、体重、ウエスト周囲長
  - 血清脂質値 (TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C、TG)
  - 収縮期血圧、拡張期血圧
  - 腎機能(eGFR、尿中微量アルブミン)
  - 高分子量アディポネクチン、高感度CRP
  - 服薬順守状況等(患者アンケート)

● 審査組織名称 名古屋市医師会倫理審査委員会

● 倫理審査委員会承認日 2014年5月24日

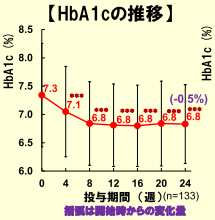
3. 患者背景

*平均値±標準偏差を示す。

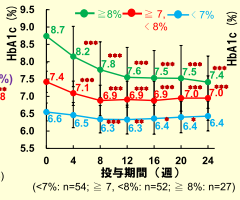
	(n = 228)
性別	
男性症例数, n (%)	135 (59.2%)
女性症例数, n (%)	93 (40.8%)
年齢, 歳	58.0 ± 11.3*
< 65歳 , n (%)	142 (62.3%)
≧ 65歳 , n (%)	86 (37.7%)
糖尿病罹病期間, 年	8.1 ± 6.3*
< 10年, n (%)	135 (59.2%)
≧ 10年, n (%)	77 (33.8%)
HbA1c, (%)	7.4 ± 0.9*
< 7%, n (%)	74 (32.5%)
≧ 7%, < 8%, n (%)	96 (42.1%)
≧ 8%, n (%)	58 (25.4%)
空腹時血糖値, mg/dL	147.9 ± 41.9*
空腹時血中インスリン, μU/mL	12.8 ± 12.1*
体重, kg	76.2 ± 16.5*
ウエスト周囲長, cm	96.6 ± 11.8*
合併症　有り, n (%)	199 (87.3%)
脂質異常症, n (%)	156 (68.4%)
高血圧, n (%)	144 (63.2%)
肝疾患, n (%)	21 (9.2%)
腎疾患, n (%)	18 (7.9%)
狭心症, n (%)	6 (2.6%)
脳血管疾患, n (%)	12 (5.3%)
心筋梗塞, n (%)	5 (2.2%)
心不全, n (%)	2 (0.9%)

4. イプラグリフロジン投与による血糖コントロールの変化

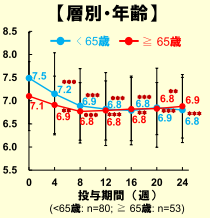
【HbA1cの推移】



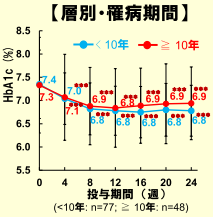
【層別・開始時HbA1c値】



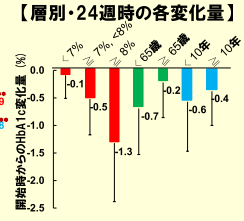
【層別・年齢】



【層別・罹病期間】



【層別・24週時の各変化量】



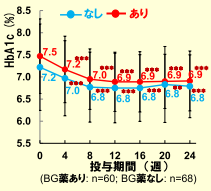
【空腹時血糖・血中インスリン値の推移】

数値は平均値±標準偏差

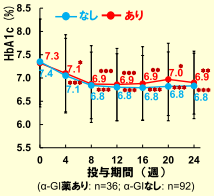
	n	0週	12週	24週
空腹時血中インスリン値, μU/mL (開始時からの変化量)	127	11.8 ± 11.0	9.3 ± 9.0** (-2.5 ± 8.5)	9.8 ± 8.3* (-2.0 ± 8.6)
空腹時血糖値, mg/dL (開始時からの変化量)	129	147.4 ± 42.1	124.0 ± 27.6*** (-23.4 ± 32.5)	125.7 ± 31.6*** (-21.8 ± 36.9)
HOMA-β(%) (開始時からの変化量)	126	56.9 ± 52.8	70.7 ± 96.7 (13.8 ± 76.0)	66.8 ± 67.4 (9.9 ± 59.8)
HOMA-R (開始時からの変化量)	126	4.6 ± 5.4	2.9 ± 2.9*** (-1.7 ± 4.3)	3.2 ± 3.3*** (-1.5 ± 4.1)

Dunnettによる多重比較 vs ベースライン時: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

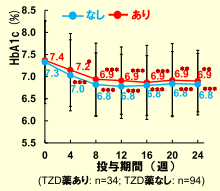
【併用薬別・BG薬】



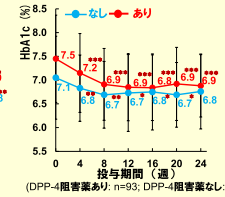
【併用薬別・α-GI薬】



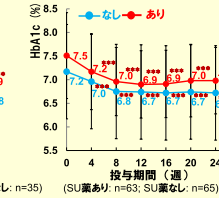
【併用薬別・TZD薬】



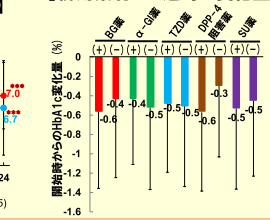
【併用薬別・DPP-4阻害薬】



【併用薬別・SU薬】

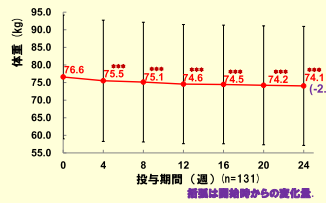


【併用薬別・24週時の変化量】

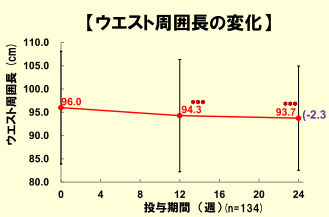


5. 体重・ウエスト周囲長の変化

【体重の推移】



【ウエスト周囲長の変化】



Dunnettによる多重比較 vs ベースライン時: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. 括弧は開始時からの変化量.

6. 血清脂質・血圧・腎機能の変化

【血清脂質・アディポネクチン・CRP】

数値は平均値±標準偏差

	n	0週	12週	24週
TC, mg/dL (開始時からの変化量)	146	197.4 ± 37.1	194.5 ± 36.0 (-2.9 ± 23.9)	196.6 ± 38.3 (-0.7 ± 29.8)
HDL-C, mg/dL (開始時からの変化量)	146	51.0 ± 13.6	53.2 ± 15.2*** (2.2 ± 6.2)	55.2 ± 16.9*** (4.2 ± 9.1)
LDL-C, mg/dL (開始時からの変化量)	135	113.1 ± 31.3	112.5 ± 29.9 (-0.6 ± 21.1)	111.9 ± 33.1 (-1.2 ± 26.1)
Non-HDL-C, mg/dL (開始時からの変化量)	135	142.0 ± 34.5	137.4 ± 33.2* (-4.6 ± 22.5)	137.7 ± 35.4 (-4.3 ± 25.6)
TG, mg/dL (開始時からの変化量)	144	161.3 ± 99.6	136.0 ± 76.5*** (-25.3 ± 77.6)	142.8 ± 91.9* (-18.6 ± 81.6)
高分子量アディポネクチン, μg/mL (開始時からの変化量)	139	3.69±3.82	3.66±3.49 (-0.03 ± 1.16)	3.92±3.57† (0.23 ± 1.41)
高感度CRP, ng/mL (開始時からの変化量)	109	902.1±873.6	897.8±857.8 (-4.2±703.8)	805.0±757.1 (-97.1±743.5)

Dunnettによる多重比較 vs ベースライン時: †: $p = 0.08$.

【血圧】

数値は平均値±標準偏差

	n	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
収縮期血圧, mmHg (開始時からの変化量)	136	132.4±14.7	127.7±14.1*** (-4.7±12.7)	124.8±13.5*** (-7.7±12.8)	125.9±13.3*** (-6.6±12.0)	126.9±14.2*** (-5.6±13.9)	127.2±13.6*** (-5.2±14.6)	126.0±13.8*** (-6.4±14.4)
拡張期血圧, mmHg (開始時からの変化量)	136	77.7±10.2	73.8±9.8*** (-3.9±8.7)	74.1±10.1*** (-3.6±8.9)	74.2±9.6*** (-3.5±9.6)	74.3±9.6*** (-3.4±9.9)	74.1±10.1*** (-3.6±10.2)	73.3±9.5*** (-4.4±9.4)

【腎機能】

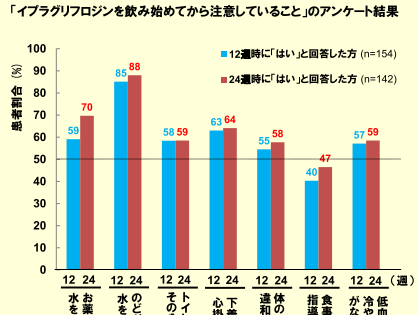
数値は平均値±標準偏差

	n	0週	12週	24週
eGFR (mL/min/1.73m²) (開始時からの変化量)	146	78.3±16.8	76.5±17.4* (-1.8±7.7)	79.0±19.9 (0.8±11.1)
尿中微量アルブミン (mg/g・cr) (開始時からの変化量)	133	55.2±126.6	-	49.7±104.4 (-5.4±95.2)

Dunnettによる多重比較 vs ベースライン時: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

7. イプラグリフロジン服用時の患者の意識づけ

「イプラグリフロジンを飲み始めてから注意していること」のアンケート結果



8. 服薬順守度と食事指導の順守率

【服薬順守率†:「イプラグリフロジンを飲み残さなかった」割合】

	12週	24週
< 65歳, n=80	94.3%	97.5%
≧ 65歳, n=47	98.6%	92.9%

1日1錠28日間投与. †服薬順守率 = $\frac{(28錠 - 飲み残した錠数)}{28錠} \times 100$ (%) として算出.

【食事指導の順守率††:「食事の量と内容は、指導された通りにしている」患者の割合】

	12週	24週
< 65歳, % (「はい」と回答した患者数 / 全症例数)	42.3% (41/97)	44.8% (39/87)
≧ 65歳, %(「はい」と回答した患者数 / 全症例数)	36.8% (21/57)	49.1% (27/55)

†† 服薬順守率は、「はい」と回答した患者の割合.

9. 因果関係が否定できない有害事象

	例数, n (%)
全ての有害事象	17 (7.5%)
皮疹	4 (1.8%)
下痢	2 (0.9%)
めまい	2 (0.9%)
陰部掻痒感、躯幹掻痒感	1 (0.4%)
大腿痛	1 (0.4%)
気分不快	1 (0.4%)
血清クレアチニン上昇	1 (0.4%)
血尿	1 (0.4%)
口渇	1 (0.4%)
腰背部痛	1 (0.4%)
性器感染症	1 (0.4%)
脱水症	1 (0.4%)
房室結節における伝導異常、徐脈性不整脈	1 (0.4%)

(n=228)

10. 考察

- 2型糖尿病患者に対し24週間に渡るイプラグリフロジンの投与によって、血糖コントロールの改善、インスリン抵抗性の改善、体重・ウエスト周囲長の減少、中性脂肪とHDL-Cの改善、血圧の改善などが認められ、その有用性が示唆された。また、アディポネクチンは増加し、高感度CRPは減少する傾向にあった。
- HbA1cの層別解析の結果、年齢・罹病期間・併用薬の種類にかかわらず、いずれの層においてもイプラグリフロジンによる同等の有用性が示唆された。また、開始時HbA1c値が高く、年齢が若い程、HbA1cが低下する傾向にあった。
- 患者の服薬の順守度は非常に高かった。また、「イプラグリフロジン服用時の患者の意識づけ」は比較的高かった。一方で食事指導については順守ができていない状況が明らかになった。
- 他の経口血糖降下薬との併用の割合が高かったにもかかわらず、低血糖症などはなく、他剤との併用の安全性が示唆された。

11. まとめ

- ➢ 本研究では、インスリンに依存せず糖毒性を解除するという、これまでの糖尿病治療薬とはまったく異なる作用機序をもったSGLT2阻害薬のコンセプトを、実臨床レベルで証明した。
- ➢ 今後、糖尿病の合併症である動脈硬化などの改善も期待され、実臨床レベルでの研究が必要であると考えられる。

日本糖尿病学会
COI開示
発表者名：◎洪　尚樹、竹内　直秀、三浦　義孝、服部　達哉、渡邊　源市、名古屋市医師会（◎研究代表者）

講師発表に関連し、開示すべきCOIの関係にある企業などとして、

研究助成：研究者主導研究
研究費：アステラス製薬
講演料：武田薬品工業、ノバルティスファーマ、アストラゼネカ、アステラス製薬、サノフィ、メドトロニックファーマ、興和創薬、第一三共、大日本住友製薬、三菱田辺製薬、MSD、大正製薬、塩野義製薬
奨学寄付：アストラゼネカ

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。