

# 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

洪 尚樹<sup>1)</sup>、竹内 直秀<sup>2)</sup>、三浦 義孝<sup>3)</sup>、服部 達哉<sup>4)</sup>、渡邊 源希<sup>5)</sup>、一般社団法人 名古屋医師会

医療法人 洪内科クリニック<sup>1)</sup>、竹内クリニック<sup>2)</sup>、みらい内科クリニック<sup>3)</sup>、本町クリニック<sup>4)</sup>、  
医療法人社団 健翔会 わたなべ内科クリニック<sup>5)</sup>

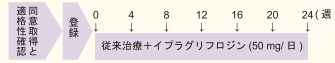
## 1. 研究背景

Na<sup>+</sup>/グルコース共輸送体 (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、体脂肪量や体液分量の低下、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査する。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査する。

## 2. 研究方法

【倫理委員会】  
名古屋医師会倫理審査委員会 (2014年5月24日承認)  
【研究デザイン・症例数】  
多施設オープン、中央登録方式、前向き観察研究  
有効性解析対象集団: 235例  
安全性解析対象集団: 321例



【選択基準】  
・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】

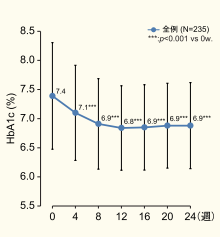
- 主要評価項目  
治療開始時から24週後のHbA1cの変化  
全期間を通じての低血糖症状及びその他の有害事象
  - 副次評価項目  
治療開始時から12週及び24週後の下記項目の変化量・変化率  
・HbA1c (24週を除く)、空腹時血糖値、空腹時血中インスリン値、HOMA-β、HOMA-IR、体重、ウエスト周囲長  
・血清脂質値 (TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C、TG)  
・収縮期血圧、拡張期血圧  
・腎機能 (eGFR、尿中微量アルブミン)  
・高分子量アディポネクチン、高感度CRP  
・服薬遵守状況等 (患者アンケート)
- 【統計解析】  
有効性の統計解析は、24週の測定値が得られた症例を対象に混合効果モデルによる反復測定データ解析 (MMRM) で実施した。

## 3. 患者背景

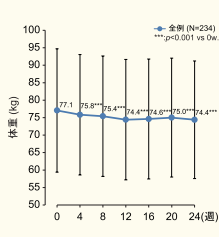
症例数	321 (100.0%)
性別・男性	197 (61.4%)
性別・女性	124 (38.6%)
年齢	58.0±11.0歳*
65歳未満	206 (64.2%)
65歳以上	115 (35.8%)
糖尿病罹病期間	8.2±6.5年*
10年未満	190 (59.2%)
10年以上	113 (35.2%)
開始時HbA1c値	
7%未満	114 (35.5%)
7%以上8%未満	118 (36.8%)
8%以上	89 (27.7%)
既往・合併あり	280 (87.2%)
脂質異常症	213 (66.4%)
高血圧	200 (62.3%)
肝疾患	32 (10.0%)
腎疾患	23 (7.2%)
脳血管疾患	18 (5.6%)
狭心症	11 (3.4%)
心筋梗塞	6 (1.9%)
心不全	4 (1.2%)
嗜好品	
飲酒あり	167 (52.0%)
喫煙あり	74 (23.1%)

\*平均値±標準偏差

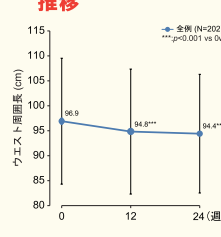
## 4. HbA1cの推移



## 5. 体重の推移



## 6. ウエスト周囲長の推移



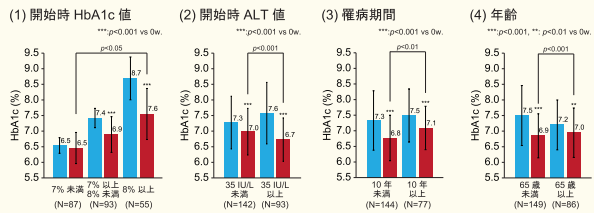
## 7. 重回帰分析によるHbA1cに影響する因子の探索

調整済みβ値: 0.514	症例数	偏回帰係数	95%信頼区間	標準化係数β	有意確率
定数		3.324	(2.227, 4.421)	0	<0.0001
開始時HbA1c値	215	-0.546	(-0.632, -0.460)	-0.632	<0.0001
開始時ALT値	215	-0.008	(-0.011, -0.004)	-0.249	<0.0001

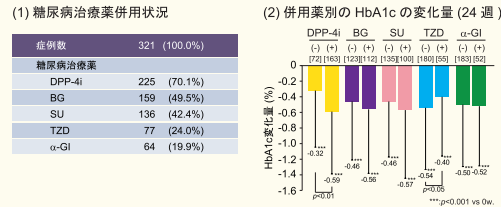
\*性別、年齢、罹病期間、開始時HbA1c値、開始時体重、開始時ウエスト周囲長をモデルに固定する因子として、併用薬 (SU, BG, TZD, α-GI, DPP-4)、開始時ALT値をモデルとして指定し、ステップワイズ法によりモデルのフィッティングを行った (基準: In: 0.15, Out: 0.15)。

一開始時の体重、ウエスト周囲長、性別、罹病期間、年齢、併用薬 (SU, BG, TZD, α-GI, DPP-4) について探索を行ったが、有意確率を得られなかった。

## 8. HbA1cの層別解析



## 9. 併用薬別のHbA1c層別解析 (変化量)



## 10. 臨床検査値の変化 (1)

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 (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)

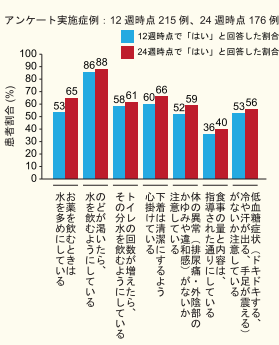
平均値±標準偏差, \*\*\*p<0.001 vs 0w, \*\*p<0.01 vs 0w, \*p<0.05 vs 0w, 0内は0週からの変化量。  
\* 検定は対数変換後に実施した。

## 11. 臨床検査値の変化 (2)

検査項目	N	0週	12週	24週
【血圧】				
収縮期血圧 (mmHg)	234	132.7±15.8	126.6±13.9** (-6.1±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)
インスリン <sup>1)</sup> (μU/mL)	177	11.4±210.49	9.0±8.47** (-1.90±7.74)	9.00±6.90** (-2.41±7.85)
HOMA-IR <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup> (ng/mL)	198	3.45±3.10	3.40±2.84 (-0.08±1.08)	3.62±2.90** (0.17±1.34)
【腎機能】				
尿中微量アルブミン <sup>1)</sup> (mg/g・Cre)	176	95.14±258.98	-	91.60±268.55 (-3.54±131.37)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	207	81.58±18.43	-	81.58±20.43 (-0.01±11.22)

平均値±標準偏差, \*\*\*p<0.001 vs 0w, \*\*p<0.01 vs 0w, \*p<0.05 vs 0w, 0内は0週からの変化量。  
\* 検定は対数変換後に実施した。

## 12. 患者アンケート



## 13. 服薬遵守、食事指導遵守率

	12週	24週
【服薬遵守率】		
65歳未満	95.6%(N=139)	97.3%(N=116)
65歳以上	96.1%(N=76)	91.3%(N=60)

1日1錠28日間の投与を行い、以下の式から算出した。  
服薬遵守率 = (28錠 - 28錠欠けた錠数) × 100 (%)

	12週	24週
【食事指導遵守率】		
65歳未満	36.7%(N=51)	35.3%(N=41)
65歳以上	34.2%(N=26)	48.3%(N=29)

14. の患者アンケートの質問のうち、「食事量と内容、指導された通りにしている」の質問に対して「はい」と回答した患者の全症例数に占める割合。

## 14. 有害事象および副作用

安全性解析対象集団 (N=321)	例数 (%)
全ての有害事象	39 (12.1%)
全ての副作用	26 (8.1%)
65歳未満 (N=206)	
65歳以上 (N=115)	
皮膚疹	4 (1.9%)
めまい	0 (0.0%)
陰部痒痒感	2 (1.0%)
血圧クレーアニン上昇	1 (0.5%)
下痢	2 (1.0%)
頻尿	1 (0.5%)
大腸痛	1 (0.5%)
気分不快	1 (0.5%)
血尿	1 (0.5%)
性器感染症	1 (0.5%)
脱水症	1 (0.5%)
房室結節における伝導異常	1 (0.5%)
口渇	0 (0.0%)
腰痛部痛	0 (0.0%)
自己免疫性膵炎	0 (0.0%)

## 15. 考察・まとめ

本研究では、2型糖尿病患者 321例にイプラグリフロジン 50 mg/日を24週間投与し、有効性と安全性を検査した。

- ・主要評価項目であるHbA1cは7.4%から6.9%へと有意に低下した。
- ・イプラグリフロジンは開始時HbA1c値、罹病期間、年齢、併用薬種に関わらずHbA1cを低下させた。
- ・HbA1c低下に寄与する因子として、投与開始時のHbA1c値と開始時ALT値が見出された。
- ・HbA1c低下とあわせて、体重、ウエスト周囲長、空腹時インスリン分泌低下、HOMA-IR、アディポネクチン、ALT、TG、HDL-C、血圧の改善が認められた。
- ・アンケート形式の患者指導で、有害事象への注意がされた。服薬遵守率は90%を超えたが食事指導に課題を残した。
- ・有害事象については、患者全体の35%が65歳以上であり、多剤併用例が多かったにも関わらず、重篤な低血糖症状、副作用は認めなかった。

以上より、イプラグリフロジンはSGLT2阻害作用の過程で、体脂肪減少、肝機能改善、アディポネクチン上昇等を通じてインスリン抵抗性改善を進め、HbA1c低下のみならず、心血管イベントをはじめ動脈硬化疾患進行抑制に寄与するものと期待される。

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

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、  
研究形態: 研究者主導研究  
研究費: アステラス製薬  
講演料: ノバルティスファーマ、武田薬品工業、アステラス製薬、ノボノルティスクファーマ、田辺三菱製薬、興和、第一三共、塩野製薬、アストラゼネカ、MSD、大日本住友製薬、サノフィ

原稿料: 協和発酵キリン

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。