

原 著

2型糖尿病患者における トホグリフロジンとエンパグリフロジンの 有効性と安全性の比較検討

— FGMを用いたクロスオーバー・パイロット研究 —

社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科

川 口 祐 司
羽 鹿 由里子
蘆 田 成 美
濱 崎 健 司
久米田 靖 郎

要 旨

目的：Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は尿糖排泄を促すことで血糖降下作用を現すが薬剤間の効果の差は明らかではない。薬理学的な特徴が似ているトホグリフロジンとエンパグリフロジンの血糖変動に関する有効性と安全性をflash glucose monitoring (FGM) を用いて比較検討した。

対象と方法：経口血糖降下薬とインスリン グラルギンU300で治療をしていて治療効果不十分な2型糖尿病患者10人を無作為にトホグリフロジン先行群とエンパグリフロジン先行群に振り分けFGMを装着し、クロスオーバー試験を行った。各治療期間におけるFGMの3日間のデータから血糖変動に関するパラメーターの比較を行った。

結果：主要評価項目のtime in target glucose range (TIR) は両薬剤間で有意差なく同等であった。副次評価項目の8時から22時の尿糖排泄量はトホグリフロジン群で有意に多く、同時刻帯における平均血糖変動曲線下面積はトホグリフロジン群で有意に小さ

責任著者連絡先：社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科 川口祐司

〒559-0012 大阪市住之江区東加賀屋1-18-18

Tel : 06-6685-0221 Fax : 06-6685-5208 E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

キーワード：トホグリフロジン, エンパグリフロジン, time in target glucose range, FGM, クロスオーバー試験

かった。22時から翌朝8時までの尿量と、就寝中に目覚めて排尿に行った回数はトホグリフロジン群で有意に少なかった。

結論：インスリン グラルギンU300とトホグリフロジンまたはエンパグリフロジン治療のTIRの有効性は同等であったが、トホグリフロジンは夜間尿回数が少ない点で患者のQOLの改善が期待できる。

Evaluation of The Efficacy and Safety of Tofogliflozin and Empagliflozin in Type 2 Diabetes Patients : A Crossover Pilot Study Using FGM

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Kenji Hamazaki and Yasuro Kumeda

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Corresponding author : Yuji Kawaguchi
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital
1-18-18, Higashikagaya, Suminoe-ku, Osaka 559-0012, Japan
Tel : +81-6-6685-0221 Fax : +81-6-6685-5208
E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

はじめに

日本糖尿病学会は糖尿病治療の最終的な目標を糖尿病のない人と変わらない寿命と quality of life (QOL) の実現を目指すこととしている¹⁾。この目標を実現するためには低血糖および血糖変動の少ない治療方法を選択することが重要である²⁾³⁾。糖尿病治療の8年間のフォローアップ期間中に低血糖 (<70mg/dL) を起こすと総死亡率を1.84倍増加させるという報告⁴⁾がある。一方、血糖変動を小さくするためには食後血糖を抑える必要があるが、昼食2時間後の血糖値は心血管イベントや死亡率と有意に相関していると報告⁵⁾がある(それぞれハザード比: 1.507, 1.885)。米国糖尿病学会の2型糖尿病患者に対する治療ガイドラインでは動脈硬化性心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease ; ASCVD)、慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) や心不全 (heart failure ; HF) の発症がハイリスクであ

る、またはこれらの疾患の既往症がある際にはASCVD、CKD、HFの発症や再発を抑制するエビデンスのあるglucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬やsodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬を使用することが推奨されている⁶⁾⁷⁾。

SGLT2阻害薬は近位尿細管でのブドウ糖再吸収を抑制することで、尿糖排泄を促進し血糖低下作用を発揮する作用機序の経口血糖降下薬である。尿糖排泄増加に伴うエネルギーロスによる体重や内臓脂肪量の減少、脂質代謝や尿酸値の改善、浸透圧利尿やナトリウム利尿作用による血圧の改善によりASCVDの危険因子に対する多面的効果があると考えられている。このようにSGLT2阻害薬は血糖低下作用以外にも臓器保護作用が報告されているため心疾患やCKDを合併する糖尿病患者に使用される機会が増えてきている。例えば心血管イベントのリスクが高い2型糖尿病患者において、標準治療へのエンパグリフロジン

の追加は心血管疾患による死亡、心血管イベント、および全死亡の発症率を低下させた⁸⁾。そしてダバグリフロジンは、プラセボと比較して、腎機能の悪化もしくは死亡〔推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) の50%以上の持続的低下、末期腎不全への進行、心血管死、腎不全による死亡〕のいずれかの発生を39%低下させた⁹⁾。SGLT2阻害薬の心血管・腎保護作用がSGLT2阻害薬全体に認められるクラスエフェクトなのか個々の薬剤独自に認められるドラッグエフェクトなのかは明らかでない。

それぞれのSGLT2阻害薬間には薬理学的な特徴の差があり、その効果も異なっている¹⁰⁾。筆者ら¹¹⁾は以前、トホグリフロジンとイブラグリフロジンのクロスオーバー試験を行い、トホグリフロジンはイブラグリフロジンよりも有意に日中の尿糖排泄量が多く、食後血糖や血糖変動を抑制する一方で、イブラグリフロジンはトホグリフロジンよりも有意に夜間の尿糖排泄量が多く、夜間の平均血糖値を下げると報告した。これはイブラグリフロジンの半減期が14.97時間¹²⁾であるのに対しトホグリフロジンの半減期は5.4時間¹³⁾であるため、トホグリフロジンは日中に血糖降下作用が強いのにに対し、イブラグリフロジンは夜間まで血糖降下作用が持続する薬理学的特徴に差があることが原因として考えられる。イブラグリフロジンやトホグリフロジンは日本国内での使用がほとんどなのでエンパグリフロジンやダバグリフロジンのような大規模臨床研究は実施されていないが、SGLT2阻害薬全体に認められる血糖低下作用以外の脂質代謝改善作用や降圧効果があるため心血管・腎保護作用はクラスエフェクトである可能性が示唆されている。しかしながら、SGLT2阻害薬間の血糖低下作用の差に関しては不明な点が多い。そこで筆者らは今回、蛋白結合率、尿中未変化体の薬理学的特徴が似ているトホグリフロジンとエンパグリフロジン¹⁴⁾を用いて、これ

ら2つの薬剤の血糖低下作用が非劣性であれば、実際にエンパグリフロジンに認められた心血管イベントや腎アウトカムの抑制効果がトホグリフロジンにも予想されることについてflash glucose monitoring (FGM)を用いたクロスオーバー試験をパイロット研究として行った。

I 対象および方法

1. 対象患者

本パイロット研究は2型糖尿病患者を対象とした、単施設、ランダム化、非盲検、並行群間、クロスオーバー試験として2023年2～4月に実施した。本研究はヘルシンキ宣言と文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行われ、研究プロトコルは社会医療法人 景岳会 南大阪病院の倫理委員会により承認を得て行われた(No.2022-8)。本研究のすべての参加者は参加前に研究概要について説明を受け、同意した参加者は同意文書に署名を行った。

筆者らは糖尿病治療目標に達せず血糖マネジメント目的に南大阪病院に入院した男性7人、女性3人を含む2型糖尿病患者10人を研究参加者として登録した。選択基準は以下のとおりである。1) 対象年齢20歳以上75歳未満の患者。2) スクリーニング1年以上前から2型糖尿病と診断されている患者。3) スクリーニング3カ月以上前からインスリン グラルギン U300を用いたbasal supported oral therapy (BOT) を行っている患者。4) HbA1c 7.0%以上10.5%未満の患者。5) Body mass index (BMI) 20.0kg/m²以上45.0kg/m²以下の患者。6) eGFR 45mL/min/1.73m²以上の患者。7) スクリーニング開始6カ月以上前からSGLT2阻害薬を使用していない患者。除外基準は以下のとおりである。1) スクリーニング開始6週間以内に重症ケトーシス、糖尿病性昏睡

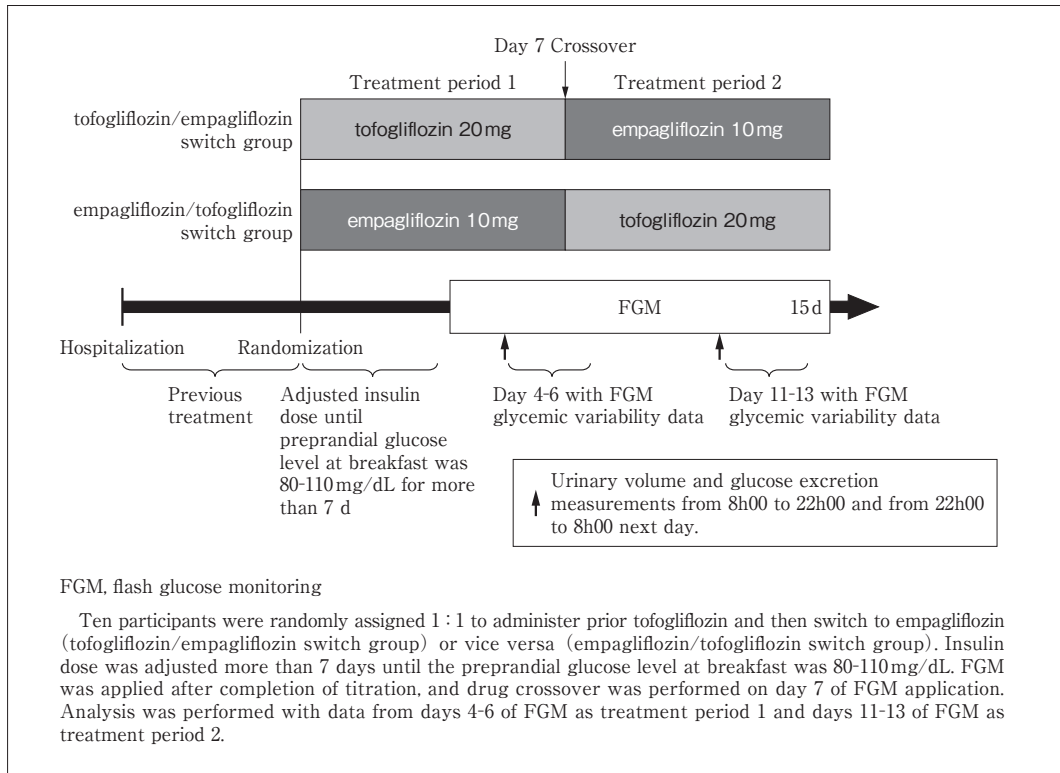


Figure 1 The study protocol

または前昏睡の既往のある患者。2) 研究開始6週間以内に重度の低血糖（糖尿病性昏睡または前昏睡、けいれんなど第三者の介助が必要な程度）を発症した患者。3) 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者。4) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者。5) スクリーニング開始6週間以内に自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を発症した患者。6) 増殖性網膜症を有する患者（ただし、光凝固術等を実施し、症状は安定している患者は組み入れ可能）。7) スクリーニング開始2週間以内に重篤な消化管障害を合併している患者、または重篤な消化管障害の手術歴を有する患者。8) スクリーニング開始3カ月以内に急性冠症候群、脳血管障害のある患者。9) 妊娠または妊娠している可能性のあ

る、および授乳中の患者。10) 手術前後の患者、重症感染症、重篤な外傷のある患者。11) 副腎皮質ステロイド系薬剤の全身投与を受けている患者。12) 重篤な肝機能障害〔aspartate aminotransferase (AST) もしくはalanine aminotransferase (ALT) が100 U/L以上の高値〕のある患者。13) SGLT2阻害薬に対してアレルギー歴のある患者。14) 悪性腫瘍または悪性腫瘍の既往のある患者。15) その他、研究担当医師が被験者として不適切と判断した患者。

2. 方法

Figure 1に本研究のプロトコルを示す。10人の参加者はランダムにトホグリフロジン先行投与後にエンパグリフロジンに切り替える群（トホグリフロジン先行群）かエンパグリフロジン先行投与後にトホグリフロジンに

切り替える群（エンパグリフロジン先行群）に1:1に振り分けられた。研究期間中はself monitoring of blood glucose (SMBG)を毎食前と寝る前の1日4回測定した。トホグリフロジン先行群はトホグリフロジン20mgを朝食後1回内服し、入院前から使用しているインスリン グラルギンU300を朝食前1日1回皮下注射にて朝食前血糖値が80mg/dL以上110mg/dL未満となるようにインスリンでタイトレーションを行った。糖毒性の解除の影響を考慮してインスリンタイトレーション期間は7日間以上とした。タイトレーション完了後FGMを装着し、FGM装着4日目の8時から22時と22時から翌朝8時までの尿糖排泄量の測定を行った。トホグリフロジンの血糖変動のデータとしてFGM装着4~6日目の3日間のデータを用いた。FGM装着7日目にトホグリフロジンからエンパグリフロジン10mg朝食後1回内服に切り替えを行った。FGM装着11日目の8時から22時と22時から翌朝8時までの尿糖排泄量の測定を行った。エンパグリフロジンの血糖変動のデータとして先行薬剤であるトホグリフロジンの影響をなくすためにエンパグリフロジン変更後4日間の観察期を空けたFGM装着11~13日目の3日間のデータを用いた。エンパグリフロジン先行群はトホグリフロジン先行群と逆のことを同じレジメンで行いデータを取得した。FGM装着期間中はインスリン グラルギンU300の単位とSGLT2阻害薬以外の経口血糖降下薬の変更は行わなかった。

3. 評価項目

本研究の主要評価項目と副次評価項目の有効性と安全性に対する評価はFGMから得られた連続3日間のデータおよび尿量、尿糖排泄量、夜間の排尿回数から判定した。主要評価項目は目標血糖範囲70~180mg/dLの時間の割合 (time in target glucose range ; TIR)¹⁵⁾とした。副次評価項目は血糖値180mg/dL以上の高血糖域の時間の割合 (time above target

glucose range ; TAR)¹⁵⁾、血糖値70mg/dL未満の低血糖域の時間の割合 (time below target glucose range ; TBR)¹⁵⁾、nocturnal (0時から6時) TBR、0時から6時の平均血糖値、24時間の平均血糖値、24時間の血糖変動の標準偏差 (standard deviation ; SD値)¹⁶⁾と変動係数 (coefficient of variation ; CV値)¹⁷⁾、M値 (target glucose level, 100mg/dL)¹⁸⁾、平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursion ; MAGE)¹⁸⁾、24時間の平均血糖曲線下面積 (area under the glucose curve ; AUC)¹⁹⁾、8時から22時のAUC、22時から翌朝8時のAUC、24時間の尿糖排泄量 (urinary glucose excretion ; UGE)²⁰⁾、8時から22時のUGE、22時から翌朝8時のUGE、24時間の尿量、8時から22時の尿量、22時から翌朝8時の尿量、就寝中に目覚めて排尿に行った回数とした。

4. 統計解析

データは特に断りがなければ平均値±SDで示されている。トホグリフロジンとエンパグリフロジン間の有意差検定は変数データが正規分布する場合は、対応あるt検定、正規分布しない場合はウィルコクソンの順位和検定を用いて比較した。p値<0.05を有意差ありと判定した。データはEZ R 1.37 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)²¹⁾を用いて解析を行った。

II 結果

1. 患者背景

Table 1に今回の研究参加者の患者背景を示す。10人の参加者がランダムにトホグリフロジン先行群とエンパグリフロジン先行群に1:1に分けられた。全体では年齢は66.1±10.4歳、BMIは29.5±4.8kg/m²、HbA1cは8.7±1.0%であった。腎機能はeGFRが64.6±11.6mL/min/1.73m²と正常または軽度の腎機能障害を認めていた。

Table 1 Baseline characteristics of randomized subjects (n = 10)

baseline characteristics	subject data
age (y)	66.1 ± 10.4
duration of diabetes (y)	13.2 ± 9.3
sex, male, n (%)	7 (70.0)
BMI (kg/m ²)	29.5 ± 4.8
HbA1c (%)	8.7 ± 1.0
GA (%)	20.3 ± 4.5
CPI	2.0 ± 1.1
eGFR (mL/min/1.73m ²)	64.6 ± 11.6
S-albumin (g/dL)	4.1 ± 0.5
insulin glargine U300 (U/day)	12.0 ± 5.0
antihyperglycemic drugs other than SGLT2 inhibitor	
DPP-4 inhibitor, n	2
metformin, n	3
sulfonylurea, n	1
α-GI, n	1
GLP-1RA, n	3

BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; GA, glycated albumin ; CPI, C-peptide index ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; S-albumin, serum albumin ; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2 ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; α-GI, alpha-glucosidase inhibitor ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Data are presented as mean ± SD. Insulin glargine U300 and antidiabetic drug dosages were not changed throughout the study period.

2. トホグリフロジンとエンパグリフロジンの有効性と安全性の比較

FGM測定値から得られたトホグリフロジンとエンパグリフロジンの治療期間中の各3日間の平均血糖変動曲線を **Figure 2**に示す。日中の血糖変動はトホグリフロジン治療において低めに推移し、夜間の血糖変動は両薬剤で同等であった。

FGMの測定値から得られた血糖変動に関する指標および尿糖排泄量、夜間の排尿回数を **Table 2**に示す。本研究の有効性の主要評価項目である TIRは両薬剤間で有意差を認

めなかった。副次評価項目に関して、TAR, TBR, nocturnal TBR, 24時間の血糖変動のSD値とCV値, M値, MAGE, 0時から6時の平均血糖値, 22時から翌朝8時の血糖変動に関するAUC, 24時間のUGE, 24時間の尿量は両薬剤で有意差は認めなかった。24時間の平均血糖値, 24時間のAUC, 8時から22時のAUCはトホグリフロジンにおいて有意に小さかった (p=0.029, 0.028, 0.008)。8時から22時のUGEと尿量はトホグリフロジンにおいて有意に多く (p=0.010, 0.023), 22時から翌朝8時のUGEと尿量と就寝中に目覚めて

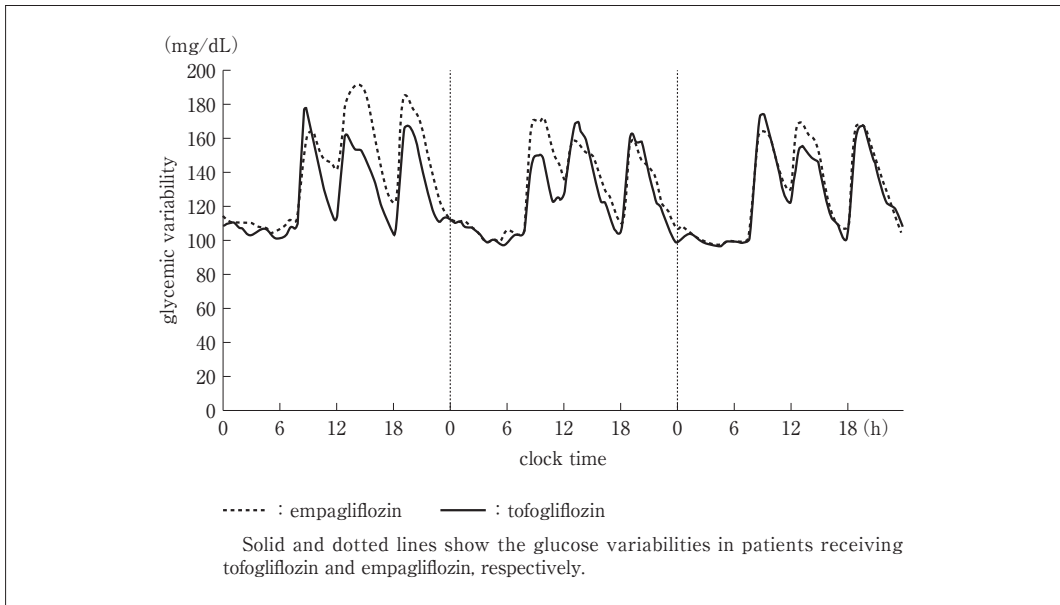


Figure 2 The 24-h mean glucose variabilities based on flash glucose monitoring, which show the mean glucose variabilities for 3 days of the total patients (n = 10)

排尿に行った回数はエンパグリフロジンにおいて有意に多かった ($p=0.004, 0.008, 0.026$)。

Ⅲ 考 察

筆者らはSMBG測定値の朝食前血糖値が80mg/dL以上110mg/dL未満となるようにインスリン グラレギンU300でBOTを行った2型糖尿病患者に、FGMを用いて2つのSGLT2阻害薬であるトホグリフロジンとエンパグリフロジンのTIRに関する有効性の比較検討を行った結果、トホグリフロジンとエンパグリフロジンはTIRに有意差はなく同等の有効性があることを示した。エンパグリフロジンやダパグリフロジンに認められる心血管・腎保護作用がSGLT2阻害薬全体に認められるクラスエフェクトなのか、各薬剤毎のドラッグエフェクトなのかは明らかでなかったが、2022年に国内のリアルワールドデータの後ろ向き観察研究²²⁾で、SGLT2阻害薬の心血管アウトカムに対する影響が報告されており、心不全、

心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心房細動の発生率はエンパグリフロジンのハザード比を1としてその他のSGLT2阻害薬間で有意差は認められなかった。腎アウトカムに対する影響に関しても後ろ向き観察研究²³⁾で年あたりのeGFR低下量はSGLT2阻害薬間で有意差は認められなかった。このようにSGLT2阻害薬の心血管・腎保護作用は各薬剤間で同等であり、クラスエフェクトであることが示唆された。さらに、TIR>85%をハザード比1とした全死亡と心血管死亡のリスクはTIR≤50%で約1.8倍と、有意に高まると報告²⁴⁾されている。今回の筆者らの研究でもTIRは両薬剤間で有意差がなく、かつトホグリフロジン治療において平均TIRが88.9%であったことはトホグリフロジンでもEMPA-REGアウトカム試験³⁾やEMPA-REG腎アウトカム試験²⁵⁾で認められたような心血管・腎保護効果が得られる可能性が示唆されるが、今回はTIRのみのデータであるため、今後、直接トホグリフロジンの心血管・腎保護効果の検討が必要である。

Table 2 Flash glucose monitoring parameters of glucose variability and urine glucose excretion in subjects administered tofogliflozin or empagliflozin

	tofogliflozin	empagliflozin	p-value
TIR (target range 70-180mg/dL) (%)	88.9±9.4	84.8±15.3	0.084
TAR (above target level>180mg/dL) (%)	10.4±9.7	14.4±15.6	0.080
TBR (below target level<70mg/dL) (%)	0.7±2.2	0.8±2.4	0.953
nocturnal TBR (below target level<70mg/dL) (%)	0.2±1.3	0.5±2.1	0.655
24-h SD (mg/dL)	31.3±9.3	34.0±11.0	0.171
24-h CV (%)	24.9±5.9	25.7±6.5	0.560
M value (target glucose level 100mg/dL)	5.3±3.7	7.4±6.2	0.130
MAGE (mg/dL)	83.8±45.5	82.4±28.5	0.894
24-h mean glucose level (mg/dL)	124.7±20.9	132.2±23.5	0.029*
0000-0600 h mean glucose level (mg/dL)	102.9±19.2	104.4±22.0	0.714
24-h AUC (mg/dL h)	2983.5±501.0	3162.8±563.5	0.028*
0800-2200 h AUC (mg/dL h)	1946.2±348.9	2097.8±388.8	0.008*
2200-0800 h AUC (mg/dL h)	1037.4±178.4	1065.0±206.0	0.418
24-h UGE (g)	43.3±24.7	41.7±21.2	0.604
0800-2200 h UGE (g)	33.1±18.1	25.4±12.4	0.010*
2200-0800 h UGE (g)	10.1±8.0	16.3±10.6	0.004*
24-h urine volume (mL)	2354.8±1014.1	1599.0±613.5	0.071
0800-2200 h urine volume (mL)	1866.8±1106.5	898.0±452.8	0.023*
2200-0800 h urine volume (mL)	488.0±185.3	701.0±302.1	0.008*
nocturnal urination frequency (times)	0.9±0.6	1.6±0.7	0.026*

TIR, time in target glucose range ; TAR, time above target glucose range ; TBR, time below target glucose range ; SD, standard deviation of glucose level ; CV, coefficient of variation of glucose level ; MAGE, mean amplitude of glycemic excursion ; AUC, area under glucose curve ; UGE, urinary glucose excretion

Data are presented as mean±SD. Data were compared using paired *t*-test and Wilcoxon's signed rank test. A p-value of<0.05 was considered significant.

* : indicates a statistically significant difference between groups.

トホグリフロジンとエンパグリフロジンの薬理学的特徴は似ている部分が多い¹³⁾¹⁴⁾。各薬剤の血中における蛋白結合率はトホグリフロジンが82%，エンパグリフロジンが85%で尿中未変化体排泄率はトホグリフロジンが18.2%，エンパグリフロジンが18.6%とほとんど同じである¹³⁾¹⁴⁾。異なる特徴として、半減期はトホ

グリフロジンが5.4時間，エンパグリフロジンが9.88時間，SGLT1に対するSGLT2選択性はトホグリフロジンが2900倍，エンパグリフロジンが1100倍となっている¹³⁾¹⁴⁾。半減期が短くSGLT2への選択性が高いということは朝にトホグリフロジンを投与するとエンパグリフロジンよりも日中に強い尿糖排泄効果を

示し、夜間には効果が減弱することとなる。他方、エンパグリフロジンは半減期が長いいため昼間の尿糖排泄効果はトホグリフロジンよりも弱いが夜間にかけてまで効果が持続する。この理由によりトホグリフロジンはエンパグリフロジンと比較して8時から22時の尿糖排泄量を有意に増加させ、逆にエンパグリフロジンはトホグリフロジンと比較して22時から翌朝8時の尿糖排泄量を有意に増加させたという結果が出たと考えられる。

2型糖尿病患者では血糖値が高いほど尿糖排泄量は増加するため²⁶⁾、日中は食事をすることにより血糖値が上昇し、これにより尿糖排泄量は増加することとなる。尿糖排泄量と血糖低下効果は比例するために²⁷⁾、日中のAUCはトホグリフロジンで有意に低下したという結果につながったと考えられる。

24時間尿量は両薬剤間では有意差は認めなかったが、8時から22時までの尿量はトホグリフロジンで有意に多く、22時から翌朝8時までの尿量はエンパグリフロジンで有意に多かった。これは尿糖排泄量と尿量が相関しているためと考えられる¹⁹⁾。就寝中に目覚めて排尿に行った回数に関しては、夜間尿量と関係してエンパグリフロジンで有意に多かった。夜間尿回数と煩わしさおよび睡眠障害は有意な相関関係にあり²⁸⁾、睡眠障害によるうつ症状も起こりやすくなり²⁹⁾、70歳以上の高齢者では排尿に行く際の転倒による骨折のリスクが高まるために³⁰⁾トホグリフロジンの方が有用性と安全性には優れていると考えられる。

FGMから得られたデータの臨床目標値として一般的にはCV値36%未満が推奨されるが¹⁵⁾、それは血糖変動の安定性と低血糖リスクを加味した際の2型糖尿病患者のCV値から導き出されている³¹⁾。ただしインスリンやSU剤を使用する際には低血糖リスクを避けるためにCV値は27%未満にまで下げる必要があるとの報告³²⁾がある。今回の研究ではインスリン グラルギンU300を用いてBOTを行っているため

CV値の目標は27%未満となるが、両薬剤ともそれを達成できており、SGLT2阻害薬はBOTをしている2型糖尿病患者に対しても低血糖リスクを増やさずに治療目標に向かって使用できる経口血糖降下薬であることが示された。

今回の研究にはいくつかのlimitationが存在する。まず最初のlimitationは筆者らはクロスオーバー試験を行ったが、小さなサンプルサイズであったことである。そして単施設での研究であるため、今回の得られた結果がリアルワールドの結果と一致するかはサンプルサイズを大きくし多施設で行う必要がある。次のlimitationとして研究ピリオドが入院中の短い期間であったことが挙げられる。長期的な有効性と安全性を評価するためにはより長い期間のクロスオーバー試験を行い、各薬剤投与期間でFGMでの検討を行い、かつ、血糖変動や低血糖の抑制が糖尿病合併症や心血管疾患、腎疾患のイベント抑制に結びついたのかを調べる必要がある。最後のlimitationとして今回の結果の差として両薬剤の薬理学的特徴によるものと結論付けたが、その他のSGLT2阻害薬でも同様に薬理学的な特徴により今回と同様な結果が得られるのかを検証する必要がある。

結論として、インスリン グラルギンU300とトホグリフロジンまたはエンパグリフロジンのBOTを行っている2型糖尿病患者にFGMから得られたデータを用いた検討を行ったところ、トホグリフロジンとエンパグリフロジンはTIRの結果から有効性は同等であることが今回の研究で示された。

<謝辞>

筆者らは本研究に参加した患者と本論文の作成に関わった南大阪病院のスタッフの多大な助力に感謝を申し上げる。

利益相反

筆者は興和株式会社、日本イーライリリー株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から講演料を得ているが、本研究にはこれらの企業は関与していない。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023. 東京, 文光堂; 2022. p.31.
- 2) Hanefeld M, Temelkova-Kurkschiev T. Control of post-prandial hyperglycemia—an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2002 ; **12** : 98-107.
- 3) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2010 ; **363** : 1410-1418.
- 4) Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease ? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 ; **11** : 135-143.
- 5) Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up : lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011 ; **34** : 2237-2243.
- 6) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. : American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment : Standards of Care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 ; **46**(Suppl.1) : S140-157.
- 7) American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020 ; **43** : S98-110.
- 8) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 ; **373** : 2117-2128.
- 9) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 ; **383** : 1436-1446.
- 10) Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor : characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012 ; **14** : 83-90.
- 11) Kawaguchi Y, Sawa J, Kumeda Y. Efficacy and safety of tofogliflozin and ipragliflozin for patients with type-2 diabetes : a randomized crossover study by flash glucose monitoring. *Diabetes Ther.* 2020 ; **11** : 2945-2958.
- 12) Poole RM, Dungo RT. Ipragliflozin : first global approval. *Drugs.* 2014 ; **74** : 611-617.
- 13) Kasahara-Ito N, Fukase H, Ogama Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tofogliflozin (a selective SGLT2 inhibitor) in healthy male subjects. *Drug Res (Stuttg).* 2017 ; **67** : 349-357.
- 14) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. ジャディアンス®錠10mg 医薬品インタビューフォーム, 2022年7月改訂 (第14版).
- 15) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation : recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019 ; **42** : 1593-1603.
- 16) Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017 ; **40** : 1631-1640.
- 17) Investigators F-ST. Glucose variability in a

- 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2016 ; **39** : 973-981.
- 18) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability : does it matter?. *Endocr Rev*. 2010 ; **31** : 171-182.
- 19) Nishimura R, Osonoi T, Kanada S, et al. Effects of luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, on 24-h glucose variability assessed by continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2015 ; **17** : 800-804.
- 20) Samukawa Y, Omiya H, Watase H, et al. Substantial Effects of Luseogliflozin Revealed by Analyzing Responses to Postprandial Hyperglycemia : Post Hoc Subanalyses of a Randomized Controlled Study. *Adv Ther*. 2016 ; **33** : 1215-1230.
- 21) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 ; **48** : 452-458.
- 22) Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 ; **21** : 67.
- 23) Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al. Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2022 ; **102** : 1147-1153.
- 24) Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes : A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021 ; **44** : 549-555.
- 25) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ; **375** : 323-334.
- 26) Jung CH, Jang JE, Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus : SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014 ; **38** : 261-273.
- 27) Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 ; **18** : 23.
- 28) Liew LC, Tiong HY, Wong ML, et al. A population study of nocturia in Singapore. *BJU Int*. 2006 ; **97** : 109-112.
- 29) Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Nocturia and Prevalence of Depressive Symptoms in Japanese Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus : The Dogo Study. *Can J Diabetes*. 2018 ; **42** : 51-55.
- 30) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals : a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol*. 2010 ; **184** : 1413-1418.
- 31) Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 ; **40** : 832-838.
- 32) Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c : Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018 ; **20** : 353-362.

(受理日 : 2023年5月12日)