

新薬紹介総説



新規 SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン水和物 (ルセフィ[®]錠) の薬理学的特徴および臨床試験成績

高橋 禎介, 山本 浩二

要約: ルセオグリフロジン水和物 (以下ルセオグリフロジン, 製品名: ルセフィ[®]錠) は, 大正製薬株式会社において創製された新規のナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2: sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬である。ルセオグリフロジンは, SGLT 発現細胞を用いた *in vitro* 試験において SGLT2 を介した Na⁺ 依存的なグルコース取り込みを選択的かつ拮抗的に阻害した。糖尿病モデル動物を用いた *in vivo* 試験では, ルセオグリフロジンは尿糖排泄を増加させてインスリン分泌に依存することなく血糖低下作用を示した。さらに, ルセオグリフロジンは糖尿病ラットへの反復経口投与により糖化ヘモグロビン値を低下させるとともに, インスリン抵抗性改善作用と膵β細胞減少に対する抑制作用を示したことから, 2 型糖尿病に対する有用性が期待された。日本人健康成人男性を対象にルセオグリフロジン 1~25 mg を単回経口投与した結果, 血漿中薬物濃度は用量依存的に増加し, 消失半減期は 9.23~13.8 時間であった。また, 用量の増加に応じた尿糖排泄作用が確認され, 忍容性に問題はなかった。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験では, ルセオグリフロジンは 1 日 1 回 2.5 mg の 24 週間投与によりプラセボに比べ HbA1c 変化量を有意に低下させた。さらに, 第Ⅲ相単剤長期投与試験ならびに併用長期投与試験においても, ルセオグリフロジンは 1 日 1 回 52 週間投与により良好な血糖コントロールを示し, 忍容性に問題はなかった。以上の非臨床および臨床試験成績から, ルセオグリフロジンは選択的かつ拮抗的に SGLT2 を阻害することで血中の過剰なグルコースを尿中に排泄し, 2 型糖尿病における高血糖を是正することが明らかとなった。選択的 SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンは, 2 型糖尿病の薬物治療において新たな選択肢となることが期待される。

1. はじめに

糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性症候群であり, 全世界の糖尿病有病者数は 3 億 8200 万人に及ぶことが報告されて増加の一途を辿っている (1)。日本国内においても 2012 年に実施された厚生労働省による国民健康・栄養調査によれば, 糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c 6.5% 以上, または糖尿病と診断され現在治療を受けている者) は約 950 万人と推定され, 前回調査 (2007 年) と比較しても増加が続いている (2)。糖尿病治療の最終目的は, 血糖, 体重, 血圧および血清脂質の良好なコントロール状態の維持により, 糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症や進展を抑制し, 健常人と同様の日常生活の質 (QOL) を維持して健康寿命を全うすることである (3)。2 型糖尿病治療の基本は食事療法および運動療法であるが, これらを 2, 3 ヶ月続けても目標の血糖コントロールを達成できない場合には薬物療法が行われる。さらに, 1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合には, 作用機序の異なった薬剤を併用する。現在, 様々な作用機序を持つ経口血糖降下薬が承認されて単独および併用投与により薬剤が使用されているが, 未だに治療目標 (HbA1c 7.0% 未満) に達成していない患者が数多く存在し, また, 平均 BMI 値も増加傾向にあることが報告されている (4)。

ナトリウム-グルコース共輸送体 (SGLT: sodium glucose cotransporter) は, 細胞内外のナトリウムイオン (Na⁺) の濃度差を駆動力として糖を細胞内へと取り込む膜タンパク質である。SGLT には幾つかのアイソフォームが存在し, 腎臓の尿細管曲部には低親和性でグルコース輸送能が大きい SGLT2 が, 尿細管直部に

キーワード: ルセオグリフロジン, ルセフィ[®]錠, SGLT2 阻害薬, 2 型糖尿病, 血糖低下作用
大正製薬株式会社 医薬研究本部 薬理研究所 薬理第 2 研究室 (〒331-9530 埼玉県さいたま市北区吉野町 1-403)
E-mail: te-takahashi@so.taisho.co.jp 原稿受領日: 2015 年 5 月 28 日, 依頼原稿
Title: Pharmacological and clinical profile of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin (Lusefi[®])
Author: Teisuke Takahashi, Koji Yamamoto

は高親和性でグルコース輸送能が小さい SGLT1 が存在し、SGLT2 は原尿中からのグルコース再吸収の主要な部分を担っている。健常人では糸球体を濾過されたグルコースはほとんど全て再吸収されるが、血糖値が上昇して腎臓における糖再吸収極量を超えると尿糖が出現する。糖尿病患者では健常人と比較して SGLT2 が高発現しており(5)、糖再吸収極量の上昇が高血糖持続の一因となっているとの報告もある(6)。SGLT 阻害物質であるフロリジンは、インスリン分泌が障害された糖尿病ラットにおいて皮下投与により尿糖排泄量を増加させて高血糖を改善することが以前より知られていたが(7)、消化管内に存在する β グルコシダーゼによって構造中の *O*-グルコシド結合が容易に加水分解されるために経口投与時の生物学的利用率は低い。

ルセオグリフロジンは、大正製薬株式会社において創製および開発された新規 SGLT2 阻害薬である。我々は、天然物フロリジンのグルコース骨格部分をチオグルコース化して経口吸収性を向上させるとともに、チオグルコース環と側鎖部分を代謝的に安定な *C*-グリコシド結合とすることで優れた代謝安定性と SGLT2 選択性を有する *C*-5-チオグルコシド誘導体を見出した。さらに、SGLT2 阻害活性に加えて薬物動態パラメータも評価項目に加えて化合物の最適化を進めた結果、標的臓器（腎臓）移行性にも優れて持続的な尿糖排泄増加作用を示すルセオグリフロジン（図1）を創製するに至った(8)。

ルセオグリフロジンは、経口糖尿病治療薬の臨床評価ガイドライン（平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号）に基づき実施された国内臨床試験において2型糖尿病に対する高い有効性と安全性が確認されたことから、2014年3月24日に「2型糖尿病」の効能効果で厚生労働省より製造販売承認を取得した。そこで本稿では、ルセオグリフロジンの薬理作用ならびに臨床試験成績について概要を述べる。

2. 薬理学的特性

1) SGLT2 阻害活性および作用選択性

SGLT は SLC5 遺伝子ファミリーに属する 14 回膜貫通型トランスポーターであり、幾つかのアイソフォームの存在が知られている。SGLT1 はおもに小腸に発現が認められ、腸管からのグルコースやガラクトースの吸収を担う。また、腎臓の近位尿細管、心臓や気管にも発現が認められる。なお、SGLT1 遺伝子の欠損によりグルコース・ガラクトース吸収不全に伴う重度な下痢が引き起こされることが報告されている(9)。ヒト SGLT2 または SGLT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 K1 株（CHO-K1 細胞）において、ルセオグリフロジンは Na^+ 依存的なグルコース取り込み活性を濃度依存的に阻害し、50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) はそれぞれ 2.26 および 3990 nmol/L であり(8, 10)、SGLT1 と比較して SGLT2 を 1765 倍選択的に阻害した（図2および表1）。

SGLT3 は小腸に多く発現しヒトでは糖輸送能は持たずにグルコースセンサーとして機能しており、SGLT5 は腎臓においてフルクトースやマンノースの輸送、sodium myo-inositol cotransporter 1 (SMIT1) および SMIT2 は脳や腎臓において myo-イノシトールの輸送を担っている。ヒト SGLT5、SMIT1 または SMIT2 を発現させたアフリカミドリザル腎臓由来 COS-7 細胞において、 Na^+ 依存的なフルクトースまたは myo-イノシトール取り込み活性に対するルセオグリフロジンの IC_{50} 値はそれぞれ 1310、23300 および 584 nmol/L であった（表2）。また、ヒト SGLT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来細胞株（HEK）293 細胞において、糖依存的な Na^+ 電流に対してルセオグリフロジンは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でほとんど影響を及ぼさなかった。以上より、ルセオグリフロジンは各 SGLT サブタイプと比較して選択的に SGLT2 を阻害することが明らかとなった。なお、臨床用量（5 mg）投与時におけるルセオグリフロジンの最大血漿中非結合型濃度 (C_{max} :

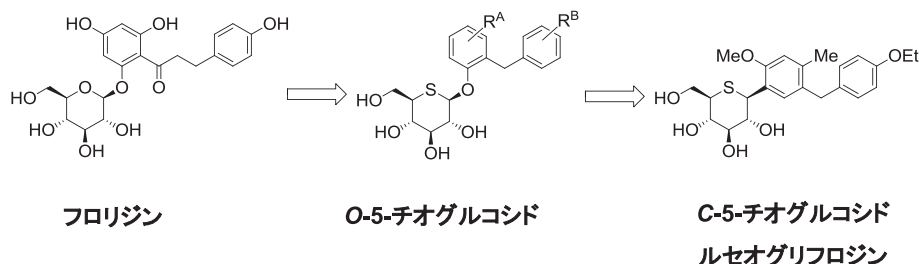


図1 ルセオグリフロジン創製までのプロセス

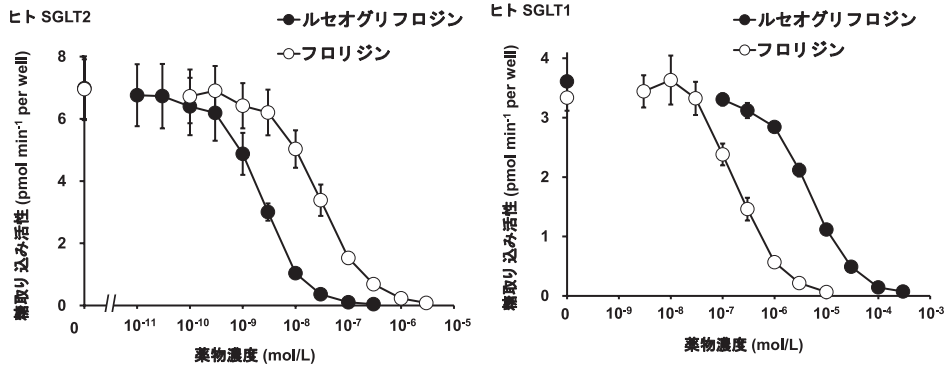


図2 ヒト SGLT2 およびヒト SGLT1 発現細胞における糖取り込み活性に対するルセオグリフロジンの阻害作用
データは3~4回の実験 (各 n=3) から求めた平均値±標準誤差を表示。(文献 10 より改変)

表1 ヒト SGLT2 および SGLT1 に対するルセオグリフロジンの阻害作用

	ヒト SGLT 阻害活性 IC ₅₀ 値 (nmol/L)		SGLT2 選択性
	SGLT2	SGLT1	
ルセオグリフロジン	2.26 (1.48~3.43)	3990 (2690~5920)	1765
フロリジン	27.8 (21.8~35.3)	246 (162~374)	8.8

3~4 回の試験 (各 n=3) から求めた相乗平均。(): 両側 95% 信頼区間. SGLT2 選択性: SGLT1 に対する IC₅₀ 値 / SGLT2 に対する IC₅₀ 値.

表2 ヒト各種 SGLT アイソフォームに対するルセオグリフロジンの阻害作用

	ヒト SGLT 阻害活性 IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	SGLT5	SMIT1	SMIT2
ルセオグリフロジン	1310 (933~1830)	23300 (13600~39800)	584 (492~694)
	ヒト SGLT3 阻害活性 Na ⁺ 電流に対する抑制率 (%)		
	10 μmol/L	100 μmol/L	
ルセオグリフロジン	4.5 ± 8.0	47.3 ± 11.8	

4 回の試験 (各 n=3) から求めた相乗平均。(): 両側 95% 信頼区間. SGLT3 に関しては各 8 例の細胞から求めた平均値±標準偏差.(文献 11 より改変)

11.4 ng/mL=26.1 nM) は上述した各 SGLT アイソフォームに対する IC₅₀ 値を大きく下回っており(12), 臨床使用においてルセオグリフロジンが SGLT2 以外の各 SGLT アイソフォームに対して阻害作用を示す可能性は低いと推察される.

2) SGLT2 に対する阻害様式および結合親和性

ヒト SGLT2 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて, 複数の基質濃度およびルセオグリフロジン濃度下に Na⁺ 依存的グルコース取り込み活性を測定し,

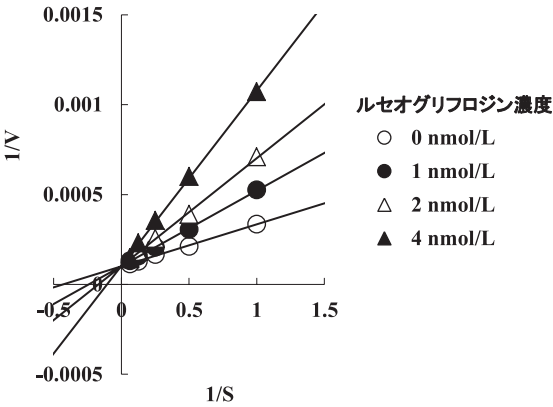


図3 ヒト SGLT2 発現細胞におけるグルコース取り込み活性に対するルセオグリフロジンの阻害様式 (Lineweaver-Burk Plot 法)
V: 反応速度 (Na⁺ 依存的グルコース取り込み活性, cpm/60 min).
S: 基質濃度 (mmol/L). (文献 13 より改変)

Lineweaver-Burk Plot 法を用いて解析した(13). その結果, ルセオグリフロジンはグルコース取り込みに対して拮抗的な阻害作用を示すことが推定され, さらに Dixon Plot 法により算出した阻害定数 (Ki 値) は 1.10 nmol/L であった (図3).

また, ヒト SGLT2 発現細胞の膜画分を用いて標識化合物 ([³H]ルセオグリフロジン) の結合解離試験を行い, 結合および解離曲線から速度定数 (Kon, Koff) を算出し, 結合速度定数と解離速度定数の比 (Koff/Kon) より解離定数 (Kd) を求めた(13). その結果, Kd 値はグルコース非存在下および存在下 (20 mmol/L) でそれぞれ 1.3 および 7.0 nmol/L となり, グルコース存在下では Kd 値が高値にシフトしたことから, ルセオグリフロジンはグルコースに対して拮抗的に阻害することが裏付けられた. また, ルセオグリフロジンは時間依存的に SGLT2 から解離したがその半減期は約 7 時間であり, 長い解離半減期を示すと考えられた (表3). 以上より, ルセオグリフロジンは SGLT2 に対するグ

表3 ヒト SGLT2 発現細胞膜を用いた [^3H]ルセオグリフロジンの結合解離実験における各パラメータ

	グルコース非存在下	グルコース (20 mM) 存在下
結合定数 (nM)	1.3 \pm 0.13	7.0 \pm 0.70
結合速度定数 ($\text{M}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	1.4 $\times 10^6 \pm 1.5 \times 10^5$	2.4 $\times 10^5 \pm 6.9 \times 10^3$
解離速度定数 (min^{-1})	1.8 $\times 10^{-3} \pm 5.4 \times 10^{-5}$	1.7 $\times 10^{-3} \pm 1.6 \times 10^{-4}$
解離半減期 (min)	420 \pm 10	430 \pm 39

3 回の試験 (各 n=2) における結合および解離曲線から求めた平均値 \pm 標準誤差。(文献 13 より改変)

表4 Zucker fatty ラットにおける尿中パラメータに対するルセオグリフロジンの作用

	病態対照	ルセオグリフロジン			
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
尿糖排泄量 (mg/24 h)	1.20 \pm 0.11	1.84 \pm 0.26	96.07 \pm 23.07 ***	367.79 \pm 25.63 ***	1073.79 \pm 80.00 ***
尿量 (mL/24 h)	6.7 \pm 0.6	7.8 \pm 0.5	7.5 \pm 0.5	7.5 \pm 0.9	12.2 \pm 0.4 ^{###}
尿中 Na ⁺ 排泄量 (mmol/24 h)	0.21 \pm 0.03	0.29 \pm 0.07	0.28 \pm 0.04	0.24 \pm 0.05	0.38 \pm 0.07
尿中 K ⁺ 排泄量 (mmol/24 h)	0.49 \pm 0.04	0.50 \pm 0.06	0.51 \pm 0.03	0.47 \pm 0.05	0.68 \pm 0.05 [#]
尿中 Cl ⁻ 排泄量 (mmol/24 h)	0.12 \pm 0.02	0.16 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02	0.31 \pm 0.08
尿浸透圧 (mosm/kg \cdot H ₂ O)	972 \pm 64	873 \pm 74	990 \pm 50	1130 \pm 82	1168 \pm 63

平均値 \pm 標準誤差 (n=8), *** P <0.001/4 (病態対照群に対する Welch の t 検定, Bonferroni の調整), [#] P <0.05, ^{###} P <0.001 (病態対照群に対する Dunnett の多重比較検定)。(文献 10 より改変)

ルコースの結合を拮抗的に阻害し, SGLT2 からの解離が遅い性質を有する可能性が示唆された。

3) 尿糖排泄増加作用および血糖低下作用

耐糖能異常肥満モデルである Zucker fatty ラットを用いた糖負荷試験において(10), ルセオグリフロジンは 0.3 mg/kg 以上の投与量で尿糖排泄量を増加させるとともに, 血糖値上昇を抑制した(表4および図4)。本病態モデルでは糖負荷後に過剰なインスリン分泌が認められるが, ルセオグリフロジン投与群では病態対照群と比べ血漿インスリン値が低値を示し, ルセオグリフロジンはインスリン分泌を介さずに糖負荷後の血糖上昇を抑制すると考えられた。ルセオグリフロジンは, 高用量においてのみ尿量および尿中 K⁺排泄量を有意に増加させたが, 尿中 Na⁺および Cl⁻排泄量, 尿浸透圧には有意な影響を及ぼさず, 薬効用量では顕著な尿中電解質の変動を伴うことなく尿糖排泄量を増加させると考えられた。

4) インスリン抵抗性改善作用および膵β細胞保護作用

インスリン分泌能が軽度障害されたストレプトゾシン(STZ)誘発糖尿病ラットにおいて, ルセオグリフロジンは4週間の混餌投与により非絶食下血糖値および糖化ヘモグロビン(GHb)値に対する有意な低下

作用を示した(図5)。混餌投与後に24時間の休薬を行い, 高インスリン正常血糖クランプ試験を施行して全身の糖利用率を算出したところ, 0.01%投与群(11.6 mg/kg/day 相当)では病態対照群に対して全身の糖利用率が有意に高値を示してルセオグリフロジンのインスリン抵抗性に対する改善作用が認められた。また, 4週間投与後の膵臓より作製した切片のインスリン免疫染色により膵β細胞量を算出した結果, 0.01%投与群では病態対照群と比べて膵β細胞量が有意に高値を示し, 膵β細胞量の減少に対するルセオグリフロジンの抑制作用が認められた。以上より, ルセオグリフロジンは糖毒性の解除を介して糖尿病病態を改善する可能性が示唆された。

5) 腎保護作用

腎障害モデルラット(Fawn Hooded Hypertensive ラット)と2型糖尿病モデルラット(Goto-Kakizaki ラット)の交配により作製した2型糖尿病性腎症モデルラット(T2DN ラット)は, 加齢に伴い糸球体濾過量(GFR)が低下するとともに糸球体硬化病変を呈してヒトの慢性腎不全の進行に似た特徴を示す動物モデルである(14)。T2DN ラットにルセオグリフロジンを12週間経口投与して腎障害に及ぼす影響について検

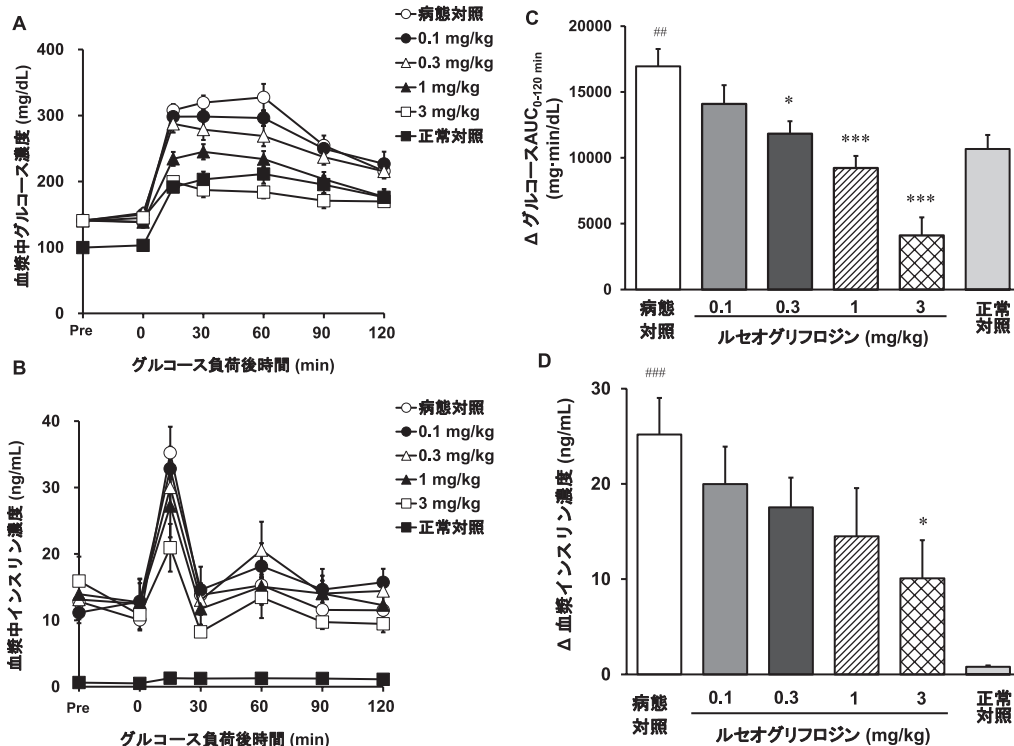


図4 Zucker fatty ラットにおける経口糖負荷後の血糖値上昇およびインスリン分泌に対するルセオグリフロジンの作用
絶食下の雄性 Zucker fatty ラットにルセオグリフロジンを単回経口投与後、グルコース負荷を行い経時的に血漿中グルコースおよびインスリン濃度を測定した。(A) 血漿中グルコース濃度の経時変化、(B) 血漿中インスリン濃度の経時変化、(C) グルコース、AUC (0~120 分) の0 分値からの変化量、(D) 投与後 15 分における血漿中インスリン濃度の 0 分値からの変化量。データは平均値±標準誤差 (n=8) を表示。## $P<0.01$ (正常対照群に対する Student の t 検定), ### $P<0.001$ (正常対照群に対する Welch の t 検定), * $P<0.05$, *** $P<0.001$ (病態対照群に対する Dunnett の多重比較検定)。(文献 10 より改変)

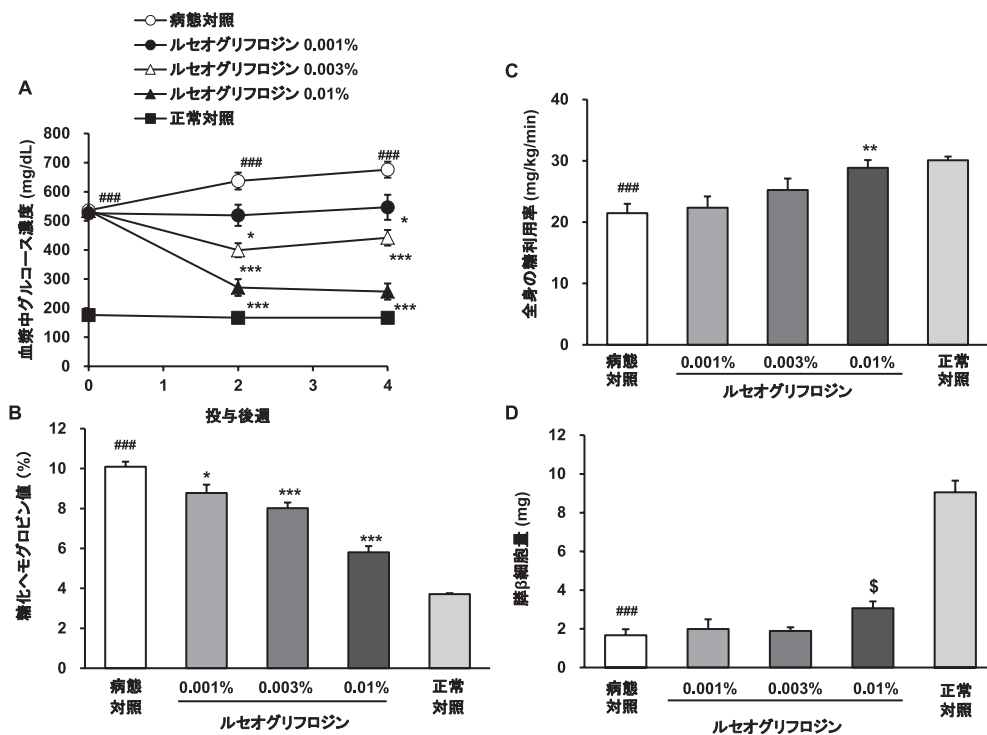


図5 STZ 誘発糖尿病ラットにおける血糖値、全身の糖利用率および膵β細胞量に対するルセオグリフロジンの作用
雄性ラットに STZ (40 mg/kg) を静脈内に投与し、インスリン分泌能が軽度障害された糖尿病ラットを作製した。1 週間後からルセオグリフロジンを含む混餌を与えて (A) 非絶食下の血漿中グルコース濃度 (2 および 4 週目) と (B) 糖化ヘモグロビン値 (4 週目) を測定した。さらに、投与終了後に休養を行い、高インスリン正常血糖クランプ試験にて (C) 全身の糖利用率を求めた。また、膵臓より作製した切片のインスリン免疫染色より (D) 膵β細胞量を算出した。データは平均値±標準誤差 (n=12) を表示。### $P<0.001$ (正常対照群に対する Welch の t 検定), * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ (病態対照群に対する Dunnett の多重比較検定), \$ $P<0.05/3$ (病態対照群に対する Student の t 検定, Bonferroni の調整)。(文献 11 より改変)

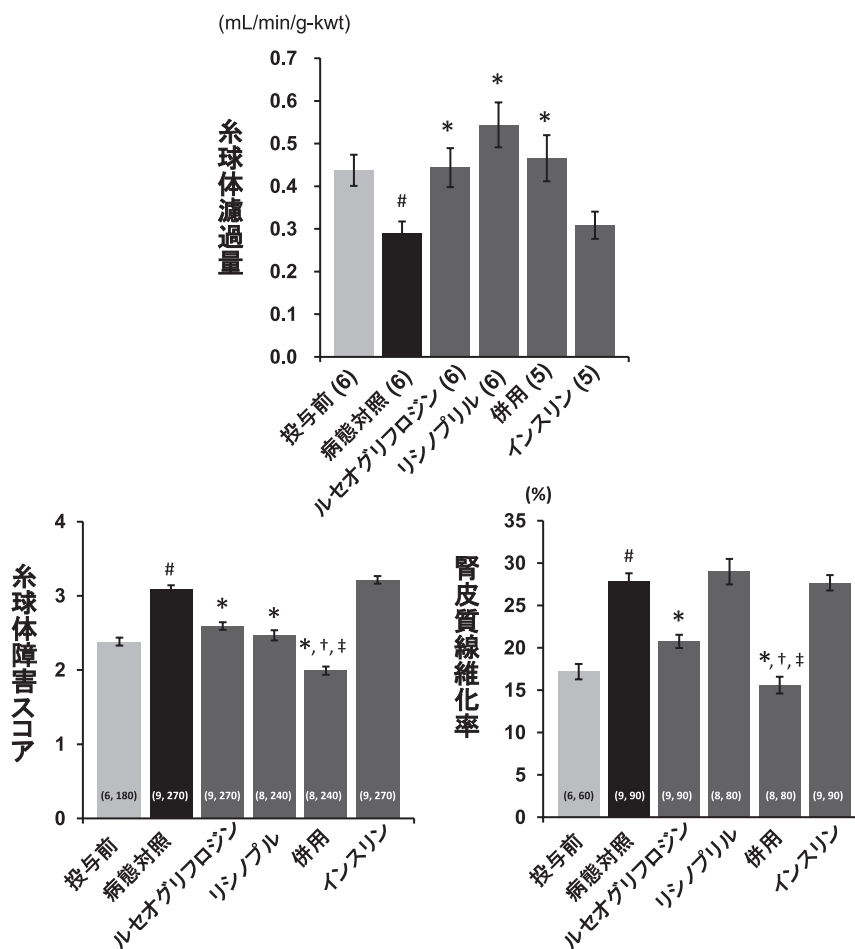


図6 T2DNラットにおける糸球体濾過量、糸球体障害スコアおよび腎皮質線維化率に対するルセオグリフロジンの作用

雄性T2DNラット（14ヵ月齢）にルセオグリフロジン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（リシノプリル）、ルセオグリフロジンとリシノプリルとの併用、インスリンを3ヵ月間投与後、イヌリンクリアランスを指標に糸球体濾過量を測定した。さらに、腎臓を摘出してマッソントリクローム染色を行い、糸球体障害スコアおよび腎皮質線維化率を指標に組織学的検討を行った。データは平均値±標準誤差、括弧内の数値は動物数と解析部位数を表示。* $P<0.05$ （Holm-Sidakの検定、投与前との比較）、* $P<0.05$ （Holm-Sidakの検定、病態対照群との比較）、† $P<0.05$ （Holm-Sidakの検定、ルセオグリフロジン投与群との比較）、‡ $P<0.05$ （Holm-Sidakの検定、リシノプリル投与群との比較）。（文献15より改変）

討したところ(15)、ルセオグリフロジン投与群では病態対照群と比較してGFRの低下と糸球体障害スコアおよび腎皮質線維化率が有意に抑制された(図6)。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（リシノプリル）とルセオグリフロジンを併用した結果、各単剤投与群と比較して糸球体障害スコアおよび腎組織の線維化が有意に抑制された。以上よりルセオグリフロジンは、糖尿病性腎症に対して進行抑制効果を有する可能性が示唆された。

3. 臨床試験成績

1) 薬物動態および薬力学

日本人健康成人男性にルセオグリフロジン1～25mgを単回経口投与すると投与後0.667～2.25時間で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、本剤の吸収が速やかであることが示された(16)。本剤の C_{max} および血漿中濃度

の時間曲線下面積（AUC）は、1～25mgの範囲において用量依存的に増加して半減期9.23～13.8時間で消失した。また、用量の増加に応じた尿糖排泄増加作用が確認され、1日当たり18.9～70.9gの尿糖排泄量が認められた。各蓄尿時間毎の尿糖排泄量より尿糖排泄速度を算出したところ、本剤いずれの用量でも尿糖排泄速度は昼食および夕食後（投与4および12時間後）に上昇した後、経時的に低下した。

2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン0.5, 1, 2.5, 5mgまたはプラセボを1日1回7日間反復投与したとき(17)、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）、 C_{max} 、AUCおよび消失半減期（ $t_{1/2}$ ）のいずれの薬物動態パラメータも投与1日目と投与7日目で大きな差はなく、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、本剤投与によりプラセボと比較して有意に尿糖排泄量が増加し（ $P<0.001$ ）、投与7日目の尿糖排泄量

は投与前値との差にて0.5, 1, 2.5および5 mgでそれぞれ, 49.2, 66.5, 89.4および101 gであった. 投与7日目における1日血糖値AUC (投与後0~16時間)は, プラセボに比べて本剤投与群でいずれも有意に低下し (0.5および1 mg投与群では $P=0.002$, 2.5および5 mg投与群では $P<0.001$), ルセオグリフロジン1日1回投与による血糖低下作用が認められた.

2) 第Ⅱ相臨床試験 (用量設定試験)

食事・運動療法のみで血糖コントロール不良な日本人2型糖尿病患者280例を対象に, ルセオグリフロジン1, 2.5, 5, 10 mgまたはプラセボを1日1回12週間投与し, 本剤の用量反応性を検討した(18). その結果, 最終評価時におけるHbA1c変化量は, プラセボ群との差にて1 mg投与で-0.51%, 2.5 mg投与で-0.61%, 5 mg投与で-0.68%, 10 mg投与で-0.64%であり, いずれの投与群においてもプラセボ群と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した. 同様に空腹時血糖値および食後2時間の血糖値についても, 最終評価時における変化量がプラセボ群と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した. また, 最終評価時における体重変化量は, プラセボ群との差にて1 mg投与で-0.95 kg, 2.5 mg投与で-1.45 kg, 5 mg投与で-2.12 kg, 10 mg投与で-2.05 kgであり, いずれの投与量においてもプラセボ群と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した. 有害事象の発現率は, プラセボ群と本剤1~10 mg投与群でそれぞれ42.1%および40.0%~50.0%であり, 群間差は無かった. 低血糖は本剤5 mg投与群で1例発現したが, 程度は軽度であった. また, 本剤投与群では頻尿および尿量増加が比較的多く認められたが, いずれも軽度であった. 以上より, 検討を行った全ての投与量においてHbA1c, 空腹時および食後血糖値の低下が認められ, その作用は2.5 mg以上の用量で同程度であった. また, 12週間投与における本剤10 mgまでの忍容性に問題はないと考えられた.

3) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

食事・運動療法のみで血糖コントロール不良な日本人2型糖尿病患者158例を対象にルセオグリフロジン2.5 mgまたはプラセボを1日1回24週間投与し, プラセボを対照として本剤の有効性および安全性を検討した(19). その結果, 最終評価時における本剤2.5 mg投与群のHbA1c変化量はプラセボ群との差で-0.75%であり, プラセボ群と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した (図7). 空腹時血糖値および食後2時間血糖値の投与終了時における変化量は, プラセボ群との差でそれぞれ-27.5および-56.8 mg/dLであり, いずれもプラセボ群と比べ有意な低下 ($P<0.001$)を示した.

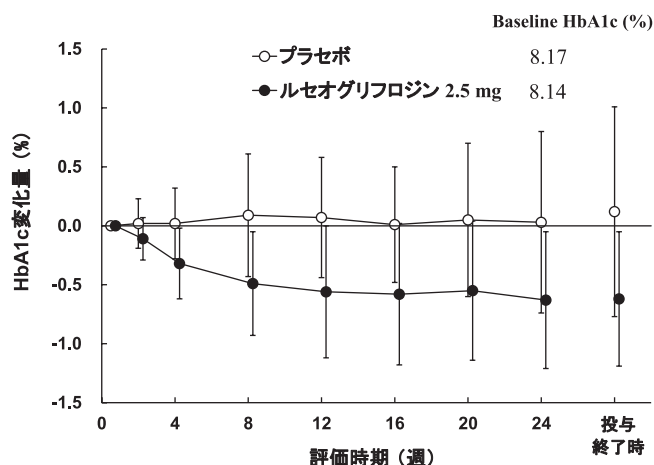


図7 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験における投与開始時からのHbA1c (NGSP値)変化量の推移
平均値±標準偏差. (文献11より改変)

また, 投与終了時における体重変化量は, プラセボ群との差にて-1.77 kgであり, プラセボ群と比べ有意な低下 ($P<0.001$)を示した. さらに, 本試験では体重の低下とともに腹周囲の減少と血漿中アディポネクチン値の増加が認められ, 内臓脂肪の減少を伴う体重低下である可能性が示唆された. なお, 有害事象の発現率は, プラセボ群と本剤2.5 mg群でそれぞれ57.0%および59.5%であり, 群間差は無かった. 低血糖の発現率は本剤2.5 mg投与群で1.3% (1/79例)と低く, 程度は軽度であった. 本試験において尿路感染症の発現は無く, 生殖器感染症の発現率はプラセボ群と本剤2.5 mg群でいずれも1.3% (1/79例)であった. 以上より, 本剤2.5 mgの24週間投与においてHbA1cの有意な低下が認められ, 忍容性も問題はないと考えられた.

4) 第Ⅲ相単剤長期投与試験

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者299例を対象に, ルセオグリフロジン2.5 mg (血糖コントロールが不良な患者は24週時に5 mgへ増量可)を非盲検下にて1日1回52週間長期投与した際の安全性および有効性を検討した(20). その結果, 52週時におけるHbA1cは, 投与開始時からの変化量にて-0.50%であり, 投与開始時と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した (図8). さらに, 52週時における空腹時血糖値は, 投与開始時からの変化量にて-16.3 mg/dLであり, 投与開始時と比べ有意な低値 ($P<0.001$)を示した. 以上より, ルセオグリフロジンの52週投与による血糖コントロールの持続が確認された. また, 52週時における体重は, 投与前値からの変化量にて-2.68 kgであり, 投与前値と比べ有意な低下 ($P<0.001$)を示した. さらに, 本試験で

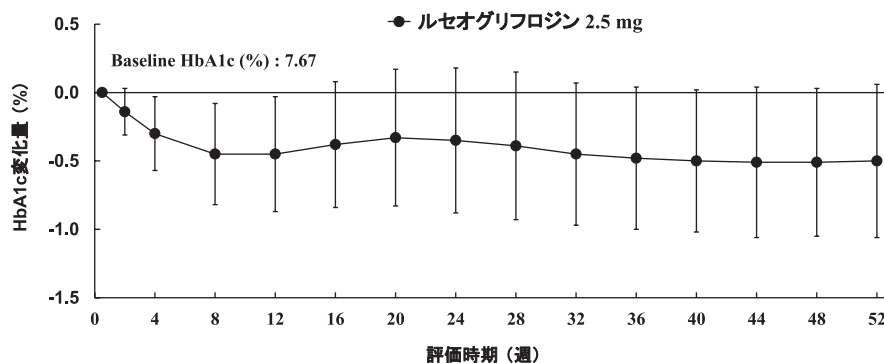


図8 第Ⅲ相単剤長期投与試験における投与開始時からのHbA1c (NGSP 値) 変化量の推移
平均値±標準偏差。ルセオグリフロジン5 mg への増量例を含む。(文献11より改変)

は血圧低下作用と血清脂質（中性脂肪値, HDL コレステロール値）および血漿中アディポネクチン値の改善も認められていることから、ルセオグリフロジンはメタボ型の肥満2型糖尿病患者の病態を複合的に改善する可能性が示唆された。本試験における有害事象の発現率は75.3%であり、大部分は軽度であった。また、長期投与に伴い有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与における忍容性は良好と考えられた。なお、本剤2.5 mg から5 mg への増量時において、非増量時と比較して有害事象の発現率が上昇することは無く、本剤の増量時の忍容性も良好と考えられた。

5) 第Ⅲ相併用長期投与試験

既存の経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、DPP-4 阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬およびα-グルコシダーゼ阻害薬）の単剤治療により十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン2.5 mg（24週以降は5 mg への増量例を含む）を1日1回52週間併用投与した際の安全性および有効性を検討した(21)。その結果、52週時におけるHbA1cは、投与開始時からの変化量にてスルホニル尿素薬併用群で-0.63%（24週時におけるHbA1c変化量のプラセボ群との差は-0.88%）、ビグアナイド薬併用群で-0.61%、DPP-4 阻害薬併用群で-0.52%、ピオグリタゾン併用群で-0.60%、グリニド薬併用群で-0.59%およびα-グルコシダーゼ阻害薬併用群で-0.68%であり、いずれの併用群においても投与前値と比べ有意な低値を示した。52週時における空腹時血糖値は、投与開始時からの変化量にて-17.8～-21.4 mg/dLであり、いずれも投与開始時と比べ有意な低値を示した。以上より、経口血糖降下薬の種類に関わらずルセオグリフロジンの併用投与による上乗せ効果が確認された。また、52週時における体重は投与開始時からの変化量にて-1.96～

-2.88 kgであり、体重増加が懸念されているスルホニル尿素薬やピオグリタゾンを含めていずれの併用群においても投与開始時と比べ有意な低下を示した。有害事象の発現率は、スルホニル尿素薬併用群で81.3%、ビグアナイド薬併用群で78.6%、DPP-4 阻害薬併用群で73.9%、ピオグリタゾン併用群で84.2%、グリニド薬併用群で71.2%およびα-グルコシダーゼ阻害薬併用群で75.2%であり、いずれの経口血糖降下薬との併用群でも単独投与群と比較して有害事象の発現状況に大きな違いは認められず、52週間併用投与における忍容性に問題は無いと考えられた。

4. おわりに

以上、ルセオグリフロジンの薬理学的特徴ならびにその臨床試験成績を概説した。ルセオグリフロジンは、近位尿細管のSGLT2活性を選択的に阻害する新規作用機序の経口糖尿病治療薬であり、非臨床薬理試験および臨床試験において優れた血糖低下作用を示した。また、ルセオグリフロジンの薬理作用はインスリン分泌を介さないことから低血糖懸念が少なく、尿糖排泄の増加により体重低下作用も期待できる。さらに、ルセオグリフロジンの基礎薬理試験成績からは、インスリン抵抗性改善作用や膵β細胞保護作用に加えて糖尿病性腎症に対する進行抑制効果の可能性も示唆された。その一方で、SGLT2阻害薬の上市後に「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」が発足してRecommendationが策定され、脱水リスク等に対する注意喚起がなされている。ルセオグリフロジンについてもRecommendationを踏まえた適正かつ慎重な使用により市販後の臨床成績が集積されて有効性・安全性が明らかになるとともに、2型糖尿病患者の薬物療法におけるアンメットニーズを満たす新たな選択肢となることを期待したい。

著者の利益相反：高橋禎介，山本浩二（大正製薬株式会社）。

文 献

- 1) Guariguata L, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-149.
- 2) 厚生労働省健康局. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 25 年 12 月.
- 3) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂.
- 4) 糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料. <http://jddm.jp/data/index-2013.html>
- 5) Rahmoune H, et al. *Diabetes.* 2005;54:3427-3434.
- 6) DeFronzo RA, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:5-14.
- 7) Rossetti L, et al. *J Clin Invest.* 1987;80:1037-1044.
- 8) Kakinuma H, et al. *J Med Chem.* 2010;53:3247-3261.
- 9) Martin M, et al. *Nat Genet.* 1996;12:216-220.
- 10) Yamamoto K, et al. *Br J Pharmacol.* 2011;164:181-191.
- 11) ルセフィ®錠 医薬品インタビューフォーム.
- 12) ルセフィ®錠 審議結果報告書. 平成 26 年 3 月 3 日.
- 13) Uchida S, et al. *J Pharmacol Sci.* 2015;128:54-57.
- 14) Nobrega MA, et al. *Diabetes.* 2004;53:735-742.
- 15) Kojima N, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;345:464-472.
- 16) Sasaki T, et al. *Adv Ther.* 2014;31:345-361.
- 17) Sasaki T, et al. *Adv Ther.* 2015;32:319-340.
- 18) Seino Y, et al. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1231-1244.
- 19) Seino Y, et al. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1245-1255.
- 20) Seino Y, et al. *Endocr J.* 2015 in press.
- 21) Seino Y, et al. *J Diabetes Investig.* 2015;6:443-453.