

博士学位論文

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした
SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの安全性と有効性
に関する市販後調査研究

**Post-Marketing Surveillance Study
for Long-Term Safety and Effectiveness of Ipragliflozin
in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

東京薬科大学
2023 年

中村 一郎

略語一覧

略語	意味や定義
ALP	アルカリホスファターゼ (Alkaline Phosphatase)
ALT (GPT)	アラニントランスアミナーゼ (Alanine Transaminase) [グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (Glutamic Pyruvic Transaminase)]
AST(GOT)	アスパラギン酸トランスアミナーゼ (Aspartate Transaminase) [グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)]
BMI	体格指数 [体重(kg) /身長(m) ²] (Body Mass Index)
BUN	血中尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen)
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl Peptidase-4)
EDC	Electronic Data Capture
eGFR	推算糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate) 下記の式にて算出する。 男性：194×クレアチニン[mg/dL] ^{-1.094} ×年齢[歳] ^{-0.287} 女性：194×クレアチニン[mg/dL] ^{-1.094} ×年齢[歳] ^{-0.287} ×0.739
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon-like peptide-1)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-Glutamyl Transpeptidase)
HbA1c	ヘモグロビン A1c (国際標準値) (Hemoglobin A1c)
HDL コレステロール	高比重リポ蛋白コレステロール (High Density Lipoprotein Cholesterol)
LDL コレステロール	低比重リポ蛋白コレステロール (Low Density Lipoprotein Cholesterol)
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
n	症例数 (Number)
PT	基本語 (Preferred Term)
SGLT2	ナトリウム依存性グルコース輸送体 2 (Sodium glucose co-transporter 2)
SOC	器官別大分類 (System Organ Class)

用語解説一覧

用語	解説
PostMaNet	医薬品市販後調査データ収集システム
ナイーブ	前治療および本剤投与開始時に本剤以外の糖尿病治療薬の投与がない症例
有害事象	本剤を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変化を含む）、症状または疾病のことであり、本剤との因果関係の有無は問わない
副作用	有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象

目 次

序章.....	1
第1章 STELLA-LONG TERMプロトコル、患者背景、安全性および有効性の解析.....	3
第1節 STELLA-LONG TERMプロトコルと患者背景	
1.1.1 緒言.....	3
1.1.2 対象患者・調査方法・調査項目.....	3
1.1.2.1 対象患者.....	3
1.1.2.2 調査方法.....	3
1.1.2.3 調査項目.....	3
1.1.3 統計解析.....	4
1.1.4 結果.....	5
1.1.4.1 症例構成.....	5
1.1.4.2 患者背景.....	5
1.1.4.3 治療内容.....	8
1.1.5 考察.....	10
1.1.6 小括.....	11
第2節 STELLA-LONG TERM 3年間における安全性と有効性の解析.....	12
1.2.1 緒言.....	12
1.2.2 統計解析.....	12
1.2.3 結果.....	12
1.2.3.1 症例構成.....	12
1.2.3.2 安全性.....	14
1.2.3.3 有効性.....	28
1.2.4 考察.....	29
1.2.5 小括.....	32
第2章 STELLA-LONG TERMにおける高齢者および非高齢者サブグループの解析...33	
3.1 緒言.....	33
3.2 方法.....	33
3.3 統計解析.....	33
3.4 結果.....	34
3.4.1 患者背景.....	34
3.4.2 安全性.....	34
3.4.3 有効性.....	38

3.5 考察.....	38
3.6 小括.....	40
総括.....	41
謝辞.....	42
掲載論文.....	43
引用文献.....	44

序章

糖尿病は、インスリン作用不足により慢性的な高血糖を呈する疾患である。このインスリン作用不足は、膵β細胞からのインスリン分泌の不全と末梢組織のインスリン抵抗性によるもので、これらは遺伝または環境因子によって引き起こされる¹⁾。糖尿病は、成因により大きく1型糖尿病と2型糖尿病およびその他の特定の機序・疾患によるものに分類される³⁾。1型糖尿病は膵β細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至る。一方、2型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続するとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環(糖毒性)が形成される⁴⁾。また、慢性的な高血糖は、大血管症(脳血管障害、虚血性心疾患および末梢動脈疾患)や細小血管症(糖尿病腎症、神経障害および網膜症)の糖尿病合併症を引き起こし、生命予後と日常生活の質(QOL)を悪化させる⁵⁾。

糖尿病治療の目標は、大血管症や細小血管症の合併症の発症、進展を阻止し、健康人と同様なQOLを保ち、健康人と変わらない寿命を確保することにある。そのためには、まず血糖コントロールにより血糖値を適正な範囲に維持すべきである(Figure 1)⁶⁾。

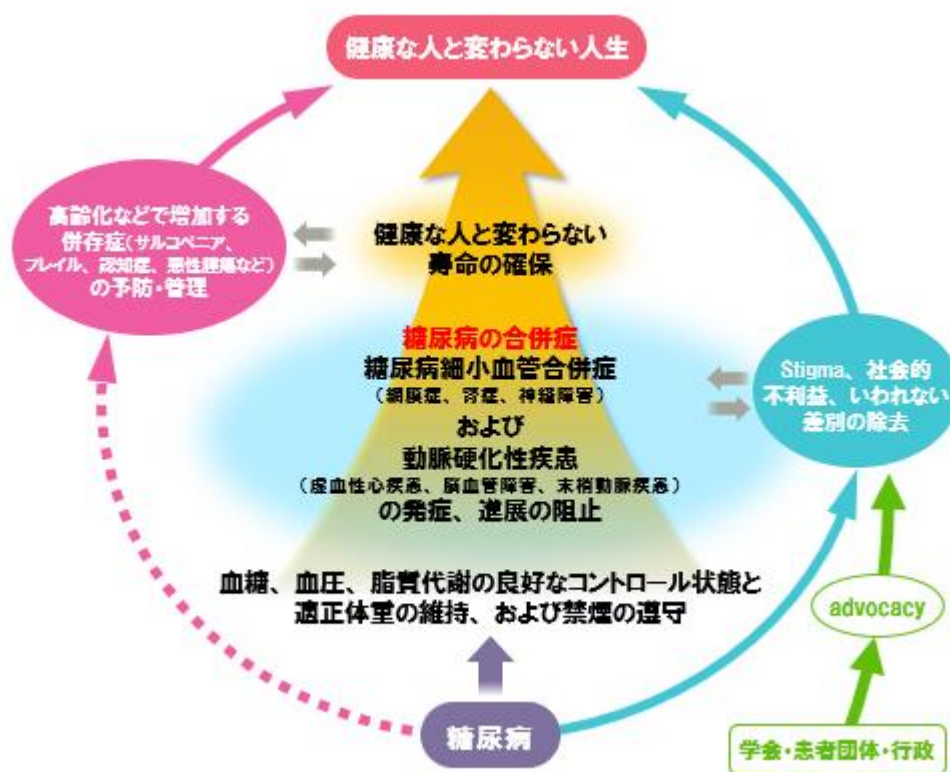


Figure 1. Goals of Diabetes Treatment (文献6より引用)

ナトリウム・グルコース共輸送体(sodium-glucose co-transporter:SGLT)2阻害薬は、インスリン非依存的に腎臓における糖の再吸収を阻害し、血液中の過剰なグルコースを尿糖として排出させる経口糖尿病治療薬である⁷⁾。SGLT2阻害薬は、インスリン製剤およびス

ルホニルウレア系薬剤にくらべて低血糖を起こしにくく、尿糖の排池による体重減少作用も認められている⁸⁾。

近年、欧米を中心に SGLT2 阻害薬を対象とした大規模臨床試験の結果があいついで報告され、SGLT2 阻害薬による心血管イベントの抑制、肝機能の改善、腎保護作用など、2 型糖尿病患者に対する多面的な有益性が明らかになっている^{9~10)}。これらの結果をふまえ、米国糖尿病学会が発表した新たな糖尿病診療ガイドライン¹¹⁾では、2 型糖尿病患者に対する薬物治療において、第一選択薬のメトホルミン次ぎ、心血管系疾患および慢性腎臓病を伴う場合や体重管理が必要となる場合には、グルカゴン様ペプチド (GLP-1) 受容体作動薬とともに SGLT2 阻害薬が推奨されている。欧米人と日本人の 2 型糖尿病の病態が異なることを考慮すると¹²⁾、日本人 2 型糖尿病患者に対しても SGLT2 阻害薬の有効性と安全性および多面的な有益性に関する検討が必要と考えられる。

イプラグリフロジン L-プロリン (以下、イプラグリフロジン) は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出された Na⁺/グルコース共輸送担体 (SGLT) 2 選択的阻害薬である。日本では、2006 年 4 月より臨床試験が開始され、2014 年 1 月に国内ではじめて承認された選択的 SGLT2 阻害薬である¹³⁾。これまで、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした複数の臨床試験において、本剤による血糖低下作用と体重減少作用が認められている^{14~24)}。糖尿病治療薬である本剤は、比較的長期にわたり投与される薬剤であり、開発時の臨床試験で 52 週間の安全性および有効性が確認されている。市販後においては、種々の背景を有する患者に本剤が投与され、また、1 年以上にわたって長期投与されると考えられる。一方、上市当時は新しい作用機序であったが故に、日本糖尿病学会が 2014 年 6 月に策定した「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」で、SGLT2 阻害薬による尿路感染、性器感染など多様な副作用の発症が懸念されており²⁵⁾、糖尿病学会や専門医は、本剤に対する漠然とした不安があった。本剤の適正使用を推進するためには、実臨床における長期使用時の安全性および有効性を調査することがきわめて重要と考えられた。

そこで申請者は、1 万人以上の日本人 2 型糖尿病患者に対する前向き観察による市販後調査研究として、イプラグリフロジン (スーグラ錠) の長期使用に関する特定使用成績調査 (Specified drug use results survey of ipragliflozin treatment in type 2 diabetic patients: LONG TERM use, 以下 STELLA-LONG TERM と略) を立案・実施し、引き続き、3 年間の長期にわたる本剤投薬の安全性および有効性について詳細に本調査を立案・実施した。第 1 章 第 1 節では、本調査開始時におけるプロトコルの作成、解析の項目および全対象患者の背景や症例を多角的に解析した。第 1 章 第 2 節では、対象患者に対する本剤投薬後の 3 年間の安全性と有効性を検証した。さらに、第 2 章では、高齢者に対する安全性懸念の観点から、高齢者および非高齢者に対する本剤の安全性および有効性のサブグループ解析を実施した。

第1章 STELLA-LONG TERM プロトコルの作成、患者背景、安全性および有効性の解析

第1節 STELLA-LONG TERM プロトコルの作成と患者背景

1.1.1 緒言

イプラグリフロジンは、2014年4月に発売された日本で初めて2型糖尿病患者に対してのSGLT2阻害剤である。SGLT2阻害薬は、高齢者に対する副作用および尿路感染、性器感染など多様な副作用の発症が懸念されており本剤発売後の2014年6月に日本糖尿病学会より「SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が発表された²⁵⁾。STELLA-LONG TERMは、Recommendation発表後の2014年7月から開始したため、その対象患者の患者背景結果は本剤の適正使用状況を知るために実臨床の医療現場で待ち望まれており一日も早く公表する必要があった。本節では、プロトコルの作成ならびに患者背景を検討した。

1.1.2 対象患者・調査方法・調査項目

1.1.2.1 対象患者

2014年7月17日から2015年10月16日の間に日本の参加施設でイプラグリフロジンを最初に処方された2型糖尿病の日本人患者がSTELLA-LONG TERMに登録された。

1.1.2.2 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）」（GPSP）を遵守し、アステラス製薬株式会社と調査契約を締結した国内の医療機関において実施された。また、本調査の実実施計画、実施内容、解析計画、解析結果等はアステラス製薬株式会社と医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意の上行った。イプラグリフロジンは、1日1回50mgを朝食前または朝食後に服用し、医師の判断による用量の増減は許容された。すべての治療決定は医師の裁量に委ねられた。

1.1.2.3 調査項目

すべてのデータは医薬品市販後調査データ収集システム（PostMaNet）を用いインターネットを利用した症例登録およびデータ収集を行った（登録票および調査票の作成に電磁的記録および電子署名を用いる）。

調査項目には、症例構成、イプラグリフロジンの治療内容（1日量、投与量、投与回数、投与期間、および終了/中止の理由）、併用薬の治療内容、利尿薬（種類と用量）、臨床検査およびバイタルサイン（体重、BMI、腹囲、血圧、脈拍、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、尿酸、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR、BUN、Na、Cl、K、Ca、P、Mg、血清ケトン体、空腹時C-ペプチド、尿検査

定性 [pH、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、糖、沈渣 (赤血球・白血球)]、尿検査定量 (クレアチニン、アルブミン) を実施した。患者背景における肝機能、腎機能の程度は、厚生省薬務局「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年)²⁶⁾に従って医師が判断した。安全性の指標として、副作用の発現状況を評価した。副作用は有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないあるいは不明と医師に判断されたものと定義し、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version21.1 を用いて器官別大分類 (System Organ Class : SOC) および基本語 (Preferred Terms : PT) で集計した。注目すべき副作用は、低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、腎障害、肝障害、骨折、悪性腫瘍、心血管系疾患、脳血管系疾患、皮膚疾患、ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響、下肢切断とした。有効性評価の指標として、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、空腹時血糖、体重を評価した。登録された各患者について医師が4分冊の調査フォームに入力を行った。ベースラインの特性は、調査票1分冊; 3ヶ月から1年の治療 (調査票2分冊); 1年から2年の治療 (調査票3分冊); および2~3年の治療から (調査票4分冊) を使用して記録された。医師には、調査票に記入するように電子メールでリマインダーが送信された。調査フォームが不完全な場合、医師には自動電子メールも送信された。

1.1.3 統計解析

症例数設定の根拠は0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出するためには3000例以上が必要となり、観察期間3年間の評価症例数3000例を収集するためには長期間のため中途での脱落が想定される。その脱落率は、1年後まで20%、2年後までに44%、観察終了時(3年後)までに66.4%が脱落すると見込んで10000例の登録が必要となる。調査期間については、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成22年7月9日付薬食審査発第0709第1号)において、観察期間2.5年以上の心血管系疾患の発生した文献が引用されており、当該文献に「本邦での2型糖尿病患者における心血管系疾患の発生頻度は年間平均1%ないし1.5%と想定される」と記載されていることより、本調査での心血管系有害事象発現率を当該文献と比較するために、観察期間を1症例あたり最長3年間と設定した。有効性変数、バイタルサインおよび検査変数は、平均値 ± 標準偏差として示され、ベースラインは、対応のあるt検定を使用した。カテゴリカルベースライン特性と有害事象を含む変数は、患者数(n) (%) として示した。統計解析には SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

1.1.4 結果

1.1.4.1 症例構成

参加施設数は2431施設、症例登録数は11411例であり、安全性解析対象例は11053例で有効性解析対象例は8757例であった。

1.1.4.2 患者背景

安全性解析対象症例、有効性解析対象症例の患者背景を Table 1 に示す。安全性解析対象症例 11053 例のうち、6714 例（60.7%）が男性、平均（±標準偏差）年齢は 56.9±12.2 歳であった。体格指数（BMI）は 29.14±5.29 kg/m²、推定糸球体濾過率（eGFR）は 81.94±21.75 mL/分/1.73 m²、平均糖尿病期間は 7.96±6.45 年で、2593 例（23.5%）が 5 年未満であった。ほとんどの症例（9246 人、83.7%）に合併症があり、最も一般的なのは高血圧症（6141 人、55.6%）と脂質異常症（6964 人、63.0%）であった。糖尿病性腎症は 1793 例（16.2%）であった。腎機能は、9242 例（83.6%）で正常、1372 例（12.4%）で軽度障害、123 例（1.1%）で中等度障害、10 例（0.1%）で重度障害と分類された。肝機能は 8346 例（75.5%）が正常、2087 例（18.9%）で軽度障害、297 例（2.7%）で中等度障害、11 例（0.1%）で重度障害と分類された。

Table 1. Patient characteristics at baseline.

		Number of patients (%) or mean ± SD	
		Safety analysis set	Efficacy analysis set
Total	-	11053 (100.0)	8757 (100.0)
Sex	Male	6714 (60.7)	5367 (61.3)
	Female	4339 (39.3)	3390 (38.7)
Age (years)	n	11053	8757
	Mean ± SD	56.9 ± 12.2	56.4 ± 12.0
Body weight (kg)	n	7659	6610
	Mean ± SD	78.3 ± 17.3	78.6 ± 17.2
BMI (kg/m ²)	n	7031	6078
	Mean ± SD	29.14 ± 5.29	29.20 ± 5.25
Inpatient/outpatient	Inpatient	183 (1.7)	154 (1.8)
	outpatient	10870 (98.3)	8603 (98.2)
Duration of diabetes (years)	n	7248	5925
	Mean ± SD	7.96 ± 6.45	7.98 ± 6.44

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SD: standard deviation.

Table 1. Patient characteristics at baseline. (continue)

		Number of patients (%) or mean ± SD	
		Safety analysis set	Efficacy analysis set
Duration of diabetes,	<5 years	2593 (23.5)	2106 (24.0)

category	≥5–<10 years	2172 (19.7)	1774 (20.3)
	≥10–<15 years	1425 (12.9)	1178 (13.5)
	≥15 years	1058 (9.6)	867 (9.9)
	Unknown	3805 (34.4)	2832 (32.3)
Complications	No	1710 (15.5)	1354 (15.5)
	Yes	9246 (83.7)	7349 (83.9)
	Unknown	97 (0.9)	54 (0.6)
Type of complication (some patients had more than one complication)	Diabetic	950 (8.6)	782 (8.9)
	Neuropathy		
	Diabetic	1793 (16.2)	1496 (17.1)
	Nephropathy		
	Diabetic	884 (8.0)	741 (8.5)
	Retinopathy		
	Cardiovascular and cerebrovascular disease	1016 (9.2)	742 (8.5)
	Myocardial Infarction	143 (1.3)	116 (1.3)
	Angina pectoris	462 (4.2)	320 (3.7)
	Heart failure	222 (2.0)	157 (1.8)
	Arteriosclerosis obliterans	136 (1.2)	97 (1.1)
	Cerebrovascular disease	262 (2.4)	202 (2.3)
	Hypertension	6141 (55.6)	4860 (55.5)
	Dyslipidemia (hyperlipidemia)	6964 (63.0)	5562 (63.5)

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

SD: standard deviation.

Table 1. Patient characteristics at baseline. (continue)

	Number of patients (%) or mean ± SD	
	Safety analysis set	Efficacy analysis set

	Osteoporosis	179 (1.6)	139 (1.6)
	Hyperuricemia	1031 (9.3)	802 (9.2)
	Urinary-tract infection	18 (0.2)	16 (0.2)
	Genital infection	7 (0.1)	6 (0.1)
	Malignant tumor	70 (0.6)	55 (0.6)
	Other	3884 (35.1)	3134 (35.8)
Hepatic function status ^a	Normal	8346 (75.5)	6521 (74.5)
	Mild impairment	2087 (18.9)	1741 (19.9)
	Moderate impairment	297 (2.7)	249 (2.8)
	Severe impairment	11 (0.1)	10 (0.1)
	Unknown	312 (2.8)	236 (2.7)
Renal function status ^a	Normal	9242 (83.6)	7330 (83.7)
	Mild impairment	1372 (12.4)	1092 (12.5)
	Moderate impairment	123 (1.1)	98 (1.1)
	Severe impairment	10 (0.1)	7 (0.1)
	Unknown	306 (2.8)	230 (2.6)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) eGFR, category (mL/min/ 1.73 m ²)	n	6114	5274
	Mean ± SD	81.94 ± 21.75	82.37 ± 21.63
	≥90	1940 (17.6)	1701 (19.4)
	≥60–<90	3337 (30.2)	2892 (33.0)
	≥45–<60	667 (6.0)	550 (6.3)
	≥30–<45	138 (1.2)	109 (1.2)
	<30	32 (0.3)	22 (0.3)
	Unknown	4939 (44.7)	3483 (39.8)

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

^aJudged by the attending physician using the Classification criteria for seriousness of adverse drug reactions of pharmaceuticals [26].

eGFR: estimated glomerular filtration rate; SD: standard deviation.

1.1.4.3 治療内容

投与開始時における治療内容を Table 2 に示す。大部分の症例 (9614、87.0%) は、50 mg/日のイプラグリフロジンを処方された。低用量 (25 mg/日) は、1408 例 (12.7%) に処方された。100 mg/日のイプラグリフロジンを処方されたのは 14 例 (0.1%) のみであった。他の糖尿病

治療薬の治療を受けていないのは 2036 例 (18.4%) で、大多数の症例 (8943 例、80.9%) は糖尿病治療薬との併用を行っていた。

糖尿病治療薬の併用で最も一般的なものは、6131 例 (55.5%) のジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害剤であり、4580 例 (41.4%) のメトホルミン、3043 例 (27.5%) の スルホニル尿素、1183 例 (10.7%) のインスリンおよび 1120 例 (10.1%) の α -グルコシダーゼ阻害剤であった。また、3191 例 (28.9%) が 2 種類以上の糖尿病治療薬を併用していた。降圧薬 (4875 例、44.1%) とスタチン系薬剤 (4032 例、36.5%) が併用薬として最も多かった。利尿薬は 818 例 (7.4%) に併用していた。

Table 2. Treatments used at baseline and/or during the survey period.

		Number of patients (%) or mean \pm SD	
		Safety analysis set	Efficacy analysis set
Total	-	11053 (100.0)	8757 (100.0)
Initial dose of	25	1408 (12.7)	0
ipragliflozin (mg)	50	9614 (87.0)	8757 (100.0)
	75	0	0
	100	14 (0.1)	0
	Other	17 (0.2)	0
Daily dose of	n	11053	8757
ipragliflozin (mg)	Mean \pm SD	47.23 \pm 8.43	50.12 \pm 1.93
Concomitant treatment:			
Concomitant antidiabetic drugs	No	2036 (18.4)	1545 (17.6)
	Yes	8943 (80.9)	7169 (81.9)
	Unknown	74 (0.7)	43 (0.5)
Number of concomitant antidiabetic drugs	n	8779	7028
	Mean \pm SD	2.0 \pm 1.0	2.0 \pm 1.0
	Max	6	6
	Min	1	1

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

SD: standard deviation.

Table 2. Treatments used at baseline and/or during the survey period. (continue)

		Number of patients (%) or mean \pm SD	
		Safety	Efficacy

		analysis set	analysis set
	0	2199 (19.9)	1685 (19.2)
	1	3136 (28.4)	2434 (27.8)
	2	3191 (28.9)	2596 (29.6)
	3	1835 (16.6)	1486 (17.0)
	≥4	617 (5.6)	512 (5.8)
	Unknown	75 (0.7)	44 (0.5)
Type of concomitant	DPP-4 inhibitor	6131 (55.5)	4932 (56.3)
antidiabetic drugs	Metformin	4580 (41.4)	3811 (43.5)
(some patients had	Sulfonylurea	3043 (27.5)	2402 (27.4)
more than one	Insulin injection	1183 (10.7)	976 (11.1)
concomitant drug)	α -glucosidase inhibitor	1120 (10.1)	887 (10.1)
	Thiazolidinedione	920 (8.3)	745 (8.5)
	GLP-1 receptor agonist	346 (3.1)	302 (3.4)
	Fast-acting insulin secretagogue	321 (2.9)	261 (3.0)
	Others	750 (6.8)	579 (6.6)
Concomitant	No	10169 (92.0)	8086 (92.3)
diuretics	Yes	818 (7.4)	627 (7.2)
	Unknown	66 (0.6)	44 (0.5)
Type of concomitant	Thiazide diuretic	208 (1.9)	159 (1.8)
diuretics (some	Loop diuretic	196 (1.8)	146 (1.7)
patients had more	Potassium-sparing diuretic	166 (1.5)	126 (1.4)
than one	Vasopressin antagonist	5 (0.0)	4 (0.0)
concomitant drug)	Osmotic diuretic	1 (0.0)	0

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SD: standard deviation.

Table 2. Treatments used at baseline and/or during the survey period. (continue)

Number of patients (%) or mean ± SD

		Safety analysis set	Efficacy analysis set
	Carbonate dehydratase inhibitor	0	0
	Others	356 (3.2)	282 (3.2)
Other concomitant drugs	No	3236 (29.3)	2587 (29.5)
	Yes	7692 (69.6)	6094 (69.6)
	Unknown	125 (1.1)	76 (0.9)
Type of other concomitant drugs (some patients had more than one concomitant drug)	Antihypertensive drug	4875 (44.1)	3850 (44.0)
	ARB		
	CCB	2459 (22.2)	1964 (22.4)
	ARB + CCB	2258 (20.4)	1743 (19.9)
	Statin	1341 (12.1)	1070 (12.2)
	Antiplatelet drug	4032 (36.5)	3168 (36.2)
	Antipeptic ulcer drug	939 (8.5)	704 (8.0)
	Antihyperuricemic drug	933 (8.4) 705 (6.4)	744 (8.5) 546 (6.2)
	Others		
			3414 (30.9)

Data presented in the table are n (%), unless otherwise stated.

ARB: angiotensin receptor blocker; CCB: calcium channel blocker; SD: standard deviation.

1.1.5 考察

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの市販後の長期特定使用調査 (STELLA-LONG TERM) の一般的な調査と異なる点は、一般的な調査では RMP の重要な特定されたリスクと重要な潜在的リスクと不足情報のみがリスク項目となるが注目すべき副作用をリスク項目として RMP のリスク項目に肝障害、脳血管系疾患、皮膚疾患を加えたものとした。有害事象の検出力を上げるために低血糖、脱水等の体液量減少に関連する事象については多彩な症状を発現するため、発現した全ての有害事象について本事象の有無について調査を行った (治験時の反省点をもとに工夫した)。その他の注目すべき副作用についても各々の有害事象毎の有無についてラジオボタンで選択するような仕様を行った (ラジオボタンで選択しないと入力が前に進めないシステムとした)。有効性の指標の他、安全性データの裏付けとなるように臨床検査項目も一般的な調査では 10 項目程度であるが、42 項目と幅広く実施した (日常診療での項目ではギリギリ限界の範囲内であった)。一日も早く公表するために、一般的な調査では 3 年後の最終時期にデータを収集するが、ベースライン特性のデータ、1 年後までのデータ、2 年後までのデータ、3 年後までのデータを各時期が来ればデータ収集が行

えるようにした。

患者背景は2型糖尿病患者の治療実態を示す糖尿病データベース（JDDM）²⁷⁾と比べて年齢が若く、BMIが高く、他の糖尿病治療薬平均2剤以上併用されていた。年齢が若く、BMIが高かったのは本調査実施前に発出された「SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation」の高齢者への慎重投与や痩せた患者への注意喚起およびナイーブ患者に対する慎重投与に影響を受け、投与患者に本剤が適正に使用されたと考えられた。

1.1.6 小括

日本人2型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの市販後の長期特定使用成績調査（STELLA-LONG TERM）により、日常診療でSGLT2阻害薬が投薬された患者特性が判明した。

第2節 STELLA-LONG TERM 3年間における安全性と有効性の解析

1.2.1 緒言

STELLA-LONG TERM は、日常診療で3年間実施され、11000例の全体での解析、年齢別、BMI 別および肝/腎機能別に基づくサブグループ解析を含む、治療開始後3か月、12か月、および最大2年の期間をカバーする中間データ論文が公表されている²⁸⁻³⁴⁾。中間データの解析では、イプラグリフロジンが高齢者やその他の年齢層を含めて忍容性が高く、治療開始後最大24か月間血糖コントロールと体重減少を維持することが実証されている。2型糖尿病患者は生涯にわたる治療を必要とする進行性疾患であり、SGLT2阻害剤の潜在的な副作用について懸念されており^{25, 35)}、日常診療でのイプラグリフロジンの適正使用を推進するためには、実臨床における長期使用時の安全性と有効性を調査することがきわめて重要である。そこで、前章の対象患者に対してSTELLA-LONG TERMを3年間実施し、イプラグリフロジンの安全性と有効性について解析を行った。

1.2.2 統計解析

有害事象等の集計は、中止・脱落症例において発現した事象も含め本調査の中で収集した全事象において集計を行った。なお、集計はMedDRA/J ver.22.0を用いてコード化し、器官別大分類(SOC)(例数)、基本語(PT)(例数)で表示した。有害事象等の重篤性、因果関係については担当医判定で集計を行った。

解析にあたり、2×2分割表の場合はFisherの正確確率検定、2×n分割表の場合は要因が名義尺度は χ^2 検定、順序尺度はCochran-Armitage検定をそれぞれ実施した。連続値の場合、本剤投与開始時と各時期との差は一標本t検定を実施し、2群間の差は二標本t検定、3群間以上の差は一元配置分散分析をそれぞれ実施した。ただし、背景要因の検討についての分割表は χ^2 検定のみ実施した。

なお、副作用の発現要因分析は変数選択基準を $p < 0.15$ としたStepwise法にてLogistic回帰分析を実施した。各検定の有意水準は両側5%とした。すべての統計分析は、SAS version SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

1.2.3 結果

1.2.3.1 症例構成

本調査の症例構成をFigure 2に示す。登録症例11424例のうち、調査票が収集できなかった135例(理由:医師の協力が得られず120例、施設都合5例、施設閉院5例、登録症例とカルテの照合不可5例)を除く11289例[3か月後調査票(1分冊):11289例、1年後調査票(2分冊):9990例、2年後調査票(3分冊):8274例、3年後調査票(4分冊):7119例]の調査票を収集した。

収集した11289例のうち、安全性解析除外症例238例[理由(重複集計):初回投与以降来

院がない症例 152 例、契約期間外症例 46 例、登録違反症例 31 例、有害事象の有無が不明確な症例 12 例、登録期間外症例、本剤が使用されなかった症例および投与開始日が特定できない症例各 2 例] を除いた 11051 例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち、有効性解析除外症例 2288 例 [理由 (重複集計) : 用法・用量逸脱症例 1541 例、有効性評価が不明確な症例 919 例、登録違反症例 1 例] を除いた 8763 例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 11051 例のうち、観察期間中に中止・脱落した症例は 42.8% (4727 例) であった。中止・脱落理由 (重複集計) の内訳は、「観察期間中に投与終了・中止」が 25.3% (2801 例)、「調査途中から来院なし」が 13.1% (1449 例)、「有害事象発現」が 7.5% (830 例)、「患者の希望 (有害事象発現除く)」が 7.0% (771 例)、「不変・悪化」が 6.3% (691 例)、「改善」が 2.8% (311 例)、「休薬期間が連続して 2 カ月以上」が 0.1% (11 例) および「その他」が 8.1% (900 例) であった。

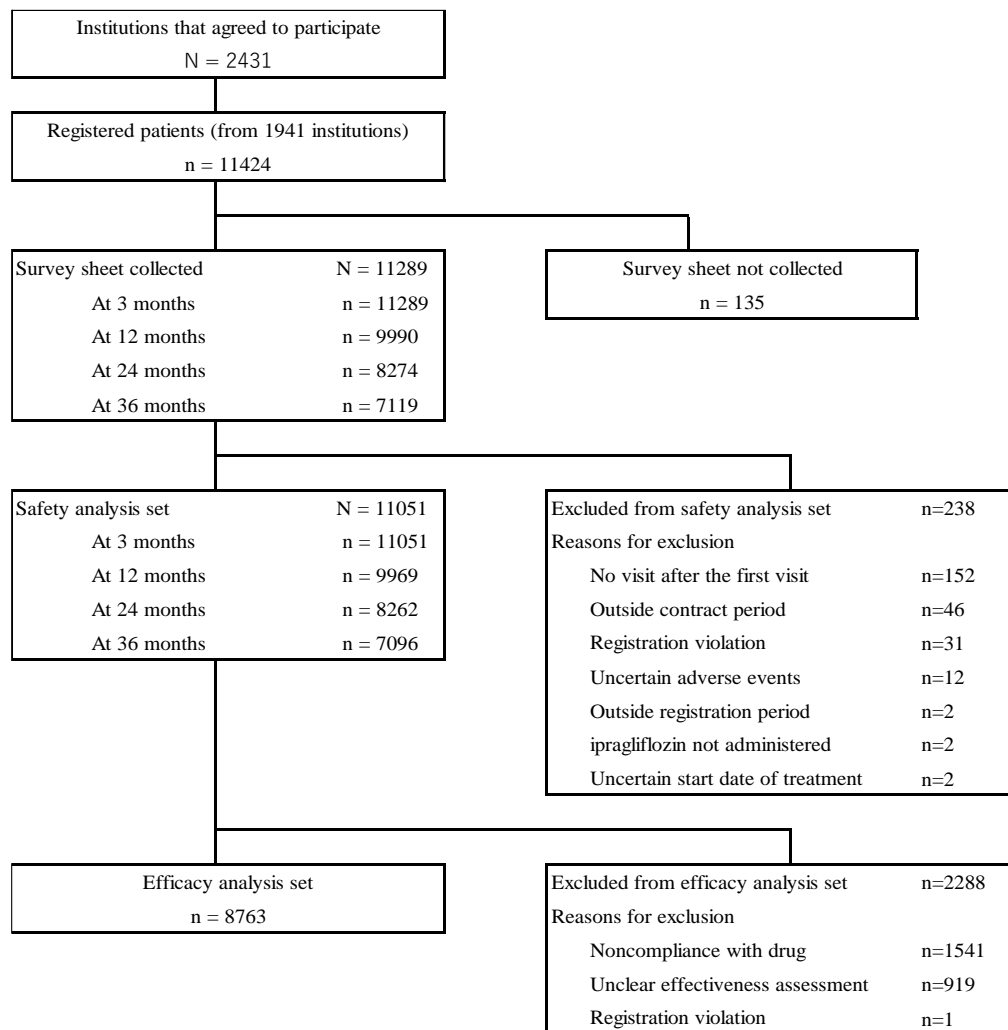


Figure 2. Patient disposition

1.2.3.2 安全性

安全性解析対象症例 11051 例における安全性を検討した。

集計にあたっては、同一症例で複数回の同一副作用・有害事象（PT）が発現した場合、初発の副作用・有害事象を集計対象とした。臨床検査値については「本剤投与開始時」と「最終評価時」にデータが測定された症例を対象とし、臨床検査値の推移を検討した。評価時点は、本剤投与開始時、1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、1 年後、2 年後、3 年後および最終評価時とし、各期間内に複数のデータが存在する場合には、基準日に最も近いデータを採用した。

安全性解析対象症例 11051 例中 2129 例に副作用が認められ、副作用発現症例率は 19.27% であった。

器官別大分類（SOC）別の主な副作用（上位 6 分類）は、「腎および尿路障害」6.69%（739/11051 例、以下同様）、「臨床検査」3.12%（345 例）、「感染症および寄生虫症」2.58%（285 例）、「代謝および栄養障害」2.27%（251 例）、「皮膚および皮下組織障害」1.59%（176 例）、「胃腸障害」1.26%（139 例）であった。

また、基本語（PT）別の主な副作用（副作用発現症例率 0.40%以上）は、頻尿 4.25%（470/11051 例、以下同様）、多尿 2.74%（303 例）、陰部そう痒症 0.73%（81 例）、膀胱炎 0.70%（77 例）、尿路感染 0.67%（74 例）、脂質異常症 0.49%（54 例）、高血圧 0.48%（53 例）、肝障害 0.47%（52 例）、腎機能障害および血中トリグリセリド増加が各 0.44%（49 例）、低血糖 0.43%（48 例）、便秘および肝機能異常が各 0.41%（45 例）であった。

承認時までには認められず、本調査にて認められた副作用（副作用発現症例率 0.10%以上）は、脂質異常症 0.49%（54 例）、肝障害 0.47%（52 例）、機能障害および血中トリグリセリド増加が各 0.44%（49 例）、血中尿素増加 0.27%（30 例）、尿中アルブミン陽性 0.24%（27 例）、女性性器感染 0.22%（24 例）、高トリグリセリド血症および糖尿病性腎症が各 0.21%（23 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.17%（19 例）、高脂血症 0.15%（17 例）、亀頭包皮灸 0.13%（14 例）、蛋白尿および血圧上昇 0.12%（13 例）であった。

本調査で認められた副作用 2129 例のうち、重篤な副作用は 210 例 241 件であった。主な重篤な副作用（副作用発現症例率 0.04%以上）は、脳梗塞 0.16%（18 件）、心筋梗塞 0.12%（13 件）、結腸癌 0.11%（12 件）、急性心筋梗塞 0.09%（10 件）、膵癌 0.08%（9 件）、不安定狭心症 0.05%（6 件）、肺炎および胃癌が各 0.05%（5 件）であった。

副作用の発現時期は 3130 件の副作用のうち投与開始から 30 日未満に 31.47%（985 件）が発現し、投与開始から 180 日未満に 57.19%（1790 件）と半数を超える副作用が発現していた。180 日以上にのみ発現した主な副作用（副作用発現症例率 0.04%以上）は、結腸癌 0.12%（13 件）、アレルギー性鼻炎 0.06%（7 件）、胃潰瘍 0.05%（6 件）、胃癌および緊張性膀胱が各 0.05%（5 件）であった。

本調査で発現した副作用 3130 件の転帰は、回復 1635 件、軽快 1012 件（合計 2647 件、84.57%）であり、8 割以上が回復または軽快した。死亡に至った副作用は 20 例（22 件）に認められ、その内訳は、膵癌 3 件、心筋梗塞および肺炎が各 2 件、結腸癌、リンパ節転移、遠隔転移を伴う膵癌、肺の悪性新生物、肺新生物、自殺既遂、脳梗塞、急性心筋梗塞、心肺停止、心血管障害、低酸素症、間質性肺疾患、肝硬変、突然死および心突然死が各 1 件であっ

た。後遺症が残った副作用は 13 例（13 件）に認められ、その内訳は、脳梗塞 7 件、脳出血 2 件、ラクナ梗塞、被殻出血、血栓性脳梗塞および食事療法非遵守が各 1 件で、食事療法非遵守を除きいずれも SOC が神経系障害の副作用であった。

注目すべき副作用は、0.00～5.54%に認められ、主な特に注目すべき副作用（1.5%以上に発現）は、多尿/頻尿（5.54%）、脱水を含む体液量減少イベント（2.20%）、皮膚疾患（1.79%）、腎障害（1.73%）および尿路感染（1.54%）であった（Table 3）。

Table 3. Adverse drug reactions of special interest

	This study (safety analysis set, n=11051)			Pre-approval clinical trials (n=1669)
	Total	Serious	Non-serious	%
	n (%)	n (%)	n (%)	
All ADRs	2129 (19.27)	210 (1.90)	1993 (18.03)	32.9
ADRs of special interest				
Polyuria/pollakiuria	612 (5.54)	1 (0.01)	611 (5.53)	10.0
Volume depletion-related events, including dehydration	243 (2.20)	14 (0.13)	232 (2.10)	4.5
Skin complications	198 (1.79)	4 (0.04)	194 (1.76)	4.5
Renal disorder	191 (1.73)	7 (0.06)	184 (1.67)	3.5
Urinary tract infection	170 (1.54)	9 (0.08)	161 (1.46)	4.6
Genital infection	161 (1.46)	3 (0.03)	158 (1.43)	1.8

ADRs, Adverse drug reactions. Note: Number and % of patients are shown as "n (%)".

Table 3. Adverse drug reactions of special interest (continue)

	This study (safety analysis set, n=11051)	Pre-approval clinical trials
--	---	------------------------------

	Total	Serious	Non-serious	(n=1669)
	n (%)	n (%)	n (%)	%
Hepatic disorder	133 (1.20)	6 (0.05)	129 (1.17)	2
Cardiovascular disease	67 (0.61)	46 (0.42)	22 (0.20)	1
Hypoglycemia	57 (0.52)	4 (0.04)	53 (0.48)	1
Malignant tumor	51 (0.46)	44 (0.40)	7 (0.06)	1.4
Cerebrovascular disease	48 (0.43)	37 (0.33)	11 (0.10)	0.2
Ketoacidosis, events related to ketone-body increase	7 (0.06)	2 (0.02)	5 (0.05)	0.2
Fracture	4 (0.04)	2 (0.02)	2 (0.02)	0.7
Lower limb amputation	0	0	0	0

ADRs, Adverse drug reactions. Note: Number and % of patients are shown as "n (%)".

注目すべき副作用におけるリスク因子の解析（オッズ比が 2.0 を超え、p 値が 0.05 未満をリスク因子とした。オッズ比が 0.5 未満で、p 値が 0.05 未満の場合、参照グループと比較してリスクが低い因子とした。）（Table 4）では、いずれの副作用も、中等度の腎障害、観察期間中の他の糖尿病治療薬との併用なし、ベースライン時の併用糖尿病治療薬数の増加が、リスク因子である可能性が示唆された。多尿/頻尿のリスク因子としては、65 歳未満、合併症あり、用量の増加、ベースライン時に 4 剤以上の糖尿病治療薬の併用が特定された。低血糖のリスク因子としてはインスリンおよび SU 剤の併用、性器感染症と尿路感染症のリスク因子としては性別（女性）、体液量減少イベントのリスク因子としては合併症あり、中等度の腎障害、中等度の肝障害、インスリンおよび SU 剤の併用、腎障害のリスク因子は軽度/中等度の腎障害、悪性腫瘍のリスク因子は、65 歳以上の年齢と過去の喫煙歴であった。心血管疾患のリスク因子は男性、インスリンおよび SU 剤の併用であり、脳血管疾患のリスク因子はインスリン、SU 剤、利尿薬および糖尿病治療薬と利尿薬以外の薬剤の併用であった。皮膚疾患のリスク因子は、合併症の存在と 4 つ以上の併用糖尿病薬であった。最後に、肝障害のリスク因子は、入院治療状況、合併症の存在、軽度の肝障害、およびイプラグリフロジンの 1 日 50mg から 100mg への用量増加が特定された。

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test	
All	Sex	Male	2660	578	Reference	-	-	
		Female	1812	457	1.391	1.190-1.628	p<0.001	
	Classification of consultation at the start of administration of this drug	Inpatient	103	31	Reference	-	-	
		Outpatient	4369	1004	0.678	0.438-1.050	p=0.082	
	Smoking history	No	2838	623	Reference	-	-	
		Current smoker	962	234	1.227	1.018-1.478	p=0.031	
		Former smoker (not current smoker)	672	178	1.355	1.100-1.668	p=0.004	
	Complications	No						
		Yes	473	57	Reference	-	-	
	Renal function status	Normal		3999	978	1.962	1.464-2.629	p<0.001
			Mild impairment	3819	844	Reference	-	-
		Moderate impairment		615	176	1.228	1.010-1.493	p=0.040
			37	14	2.085	1.052-4.136	p=0.035	

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test
-----------	---------	----------	-------	------	-------------	---------	-----------------------

All	Severe impairment	1	1	>999.999	-	-
Daily dose of ipragliflozin	Dose initiated at 25 mg and retained	296	59	Reference	-	-
	Dose initiated at 25 mg and increased to 50 mg	146	42	1.666	1.042-2.662	p=0.033
	Dose initiated at 50 mg and retained	3942	908	1.267	0.937-1.713	p=0.125
	Dose initiated at 50 mg and increased to 100 mg	88	26	1.637	0.946-2.830	p=0.078
Concomitant antidiabetic agents	No	600	106	Reference	-	-
	Yes	3872	929	0.211	0.090-0.495	p<0.001

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 %	Wald chi-squared
-----	---------	----------	-------	------	-------------	------	------------------

class						CI	test
All	Number of concomitant antidiabetic agents at baseline	0	722	112	Reference	-	-
		1	1253	258	5.217	2.262-12.04	p<0.001
		2	1403	352	6.594	2.865-15.18	p<0.001
		3	823	226	7.205	3.114-16.67	p<0.001
		≥4	271	87	8.926	3.762-21.18	p<0.001
Hypo-glycemia	Concomitant use of insulin injection (A) and sulfonylurea (B)	Without A and B	2716	7	Reference	-	-
		Without A, with B	1287	10	3.029	1.151-7.976	p=0.025
		With A, without B	498	5	3.923	1.240-12.41	p=0.020
		With A and B	132	6	18.421	6.102-55.61	p<0.001
Genital infection	Sex	Male	3698	18	Reference	-	-
		Female	2532	89	7.251	4.356-12.07	p<0.001
	BMI (kg/m ²)	<22.0	278	2	Reference	-	-
		22.0 to <25.0	1001	16	2.319	0.527-10.19	p=0.266
		25.0 to <30.0	2659	33	2.319	0.431-7.626	p=0.417
		30.0 to <35.0	1505	32	2.884	0.684-12.15	p=0.149
≥35.0	787	24	4.121	0.963-17.64	p=0.056		

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 %	Wald chi-squared
-----	---------	----------	-------	------	-------------	------	------------------

class						CI	test
Urinary tract infection	Sex	Male	2816	17	Reference	-	-
		Female	1928	78	6.969	4.109-11.82	p<0.001
	Duration of diabetes, years	<2	581	7	Reference	-	-
		2 to <5	1063	15	1.218	0.492-3.018	p=0.669
		5 to <10	1433	37	2.203	0.973-4.992	p=0.058
	≥10	1667	36	1.951	0.860-4.427	p=0.110	
Polyuria/pollakiuria	Age, years	<65	4022	324	Reference	-	-
		65 to <75	964	65	0.857	0.649-1.133	p=0.280
		≥75	215	8	0.477	0.232-0.978	p=0.043
	Complications	No	519	27	Reference	-	-
		Yes	4682	370	2.091	1.332-3.283	p=0.001
Daily dose of ipragliflozin	Dose initiated at 25 mg and retained	345	20	Reference	-	-	
	Dose initiated at 25 mg and increased to 50 mg	177	25	2.445	1.310-4.564	p=0.005	

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

Wald chi-

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	squared test
Polyuria/ pollakiuria		Dose initiated at 50 mg and retained	4584	344	1.249	0.783-1.993	p=0.352
		Dose initiated at 50 mg and increased to 100 mg	95	8	1.386	0.588-3.269	p=0.456
	Number of concomitant antidiabetic agents at baseline	0					
		1	807	38	Reference	-	-
		2	1431	93	1.367	0.926-2.019	P=0.116
		3	1647	137	1.816	1.250-2.638	P=0.002
		≥4	976	89	1.943	1.306-2.890	P=0.001
	Concomitant use of agents other than antidiabetic agents and diuretic	No	340	40	2.537	1.586-4.060	p<0.001
		Yes	1211	107	Reference	-	-
			3990	290	0.593	0.456-0.772	p<0.001

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

Wald chi-

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	squared test
Volume depletion-related events, including de-hydration	Complications	No	391	4	Reference	-	-
		Yes	4229	149	2.868	1.048-7.850	P=0.040
	Hepatic function status	Normal	3389	103	Reference	-	-
		Mild impairment	1056	37	1.139	0.775-1.675	P=0.508
		Moderate impairment	165	12	2.553	1.367-4.768	P=0.003
		Severe impairment	10	1	3.492	0.436-27.98	P=0.239
	Renal function status	Normal	3857	113	Reference	-	-
		Mild impairment	719	36	1.546	1.047-2.282	P=0.028
		Moderate impairment	42	4	3.462	1.207-9.935	P=0.021
		Severe impairment	2	0	0.000	-	-
	Concomitant use of insulin injection (A) and sulfonylurea (B)	Without A and B	2710	78	Reference	-	-
		Without A, with B	1280	44	1.136	0.778-1.659	P=0.509
		With A, without B	498	20	1.326	0.799-2.201	P=0.274
		With A and B	132	11	2.889	1.483-5.620	P=0.002

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test
Renal disorder	Age, years	<65	3034	58	Reference	-	-
		65 to <75	867	31	1.584	1.008-2.491	P=0.046
		≥75	215	1	0.167	0.023-1.221	P=0.078
	Complications	Yes	366	2	Reference	-	-
		No	3750	88	2.918	0.707-12.05	P=0.139
	Renal function status	Normal	3422	48	Reference	-	-
		Mild impairment	655	38	4.090	2.633-6.352	P<0.001
		Moderate impairment	37	4	7.895	2.635-23.66	P<0.001
		Severe impairment	2	0	<0.001	-	-
	Malignant tumor	Age, years	<65	4643	13	Reference	-
65 to <75			1271	11	2.471	1.088-5.613	P=0.031
≥75			332	8	6.827	2.704-17.24	P<0.001
Duration of diabetes, years		<2	785	1	Reference	-	-
		2 to <5	1422	8	4.018	0.501-32.24	P=0.191
		5 to <10	1866	4	1.335	0.148-12.01	P=0.796
		≥10	2173	19	3.993	0.525-30.35	P=0.181

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test
Malignant tumor	Smoking history	No	4013	19	Reference	-	-
		Current smoker	1338	2	0.404	0.093-1.758	P=0.227
		Former smoker (not current smoker)	895	11	2.539	1.186-5.432	P=0.016
	Concomitant use of agents other than antidiabetic agents	No					
		Yes	1548	3	Reference	-	-
			4698	29	2/492	0.748-8.307	P=0.137
Cardio-vascular disease	Sex	Male	4369	38	Reference	-	-
		Female	2852	12	0.476	0.248-0.914	P=0.026
	Concomitant antidiabetic agents	No	986	1	Reference	-	-
		Yes	6235	49	4.978	0.661-37.46	P=0.119
	Concomitant use of insulin injection (A) and sulfonylurea (B)	Without A and B	4248	18	Reference	-	-
		Without A, with B	2026	16	1.492	0.752-2.961	P=0.252
		With A, without B	742	10	2.700	1.230-5.926	P=0.013
	With A and B	205	6	5.948	2.316-15.28	P<0.001	

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test
Cerebro-vascular diseases	Concomitant use of insulin injection (A) and sulfonylurea (B)	Without A and B	6674	17	Reference	-	-
		Without A, with B	2955	22	2.616	1.384-4.946	P=0.003
		With A, without B	1004	6	2.058	0.807-5.247	P=0.131
	Concomitant diuretics	With A and B	271	3	3.468	1.003-11.99	P=0.049
		No	10126	38	Reference	-	-
		Yes	878	10	2.376	1.171-4.821	P=0.016
	Concomitant use of agents other than antidiabetic agents and diuretics	No	2938	4	Reference	-	-
		Yes	7966	44	3.212	1.142-9.034	P=0.027
	Skin complications	Sex	Male	4373	71	Reference	-
Female			2852	74	1.672	1.201-2.326	P=0.002
Complications		No	858	7	Reference	-	-
		Yes	6367	138	2.363	1.096-5.093	P=0.028
Number of concomitant antidiabetic agents at baseline		0	1195	15	Reference	-	-
		1	2000	28	1.070	0.568-2.016	P=0.833
		2	2250	52	1.774	0.992-3.175	P=0.053
		3	1309	32	1.834	0.984-3.418	P=0.056

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

	Wald chi-
--	-----------

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	squared test	
Skin complications		≥4	471	18	2.984	1.484-6.001	P=0.002	
Hepatic disorder	Classification of consultation at the start of administration of this drug	Inpatient	159	6	Reference	-	-	
		Outpatient	8405	97	0.381	0.163-0.891	P=0.026	
	Smoking history	No	5644	53	Reference	-	-	
		Current smoker	1728	28	1.500	0.942-2.388	P=0.088	
		Former smoker (not current smoker)	1192	22	1.715	1.035-2.841	P=0.036	
	Complications	No						
		Yes	1326	4	Reference	-	-	
	Hepatic function status	Normal		7238	99	3.265	1.188-8.977	P=0.022
			Mild impairment	6602	57	Reference	-	-
		Moderate impairment	1709	42	2.432	1.619-3.653	P<0.001	
Severe impairment		245	4	1.536	0.550-4.293	P=0.413		
		8	0	<0.001	-	-		

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

Table 4. Multivariable regression analyses for factors associated with adverse drug reactions of special interest (continue)

ADR class	Factors	Category	Total	ADRs	Odds ratio*	95 % CI	Wald chi-squared test
Hepatic disorder	Daily dose of ipragliflozin	Dose initiated at 25 mg and retained	793	5	Reference	-	-
		Dose initiated at 25 mg and increased to 50 mg	274	3	1.503	0.355-6.355	P=0.580
		Dose initiated at 50 mg and retained	7356	89	1.658	0.669-4.106	P=0.275
		Dose initiated at 50 mg and increased to 100 mg	141	6	5.611	1.676-18.78	P=0.005

Abbreviation: ADRs, adverse drug reactions. Note: *Reference refers to the base case used for calculation of Odds ratios.

本調査における悪性腫瘍、心血管疾患、脳血管疾患の3つの有害事象について、発生率はJ-DOIT3の定義に従って計算され、それぞれ1000人年あたり4.36、3.56、および2.62であると決定された。

注目すべき副作用の発症まで発現時期は投与開始から30日未満に31.47% (985件)が発現し、投与開始から180日未満に57.19% (1790件)と半数を超える副作用が発現していた。180日後に合計5件を超える副作用は、大腸がん13件、0.12%、アレルギー性鼻炎7件、0.06%、胃潰瘍6件、胃がん、緊張膀胱(5件、各0.05%)であった。

注目すべき副作用の処置状況は治療継続が62.5%で、休薬/休止が37.4%であった。休薬/休止が50%以上で行われた事象は、皮膚疾患(78.8%)、性器感染症(61.5%)、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響(57.1%)および尿路感染症(53.5%)であった。

注目すべき副作用の転帰は8割以上が回復または軽快であった(52.2%が回復、32.3%が軽快)。

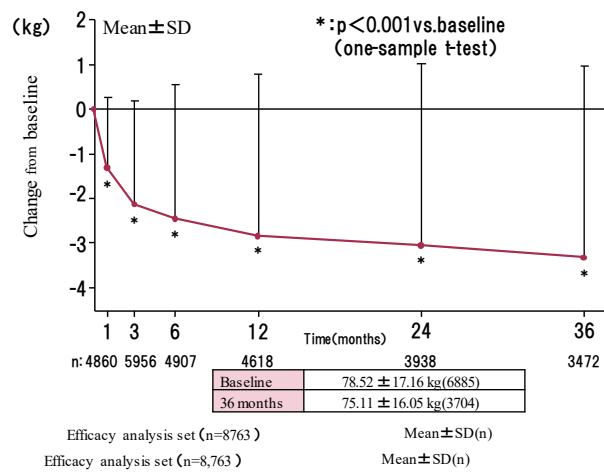
安全性解析対象症例のバイタルサインと臨床検査値の推移は、ヘモグロビン(0.50 ± 1.01 g/dL)とヘマトクリット(1.98 ± 3.04%)、およびその他のパラメーターの各観察期間で、ベー

スラインからの統計的に有意な増加および減少（いずれも $p < 0.001$ ）が認められた。

1.2.3.3 有効性

ベースラインから 36 ヶ月時点までの平均 HbA1c、空腹時血糖値および体重の変化量は、それぞれ -0.66% 、 -28.8 mg/dL および -3.33 kg であり、いずれもベースラインからの有意な改善を認め、その改善は投与 1 ヶ月から 36 ヶ月に渡り持続した（いずれも $p < 0.001$ ）（Figure 3）。さらに、空腹時インスリン値、収縮期血圧、拡張期血圧、肝酵素、脂質パラメータおよび尿酸値のいずれも、36 ヶ月時点でベースラインからの有意な改善が示された（いずれも $p < 0.05$ ）。

(c) Body weight



(b) FPG

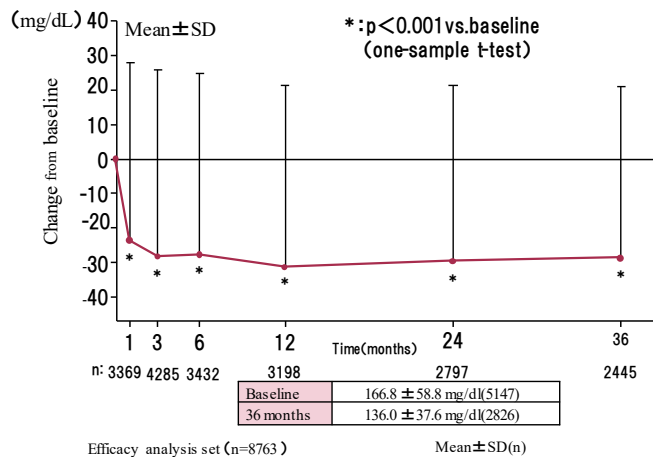


Figure. 3 Change from baseline in (a) HbA1c, (b) FPG and/or (c) body weight

* $P < 0.001$ vs baseline (one-sample t-test) HbA1c, glycated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; SD, standard deviation

1.2.4 考察

SGLT2 阻害剤の市販後最大の調査である STELLA-LONG TERM の 36 か月の最終結果では、以前に報告された 12 か月と 24 か月の中間データ^{31, 33)}と今回の 36 か月での副作用の発生率は、12 か月の 14.6%、24 か月の 17.36%と比較して 19.27%であり、観察期間の延長によるわずかな増加があった。重要なことは、新たな安全性に関する懸念は観察されず、他の臨床試験データと直接比較はできないが、全体的な安全性プロファイルは日本で実施された以前の臨床試験^{14, 15, 18, 19, 21, 22)}および海外³⁶⁾のものと一致している。実際、本調査における 36 か月での副作用の発生率は、日本で実施された承認前の臨床試験 (32.89%) よりも少なかった^{14, 15, 18, 19, 21, 22)}。一方、承認前の臨床試験の最大 52 週間のフォローアップでの重篤な副作用の発生率 0.84%と比較して、本調査では 1.90%であった。悪性腫瘍、心血管疾患および脳血管疾患に関連する重篤な副作用のリスクが、以前の臨床試験と比較して今回の解析で明らかに高いことは、これらの状態が自然に増加することを考えると、観察期間の違い (3 年対 52 週間) で考えることができる。これを考慮に入れると、この長期観察研究の全体および重篤な副作用の発生率は、以前の臨床研究と同等であり、新たな安全性の問題は見つからなかった。しかし、中間データに基づく以前の解析で報告されているように、この研究のベースラインでの患者の平均年齢は、承認前の臨床試験の年齢よりも若く、副作用の発生率にも影響を与えた可能性がある²⁸⁾。

注目すべき副作用に関しては、多尿/頻尿が本調査 (5.54%) と承認前臨床試験 (10.0%) の両方で、最も発現頻度が高かった副作用であった^{14, 15, 18, 19, 21, 22)}。本調査では、多尿/頻尿の副作用の 38.8%が投与後 7 日以内に発生し、副作用の転帰はほとんどが回復または軽快 (89.4%) した。日本人 2 型糖尿病患者における他の SGLT2 阻害剤の市販後調査の中間報告でも、多尿/頻尿の比較的高い発生率が報告されている^{37, 38, 39, 40)}。この副作用は、尿量を増加させることが示されている SGLT2 阻害剤の作用機序に基づいて予測できる⁴¹⁾が、本調査では尿量の実際の変化は評価されていない。脱水を含む体液量減少イベントも本調査では一般的であり、これは浸透圧利尿につながる尿中グルコース排泄の結果として予想される多尿と関連している可能性がある。SGLT2 阻害剤に関する他の研究では、高齢患者では体液量の減少がより頻繁に起こることが示されている^{32, 42)}。特に転倒などの起立性低血圧の影響を受けやすい高齢者では、体積枯渇に関連するリスクがあり⁴³⁾、日常の臨床診療でこの副作用を考慮する必要性が強調されている。皮膚疾患は、本調査でイプラグリフロジン治療に関連する 3 番目に一般的な副作用であった。以前に報告されたように⁴⁴⁾イプラグリフロジン治療の初期に発生する傾向があり、イベントの 38.5%がイプラグリフロジン治療の開始後 15 日以内に認められた。

2 型糖尿病患者の 100 を超える無作為対照試験からのデータを使用した大規模な最近のメタ解析の結果と比べると本調査の注目すべき副作用の中で、SGLT2 阻害剤に関連する糖尿病性ケトアシドーシス、尿路感染症、および骨折のリスクの明らかな増加は見られなかった⁴⁵⁾。

本調査では、3 つの有害事象 (悪性腫瘍、心血管疾患、脳血管疾患) の発生率を J-DOIT3 試験で使用された定義に従って評価をおこなった。J-DOIT3 試験は、日本人 2 型糖尿病患者を

対象に血糖降下薬、降圧薬、脂質低下薬の治療において従来型治療と強化型治療に対する心血管アウトカムと死亡率を比較するために実施された非盲検無作為化並行群間試験であり、これらの危険因子の目標を確立するのに役立つ⁴⁶⁾。1000人年あたりの発生率（全集団の追跡期間の中央値 8.5年を使用して計算）は、悪性腫瘍で12.68、心血管疾患で5.09、脳血管疾患で3.89であった。本調査とJ-DOIT3研究を直接比較することは、糖尿病の罹病期間、BMI、コレステロールやトリグリセリドのレベルなどの患者特性の違いにより困難であるが、本調査におけるこれらのイベントの発生率は、J-DOIT3研究の従来療法群よりも低かった⁴⁶⁾。

本調査結果よりSGLT2阻害剤は、2型糖尿病の従来標準治療と比較して、これらのイベントのリスクを増加させないことを示唆している。前述の研究デザインと患者特性の違い、および報告バイアスの可能性があるため、重度の低血糖症と糖尿病性網膜症と腎障害の糖尿病合併症の発生率を評価する際に、本調査とJ-DOIT3研究を直接比較することも困難であった。しかし、これらの合併症の発生率は、強化または従来治療群のいずれにおいても、J-DOIT3研究の介入期間中よりも現在の長期調査で大幅に低かった⁴⁶⁾。さらに、本研究またはJ-DOIT3研究のいずれにおいても下肢切断は認められなかった⁴⁶⁾。

さまざまな要因（65歳未満、合併症、増量、複数の糖尿病治療薬の併用、利尿薬の併用）が多尿・頻尿のリスク因子であることが示された。高齢患者は水分摂取量が少ない傾向があり⁴⁷⁾、夜間頻尿を避けるために夕方の水分摂取量を減らすこともあり⁴⁸⁾、これは若い患者と比較して多尿/頻尿の発生を最小限に抑える可能性がある。本調査では、インスリンまたはSU剤を投与された患者では低血糖のリスクが高いことが示唆された。日本におけるSGLT2阻害剤の適正使用に関する委員会からの最近の報告では、インスリン、SU剤または速効型インスリン分泌促進薬を投与されている患者にSGLT2阻害剤の追加による重度の低血糖との関連性が強調され、SGLT2阻害剤と組み合わせて使用される薬剤の用量を減らす²⁹⁾ことを考慮することが示されている。女性患者では、性器感染症と尿路感染症のリスクが高いことが示された。女性の性器感染症と尿路感染症の比較的高い発生率は、高齢患者に対するイプラグリフロジンの別の市販後調査⁵⁰⁾および他のSGLT2阻害剤の臨床試験でも観察されている⁵⁰⁾。

安全性プロファイルの確認に加えて、本調査の結果は、日常の臨床診療における血糖コントロールに対するイプラグリフロジンの長期的な有効性を示した。本調査では、ベースラインからのHbA1cの平均変化は、12か月、24か月、36か月で、それぞれ-0.79%、-0.70%、-0.66%であった。ただし、HbA1cの改善が見られなかった一部の患者が治療を中止し、解析では考慮されなかったという事実は、認識されるべき制限である。臨床試験の以前の要約では、SGLT2阻害剤は、メトホルミン、SU剤およびDPP-4阻害剤を含む他の経口糖尿病治療薬よりも、血糖コントロールに対する効果の持続時間が比較的に長いことが報告されている（単一の経口薬の最大用量でHbA1cがベースラインに戻るまでの時間に関して）⁵¹⁾。同様に、最近の事後解析では、DPP-4阻害剤サクサグリプチンと比較して、メトホルミンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者において、SGLT2阻害剤ダパグリフロジンによる血糖コントロールの持続性が高いことが示されている⁵²⁾。

本調査では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、HDLコレステロールの持続的かつ統計的に

有意な増加、および尿酸、LDL コレステロール、トリグリセリドまたは非 HDL コレステロールの減少が観察され、イプラグリフロジンが日本人患者の心血管リスクを軽減する可能性があることが示唆された。同様に他の SGLT2 阻害剤のグローバルの臨床試験でも示唆されている⁵³⁾。以前の研究では、SGLT2 阻害剤が一貫してヘマトクリットを増加させ、尿酸を減少させることが実証されている^{54,55)}。EMPA-REG OUTCOME 研究の事後解析では、ヘマトクリットとヘモグロビンの変化は、心血管死のリスクに対するエンパグリフロジンがプラセボに対してそれぞれ 51.8%と 48.9%を仲介することがわかった⁵⁶⁾。尿酸についても、より小さな仲介効果（最大 29.3%）が観察された。

脂質異常症は、2 型糖尿病のよく知られた合併症の 1 つであり、HDL コレステロール値が低く、トリグリセリドと LDL コレステロール値が高いことを特徴とし、2 型糖尿病における心血管疾患の主要な危険因子の 1 つであることが知られている⁵⁷⁾。2 型糖尿病の日本人患者を対象とした予備的な無作為化並行群間研究では、イプラグリフロジンで治療された患者は、ベースラインからの small dense LDL-コレステロール値の統計的に有意な低下と LDL 粒子サイズの増加を経験した⁵⁸⁾。対照的に、イプラグリフロジンの 6 つのランダム化二重盲検試験のプール解析では、他の心血管代謝リスク因子の改善にもかかわらず、LDL コレステロールまたは非 HDL コレステロール値の改善は見られなかった⁵⁹⁾。本調査の結果は、長期のイプラグリフロジン療法による脂質パラメーターの改善をさらに支持する。

心血管疾患のインシデントのうち中断/中止に分類されたイベントの割合は、今回の 3 年間の研究レポート (29.85%) では、結果の中間データに基づく以前のレポートの 12 か月 (43.3%)³¹⁾または 24 か月 (37.5%)³³⁾よりも低かった。

このことは、心血管リスクの低減に対する SGLT2 阻害剤の臨床的メリットに関する最近の報告は、日常診療におけるイプラグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤の使用の変化を反映している可能性がある^{60,61,62)}。

本調査の主な強みは、大規模なサンプルサイズを取り入れたことと、臨床現場で使用される設定と同等の設定でイプラグリフロジンの安全性と有効性を判断できることであった。本調査の限界として、通常の臨床診療で実施される単群の観察研究であるため、安全性と有効性がイプラグリフロジン治療以外の交絡因子（併用糖尿病薬など）によって影響を受ける可能性がある。

さらに、副作用は医師によって評価され、独立した判定委員会によって確認されていないため、副作用の誤分類の可能性を排除することはできない。心血管イベントの発生率は承認前の臨床試験と同等であったが、調査では対照群がなかったため、イプラグリフロジン療法による心血管転帰について決定的な評価を行うことができず、さらなる研究が必要である。モデルの仕様ミスやロジスティック回帰で変数を省略したために、考えられるリスク因子の推定値のバイアスも残っている可能性がある。最後に、イプラグリフロジン治療の完了または中止後の患者の評価はしていない。結果として、これらの長期的な結果を解釈する際には、これらの制限の影響を考慮に入れる必要がある。

2.5 小括

11000 人以上の日本人 2 型糖尿病患者を対象に最長 3 年間にわたってイブラグリフロジンの安全性と有効性を評価した STELLA-LONG TERM の最終結果は、イブラグリフロジンの忍容性が高く、長期使用に有効であることを示した。日常の臨床でイブラグリフロジンによる HbA1c、FPG および体重の持続的な減少が最大 3 年間観察された。その他有効性の空腹時インスリン値、収縮期血圧、拡張期血圧、肝酵素、脂質パラメータおよび尿酸値のいずれも、3 年間の時点でベースラインからの有意な改善が示された。さらに、新たな安全性に関する懸念はなく、イブラグリフロジンの安全性プロファイルが以前の研究で知られている安全性プロファイルと一致していた。

第2章 STELLA-LONG TERMにおける高齢者および非高齢者サブグループの解析

2.1 緒言

日本の糖尿病患者の平均年齢は上昇しており、2018年の調査では、糖尿病が強く疑われる患者の72.5%が65歳以上で、33.5%が75歳以上である⁶³⁾。日本では高齢者の割合が高く、高齢患者におけるSGLT2阻害薬の安全性に関する懸念が提起されたことを考えると、高齢の日本人患者におけるイブラグリフロジンの安全性を確認する必要があると考えられた⁴⁹⁾。

STELLA-ELDER試験では、通常の臨床診療でイブラグリフロジンを投与されていた65歳以上の患者の16.9%が、1年間の治療で副作用を発症し、これらの事象のほとんどが治療開始から30日以内に発症したことが示された⁴⁹⁾。STELLA-LONG TERMにおける高齢者（65歳以上）と非高齢者における有効性と安全性の比較を含む、いくつかのサブグループ解析が実施された。3か月および12か月の中間データを使用したSTELLA-LONG TERMのサブグループ解析では、平均HbA1c、空腹時血糖値および体重のベースラインからの有意な減少が、高齢者と非高齢者の両方で示された^{32,64)}。副作用の発生率は、2つの年齢層（65歳以上および65歳未満）で類似していた。しかし、非高齢患者よりも有意に多くの高齢者が、3か月（0.8%対0.5%、 $P=0.019$ ）⁶⁴⁾および12か月（1.4%対0.8%、 $P=0.002$ ）³²⁾で重篤な副作用の発現が多かった。承認前の臨床試験と比較して、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

そこで、日本人の高齢患者に対するイブラグリフロジンの安全性を確認する目的で、前章の3年間の最終解析の結果を基に、高齢者および非高齢者におけるサブグループ解析を実施した。

2.2 方法

この解析のデータは、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）、および年齢カテゴリー別（I群：65歳未満、II群：65歳以上75歳未満、III群：75歳以上）の2つの高齢者サブグループで比較した。データは、ベースラインのボディマス指数（BMI）が25以上対25 kg/m²未満の患者間でも比較した。有効性は、HbA1c、FPGおよび体重のベースラインからの変化を検討した。HbA1cは、本剤投与前のベースラインレベルが8%以上、8%未満の症例でも比較した。

2.3 統計解析

患者背景や臨床データの年齢またはBMI別のサブグループ間の比較には、必要に応じて χ^2 検定、2標本のt検定および一元配置分散分析を用いた。各臨床検査値のベースラインからの変化量は、1標本のt検定を用いて評価した。

2.4 結果

2.4.1 患者背景

安全性解析対象症例 11051 例のうち、65 歳未満は 71.4% (7894/11051 例)、65 歳以上は 28.6% (3157/11051 例) であった。65 歳未満の年齢の平均値 ± 標準偏差 (以下同様) は 51.2 ± 9.0 歳、65 歳以上は 71.3 ± 5.5 歳であった。本剤投与開始時の体重は 65 歳未満で 81.92 ± 17.35 kg、65 歳以上で 67.57 ± 12.01 kg、BMI は 65 歳未満で 29.90 ± 5.44 kg/m²、65 歳以上で 26.76 ± 4.07 kg/m² であり、いずれも 65 歳未満で有意に高く (p<0.001)、BMI 25.0 kg/m² 以上の肥満症例の占める割合は 65 歳以上が 39.7% (1254/3157 例) であり、65 歳未満では 59.1% (4665/7894 例) と有意に高かった (p<0.001)。

安全性解析対象症例における本剤投与開始時の年齢カテゴリ別 (I群: 65 歳未満、II群: 65 歳以上 75 歳未満、III群: 75 歳以上) では安全性解析対象症例 11051 例のうち、65 歳未満は 71.4% (7894/11051 例)、65 歳以上 75 歳未満は 21.8% (2405/11051 例)、75 歳以上は 6.8% (752/11051 例) であった。65 歳未満の年齢の平均値 ± 標準偏差 (以下同様) は 51.2 ± 9.0 歳、65 歳以上 75 歳未満は 68.7 ± 2.9 歳、75 歳以上は 79.4 ± 3.9 歳であった。本剤投与開始時の体重は 65 歳未満で 81.92 ± 17.35 kg、65 歳以上 75 歳未満で 68.74 ± 11.89kg、75 歳以上で 63.27 ± 11.46kg、BMI は 65 歳未満で 29.90 ± 5.44 kg/m²、65 歳以上 75 歳未満で 26.95 ± 4.06 kg/m²、75 歳以上で 26.02 ± 4.03 kg/m² でともに有意であった (p<0.001)。BMI 25.0 kg/m² 以上の肥満症例の占める割合は 75 歳以上が 31.0% (233/752 例)、65 歳以上 75 歳未満が 42.5% (1021/2405 例) であり、65 歳未満では 59.1% (4665/7894 例) と有意であった (p<0.001)。

2.4.2 安全性

副作用発現症例率は 65 歳未満が 19.36% (1528/7894 例)、65 歳以上が 19.04% (601/3157 例) であり有意ではなかった (p=0.701)。重篤な副作用発現症例率は 65 歳未満が 1.55% (122/7894 例)、65 歳以上が 2.79% (88/3157 例) と 65 歳以上で重篤な副作用発現症例率が有意に高かった (p<0.001)。

注目すべき副作用の発現状況で 65 歳未満、65 歳以上で有意となったリスクは、低血糖 (p=0.048)、多尿・頻尿 (p=0.002)、腎障害 (p=0.005)、肝障害 (p=0.004)、悪性腫瘍 (p<0.001)、皮膚疾患 (p=0.033) であった。有意であったリスクのうち、多尿・頻尿、肝障害を除き、65 歳以上の副作用発現症例率が高かった (Table 5)

Table 5 Adverse drug reactions in the safety analysis population (first age category analysis) of STELLA-LONG TERM, in pre-approval clinical trials, and STELLA-ELDER

ADRs, n(%)	Pre-	STELLA-LONG TERM	STELLA-
------------	------	------------------	---------

	approval (n = 1669) [14–24]				P value ^a	ELDER (n = 8505) [49]
		All (n= 11051)	< 65 years (n = 7894)	≥ 65 years (n = 3157)		
Any ADR	549 (32.89)	2129	1528	601 (19.04)	0.701	1438 (16.9)
	14 (0.8)	(19.27)	(19.36)	88 (2.79)		127 (1.5)
Serious ADR		210 (1.90)	122 (1.55)		<0.001	
ADRs of special interest						
	168 (10.0)			141 (4.47)		170 (2.0)
Polyuria/ Pollakiuria		612 (5.54)	471 (5.97)		0.002	
	73 (4.5)			76 (2.41)		266 (3.1)
Volume Depletion		243 (2.20)	167 (2.12)		0.345	
	59 (4.0)			70 (2.22)		269 (3.2)
Skin Complications		198 (1.79)	128 (1.62)		0.033	
	76 (4.8)			72 (2.28)		118 (1.4)
Renal disorder		191 (1.73)	119 (1.51)		0.005	
	29 (1.8)			55 (1.74)		118 (1.4)
Urinary tract Infection		170 (1.54)	115 (1.46)		0.271	
	32 (2.0)			35 (1.11)		166 (2.0)
Genital Infection		161 (1.46)	126 (1.60)		0.053	

No. of patients (%) are shown

ADR adverse drug reaction

^a Chi-squared test for difference between BMI subgroups

Table 5 Adverse drug reactions in the safety analysis population (first age category analysis) of STELLA-LONG TERM, in pre-approval clinical trials, and STELLA-ELDER (continue)

ADRs, n(%)	Pre-	STELLA-LONG TERM	STELLA-
------------	------	------------------	---------

	approval				P value ^a	ELDER
	(n = 1669) [14–24]	All (n= 11051)	< 65 years (n = 7894)	≥ 65 years (n = 3157)		(n = 8505) [49]
Hepatic disorder	17 (1.0)	133 (1.20)	110 (1.39)	23 (0.73)	0.004	19 (0.2)
Cardiovascular Disease	16 (1.0)	67 (0.61)	50 (0.63)	17 (0.54)	0.562	24 (0.3)
Hypoglycemia	22 (1.4)	57 (0.52)	34 (0.43)	23 (0.73)	0.048	58 (0.7)
Malignant Tumor	4 (0.2)	51 (0.46)	19 (0.24)	32 (1.01)	<0.001	11 (0.1)
Cerebrovascular Disease	4 (0.2)	48 (0.43)	29 (0.37)	19 (0.60)	0.090	36 (0.4)
Ketone body related events	11 (1.0)	7 (0.06)	6 (0.08)	1 (0.03)	- ^b	2 (0.02)
Fracture	0	4 (0.04)	4 (0.05)	0	- ^b	2 (0.02)
Lower limb amputation	0	0	0	0	- ^b	0

No. of patients (%) are shown

ADR adverse drug reaction

^a Chi-squared test for difference between BMI subgroups

^b No P value was calculated when at least one element of the contingency table was <10

安全性解析対象症例における本剤投与開始時の年齢カテゴリ別の副作用の発現症例率は65歳以上75歳未満のII群が20.04%(482/2,405例)と最も高く、次いで65歳未満のI群が19.36%(1528/7894例)、75歳以上のIII群が15.82%(119/752例)であり、年齢カテゴリ間の違いは有意であった(p=0.035)。重篤な副作用発現症例率は65歳以上75歳未満のII群と75歳以上のIII群が各2.79%(それぞれ67/2,405例、21/752例)と最も高く、次いで65歳未満のI群が1.55%(122/7894例)であり、年齢カテゴリ間の違いは有意であった(p<0.001)。

BMI 25.0 kg/m² 未満の症例について特に注意すべきは高齢者で、高齢者に過度のエネルギー

一摂取制限を強いるとサルコペニアやフレイルの誘因となり、高齢になるほど個別の対応が必要である^{65,66)}。そこで、高齢者に対する本剤の安全性に関する BMI の影響について、本剤投与開始時 65 歳以上、65 歳以上 75 歳未満および 75 歳以上で、それぞれ本剤投与開始時 BMI 別 (25.0 kg/m² 未満、25.0 kg/m² 以上) に検討した。

65 歳以上の高齢者全体 1944 例の副作用発現症例率、BMI 25 kg/m² 未満 17.68% (122/690 例)、BMI 25 kg/m² 以上が 24.40% (306/1254 例) と BMI 25 kg/m² 以上で有意に高かった (p<0.001) が、重篤な副作用発現症例率は両 BMI 間で有意ではなかった (p=0.247)。65 歳以上 75 歳未満の 1536 例の副作用発現症例率は、BMI 25 kg/m² 未満が 19.81% (102/515 例)、BMI 25 kg/m² 以上が 25.27% (258/1021 例) と BMI 25 kg/m² 以上で有意に高かった (p=0.017) が、重篤な副作用発現症例率は両 BMI 間で有意ではなかった (p=0.362)。75 歳以上の 408 例の副作用発現症例率は、BMI 25 kg/m² 未満が 11.43% (20/175 例)、BMI 25 kg/m² 以上が 20.60% (48/233 例) と BMI 25 kg/m² 以上で有意に高かった (p=0.014)。重篤な副作用発現症例率は症例数が少なく検討できなかった (Table 6)。

Table 6. Adverse drug reactions by BMI and age in the safety analysis population

Type of ADRs	Elderly patients, by BMI category								
	≥ 65 years (n = 1944)			65 to < 75 years (n = 1536)			≥ 75 years (n = 408)		
	BMI		P	BMI		P	BMI		P
	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ²	value ^a	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ²	value ^a	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ²	value ^a
	(n = 690)	(n = 1254)		(n = 515)	(n = 1021)		(n = 175)	(n = 233)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
All	122 (17.68)	306 (24.40)	< 0.001	102 (19.81)	258 (25.27)	0.017	20 (11.43)	48 (20.60)	0.014
Serious	19 (2.75)	47 (3.75)	0.247	15 (2.91)	39 (3.82)	0.362	4 (2.29)	8 (3.43)	— ^b

ADRs, Adverse drug reactions; BMI, body mass index. Note: Number and % of patients are shown as "n (%)".

^a Chi-squared test for difference between BMI subgroups.

^b No P value was calculated when at least one element of the contingency table was less than ten (< 10).

2.4.3 有効性

高齢者および非高齢者のいずれにおいても、平均 HbA1c は各評価時点においてベースラインから有意に減少し (p<0.001)、ベースラインの HbA1c (<8%、≥8%) や高齢者における BMI 別 (<25 kg/m²、≥25 kg/m²) のサブグループ解析でも同様に有意差が認められた (p<

0.001)。

高齢者および非高齢者のいずれにおいても、平均体重は各評価時点においてベースラインから有意に減少し ($p < 0.001$)、ベースラインの BMI 別 ($< 25 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) のサブグループ解析でも同様に有意差が認められた ($p < 0.001$)。

高齢者および非高齢者のいずれにおいても、平均空腹時血糖値は 3 年間でベースラインから有意に減少し ($p < 0.001$)、空腹時インスリン、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、肝酵素、脂質パラメータおよび尿酸値もベースラインからの有意な改善が認められた ($p < 0.05$ または $p < 0.001$)。

2.5 考察

大規模な 3 年間の STELLA-LONG TERM 市販後調査のこのサブグループ解析では、イブラグリフロジン治療は、2 型糖尿病の高齢者と非高齢者の両方の患者で忍容性が高く有効であった。STELLA-LONG TERM の 11000 例のうち、約 29% が 65 歳以上であった。予想されたように、高齢患者は、非高齢患者と比較して、ベースラインで糖尿病の罹病期間が有意に長く、合併症も多く、平均体重、BMI および eGFR が有意に低かった。さらに、非高齢患者よりも高齢患者のベースラインの HbA1c が 8%未満の割合が有意に多かった。

観察期間 1 年間の高齢者全例調査 STELLA-ELDER と比較して、STELLA-LONG TERM の高齢者は、ベースラインの平均体重、BMI、eGFR、糖尿病の罹病期間、HbA1c 8%未満の割合が数値的に類似していた。一方、ベースラインで合併症を有する割合は、STELLA-ELDER よりも本調査の高齢者の方が高かった⁶⁷⁾。

本調査の副作用発生率は 65 歳未満 (19.36%) と 65 歳以上 (19.0%) で類似していた。これらの副作用発生率は、本調査の 1 年間の中間結果で報告された非高齢者の 14.8% と高齢患者の 14.2% より高かった³²⁾。今回の高齢者における副作用発生率は、STELLA-ELDER での観察期間 1 年間の発生率よりも低かった⁴⁹⁾。STELLA-ELDER と本調査の副作用発現率の違いは、2 つの研究の開始のタイミングにある。イブラグリフロジンは 2014 年 4 月に日本で発売され、STELLA-ELDER 試験の登録期間はイブラグリフロジンが発売されてから最初の 3 か月であった。日本糖尿病学会 (JDS) は、STELLA-ELDER の登録が開始された後、2014 年 6 月に「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」²⁵⁾を発表した。STELLA-LONG TERM は、2014 年 7 月から 2015 年 10 月までの間に症例登録された。JDS の Recommendation は、特に高齢者の処方状況に影響を与えた可能性がある。

特に注目される副作用を評価すると、この 3 年間の結果と 1 年間の中間解析結果の両方で、皮膚障害、腎障害および低血糖の発生率は、非高齢者よりも高齢者で高く、多尿/頻尿および肝障害が非高齢者で高かった³²⁾。

この最終報告では、悪性腫瘍の発生率は高齢者で有意に高く、発生率は 1 年間の中間報告で観察されたものよりも高かった³²⁾。

全体的な安全性解析対象例における 3 年間で、副作用として報告された悪性腫瘍の発生率は 0.46% であった。65 歳未満では 0.24%、65 歳以上では 1.01% ($p < 0.001$) であったのに対

し、1 年中間解析の悪性腫瘍では 65 歳未満では 0.2%、65 歳以上では 0.3%であった (P = 0.079)³²⁾。1 年から 3 年の発生率は観察期間が長くなるほど増加する。

異なるデザインの研究を比較することは困難であるが、最終的な STELLA-LONG TERM の安全解析対象例における悪性腫瘍の発生率を J-DOIT3 研究⁴⁶⁾の 2 型糖尿病の従来標準治療を受けている日本人患者と比較し STELLA-LONG TERM での悪性腫瘍の発生率が低いことがわかった⁶⁸⁾。

本調査の高齢者の低血糖の発生率が高いことは、高齢者が非高齢者に比べて BMI が低いことが考えられる。

腎機能は加齢とともに悪化することが多く、これが本調査の非高齢者よりも高齢者が腎障害の発生率が高いことが考えられる。

一方、国際的な臨床試験のデータは、SGLT2 阻害剤が腎保護効果を持ち、高齢者に利益をもたらすことを示唆している⁶⁹⁻⁷¹⁾。日本人患者におけるこの効果を確認するには、さらなる研究が必要である⁷¹⁾。日本人高齢者の腎機能に対する SGLT2 阻害剤の効果を確認するためには、対照薬を含める必要がある。

高齢者は、若い人に比べて、湿疹、かゆみ、感染症などの特定の皮膚疾患にかかりやすく^{72,73)}、これらは糖尿病などの併存疾患または併用薬によって悪化する可能性がある⁷²⁾。このことは、本調査の高齢者の皮膚疾患の発生率が高いことを説明している。

虚弱な高齢の糖尿病患者の治療は、慎重に管理する必要がある^{65,66)}。糖尿病のない高齢患者と比較して、糖尿病の高齢者ではサルコペニア/筋肉量の減少が加速しているようである⁷⁴⁾。したがって、BMI が低い高齢の患者には細心の注意を払った。本調査の高齢者では、副作用の発生率は、ベースライン BMI が 25 kg/m² 未満の患者の方が 25 kg/m² 以上よりも有意に低かった。BMI が 25 kg/m² 未満の高齢者では、75 歳以上の患者で副作用の発生率が 65 歳から 75 歳の患者よりも有意に低く、高齢の虚弱集団で副作用のリスクが増加していないことが示唆された。3 年間の治療を通じて、平均 HbA1c と体重は、両方の年齢層で測定されたすべての時点でベースラインから減少した。平均 HbA1c のこれらの有意な低下は、ベースライン HbA1c が 8%未満または 8%以上であるかどうかに関係なく観察された。ベースライン BMI が 25 kg/m² 未満または 25 kg/m² 以上であるかどうかに関係なく、平均 HbA1c の有意な減少は 75 歳以上の患者でも確認された。

3.6 小括

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの長期特定使用成績調査のサブグループ解析において、イプラグリフロジンは高齢者および非高齢者のいずれにおいても、3 年間にわたって良好な忍容性と有効性を示した。重篤な副作用発現率は、非高齢者に比べて高齢者で有意に高かった。また、イプラグリフロジンの長期投与は、75 歳以上、またベースライン BMI 25 kg/m² 未満を含むすべての高齢者において、良好な忍容性と有効性を示した。

総括

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの市販後の長期特定使用成績調査 (STELLA-LONG TERM) により、日常診療で SGLT2 阻害薬が投薬された患者特性が判明した。3 年間投薬後の解析により、安全性についての新たな懸念事項は認められなかった。3 年間の長期にわたるイプラグリフロジンの有効性も示された。さらに、高齢者および非高齢者のいずれにおいても、良好な忍容性と有効性を示した。なお、本研究結果は医薬品インタビューフォームに掲載している。現在、再審査申請を行っており近日中に添付文書が改定される予定である。適正使用情報を伝達するために営業担当者は全国の医師への情報提供を行い、現在も Web 講演会を実施中である。今回の掲載論文は日本糖尿病学会への発表 (ポスター 2 報、オーラル 4 報) を行い、学会発表直後にアステラスの企業展示ブースで最新情報の開示を行っている。また、日本糖尿病学会の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」および「RMP」が改定されている。さらに、42 項目の臨床検査値の実施が功を奏し SGLT2 阻害薬のクリニカルクエッションを解決すべく様々な STELLA-LONG TERM のサブグループ解析を高年齢者・非高年齢者別、ナイーブ患者、腎機能別、肝機能別、BMI 別に行って論文化している (今回掲載論文以外で 8 報)。これら点からも、本研究成果は医療および薬物療法に貢献できたと考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の共同研究者であり終始御懇切なる御指導を賜りました滋賀医科大学 糖尿病内分泌・腎臓内科 教授 前川 聡 博士、富山大学 第一内科 教授 戸邊 一之 博士に心より感謝の意を表します。また、統計解析を実施したアステラス製薬株式会社 宇野慧氏、データマネジメントを実施したアステラス製薬株式会社 田淵 裕美氏に心より感謝の意を表します。

本研究に際し、多大な御支援と多くの発表の機会を与えてくださいましたアステラス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部の皆様、医療機関との契約手続き等を行っていただいたアステラス製薬株式会社の営業担当者の皆様に心より御礼申し上げます。

本研究に御協力賜りました全国の医師の先生方、医療機関の方々、患者様に深甚たる感謝の意を表します。

本学位論文の発表の機会と終始御懇切なる御指導を賜りました東京薬科大学 薬学部 内分泌薬理学教室 教授 田村 和広 博士に深甚なる感謝の意を表します。

本学位論文を御高覧いただきました東京薬科大学 薬学部 臨床薬効解析学 教授 山田 安彦 博士、医薬品安全管理学教室 教授 杉浦 宗敏 博士、応用生化学教室 教授 高木 教夫 博士に心より感謝の意を表します。

最後に本学位論文作成に当たり、陰ながら支えてくれました三菱倉庫株式会社 神戸支店 六甲第二営業所 所長 吉野 健太郎氏および FVP チームの皆様、妻 摩也に感謝いたします。

掲載論文

- 1) Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I. Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 17(15).1985–1994 (2016)
- 2) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother.* 19.189–201 (2018)
- 3) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, *et al.* 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.* 36(4).923–949 (2019)
- 4) Nakamura I, Tobe K, Maegawa H, *et al.* Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: 24– month interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther.* 47(11).1765–1789 (2019)
- 5) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin Pharmacother.* 22(3)373–87 (2021)
- 6) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STELLA-LONG TERM. *Diabetes Ther.* 12(5).1359-1378 (2021)

引用文献

- 1) Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin Resistance or Insulin Deficiency: Which Is the Primary Cause of NIDDM? *Diabetes*. Jun;43(6):735-40 (1994)
- 2) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. Mar;15(3):318-68 (1992)
- 3) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2022-2023, p.14,文光堂 (2023)
- 4) Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. Jun;13(6):610-30 (1990)
- 5) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. Aug 12;321(7258):405-12 (2000)
- 6) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2022-2023, p.31,文光堂 (2023)
- 7) Hsia DS, Grove O, Cefalu WT, HsiaDS, Grove Q. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitu. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Feb;24(1):73-79 (2017)
- 8) van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. Aug;41(8):1543-1556 (2018)
- 9) Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. Jun 12;71(23):2628-2639 (2018)
- 10) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. Jan 5;393(10166):31-39 (2019)
- 11) American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. Jan;42(Suppl 1):S90-S102 (2019)
- 12) Møller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lyng J, Almind K, Vasconcelos NM, Poulsen P, Keller C, Ueki K, Ingwersen SH, Pedersen BK, Kadowaki T. Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. *Diabetes Care*. 37(3):796-804 (2014)
- 13) Poole RM, Dunto RT. Ipragliflozin: first global approval. *Drugs*. 74(5):611–617 (2014)
- 14) Kadokura T, Akiyama N, Kashiwagi A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 106 (1):50–56 (2014)

- 15) Kashiwagi A, Akiyama N, Shiga T, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol Int.* 6(2):125–138 (2015)
- 16) Kashiwagi A, Isaka H, Kawano H, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in combination with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alone - DAYLIGHT study. *Jpn Pharmacol Ther.* 42:941–952 (2014)
- 17) Kashiwagi A, Isaka H, Nakahama H, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in combination with nateglinide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with nateglinide alone - CANDLER study. *Jpn Pharmacol Ther.* 42:959–975 (2014)
- 18) Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 17(3):304–308 (2015)
- 19) Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y, et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol Int.* 6(1):8–18 (2015)
- 20) Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 5(4):382–391 (2014)
- 21) Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol Int.* 6(2):104–116 (2015)
- 22) Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab.* 17 (2):152–160 (2015)
- 23) Kashiwagi A, Isaka H, Takinami Y, et al. Long-term safety and efficacy of ipragliflozin in combination with an α -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with an α -glucosidase inhibitor alone -AGLOW study. *Jpn Pharmacol Ther.* 42:923–939 (2014)
- 24) Kashiwagi A, Kawano H, Kazuta K, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus -IGNITE study. *Jpn Pharmacol Ther.* 43:85–100 (2015)
- 25) The Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors. Recommendations on the proper use of SGLT2 inhibitors. *J Diabetes Investig.* 11(1):257–261 (2020)

- 26) 厚生省薬務局. 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について. 薬務局安全課長通知 (薬案第80号) 平成4年6月29日
- 27) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) [公開情報 - 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 \(jddm.jp\)](#)
- 28) Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, et al. Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 17(15):1985–1994 (2016)
- 29) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother.* 19:189–201 (2018)
- 30) Tabuchi H, Maegawa H, Tobe K, et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr J.* 66(1):31–41 (2019)
- 31) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, et al. 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.* 36(4):923–949 (2019)
- 32) Maegawa H, Tobe K, Nakamura I, et al. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese type 2 diabetes mellitus patients: 12 month interim results of the STELLA-LONG TERM study. *Curr Med Res Opin.* 35(11):1901–1910 (2019)
- 33) Nakamura I, Tobe K, Maegawa H, et al. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: 24-month interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther.* 47(11):1765–1789 (2019)
- 34) Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, et al. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified by body mass index: a subgroup analysis of 24-month interim results from the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther.* 47(11):1791–180 (2019)
- 35) Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2019. *Diabetol Int.* 11(3):165–223 (2020)
- 36) Kashiwagi A, Shestakova MV, Ito Y, et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials. *Diabetes Ther.* 10(6): 2201–2217 (2019)
- 37) Inagaki N, Nangaku M, Sakata Y, et al. Safety and efficacy of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: an interim analysis of post-marketing surveillance (SAPPHIRE). *J New Rem Clin.* 68(1):9–37 (2019)
- 38) Kaku K, Chin R, Naito Y, 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.* 19 (2):211–221 (2020)

- 39) Utsunomiya K, Senda M, Kakiuchi S, et al. Safety and efficacy of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus in real-world clinical practice: results of 3-month interim analysis of a long-term post-marketing surveillance study (J-STEP/LT). *J Diabetes Invest.* 10(5):1272–1283 (2019)
- 40) Yoshida S, Kim H, Takumi Y. Evaluation of safety and efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: an interim report of a special drug use-results survey for long-term use. *Jpn Pharmacol Ther.* 45 (5):737–762 (2017)
- 41) Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci.* 20(3):629 (2019)
- 42) Kohler S, Zeller C, Iliev H, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther.* 34(7):1707–1726 (2017)
- 43) Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic hypotension and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 20(5):589–597.e5 (2019)
- 44) Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, et al. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf.* 14(6):795–800 (2015)
- 45) Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*;9(1): e022577 (2019)
- 46) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5(12):951–964 (2017)
- 47) Schols JM, De Groot CP, van der Cammen TJ, et al. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *J Nutr Health Aging.* 13(2):150–157 (2009)
- 48) Asplund R. Nocturia, nocturnal polyuria, and sleep quality in the elderly. *J Psychosom Res.* 56(5):517–525 (2004)
- 49) Yokote K, Terauchi Y, Nakamura I, et al. 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.* 17 (15):1995–2003 (2016)
- 50) Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 103(3):373–381 (2014)
- 51) Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA. The durability of oral diabetic medications: time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J.* 2(3):1-4 (2018)
- 52) Bailey CJ, Del Prato S, Wei C, et al. Durability of glycaemic control with dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, compared with saxagliptin, a DPP4 inhibitor, in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 21(11):2564–2569 (2019)

- 53) Tanaka A, Node K. Promising roles of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure prevention and treatment. *Diabetol Int.* 11(3):252–260 (2020)
- 54) Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation.* 139 (17):1985–1987 (2019)
- 55) Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 20 (2):458–462 (2018)
- 56) Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 41 (2):356–363 (2018)
- 57) Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 5(3):150–159 (2009)
- 58) Bando Y, Tohyama H, Aoki K, et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol.* 6:1–7 (2016)
- 59) Kashiwagi A, Sakatani T, Nakamura I, et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J.* 65(7):693–705 (2018)
- 60) Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation.* 138(5):458–468 (2018)
- 61) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 373(22):2117–2128 (2015)
- 62) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 380 (4):347–357 (2018)
- 63) Ministry of Health Labour and Welfare. National health and nutrition survey (in Japanese).2018.https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html. Accessed 8 July 2020.
- 64) 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.* 19(4):327–36 (2018)
- 65) Abdelhafiz AH, Koay L, Sinclair AJ. The effect of frailty should be considered in the management Diabetes Ther (2021) 12:1359–1378 1377 plan of older people with type 2 diabetes. *Future Sci OA.* 2(1):FSO102 (2016)
- 66) Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int.* 11:165–223 (2020)
- 67) Terauchi Y, Yokote K, Nakamura I, Sugamori H. Safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients

with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): interim results of a post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother.* 17(4): 463–71 (2016)

- 68) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin Pharmacother.* 22(3):373–87 (2021)
- 69) Kitada M, Hirai T, Koya D. Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches. *Diabetol Int.* 11:245–51 (2020)
- 70) Tanaka A, Node K. Promising roles of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure prevention and treatment. *Diabetol Int.* 11: 252–60 (2020)
- 71) Watada H. Current understanding of the effect of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 11:242–4 (2020)
- 72) Papadopoulos I. Comparative study of dermatological diseases of the elderly in relation to the rest population. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 13:173–8 (2020)
- 73) Yalcin B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 45(6):672–6 (2006)
- 74) Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 32(11):1993–7 (2009)