

氏名（本籍）	<small>なかむら いちろう</small> 中村 一郎（大阪府）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 382 号
学位授与の日付	令和 5 年 7 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	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
論文審査委員	（主査）教授 田村 和広 教授 山田 安彦 教授 杉浦 宗敏 教授 高木 教夫

論文内容の要旨

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

循環血中のグルコースは、腎糸球体で濾過された後に腎近位尿細管で再吸収される。このグルコース再吸収には SGLT2 が主たる役割を担っている。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、2014 年 1 月に国内で初めて承認された選択的 SGLT2（sodium glucose co-transporter 2）阻害薬である。イプラグリフロジンは、SGLT2 を阻害し、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を阻害することにより、血中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。一方、日本糖尿病学会の 2014 年 6 月に策定された「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」では、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、日常診療での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、3 年間の長期にわたる本剤の安全性および有効性について詳細に検討した。

第 1 章では、第 1 節で本調査開始時におけるプロトコルの作成および全対象患者の背景を多角的に解析した。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、患者背景、安全性および有効性の解析

第1節 プロトコルの作成、患者背景：2014年7月17日から2015年10月16日の間に症例登録を行い、本剤投薬開始時における患者背景データを多角的に解析した。解析の項目・手法ならびに検証結果を STELLA-LONG TERM 実施期間中の2016年、2017年に論文投稿した¹⁾²⁾。参加施設数は2431施設、症例登録数は11411例であり、そのうち安全性解析対象者として11053例を選定した。同対象者においては、男性が60.7%、平均年齢は56.9歳、平均BMIは29.14 kg/m²、推定糸球体濾過率(eGFR)は81.94 mL/min/1.73 m²、平均糖尿病罹病期間は7.96年で、同期間5年未満は23.5%であった。ほとんどの症例(83.7%)に合併症があり、最も一般的なのは高血圧症(55.6%)と脂質異常症(63.0%)であった。なお、本調査開始後に対象者に投薬された本剤の初回用量は、症例の大部分(87.0%)は50 mg/日であり、低用量処方(25 mg/日)は12.7%であった。大多数の症例(80.9%)で他の糖尿病治療薬が併用されていた。本剤との併用で最も多いものはDPP4阻害剤(55.5%)であった。本剤投与開始時の時点ですでに、28.9%が2種類以上の糖尿病治療薬を併用していた。

第2節 3年間における安全性と有効性の解析：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³⁾。副作用は2129例(19.27%)で発現し、重篤な副作用は210例(1.90%)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(2.2%)」、「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 1参照)。これらの副作用のリスク因子として、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、本剤投与開始時の併用糖尿病治療薬数の増加が共通することが示唆された。

Table 1 Adverse drug reactions of special interest

	This study (safety analysis set, n=11,051)			Pre-approval clinical trials
	Total	Serious	Non-serious	(n=1,669)
	n (%)	n (%)	n (%)	%
All ADRs	2,129 (19.27)	210 (1.90)	1,993 (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
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 (%)".

また、「多尿/頻尿」、「低血糖」、「性器感染症」、「脱水を含む体液量減少イベント」の各副作用についても、具体的なリスク因子を特定した。本剤の有効性の指標である「平均 HbA1c %」、「空腹時血糖（FPG）値」および「体重」の変化量は、本剤の投薬開始から 36 ヶ月間でそれぞれ -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減少（すなわち糖尿病症状の改善）が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）（Fig. 1 参照）。

以上、本試験で得られたイプラグリフロジンの安全性プロファイルは、本試験の中間解析結果（12 ヶ月⁴⁾ または 24 ヶ月間⁵⁾）および治験時における既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな懸念事項は認められなかった。さらに、イプラグリフロジンの有効性は、投与 1 ヶ月から 3 年間に渡り持続することが確認された。

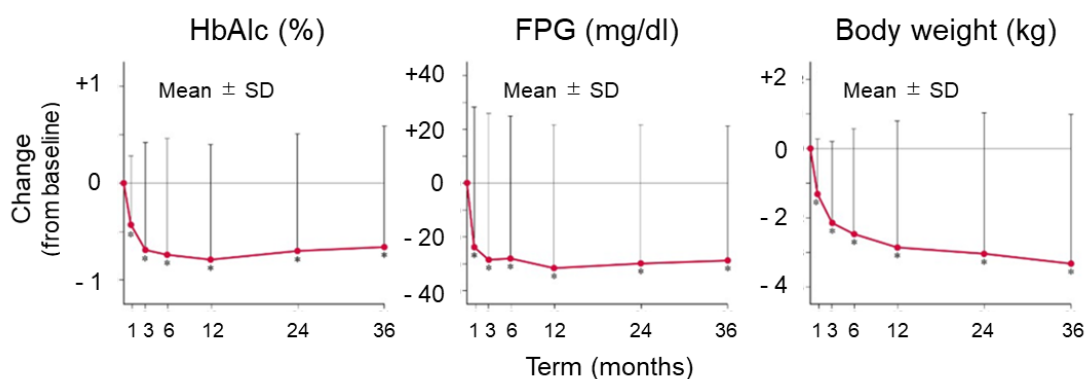


Fig. 1 Change from baseline in HbA1c (%), FPG (mg/dl) and/or body weight (kg) during STELLA-LONG TERM.

* $P < 0.001$ vs baseline (one-sample t-test)

HbA1c, glycated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; SD, standard deviation

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

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。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元に、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、イブラグリフロジンの安全性および有効性を検討した⁶⁾。本研究の対象患者中、65歳以上高齢者は3157例（以下高齢者と略）であり、うち752例は75歳以上であった。一方、65歳未満の非高齢者は高齢者に比べ、男性の割合が有意に高かった。副作用発現率は、非高齢者で19.36%、高齢者で19.04%であり、両サブグループ間で差はみられなかった。重篤な副作用発現率は、高齢者の方が非高齢者よりも有意に高かった（2.79% vs. 1.55%）。高齢者において高頻度に認められる注目すべき副作用は、「皮膚疾患」、「腎障害」、「低血糖」および「悪性腫瘍」であった。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）での副作用発現率は、I群またはII群の患者よりもIII群の患者の方が低かったが、重篤な副作用の発生率は、I群よりもII群またはIII群の患者で有意に高かった。また、高齢者で65歳以上、65歳以上75歳未満及び75歳以上にて、ベースラインのBMIが25 kg/m²以上の患者は、25 kg/m²未満の患者よりも副作用発現率が有意に高かった（Table 2 参照）。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た。高齢者におけるBMI別（<25 kg/m²、≥25 kg/m²）の解析でも同様に有意差が認められた。

このように、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、イブラグリフロジンの長期投与は、高齢者でフレイルの懸念があるベースラインBMI 25 kg/m²未満を含む高齢者において、良好な忍容性と有効性を示した。

Table 2 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 value ^a	BMI		P value ^a	BMI		P value ^a
	< 25 kg/m ² (n = 690) n (%)	≥ 25 kg/m ² (n = 1254) n (%)		< 25 kg/m ² (n = 515) n (%)	≥ 25 kg/m ² (n = 1021) n (%)		< 25 kg/m ² (n = 175) n (%)	≥ 25 kg/m ² (n = 233) 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).

総括

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたイブ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ブ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、本研究結果に基づいて、インタビューフォーム、リスクマネジメントプランおよび日本糖尿病学会の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」の改定が行われた。これらの点からも、本研究成果は医療及び薬物療法に貢献できたと考えられる。

【研究結果の掲載誌】

- 1) Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I. *Expert Opin. Pharmacother.*, **17**, 1985–1994 (2016).
- 2) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Uno S. *Expert Opin. Pharmacother.*, **19**, 189-201 (2018).
- 3) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. *Expert Opin. Pharmacother.*, **22**, 373-387 (2021).
- 4) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. *Adv. Ther.*, **36**, 923-949 (2019).
- 5) 中村一郎, 戸邊一之, 前川聡, 宇野慧, *薬理と治療*, **47**, 1765-1789 (2019).
- 6) Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. *Diabetes Ther.*, **12**, 1359-1378 (2021).

【論文審査の結果の要旨】

本申請論文は、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長期特定使用調査 (STELLA-LONG TERM) による、患者特性の評価、および薬効と安全性を解析したものである。イプラグリフロジンは、2014 年に国内で初めて承認された選択的 SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) 阻害薬であり、上市当時、かつてない新しい作用機序を有し、日本糖尿病学会や専門医から尿路感染など多様な副作用の発症が懸念されていた。この漠然とした不安を払しょくするために、従来の調査とは異なる市販後研究・調査の必要性が生じていた。

第 1 章・第 1 節では、本調査のプロトコルの作成および全対象患者の背景の多角的解析を記述した。イプラグリフロジン長期使用時の安全性および有効性を精度よく調査することが肝要と考え、日本人 2 型糖尿病 (DM) 患者に対する前向き観察による市販後調査研究 Specified drug use results survey of ipragliflozin treatment in type 2 diabetic patients: LONG TERM use, STELLA-LONG TERM と略) を立案し、実施した。実施に当たり、肝障害、脳血管系疾患、皮膚疾患などの注目すべき副作用を策定、有害事象の集計、42 項目の安全性データの裏付け項目を設定したほか、多彩な症状をモニターして有害事象の検出力をあげる工夫を行っている。施設数は 2,431 施設、症例数は 11,411 例、そのうち安全性解析対象者として 11,053 例を選定して解析を行った。その結果、日常診療で SGLT2 阻害薬が投薬された患者特性が判明し、DM 患者の治療実態を示すデータベース (JDDM) と比べて年齢は若く (JDDM 67 歳 vs. 本調査 57 歳)、BMI は高く (25 vs. 29 kg/m²)、他の DM 治療薬 は平均 2 剤以上併用されていた。

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。その結果、副作用、重篤な副作用の発現割合は治験時と比較して大きな問題は認められず、忍容性が高く、長期使用に有効であることが示された。副作用は 2,129 例 (19%) で発現し、重篤な副作用は 1.9%であった。特に注目すべき「多尿/頻尿」、「脱水を含む体液量減少イベント」、「皮膚疾患」、「腎障害」、

「尿路感染」について、各副作用のリスク因子として、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がないこと、投与開始時の併用糖尿病治療薬数の増加が共通することを示した。有効性の指標である「平均 HbA1c %」、「空腹時血糖値」および「体重」の変化量から、投与 1 ヶ月から 3 年間に渡り、本剤の効果が持続していることを示した。観察期間中、当初懸念されていた有害事象は認められず、3 年間にわたるイプラグリフロジンの有効性が示された。効果的な薬剤の使用法とリスクが少ない適正使用につながる新知見を得た。

糖尿病患者の平均年齢は上昇している。それゆえ、第 2 章では、STELLA-LONG TERM における安全性および有効性を検討するため、高齢者および非高齢者別のサブグループ解析を実施した。その結果、高齢者および非高齢者のいずれにおいても、3 年間にわたる良好な忍容性と有効性を示すデータを得た。

以上、中村 一郎氏の論文は、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特徴ある市販後調査 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を明らかにし、かつ長期にわたるイプラグリフロジンの有効性と安全性の根拠を示した。本研究結果に基づき、インタビューフォーム、リスクマネジメントプランおよび日本糖尿病学会の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」の改定も行われ、本研究成果は適正な薬物療法を行う上で医療に貢献できたと考えられる。

よって、本論文は、博士(薬学)の学位論文として十分な価値を示すものと認める。