

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有効性と安全性の検討

洪 尚樹¹⁾, 加藤 泰久²⁾, 高橋 信雄³⁾, 服部 達哉⁴⁾,
渡邊 源市⁵⁾, 一般社団法人 名古屋市医師会⁶⁾

¹⁾医療法人 洪内科クリニック, ²⁾栄かとうクリニック, ³⁾医療法人貴働会 高橋ファミリークリニック,
⁴⁾本町クリニック, ⁵⁾医療法人社団健翔会 わたなべ内科クリニック, ⁶⁾一般社団法人 名古屋市医師会

背景・目的

- SGLT2阻害薬のトホグリフロジン(デベルザ®)は新しい作用機序を有する2型糖尿病薬で、第Ⅲ相長期投与試験結果では、安定した血糖コントロールと体重減少を示す一方、安全性の面では、尿路・性感染症などSGLT2阻害薬特有の副作用が報告されている¹⁾。試験は限局された環境下で実施されるため、使用実態下における有効性と安全性を確認していく必要がある。
- 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、愛知県内のプライマリケア83施設が参加する観察研究を2015年6月から実施中である[JMA-IIA00212]。
- 今回、投与開始から3ヶ月後のデータを使用し予備的な解析を実施したので、その結果を報告する。

方法

- 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。
- 食事・運動または糖尿病治療薬における血糖低下療法を実施しているにも拘らず、十分な血糖コントロールを得られていない(HbA1c 6.0%以上)20歳以上の2型糖尿病患者のうち、トホグリフロジンを新規に使用する患者を組み入れ対象とした。
- 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20mgとした。
- 併用糖尿病薬について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、脂質異常症薬など)は、原則として変更しないものとした。
- 有効性については、投与開始時から3ヶ月後のHbA1cと体重の変化をt検定を用いて比較した。また、3ヶ月後のHbA1cと体重に影響を及ぼす背景因子を多変量解析を用いて探索した。モデルには年齢、性別、飲酒有無、喫煙歴有無、糖尿病罹病期間、合併症の有無に加え、単変量解析でp<0.1であった因子を投入した(ステップワイス法 [変数増加法])。
- 安全性は有害事象の発現率から検討した。

結果

- 2015年6月から2016年3月までに29施設で登録された221例を解析対象とした【表1】。
- トホグリフロジンの服薬コンプライアンスは、週6回以上の服薬が90.9%であり、良好であった。
- トホグリフロジン投与開始から3ヶ月後、HbA1cの平均値は有意に低下した(変化量: -0.44%)【図1a】。3ヶ月後のHbA1c増加と有意に関連していた因子は、インスリン併用(p=0.0002)であった。
- 体重も、有意に減少した(変化量: -1.76kg)【図2a】。3ヶ月後の体重減少と有意に関連していた因子は、喫煙歴有(p=0.0036)、合併症有(p=0.0200)、グリニド薬併用(p=0.0053)であった。
- 年齢、性別ともに、HbA1cおよび体重と有意な関連を認めなかった。
- 有害事象は20例(9.1%)、21件で報告された【表2】。重篤な有害事象は見られなかった。
- 更に、75歳以上の高齢者を対象に3ヶ月後のHbA1cと体重の変化について検討したところ、HbA1cと体重の変化量はそれぞれ、-0.30%と-1.5kgであり、いずれも有意に低下した【図1b, 2b】。
- 有害事象については、75歳未満と比して、75歳以上における発現率が多い傾向があるものの(75歳未満 8.3%, 75歳以上 14.8%)、その割合に有意な差はなく(p=0.2651)、また重篤なものもなかった。

表1. 患者背景

	症例数 (N=221)
年齢(歳), 平均±SD	59.5±12.7
年齢別, n (%)	
<75歳	194 (87.8)
≥75歳	27 (12.2)
性別, n (%)	
男性	149 (67.4)
女性	72 (32.6)
HbA1c (%), 平均±SD	7.5±1.0
体重(kg), 平均±SD	74.5±15.8
罹病期間(年), 平均±SD	8.4±6.1
合併症, n (%)	
脂質異常症	143 (64.7)
高血圧	128 (57.9)
併用糖尿病薬, n (%)	
DPP-4阻害薬	147 (66.5)
ビッグナイド薬	115 (52.0)
スルホニル尿素薬	59 (26.7)
α-グルコシダーゼ阻害薬	38 (17.2)
チアゾリジン薬	32 (14.5)
インスリン	26 (11.8)
グリニド薬	14 (6.3)
GLP-1薬	5 (2.3)
合併症の治療薬, n (%)	
降圧剤	119 (53.8)
スタチン	111 (50.2)

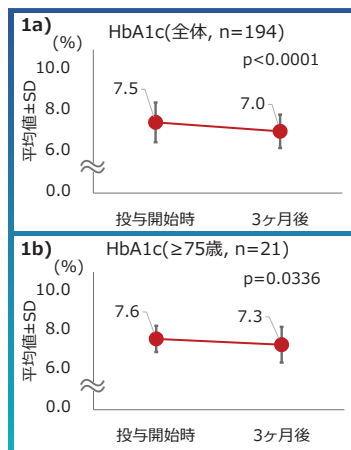


図1. HbA1cの平均値

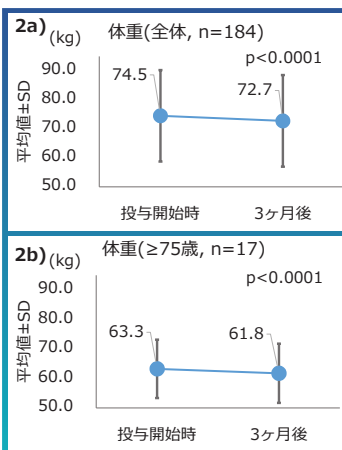


図2. 体重の平均値

表2. 主な有害事象

有害事象名	発現例数(20例, 21件)	
	<75歳 (n=16)	≥75歳 (n=4)
頻尿	6	0
発疹	4	0
下部尿路感染症	2	0
めまい	0	2
低血糖	1	0
嘔気	0	1
腹部膨満感	0	1
空腹感	1	0
陰部掻痒感	1	0
頭痛	1	0
腎臓癌	0	1
合計	16	5

結語

- トホグリフロジン投与開始3ヶ月後、HbA1cと体重はともに有意に減少した。
- 75歳以上の高齢者にも安全で有効に使える可能性がある。
- 重篤な有害事象は見られなかった。
- 本検討は3ヶ月時のデータを用いた予備的な検討であり、今後、12ヶ月後の観察期間終了時に最終解析を実施予定である。

引用文献

1. Tanizawa Y, Kaku K, Araki E, et al. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:749-66.

第60回日本糖尿病学会年次学術集会

COI 開示

発表者名: 洪 尚樹, 加藤 泰久, 高橋 信雄, 服部 達哉, 渡邊 源市, 一般社団法人 名古屋市医師会(共同発表者)

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、

講演料: ノバルティスファーマー, 東田薬品工業, アステラス製薬, ノバルティスファーマー, 田辺三菱製薬, 第三共立, 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、一般社団法人 名古屋市医師会と興和株式会社との協賛主催臨床研究財団に基づき、興和株式会社のご資金提供により実施した。

Japan Diabetes Society