

博士学位論文

SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの尿糖排泄作用に
着目した 2 型糖尿病を対象とした臨床開発研究
—日本人肥満 2 型糖尿病への有用性に関する検討—

2017 年度

坂井 荘一

目次

略語一覧および用語の定義	1
緒言	4
第1章 2型糖尿病患者におけるルセオグリフロジンの有効性に関する特徴	9
第1節 2型糖尿病における臨床薬理的検討による Proof of concept	
(有効性に関する概念実証)	9
1-1-1 方法	9
1-1-2 結果	11
1-1-2-1 尿糖排泄作用	12
1-1-2-2 血糖降下作用	13
1-1-2-3 尿糖排泄増加作用と血糖低下作用の関係	16
1-1-2-4 血中インスリン値に対する影響	16
1-1-3 考察および小括	17
第2節 血糖コントロール作用の検証および有効性に関する特徴の検討	19
1-2-1 方法	19
1-2-2 結果	21
1-2-2-1 血糖コントロール作用	23
1-2-2-2 体重減少、腹周囲減少	28
1-2-2-3 代謝異常に関連する指標への影響	29
1-2-2-4 安全性	31
1-2-3 考察および小括	33
第2章 肥満を伴う2型糖尿病患者へのルセオグリフロジンの有用性	35
第1節 BMI層別解析での肥満程度別によるルセオグリフロジンの効果	35
2-1-1 方法	36
2-1-2 結果	41
2-1-2-1 解析集団背景	41
2-1-2-2 有効性指標	44
2-1-2-3 安全性	56
2-1-3 考察および小括	59
第2節 体組成への影響	63
2-2-1 方法	63
2-2-2 結果	64
2-2-3 考察および小括	67

参考情報：各臨床試験の実施計画内容	69
参考-1 2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	69
参考-2 2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験	73
参考-3 2型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬との併用長期試験 ..	78
総括	83
掲載論文	85
謝辞	86
引用文献	87

略語一覧および用語の定義

略語一覧

- ACE : angiotensin converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)
- α -GI : alpha-glucosidase inhibitor (α -グルコシダーゼ阻害薬)
- ARB : angiotensin II receptor blocker (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)
- AST : aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
- ALT : alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
- BIA : bioelectrical impedance analysis
- BMI : body mass index
- BUN : blood urea nitrogen (尿素窒素)
- CGM : continuous glucose monitoring
- Cmax : maximum blood concentration (最高血中濃度)
- CPI : CPR index (CPR インデックス ; (空腹時 CPR) / FPG \times 100)
- CPR : C-peptide immunoreactivity
- γ -GTP : γ -glutamyl transpeptidase (γ -グルタミルトランスペプチダーゼ)
- DCCT : Diabetes Control and Complications Trial
- DECODE Study : Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe Study
- DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4
- eGFR : estimate glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
- FAS : full analysis set
- FPG : fasting plasma glucose (空腹時血糖値)
- GCP : good clinical practice
- GLP-1 : glucagon-like peptide 1
- HbA1c : hemoglobin A1c (グリコヘモグロビン)
- HOMA- β : homeostatic model assessment beta cell function
(ホメオスタシスモデルアセスメント β 指数 ; 旃ランゲルハンス島 β 細胞機能評価指標)
- IC₅₀ : 50%阻害濃度
- JDS 値 : Japan Diabetes Society 値
- NAG : N-acetyl- β -D-glucosaminidase (β -D-N アセチルグルコサミニダーゼ)
- NGSP 値 : National Glycohemoglobin Standardization Program 値 (国際標準値)
- NTx : type I collagen cross-linked N-telopeptide
(I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)

OHA : oral hypoglycemic agent (経口血糖降下薬)
PPG : postprandial plasma glucose (食後血糖値)
PPS : per protocol set
QOL : quality of life
SD : standard deviation (標準偏差)
SE : standard error (標準誤差)
SGLT1 : sodium-glucose co-transporter 1
SGLT2 : sodium-glucose co-transporter 2
SU : sulfonylurea (スルホニルウレア)
 $T_{1/2}$: elimination half-life (消失半減期)
UGE : urinary glucose excretion (尿糖排泄量)
UKPDS : The United Kingdom Prospective Diabetes Study

用語の定義

有害事象：

本研究における「有害事象」は、試験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくないまたは意図しない疾病、またはその徴候（臨床検査値などの異常を含む）とし、試験薬との因果関係の有無は問わない。

副作用：

有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できないと試験担当医師により判定されたものを「副作用」とした。

重篤な有害事象：

有害事象のうち、以下に該当するものを「重篤な有害事象」とした。

- (1) 死に至るもの（死亡）
- (2) 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれのあるもの）
- (3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) その他の重大な医学的事象。すなわち、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記(1)～(5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

緒言

わが国の糖尿病患者数は、近年の食生活の変化や運動不足などの生活習慣および社会環境の変化に伴って急速に増加している。2014年度厚生労働省患者調査によると、糖尿病の総患者数（継続的に医療を受けている患者数の推計値）は約312万人と推定され、前回2011年度の調査結果（約270万人）よりも15.6%の増加となっている。また、2012年度の厚生労働省国民健康・栄養調査結果から、糖尿病が強く疑われる人は約950万人に達し、2007年度の前回調査から約60万人増加しており、糖尿病人口の増大が明らかに示された^{1,2)}。糖尿病はインスリン作用の相対的不足による慢性高血糖を主徴とする代謝疾患で、その成因から1型糖尿病あるいは2型糖尿病に分類される。糖尿病患者数の90~95%は、2型糖尿病とされている。インスリン作用不足の機序として、膵ランゲルハンス島β細胞におけるインスリン分泌不全と、肝臓および末梢組織におけるインスリンの感受性低下（インスリン抵抗性）が主因となり、これらに遺伝因子に加え、肥満、過食、運動不足および加齢などの環境因子が関与し、2型糖尿病を発症する。慢性的な高血糖状態を放置すると、細小血管症および大血管症を発症し、網膜症、腎症、神経障害、心疾患および足壊疽などの糖尿病性合併症を引き起こす³⁾。さらにその症状が進行すると、失明あるいは透析治療が必要となるなどQOLを著しく低下させる。

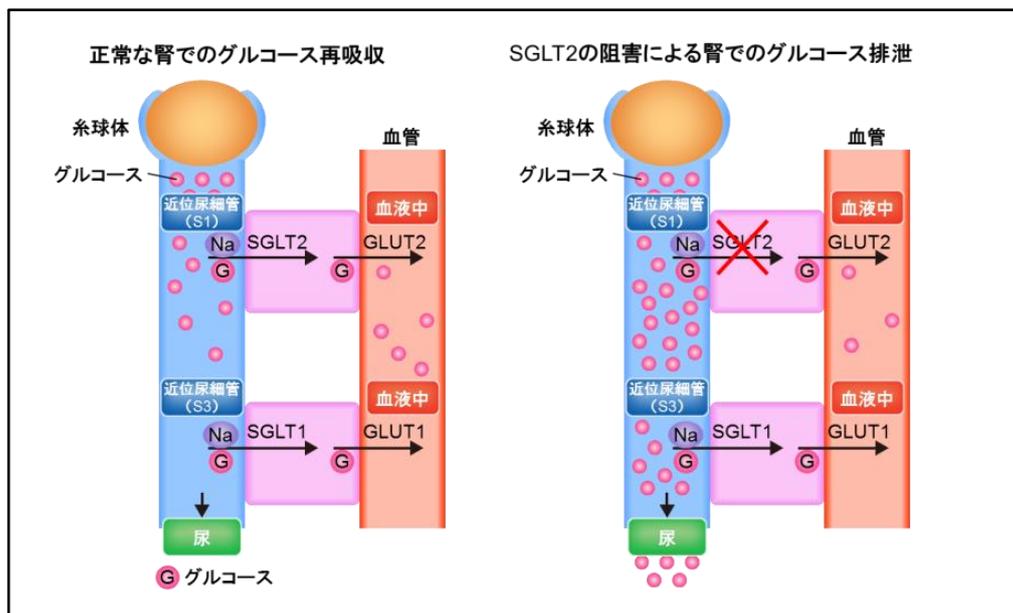
糖尿病治療の最終的な目的は、将来危惧されるこれらの合併症を予防あるいは進展阻止し、健康人と同様の健康寿命を実現することである³⁾。これまでに、1型および2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験（DCCT、UKPDS、Kumamoto Study）で、厳格な血糖コントロールにより網膜症、腎症、神経障害の発症および進展を阻止し得ることが示されている⁴⁻⁶⁾。また、糖尿病診断に関する大規模な疫学調査（DECODE Study、Funagata Study）では、糖負荷後2時間血糖値の上昇は死亡率の相対危険度の上昇に相関することが確認されており^{7,8)}、食後過血糖は心血管イベントなど大血管障害の合併に関連することが示唆されている。従って、糖尿病発症早期から適切な血糖コントロールを達成することが望まれている。

高血糖は、過剰な糖質の吸収、取り込んだ糖の組織での利用能の低下あるいは糖新生の亢進により、血中に過剰な糖が存在する状態である。この状態を解除するため糖尿病治療が施行される。その治療は食事療法および運動療法を基本としたうえで患者の状態に応じて薬物治療が選択される。糖尿病治療薬は、インスリン製剤の他に、スルホニルウレア薬（SU薬）、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン誘導体、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬が、わが国において使用されている³⁾。しかしながら、2013年

の糖尿病専門医による大規模調査（糖尿病データマネジメント研究会：2型糖尿病患者 56,997 例を対象）の結果は、HbA1c の平均値は年々改善してきているものの、既存の治療では未だに合併症予防のための治療目標（HbA1c 7.0 %未満）を達成できない患者が数多く存在することを示し、さらに、body mass index (BMI) の平均値は 25 kg/m²に達していることから、特に肥満を伴う 2型糖尿病患者が数多く存在することも示唆している⁹⁾。一方、前述の既存の糖尿病治療薬の多くは体重減少作用を有していない。さらに、インスリンおよびインスリン分泌を促進するスルホニルウレア薬等は体重を増加させ¹⁰⁻¹²⁾、DPP-4 阻害薬は過体重あるいは肥満患者で効果が減弱する^{13,14)}点が問題となっている。従って、肥満を伴う 2型糖尿病患者に対して、体重増加の懸念がない新規作用機序を有する経口血糖降下薬の開発が期待されていた。

ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (sodium-glucose co-transporter 2; SGLT2) は腎臓の近位尿細管に発現する膜タンパク質で、糸球体で濾過されたグルコースを再吸収する機能を有し、原尿中からのグルコース再吸収の約 90 %を担っている¹⁵⁾ (Fig. 1)。SGLT2 阻害薬は、その働きを阻害することで尿中へのグルコース排泄を促進させ、血糖値を低下させる (Fig. 1)。ルセオグリフロジンは大正製薬株式会社において創製された新規の SGLT2 阻害薬で、*in vitro* では SGLT 発現 CHO 細胞において SGLT2 を介したグルコース取り込み活性を強力 (IC₅₀=2.26 nM) かつ選択的に阻害し、SGLT2 阻害の作用選択性は SGLT1 のそれよりも 1756 倍と高かった^{16,17)}。*in vivo* では、耐糖能異常肥満モデルの Zucker fatty ラットで、糖負荷後の尿糖排泄量を増加させ、インスリンに依存しない血糖低下作用が観察された¹⁷⁾。食餌性肥満ラットでは、本薬の反復投与による体重増加抑制作用も認められた¹⁸⁾。これらのことから、ルセオグリフロジンは上記の既存の糖尿病治療薬におけるアンメット・メディカル・ニーズを満たす新規の 2型糖尿病治療薬となると期待されたため、臨床開発が開始された。

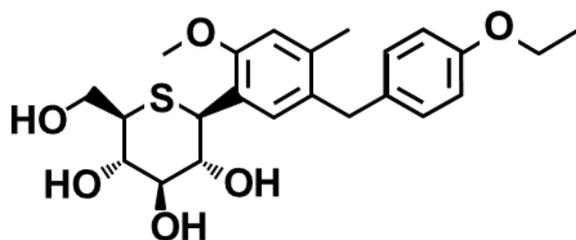
Fig. 1 SGLT2 阻害による腎近位尿細管でのグルコース排泄機構（概念図）



ルセオグリフロジンの各種非臨床動物試験において確認された、尿糖排泄促進作用、血糖コントロール作用および体重増加抑制作用等に関する薬理的知見を踏まえ、日本人を対象とした臨床開発研究を実施した。臨床試験は、わが国での医薬品製造承認取得および市販後対応に必要なとされる 26 試験（2937 症例）で、いずれも日本国内で実施した。当該臨床開発の開始に先立ち、規制要件で必要とされる非臨床試験を完了したうえで、**First in human** 試験として日本人健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験を実施した¹⁹⁾。本薬の単回投与時（1～25 mg）および 7 日間反復投与時（5～10 mg を朝食前に 1 日 1 回投与）の薬物動態、薬力学的特徴および安全性を確認した結果、単回投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.67～2.25 時間に **C_{max}** に到達した。この **C_{max}** および **AUC** は、単回投与量の 1～25 mg の範囲で用量依存的に増加した。その消失半減期は、9.2～13.8 時間であった。健常人でも本薬投与後に尿糖排泄作用が観察され、1 日あたりの尿糖排泄量は 18.9～70.9 g であった。その一方で、投与後の血糖値に臨床的な意義のある低下作用は観察されなかった。安全性についても問題は認められなかった。

Fig. 2 ルセオグリフロジンの構造式および名称等

構造式：



一般名： ルセオグリフロジン水和物 (JAN)

分子式： $C_{23}H_{30}O_6S \cdot xH_2O$

分子量： 434.55 (無水物として)

化学名： (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{5-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl}-6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol hydrate (IUPAC)

これらの健常人での検討結果を踏まえて、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした各種臨床試験を実施し、ルセオグリフロジンの 2 型糖尿病患者における薬剤プロファイルおよび有用性について検討した。さらに、肥満および代謝異常に関連する指標への影響についても検討を加えた。

第 1 章では、2 型糖尿病患者でのルセオグリフロジンの尿糖排泄作用および血糖コントロール作用等の有効性に関連する特徴について検討した。2 型糖尿病患者における薬力学（尿糖排泄作用および血糖低下作用）を検討した結果、用量依存的な尿糖排泄量の増加および日内を通じた血糖低下作用が認められたほか、尿糖排泄増加と血糖低下の間には相関関係があることが示された。また、2 型糖尿病に対する治療効果を検討した結果、主要な血糖コントロール指標の HbA1c および空腹時血糖値、食後血糖値をインスリン非依存的に低下させることが明らかとなった。これらの結果から、ルセオグリフロジンは選択的に 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 型糖尿病の高血糖を改善することが示唆された。さらに、体重減少、腹周囲減少、血圧低下、中性脂肪減少、肝機能検査値低下、アディポネクチン増加等の代謝異常に関連する指標を改善することが明らかとなった。

第 2 章では、肥満傾向を伴う 2 型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの有用性について検討した。非肥満および肥満の程度による有効性の相違を検討する目的で、第Ⅲ相長期投与試験の結果（1031 例）を統合解析し、BMI の層別により長期有用性を検討した。その結果、ルセオグリフロジンは BMI のレベルによらず、血糖コントロール指標および体重、血圧、脂質等の代謝異常に関連する指標を改善することが示された。さらに、血糖コントロール指標および代謝異常に関連する指標の改善作用は、BMI が高い層でより顕著であることが明らかとなった。GLP-1 受容体作動薬を併用投与時の、ルセオグリフロジンの体組成への影響を検討した結果、脂肪部分の減少が体重減少の主体であることが示された。

第1章 2型糖尿病患者におけるルセオグリフロジンの有効性に関する特徴

第1節 2型糖尿病における臨床薬理的検討による Proof of concept

(有効性に関する概念実証)

【2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験】

背景および目的

本臨床開発研究に先立つ非臨床試験で得られた本薬の薬理的知見に関して、Proof of concept (有効性に関するヒトでの概念実証)を行うために、2型糖尿病患者でのルセオグリフロジンの尿糖排泄作用および血糖低下作用等の検討を目的とした臨床薬理試験を実施した。

1-1-1 方法

日本人2型糖尿病患者40例を対象にルセオグリフロジン 0.5, 1, 2.5, 5 mg またはプラセボを朝食前に1日1回、7日間反復経口投与し、薬力学(尿糖排泄作用、血糖値の変化等)、薬物動態および安全性について検討した。試験デザインは、プラセボを対照とした無作為割付による単盲検試験(並行群間比較)とした。プラセボは主薬成分を含有せず、実薬と外観上識別不能な製剤を用いた。各被験者への試験薬の割付けは第三者的に無作為に実施した。なお、本研究は薬力学等の検討を目的とした少数例での臨床薬理試験のため、試験薬の割付けに関して被験者背景による調整等の介入はしなかった。

主な被験者選択基準を、HbA1c 6.9-10.5 % (試験はJDS値で実施し、NGSP値に換算して解析²⁰⁾)、空腹時血糖 126 mg/dL 以上、試験薬投与前に4週間以上一定の食事療法を実施している者かつ年齢 20-74 才とした。各被験者は、試験薬の投与開始2日前から投与2日目まで、および投与6日目から7日間投与終了後4日目まで入院下で管理され、試験薬投与、観察、検査および評価を実施した。試験薬投与開始1日前、投与1日目、投与7日目において、朝食前に試験薬を服薬させ(服薬は投与前日を除く)、投与4時間後、12時間後に昼食、夕食を各被験者にそれぞれ摂取させた。各食事を全被験者で同一条件とするため、約600 kcal (おおよそタンパク質16%、脂質21%および炭水化物63%)の規定食を摂取させた。

薬力学に関する評価をするため、尿糖(定量)、血糖値および血中インスリン値等を測定した。尿糖サンプルを、試験薬投与後0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14, 14-16 および16-24時間の区間で蓄尿し、継時的に測定した。血糖値サンプルは、試験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 12.5, 13, 14, 16 および24時間の時点で採血し、継時的に測定した。さらに、朝食前後の血糖値測定と同時期に血中インスリン値を測定した。

全ての統計解析は SAS 統計解析ソフトウェア（バージョン 9.1.3; SAS Institute Inc.）を用いて実行し、薬力学評価は試験実施計画に関して重大な逸脱がなく試験を完了した症例を対象とした。解析対象集団を対象として、被験者背景項目について、計数値データは投与群別に頻度集計を行い、計量値データは投与群別に基本統計量を算出した。薬力学評価項目について投与群別に基本統計量を算出し、各投与量の最小 2 乗平均およびプラセボとの差を推定し、それぞれ 95 %信頼区間を算出した。

本試験は Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC) に登録され (JapicCTI-090909)、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2」に規定する基準および平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守して実施した^{21,22)}。本試験の実施に先立ち、実施医療機関が定めた審査委員会で、試験実施の適否ならびに実施計画書および同意文書等の内容について倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から審査され、承認を受けた。試験薬の投与対象となった全被験者 (40 名) に対して、試験実施前に同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を行い、被験者本人が内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により得た。

なお、試験計画の詳細については参考情報 (参考-1 項) に記載する。

1-1-2 結果

2型糖尿病患者40例（男性34例、女性6例）が無作為割付によりルセオグリフロジン（0.5, 1, 2.5, 5 mg）またはプラセボの1日1回投与を受け、39例が試験を完了した。なお、0.5 mg投与に割り付けられた1例は、初回投与の直後に同意を撤回し試験を中止したため、薬力学解析対象集団から除外した。被験者背景について、各群の平均値の範囲は、年齢 55.9-59.8 才、BMI 23.43-26.78 kg/m²、HbA1c 7.99-8.70 %、eGFR 84.7-103.9 mL/min/1.73m²であった（Table 1）。

Table 1 ベースラインにおける被験者背景

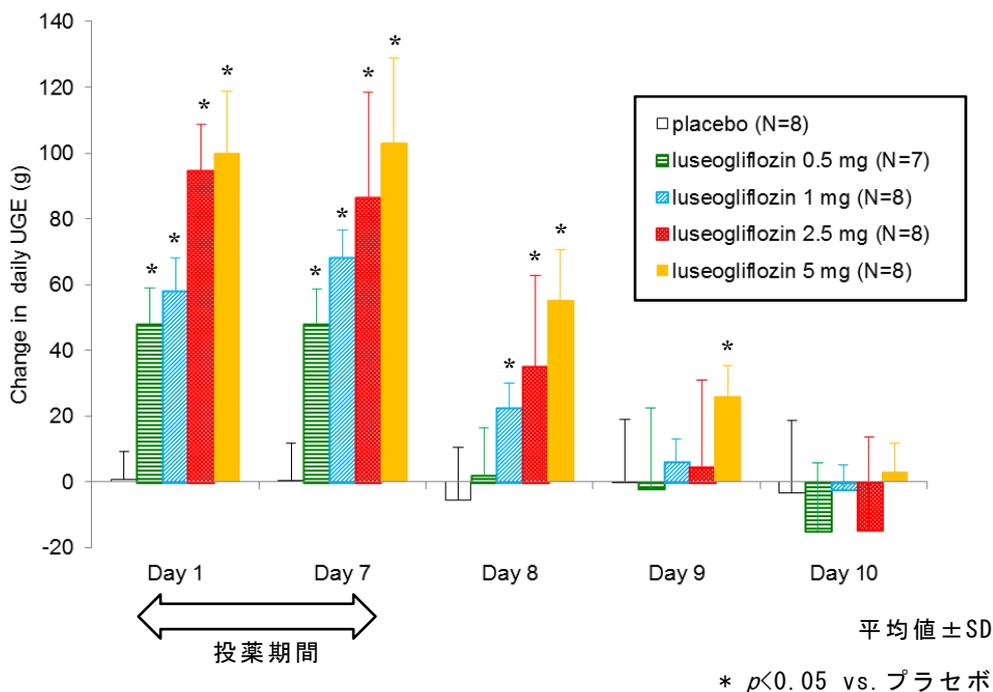
	プラセボ		ルセオグリフロジン			
	(N = 8)		0.5 mg (N = 8)	1 mg (N = 8)	2.5 mg (N = 8)	5 mg (N = 8)
性別						
男性	7		7	6	8	6
女性	1		1	2	0	2
年齢(才)	57.3 ± 7.4		58.8 ± 10.1	59.8 ± 10.8	55.9 ± 8.8	57.6 ± 8.2
体重(kg)	75.96 ± 9.70		66.75 ± 13.61	72.12 ± 18.57	68.00 ± 7.90	71.80 ± 9.59
BMI (kg/m ²)	26.78 ± 3.13		23.43 ± 3.37	25.94 ± 4.98	24.38 ± 3.35	26.13 ± 2.83
糖尿病罹病期間(年)	3.4 ± 2.5		3.5 ± 3.9	5.3 ± 4.9	2.4 ± 1.6	4.4 ± 1.8
HbA1c (%)	8.51 ± 0.91		8.55 ± 1.02	8.01 ± 1.01	8.70 ± 1.08	7.99 ± 1.01
空腹時血糖(mg/dL)	166.5 ± 21.4		162.0 ± 29.2	151.3 ± 32.0	166.5 ± 37.9	150.1 ± 22.0
24時間尿糖排泄量(g)	26.3 ± 19.7		30.5 ± 24.7	17.0 ± 15.3	44.1 ± 29.4	16.2 ± 14.0
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	103.9 ± 21.4		84.7 ± 17.4	87.8 ± 13.2	89.3 ± 16.2	88.9 ± 22.4

平均値 ± SD

1-1-2-1 尿糖排泄作用

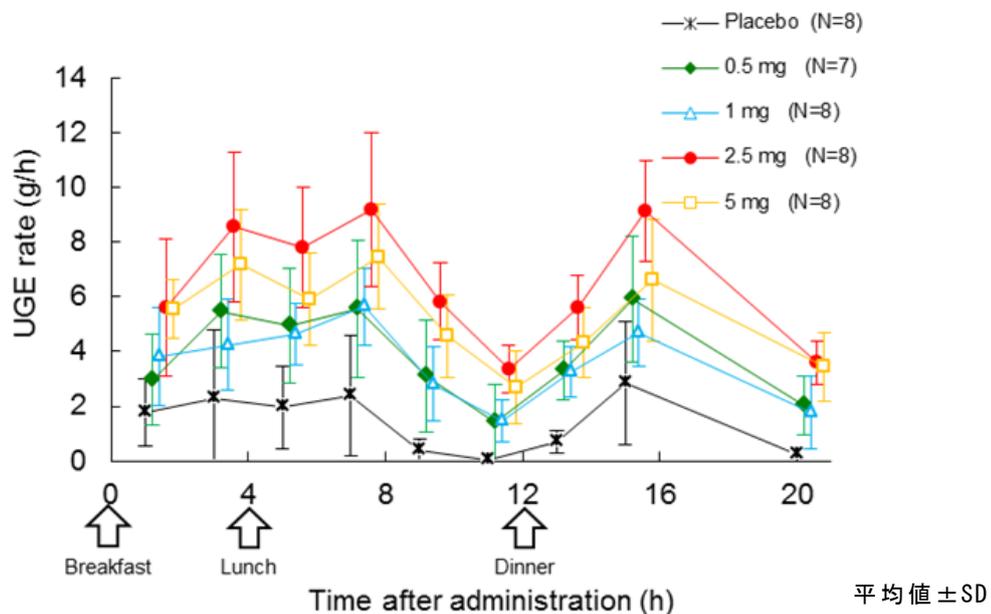
投与 1、7 日目における 1 日尿糖排泄量（平均値）は、いずれのルセオグリフロジン投与群でもプラセボ群のそれと比較して有意に増加した（Fig.3）。投与 7 日目のプラセボとの差の最小二乗平均は、0.5、1、2.5 および 5 mg 群でそれぞれ 49.2、66.5、89.4 および 101 g/day であり、用量依存的な関係であることが示された。最終投与日以降、尿糖排泄作用は徐々に減弱した。1 mg 群および 2.5 mg 群では最終投与日の 1 日後まで、5 mg 群では最終投与日の 2 日後まで、プラセボ群のそれと比較して有意な尿糖排泄が持続した（ $p < 0.05$ ）。

Fig. 3 1 日尿糖排泄量のベースライン（投与前日）との差



日内での継時的な尿糖排泄量を定量したところ、投与 1 日目および 7 日目とも、すべてのルセオグリフロジン投与群でプラセボ群のそれと比較して全測定ポイントで尿糖排泄作用が増強され、日内を通じて尿糖排泄作用が持続されることが示された。単位時間あたりの尿糖排泄量は、各食事の 2-4 時間後にピークに到達した (Fig. 4)。

Fig. 4 尿糖排泄作用の日内変化 (投与 1 日目)



1-1-2-2 血糖降下作用

ルセオグリフロジン 2.5 mg 投与群の血糖値の経時的推移を Fig.5 に示す。血糖推移曲線は、ベースライン (投与前日) に比べて投与 1 日目から降下傾向が観察され、投与 7 日目ではその度合いがさらに増大した。その他の投与量のルセオグリフロジン投与群においても同様の血糖値の降下が認められた。薬力学パラメータの変化を Table 2 に示す。空腹時血糖値 (初回投与時は投与後 24 時間時点) は 2.5 mg 投与群および 5 mg 投与群においてプラセボ群のそれよりも投与 1 日目から有意に低下した。投与 7 日目ではすべてのルセオグリフロジン投与群で有意に低下した。食事毎の食後血糖値 AUC (食事開始前~食事開始後 4 時間; AUC_{0-4h} (朝食後), AUC_{4-8h} (昼食後), AUC_{12-16h} (夕食後)) は、2.5 mg および 5 mg 投与群で投与 1 日目から、1 mg 投与群では投与 7 日目において、朝食、昼食および夕食のいずれの時期でもプ

ラセボ群のそれよりも有意に減少した。日内平均血糖値は、すべてのルセオグリフロジン投与群で投与7日目においてプラセボのそれよりも有意に低下した。

Fig. 5 血糖値の日内推移 (2.5 mg 投与群)
投与前日 (Day-1), 投与1日目 (Day1), 投与7日目 (Day7)

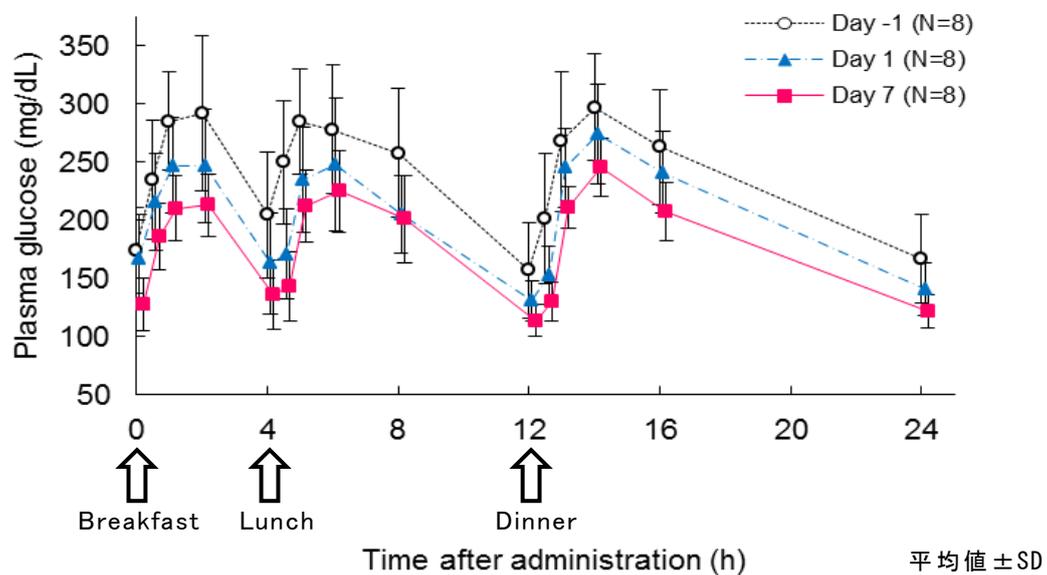


Table 2 ルセオグリフロジンを単回、7日間反復投与時の薬力学パラメータの変化
(プラセボとの比較)

	プラセボ	ルセオグリフロジン			
	(N=8)	0.5 mg (N=7)	1 mg (N=8)	2.5 mg (N=8)	5 mg (N=8)
24時間尿糖排泄量 (g)					
ベースライン	26.3 ± 19.7	33.5 ± 25.0	17.0 ± 15.3	44.1 ± 29.4	16.2 ± 14.0
投与1日目	26.9 ± 20.0	81.5 ± 33.2	75.1 ± 23.3	139 ± 31.1	116 ± 29.0
投与7日目	26.6 ± 17.8	81.7 ± 30.1	85.3 ± 18.8	131 ± 29.9	120 ± 33.1
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	46.4 (32.9, 60.0)*	58.9 (45.7, 72.1)*	91.7 (78.1, 105)*	101 (87.6, 114)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	49.2 (27.9, 70.5)*	66.5 (45.8, 87.1)*	89.4 (68.2, 111)*	101 (80.7, 122)*
血糖値					
C_{max0-4h} (朝食後) (mg/dL)					
ベースライン	290 ± 34.9	278 ± 42.7	266 ± 45.2	304 ± 54.3	262 ± 29.7
投与1日目	281 ± 42.1	278 ± 53.0	255 ± 44.1	254 ± 48.7	231 ± 16.6
投与7日目	269 ± 37.9	243 ± 42.1	240 ± 31.3	219 ± 26.3	222 ± 19.4
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	7.49 (-16.9, 31.9)	-5.69 (-29.6, 18.2)	-38.4 (-62.0, -14.8)*	-26.2 (-50.3, -2.12)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-19.0 (-41.1, 3.04)	-15.5 (-37.1, 6.15)	-58.1 (-79.4, -36.7)*	-31.3 (-53.1, -9.47)*
C_{max4-8h} (昼食後) (mg/dL)					
ベースライン	269 ± 30.5	302 ± 53.9	252 ± 35.6	293 ± 48.2	237 ± 30.6
投与1日目	270 ± 48.8	259 ± 52.3	223 ± 33.7	250 ± 54.5	207 ± 33.1
投与7日目	277 ± 40.8	256 ± 61.7	229 ± 33.7	230 ± 30.0	211 ± 35.1
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-43.5 (-68.5, -18.5)*	-30.5 (-54.1, -7.02)*	-43.5 (-67.2, -19.7)*	-32.4 (-56.5, -8.28)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-46.2 (-76.1, -16.3)*	-34.7 (-62.8, -6.53)*	-65.6 (-94.0, -37.1)*	-41.0 (-69.8, -12.1)*
C_{max12-16h} (夕食後) (mg/dL)					
ベースライン	273 ± 37.0	297 ± 42.4	277 ± 42.0	300 ± 47.9	252 ± 33.6
投与1日目	283 ± 39.1	286 ± 32.5	255 ± 37.3	279 ± 40.2	225 ± 33.2
投与7日目	269 ± 30.5	274 ± 34.6	242 ± 41.3	250 ± 23.3	223 ± 38.8
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-16.0 (-35.0, 3.05)	-31.3 (-49.4, -13.3)*	-26.1 (-44.6, -7.60)*	-41.8 (-60.2, -23.5)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-9.79 (-35.5, 15.9)	-29.4 (-53.8, -5.06)*	-36.2 (-61.2, -11.3)*	-33.7 (-58.4, -9.02)*
AUC_{0-4h} (朝食後) (mg·h/dL)					
ベースライン	972 ± 163	950 ± 178	886 ± 163	1020 ± 204	875 ± 109
投与1日目	935 ± 160	946 ± 175	812 ± 158	868 ± 166	752 ± 87.6
投与7日目	931 ± 162	810 ± 156	780 ± 116	738 ± 102	708 ± 87.5
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	29.4 (-25.0, 83.8)	-48.9 (-102, 4.37)	-106 (-159, -53.6)*	-100 (-154, -46.5)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-108 (-186, -29.3)*	-96.7 (-173, -20.0)*	-221 (-297, -145)*	-162 (-239, -84.9)*
AUC_{4-8h} (昼食後) (mg·h/dL)					
ベースライン	965 ± 108	1060 ± 202	875 ± 158	1060 ± 199	829 ± 115
投与1日目	937 ± 168	915 ± 207	766 ± 131	879 ± 176	710 ± 120
投与7日目	986 ± 133	887 ± 209	787 ± 126	802 ± 127	710 ± 105
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-111 (-191, -31.1)*	-89.1 (-166, -11.9)*	-147 (-224, -69.0)*	-104 (-183, -25.1)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-165 (-267, -64.2)*	-138 (-236, -40.8)*	-250 (-348, -152)*	-184 (-284, -84.3)*
AUC_{12-16h} (夕食後) (mg·h/dL)					
ベースライン	945 ± 117	1030 ± 165	944 ± 147	1050 ± 190	882 ± 127
投与1日目	943 ± 111	989 ± 114	851 ± 117	944 ± 123	766 ± 118
投与7日目	921 ± 91.7	924 ± 108	824 ± 125	828 ± 63.2	755 ± 137
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-16.3 (-69.6, 37.0)	-91.4 (-142, -40.8)*	-71.1 (-123, -19.2)*	-133 (-184, -81.7)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-44.7 (-122, 32.2)	-96.2 (-169, -23.2)*	-149 (-224, -73.6)*	-131 (-205, -57.5)*
日内平均血糖_{0-16h} (mg/dL)					
ベースライン	222 ± 31.6	233 ± 45.2	206 ± 34.7	238 ± 45.4	199 ± 26.8
投与1日目	220 ± 34.3	224 ± 38.8	188 ± 30.0	210 ± 35.7	173 ± 26.7
投与7日目	221 ± 32.9	204 ± 35.3	184 ± 24.0	181 ± 21.2	168 ± 27.8
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-6.39 (-16.6, 3.79)	-18.4 (-28.3, -8.55)*	-23.8 (-33.7, -13.9)*	-27.4 (-37.4, -17.4)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-25.0 (-42.2, -7.90)*	-27.5 (-44.1, -10.8)*	-50.1 (-66.7, -33.4)*	-38.9 (-55.7, -22.1)*
空腹時血糖 (投与24時間後) (mg/dL)					
ベースライン	167 ± 21	166 ± 29	151 ± 32	167 ± 38	150 ± 22
投与1日目	164 ± 21	156 ± 23	146 ± 25	141 ± 23	132 ± 12
投与7日目	163 ± 25	145 ± 18	139 ± 14	122 ± 14	126 ± 13
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-7.15 (-16.0, 1.71)	-7.90 (-16.6, 0.795)	-23.0 (-31.6, -14.4)*	-20.8 (-29.5, -12.1)*
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-18.4 (-31.1, -5.75)*	-18.1 (-30.5, -5.62)*	-41.3 (-53.5, -29.0)*	-30.6 (-43.1, -18.1)*
血中インスリン					
AUC_{0-4h} (after breakfast) (μIU·hr/mL)					
ベースライン	157 ± 74.2	92.2 ± 34.7	161 ± 54.7	119 ± 45.7	198 ± 132
投与1日目	168 ± 74.4	95.0 ± 33.9	161 ± 67.9	101 ± 56.1	190 ± 118
投与7日目	158 ± 78.6	81.4 ± 39.4	125 ± 43.4	75.1 ± 29.4	157 ± 82.5
最小二乗平均 (投与1日目) ^a	—	-13.8 (-43.1, 15.6)	-12.1 (-39.4, 15.3)	-32.7 (-60.4, -4.93)*	-17.0 (-44.8, 10.8)
最小二乗平均 (投与7日目) ^a	—	-32.3 (-62.8, -1.82)*	-36.1 (-64.5, -7.72)*	-56.7 (-85.4, -27.9)*	-28.6 (-57.5, 0.198)

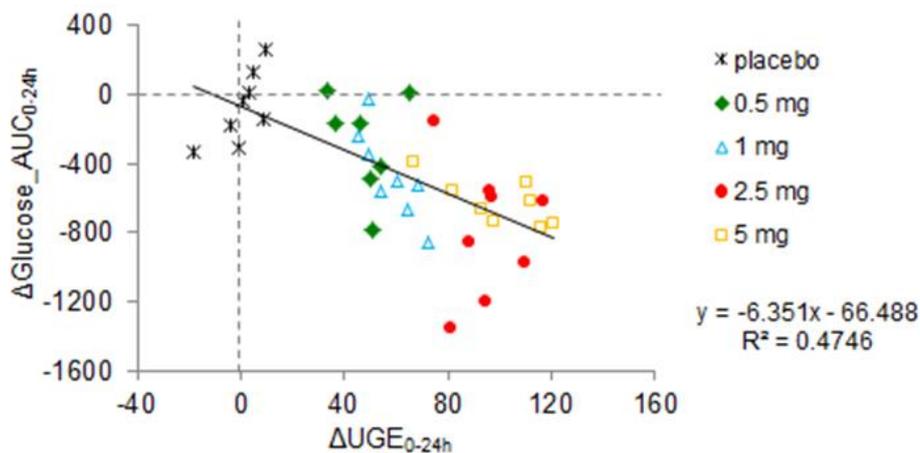
数値は平均値±SD 又は 最小二乗平均 (95%信頼区間)、 * $p < 0.05$

a 最小二乗平均(95%信頼区間)のルセオグリフロジン群とプラセボとの差、ベースライン値 (投与前日) を共変量とした

1-1-2-3 尿糖排泄増加作用と血糖低下作用の関係

ルセオグリフロジン投与群およびプラセボ群での、ベースライン（投与前日）から投与7日目の1日尿糖排泄変化量および血糖値 AUC_{0-24h} 変化量の関係について検討した。Fig.6 に示すように、投与7日目において血糖値 AUC_{0-24h} 低下量は尿糖排泄量の増加に伴って増大し、両者間に相関関係が認められた。

Fig. 6 血糖値 AUC と尿糖排泄量のベースラインからの変化量の関係
(投与7日目)



$\Delta \text{Glucose_AUC}_{0-24h}$: ベースラインから投与7日目の24時間血糖 AUC の変化量

ΔUGE_{0-24h} : ベースラインから投与7日目の24時間尿糖排泄量の変化量

1-1-2-4 血中インスリン値に対する影響

朝食時の食後4時間までの血中インスリン値を検討した。その結果、血中インスリン値 AUC (AUC_{0-4h} (朝食後)) は投与1日目から低下傾向を示し、7日目ではさらに強い低下傾向が観察された。2.5 mg 群における投与1日目および7日目の最小二乗平均 (95%信頼区間) のプラセボとの差は、各々 -32.7 ($-60.4, -4.93$) $\mu\text{IU}\cdot\text{h}/\text{mL}$ および -56.7 ($-85.4, -27.9$) $\mu\text{IU}\cdot\text{h}/\text{mL}$ となり、 AUC_{0-4h} 値の有意な低下が認められた (Table 2)。

1-1-3 考察および小括

日本人 2 型糖尿病患者において、ルセオグリフロジン 0.5, 1, 2.5 または 5 mg の朝食前 1 日 1 回、7 日間連日投与により、薬物用量依存的な尿糖排泄量の増加ならびに空腹時血糖値および食後血糖値の減少が認められ、日内を通じた本薬物による尿糖排泄作用および血糖降下作用が確認された。これらのルセオグリフロジンの作用は、初回投与後から観察された。尿糖排泄量は各食事後に増加し、食後の血糖値上昇と類似したパターンで推移した。各食事後に尿糖排泄量が増加する理由としては、食後血糖値の上昇に伴って腎糸球体で濾過されるグルコース量が増大することで、SGLT2 の阻害を通じた尿糖排泄量が増加したと考えられた。ルセオグリフロジン 5 mg 投与群での 24 時間尿糖排泄量は 101 g/day となり、ルセオグリフロジンの健康成人における同投与量での報告 (58.0 g/day)¹⁹⁾ よりも高値となった。この尿糖排泄量の増大について、血漿中のグルコース濃度が健康人よりも 2 型糖尿病患者で高いことが一因になると推察される。ルセオグリフロジン 5 mg 投与群の尿糖排泄量 (101 g/day) は、別途実施した Emax モデル解析から算出された最大尿糖排泄量 (119 g/day) の約 85 % に達していた。このことから、ルセオグリフロジン 5 mg 投与時の尿糖排泄量は最大付近にあり、それ以上の薬物投与の増量による尿糖排泄作用の増強は頭打ち (プラトー) となると推察された。さらに、ルセオグリフロジン 2.5 mg および 5 mg 投与群で観察された尿糖排泄量は、他の SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、イプラグリフロジンを含む) で報告されている 2 型糖尿病患者における最大尿糖排泄量 (85-100 g/day) と類似する結果で²³⁻²⁶⁾、整合性が示された。

尿糖排泄量の増加に伴って、血糖値は初回投与直後から減少した。ルセオグリフロジン投与 7 日目に、朝食時から夕食時までの食後の血糖値 AUC および血糖値 Cmax は低下し、日内平均血糖値と翌朝の空腹時血糖値の両者を減少させた。朝食前投与で各食事後の血糖値、日内平均血糖値および空腹時血糖値を減少させたことから、ルセオグリフロジンの 1 日 1 回朝食前投与で日内を通じて血糖コントロールを改善させることが示唆された。当該試験は、臨床開発初期段階の探索的な臨床薬理学的な検討を目的としたため、各投与量 8 例の限られた症例数で 15 ポイントの経時的採血をもって血糖日内推移を検討した。その一方で、これとは別に製造販売後臨床試験として実施した CGM (continuous glucose monitoring ; 持続血糖モニター) を用いた臨床薬理試験 (2 型糖尿病患者 37 例) の結果²⁷⁾でも、ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食時 1 日 1 回、7 日間投与時の 24 時間血糖推移で、インスリン非依存的に空腹時、食後、夜間を通じた血糖低下作用が認められ、当該試験の結果との整合性が示された。

次に、当該試験で尿糖排泄量増加と血糖値低下の間に相関が認められたことから、

ルセオグリフロジンの血糖低下作用は尿糖排泄作用に関連すると考えられた。さらに、ルセオグリフロジンによる血中インスリン値の増加は観察されなかったことから、本薬の血糖低下作用は血中インスリンに依存しないと推察された。これらの結果から、ルセオグリフロジンは膵ランゲルハンス島 β 細胞のインスリン分泌への負荷を増大させることなく、血糖コントロールを改善することが示唆される。さらに、この機序がインスリン非依存的であることから、ルセオグリフロジンの低血糖の発現リスクはインスリン分泌促進系の薬剤より低いことも期待される。実際に本試験においては空腹時血糖を低下させたものの、70 mg/dL を下回る低血糖や低血糖に関連する有害事象は観察されなかった。

ルセオグリフロジン 5 mg 投与群の尿糖排泄量の増加分は約 100 g/day であり、これはおおよそ 400 kcal のエネルギー喪失に相当する。尿糖排泄による浸透圧利尿が尿量増加を来すと考えられた。本試験では、薬物投与 1 日目から軽度の尿量増加が観察された。これらのカロリーロスと尿量増加は、ルセオグリフロジンのより長期間投与時の体重減少に寄与すると考えられた。

これらの結果から、日本人 2 型糖尿病患者に対するルセオグリフロジン 0.5-5 mg 1 日 1 回投与で、用量依存的な尿糖排泄の増加作用およびインスリン非依存的な血糖低下作用が見出された。すなわち、非臨床動物試験結果から予測した薬理学的コンセプトを 2 型糖尿病患者において実証することができた。

第2節 血糖コントロール作用の検証および有効性に関する特徴の検討

【2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験】

背景および目的

第1節で検討した臨床薬理試験のほか、2型糖尿病患者を対象とした各種第Ⅱ相臨床試験^{28,29)}を実施した結果、ルセオグリフロジンの2型糖尿病患者における尿糖排泄作用および血糖降下作用が示され、HbA1cを主要評価項目としたルセオグリフロジン12週間投与での検討で2.5 mg/日が本薬の臨床至適用量と推定された^{28,29)}。さらに、ルセオグリフロジンの有用性および有効性に関する特徴を検討する目的で、プラセボを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施した。

1-2-1 方法

2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg またはプラセボを二重盲検下で朝食前に1日1回、24週間投与した際の有効性（プラセボに対する優越性）および安全性について検討した。本試験は、「経口血糖降下薬の臨床評価ガイドライン」³⁰⁾に従って計画した。試験デザインは、ルセオグリフロジン 2.5mg の有効性を検証するため、必要な仮定が少なく、かつシンプルで推論に紛れが生じにくい並行群間比較法とし、被験者背景の偏りおよび評価における偏りを最小にするため無作為化二重盲検試験とした。本薬と同様の作用機序を有する既承認薬が存在しなかったことから、対照薬としてプラセボを選択した。プラセボは主薬成分を含有せず、実薬と外観上識別不能な製剤を使用した。各被験者への試験薬の割付けは第三者的に設置した登録センターにより無作為に実施した。

主要評価項目には HbA1c（試験は JDS 値で実施し、NGSP 値に換算して解析²⁰⁾）を、副次評価項目には血糖値、インスリン、体重および腹周囲等を設定した。安全性評価項目は、有害事象・副作用の内容およびその発現頻度、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数および体温）、12誘導心電図とした。各被験者には、試験薬の投与開始6週間前から症状の観察期を設けた。観察期の評価時期（投与-6週および投与-2週の時点）において、選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない場合に試験薬投与を行った。主な被験者選択に関する基準は、HbA1c 6.9-10.5 %（NGSP 換算値）、観察期の HbA1c 変動幅 ± 1.0 %以内、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、eGFR 45 mL/min/1.73m² 以上および年齢 20 才以上と設定した。食事療法は必須とし、運動療法（試験開始時に実施している場合のみ）と共に試験期間を通じて被験者への指導内容が一定となるように管理した。被験者は外来でフォローし、投与 0（投与開始前）、2, 4, 8, 12, 16, 24 週時および投与終了 2 週後の時点での来院で観察・検査を実施した。投与 0（投与開始前）、12 および 24 週の時点では食事負荷試験（朝食時）を実施した。試験開始前から使用している脂質異常症治療薬、降圧薬および

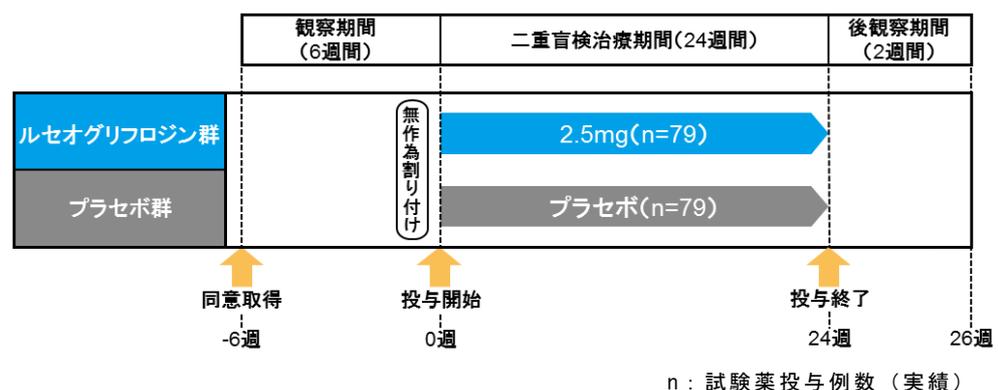
利尿薬は、原則として薬剤および1日投与量を変更しないこととし、試験期間を通じこれらの継続使用を可とした。インスリン製剤、他の糖尿病治療薬および副腎皮質ステロイド薬等の本試験の評価に影響する可能性がある薬剤は、その併用を禁止した。目標症例数は、前相の臨床試験結果^{28,29)}を参考に主要評価指標の推定値、予想標準偏差、検出力および症例の中止脱落率等を勘案し、各群の試験薬投与例数として66例、合計132例と設定した。

統計解析は、有効性評価を Full Analysis Set (FAS) とし、試験薬が少なくとも1回は投与され、かつ試験薬の投与後に有効性評価項目の検査・観察が少なくとも1回は実施した被験者を対象にした。安全性評価は、試験薬が少なくとも1回は投与され、投与後に安全性評価項目の検査・観察が1回でも行われた被験者を対象にした。有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では15% (両側) とした。その他の検定を適用する際には、特に定める場合を除いて5% (両側) とした。信頼係数は、特に定める場合を除いて95% (両側) とした。計数値データには χ^2 検定、計量値データには2標本 t 検定あるいは2標本Wilcoxon検定を適用し、分布の等質性を群間で検討した。全ての統計解析はSAS統計解析ソフトウェア (バージョン 9.2; SAS Institute Inc.) を用いて実行した。

本試験はJapan Pharmaceutical Information Center (JAPIC)に登録され(JapicCTI-111661)、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第14条第3項および第80条の2」に規定する基準および平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守して実施した^{21,22)}。本試験の実施に先立ち、実施医療機関が定めた審査委員会で、試験実施の適否ならびに実施計画書および同意文書等の内容について倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から審査され、承認を受けた。試験に組み入れた全被験者に対して、事前に同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を行い、被験者本人が内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により得た。

なお、試験計画の詳細については参考情報 (参考-2項) に記載する。

Fig. 7 試験デザイン

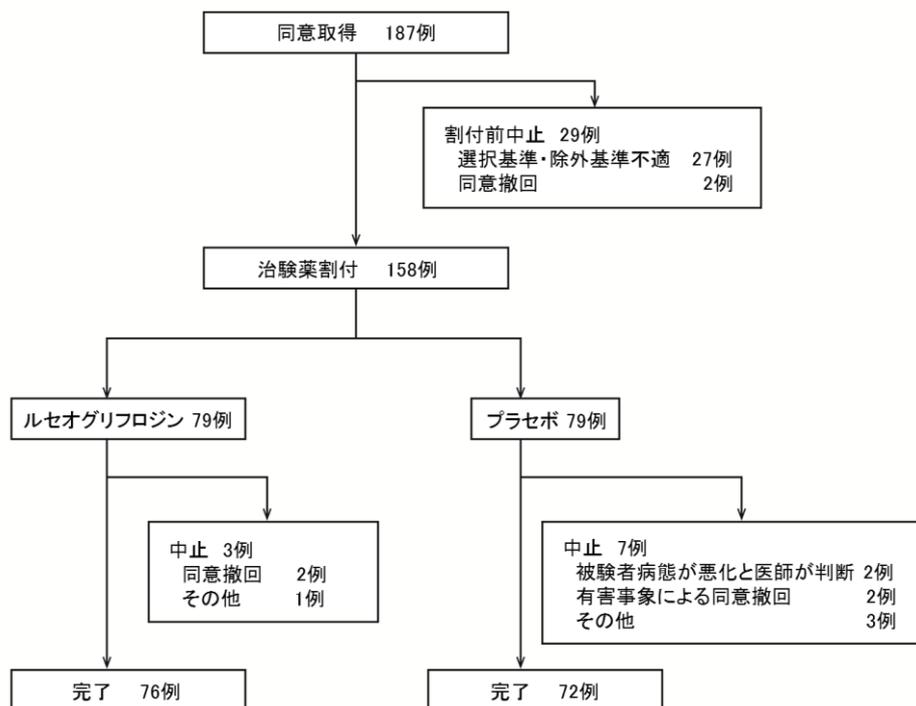


1-2-2 結果

被験者の内訳および背景

試験薬投与例は 158 例(プラセボ群 79 例、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 79 例)で、そのうち試験完了例は 148 例であった。中止例は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 3 例 (3.8 %)、プラセボ群 7 例 (8.9 %) の計 10 例 (6.3 %) であり、それぞれの中止率に群間差は認められなかった。中止理由の内訳は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群では、被験者からの申し出 (有害事象以外) が 2 例、医師の判断が 1 例であり、プラセボ群では、医師の判断が 3 例、被験者の病態が著しく悪化が 2 例、被験者からの申し出 (有害事象による) が 2 例であった (Fig.8)。

Fig. 8 被験者の内訳



ベースラインの被験者背景について、両群間に体重および血中クレアチニン値で有意差が認められた。各指標の背景値 (平均値±SD) は、ルセオグリフロジン 2.5mg 群およびプラセボ群の各々で、体重 (70.19 ± 13.65 kg, 66.67 ± 11.23 kg ($p=0.079$)), 血中クレアチニン値 (0.672 ± 0.149 mg/dL, 0.711 ± 0.168 mg/dL ($p=0.128$)) となった。ルセオグリフロジン 2.5mg 群およびプラセボ群の平均年齢は、各々 58.9 才お

よび 59.6 才、HbA1c は 8.14 % および 8.17 % であった (Table 3)。試験薬投与期間を通じて、服薬コンプライアンスが 80 % 以上であった被験者は、各群で 78 例 (98.7 %) および 77 例 (97.5 %) と良好な状態にあった。

Table 3 被験者背景およびベースライン値 (FAS)

	プラセボ (n = 79)	ルセオグリフロジン 2.5 mg (n = 79)	p-value
性別, n (%)			
男性	56 (70.9)	60 (75.9)	0.471 ^a
女性	23 (29.1)	19 (24.1)	
年齢 (才)	59.6 (9.3)	58.9 (10.1)	0.671 ^b
体重 (kg)	66.67 (11.23)	70.19 (13.65)	0.079 ^b
BMI (kg/m ²)	25.34 (4.19)	25.98 (4.88)	0.378 ^b
腹周囲 (cm)	88.68 (10.13)	90.47 (9.60)	0.256 ^b
糖尿病罹病期間 (年)	6.1 (5.4)	6.5 (5.9)	0.685 ^b
糖尿病前治療有, n (%) ^c	18 (22.8)	16 (20.3)	0.699 ^a
HbA1c (%)	8.17 (0.80)	8.14 (0.91)	0.860 ^b
空腹時血糖 (mg/dL)	161.9 (31.0)	160.8 (28.7)	0.815 ^b
食後血糖 (2 h) (mg/dL)	262.0 (59.7)	257.4 (50.9)	0.601 ^b
空腹時インスリン (μU/mL)	7.11 (4.90)	7.97 (6.41)	0.346 ^b
収縮期血圧 (mmHg)	128.9 (13.1)	129.1 (13.9)	–
拡張期血圧 (mmHg)	76.6 (8.9)	76.9 (9.7)	–

データは他に表記がなければ平均値 (SD) を示す。

a χ^2 検定, b 2 標本 *t* 検定. 有意水準 $p < 0.15$ (両側)

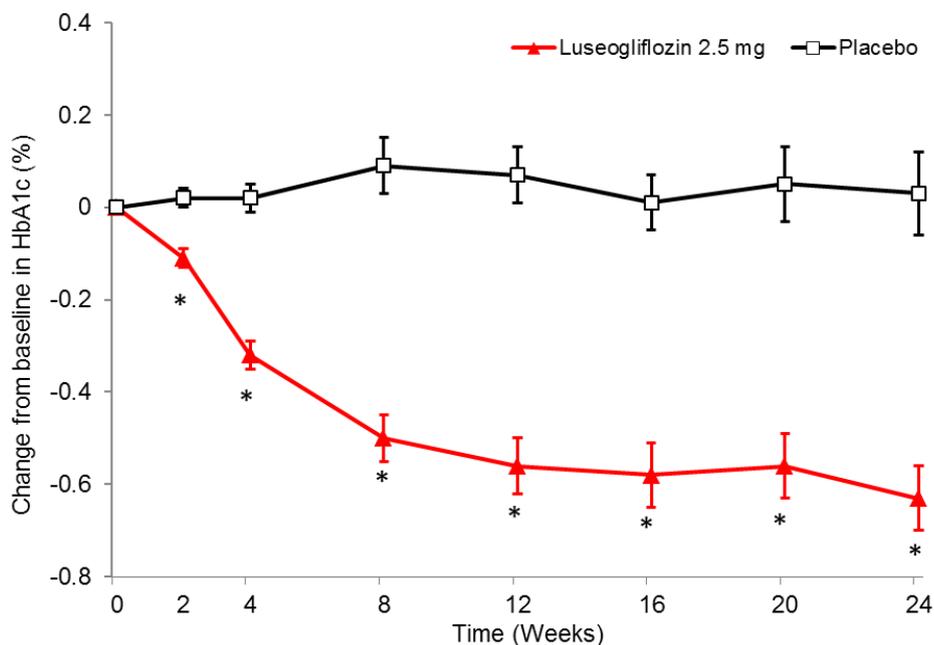
c 観察期開始時 (投与 -6 週) の 6~18 週間前から治療を受けていた場合

1-2-2-1 血糖コントロール作用

HbA1c

HbA1c は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群では、試験薬投与開始後の最初の評価時期となる治療期 2 週時から低下し、24 週時まで低値の状態が持続した (Fig. 9)。なお、HbA1c の治療期開始時からの低下は、試験薬投与終了後 2 週時の後観察期 (26 週) においても観察された (治療期開始時からの変化量: -0.54%)。一方、プラセボ群では、治療期開始時から 24 週時まで HbA1c はほとんど変化しなかった (Fig. 9)。HbA1c のベースラインを共変量とした共分散分析による群間比較の結果、治療期終了時の HbA1c はルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群のそれよりも有意に低下した ($p < 0.001$)。つまり、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群のプラセボ群に対する HbA1c 低下における優越性が検証された。治療期開始時から薬物投与終了時までの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は -0.75 % であった (Table 4)。

Fig. 9 HbA1c のベースラインからの変化量の推移



ベースライン値 : ルセオグリフロジン群 8.14±0.91%, プラセボ群 8.17±0.80%

平均値±SE

* $p < 0.001$ vs. プラセボ

Table 4 有効性評価指標の投与終了時におけるベースラインからの変化量

	プラセボ (n = 79)	ルセオグリフロジン2.5mg (n = 79)	Difference versus placebo
HbA1c (%)			
ベースライン	8.17 (0.80)	8.14 (0.91)	
変化量	0.13 (-0.04, 0.29)	-0.63 (-0.79, -0.46)	-0.75 (-0.99, -0.52) ^a
空腹時血糖 (mg/dL)			
ベースライン	161.9 (31.0)	160.8 (28.7)	
変化量	-0.8 (-5.4, 3.7)	-28.3 (-32.9, -23.8)	-27.5 (-33.9, -21.1) ^a
食後血糖 (2時間値) (mg/dL)			
対象例数	77	78	
ベースライン	262.0 (59.7)	257.4 (50.9)	
変化量	1.1 (-8.0, 10.1)	-55.8 (-64.7, -46.8)	-56.8 (-69.6, -44.1) ^a
空腹時インスリン (μU/mL)			
対象例数	77	78	
ベースライン	7.11 (4.90)	7.97 (6.41)	
変化量	-0.06 (-0.75, 0.63)	-1.88 (-2.57, -1.19)	-1.82 (-2.80, -0.84) ^a
インスリン (食後2時間) (μU/mL)			
対象例数	77	78	
ベースライン	37.75 (29.85)	37.87 (26.16)	
変化量	-3.83 (-7.23, -0.42)	-6.01 (-9.39, -2.63)	-2.18 (-6.98, 2.62)
体重 (kg)			
ベースライン	66.67 (11.23)	70.19 (13.65)	
変化量	-0.93 (-1.30, -0.56)	-2.70 (-3.07, -2.32)	-1.77 (-2.30, -1.24) ^a
腹周囲 (cm)			
ベースライン	88.68 (10.13)	90.47 (9.60)	
変化量	-0.92 (-1.51, -0.33)	-2.17 (-2.77, -1.58)	-1.26 (-2.09, -0.42) ^b

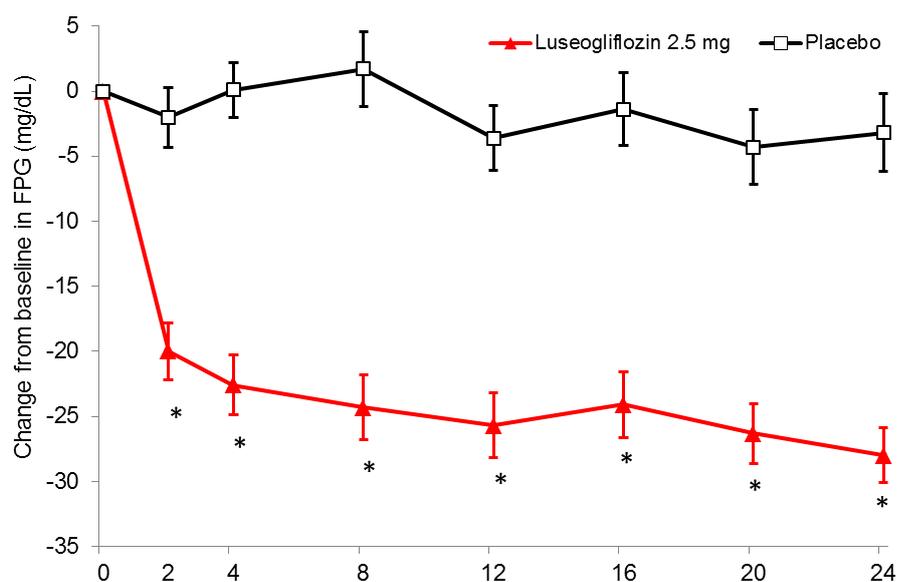
ベースライン値：平均値 (SD)，変化量：最小二乗平均 (95%信頼区間)

^a $p < 0.001$ vs. プラセボ, ^b $p < 0.05$ vs. プラセボ

空腹時血糖値 (FPG)

空腹時血糖値は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群では、試験薬投与開始後の最初の評価時期となる治療期 2 週時から低下し、24 週まで低値の状態が持続した (Fig. 10)。なお、空腹時血糖値の治療期開始時からの低下は、試験薬投与終了後 2 週時の後観察期 (26 週) においても観察された (治療期開始時からの変化量: -16.2 mg/dL)。一方、プラセボ群では、治療期開始時から 24 週時まで、空腹時血糖値はほとんど変化しなかった (Fig. 10)。治療期開始時から薬物投与終了時までの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は -27.5 mg/dL であり (Table 4)、空腹時血糖値はルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した ($p < 0.001$)。

Fig. 10 空腹時血糖値 (FPG) のベースラインからの変化量の推移



ベースライン値: ルセオグリフロジン群 160.8 ± 28.7 mg/dL, プラセボ群 161.9 ± 31.0 mg/dL

平均値 \pm SE

* $p < 0.001$ vs. プラセボ

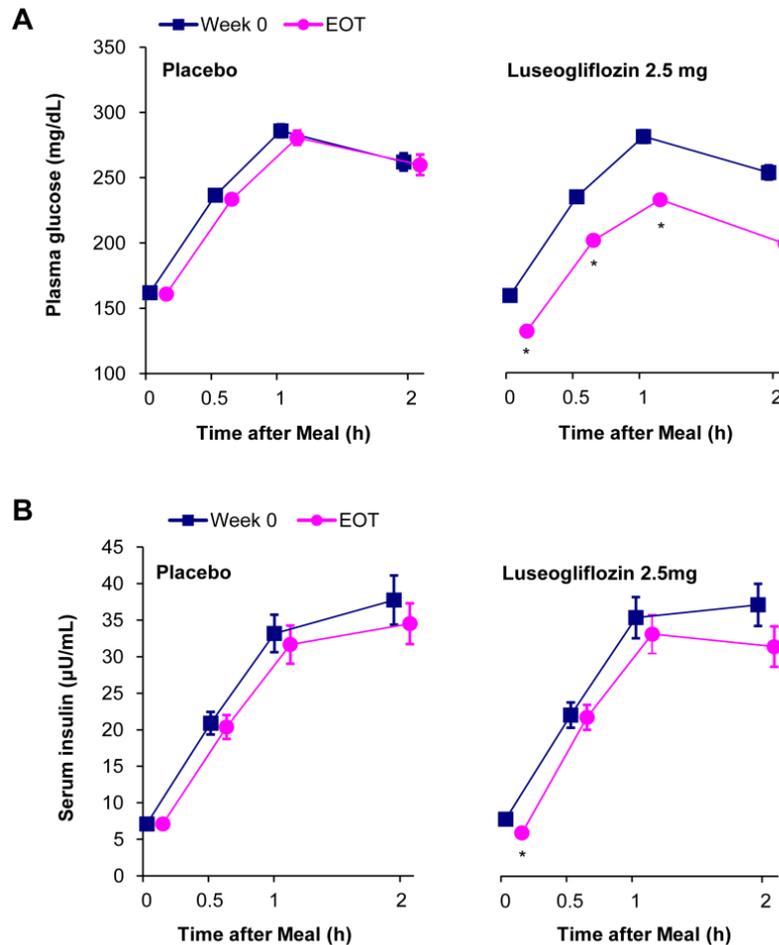
食後血糖値

朝食時食事負荷試験時の血糖推移を Fig.11A に示す。ルセオグリフロジン投与終了時（治療期 24 週時）の食後血糖値は、食事開始後のいずれの測定ポイント（食事開始後 30 分、1 時間および 2 時間の時点）においても、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した（いずれも $p<0.001$ ）（Fig. 11A）。試験薬投与終了時での、食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は -56.8 mg/dL であった（Table 4）。なお、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群では、当該指標の最初の評価ポイントである治療期 12 週時でも、同様に低値が観察された。一方、プラセボ群では、治療期 12 週時および 24 週時のいずれの測定時点でもほとんど変化しなかった。食後血糖値の薬力学的指標の C_{max} および AUC について、治療期開始時から試験薬投与終了時までの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は、 C_{max} では -48.7 mg/dL、AUC では -85.3 mg·hr/dL となり、試験薬投与終了時の C_{max} および AUC はルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群のそれらよりも有意に低下した（いずれも $p<0.001$ ）。

血中インスリン値

朝食時食事負荷試験での血中インスリン値の推移を Fig.11B に示す。食事前（空腹時）の血中インスリン値は、投与終了時にルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群のそれよりも有意に低下し、ベースラインからの変化量ではプラセボ群との差の最小二乗平均（95%信頼区間）が -1.82 (-2.80~-0.84) $\mu\text{U}/\text{mL}$ となった（ $p<0.001$ ）（Table 4）。試験薬投与終了時のルセオグリフロジン 2.5 mg 群の血中インスリン値は、食事開始後 1 時間および 2 時間の時点でプラセボ群のそれよりも低値となる傾向が観察された。

Fig. 11 食事負荷試験時の血糖値 (A) と血中インスリン値 (B) の推移



平均値±SE、EOT：投与終了時

血糖：ベースラインを共変量とした最小二乗平均、インスリン：2標本 *t* 検定

* $p < 0.001$ vs. プラセボ

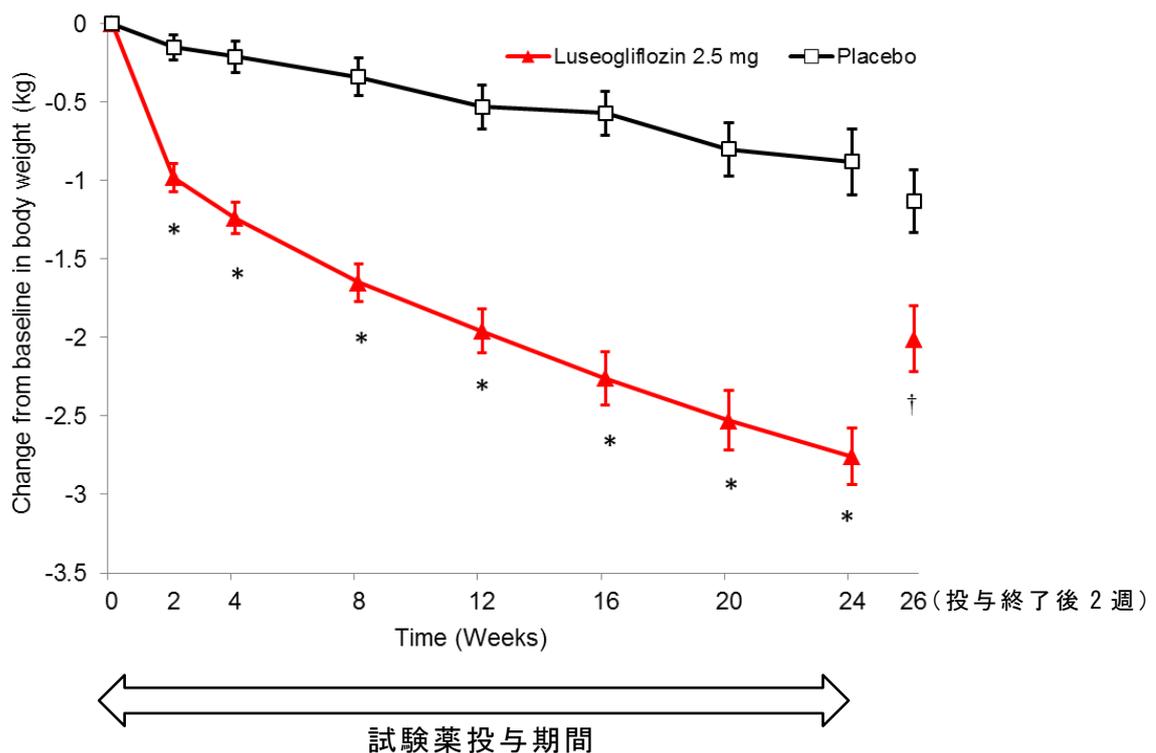
これらの結果より、HbA1c の低下についてルセオグリフロジン 2.5 mg を 24 週間投与したときのプラセボのそれに対する優越性が示された。ルセオグリフロジンによる空腹時血糖値および食後血糖値の低下は、血中インスリン非依存的であることも示唆された。

1-2-2-2 体重減少、腹周囲減少

体重

体重は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群では、試験薬投与開始後の最初の評価時期である治療期 2 週時から減少し、その後も 24 週時まで経時的に減少した (Fig. 12)。この体重減少は、試験薬投与終了後 2 週時の後観察期 (試験薬投与開始から 26 週時) でも認められた。プラセボ群では、治療期開始時から 24 週まで緩やかに減少し、後観察期まで同様の傾向が認められた (Fig. 12)。治療期開始時から終了時までの変化量のプラセボ群との差の最小二乗平均は -1.77 kg であり、終了時の体重はルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した ($p < 0.001$) (Table 4)。

Fig. 12 体重のベースラインからの変化量の推移



ベースライン値：ルセオグリフロジン群 70.19±13.65kg, プラセボ群 66.67±11.23kg

平均値±SE、2 標本 *t* 検定

* $p < 0.001$ vs. プラセボ, † $p < 0.05$ vs. プラセボ

腹周囲

腹周囲は、ルセオグリフロジン 2.5mg 群では、治療期開始時から試験薬投与終了時までの変化量のプラセボ群のそれとの差の最小二乗平均は-1.26 cm となった。試験薬投与終了時の腹周囲は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群でプラセボ群のそれよりも有意に減少した ($p=0.004$) (Table 4)。

1-2-2-3 代謝異常に関連する指標への影響

メタボリック症候群等の代謝異常に関連する指標について、治療期開始時から試験薬投与終了時までの変化量は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群ではプラセボ群よりも、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、アディポネクチンレベルがいずれも有意に上昇し、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、尿酸、収縮期血圧および拡張期血圧はいずれも有意に低下した (Table 5)。なお、これらの指標に関して、本試験期間中にルセオグリフロジン 2.5mg 群の各症例で临床上問題と考えられる異常変動は観察されなかった。

Table 5 代謝異常に関する指標の投与終了時におけるベースラインからの変化量

	プラセボ (n = 79)	ルセオグリフロジン2.5 mg (n = 79)	Difference versus placebo
AST (IU/L)			
ベースライン	27.7 (9.6)	28.7 (10.3)	
変化量	-2.2 (-3.6, -0.8)	-5.6 (-7.0, -4.2)	-3.4 (-5.4, -1.5) ^b
ALT (IU/L)			
ベースライン	30.4 (16.4)	32.9 (17.3)	
変化量	-4.4 (-6.7, -2.1)	-10.4 (-12.8, -8.1)	-6.0 (-9.3, -2.7) ^a
γ-GTP (IU/L)			
ベースライン	46.4 (36.2)	59.7 (67.8)	
変化量	-2.2 (-8.7, 4.4)	-19.0 (-25.6, -12.5)	-16.8 (-26.1, -7.6) ^a
中性脂肪 (mg/dL)			
ベースライン	141.5 (87.3)	149.5 (91.9)	
変化量	-5.9 (-22.2, 10.5)	-22.7 (-39.1, -6.3)	-16.8 (-40.0, 6.3)
HDL-コレステロール (mg/dL)			
ベースライン	60.2 (16.1)	58.0 (16.7)	
変化量	-1.1 (-2.6, 0.4)	2.8 (1.3, 4.3)	3.9 (1.7, 6.1) ^b
LDL-コレステロール (mg/dL)			
ベースライン	127.8 (33.3)	131.0 (27.6)	
変化量	-5.2 (-10.0, -0.3)	3.2 (-1.6, 8.0)	8.4 (1.5, 15.2) ^b
総コレステロール (mg/dL)			
ベースライン	207.8 (35.8)	209.8 (31.6)	
変化量	-7.5 (-12.7, -2.3)	1.8 (-3.3, 7.0)	9.4 (2.0, 16.7) ^b
アディポネクチン (μg/mL)			
対象例数	79	78	
ベースライン	6.84 (4.09)	6.16 (2.69)	
変化量	-0.17 (-0.41, 0.08)	0.63 (0.39, 0.88)	0.80 (0.45, 1.15) ^a
尿酸 (mg/dL)			
ベースライン	4.96 (1.15)	5.18 (1.18)	
変化量	0.14 (-0.02, 0.29)	-0.34 (-0.50, -0.19)	-0.48 (-0.70, -0.26) ^a
収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン	128.9 (13.1)	129.1 (13.9)	
変化量	-3.6 (-6.4, -0.9)	-9.3 (-12.0, -6.5)	-5.6 (-9.5, -1.7) ^b
拡張期血圧 (mmHg)			
ベースライン	76.6 (8.9)	76.9 (9.7)	
変化量	-1.1 (-2.7, 0.5)	-3.7 (-5.3, -2.1)	-2.5 (-4.8, -0.3) ^b

ベースライン値：平均値 (SD)，変化量：最小二乗平均 (95%信頼区間)，安全性評価対象集団

^a $p < 0.001$ vs. プラセボ, ^b $p < 0.05$ vs. プラセボ

1-2-2-4 安全性

安全性は、有害事象および副作用について検討した。なお、有害事象、副作用および重篤な有害事象の定義は、「略号一覧および用語の定義」の項に記載した。

試験薬を投与した全 158 例中（ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 79 例、プラセボ群 79 例）、有害事象はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 59.5 %（47/79 例）、プラセボ群で 57.0 %（45/79 例）、副作用はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 7.6 %（6/79 例）、プラセボ群で 2.5 %（2/79 例）となり、いずれの指標でも群間差は認められなかった。重篤な有害事象は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群において胃腸炎が 1 例（1 件）で発現したが、本事象と試験薬との因果関係は当該症例の担当医師の判断により否定された。また、症状の程度が高度と判定された有害事象は認められなかった。ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で発現した副作用は、血中遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、低血糖症、頻尿、多尿および陰部そう痒症であった。これらすべての副作用の症状の程度は軽度であった。一方、試験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（Table 6）。

本試験で安全性評価指標とした臨床検査値およびバイタルサインに関して、ルセオグリフロジン投与前後の変化量をプラセボ群と比較したところ、ルセオグリフロジン 2.5mg 群が有意に上昇した項目は、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、BUN、血中 P、血中 Mg、シスタチン C、NTx およびアディポネクチンであった。一方、有意に低下した項目は、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、尿酸、尿中クレアチニン、尿中 NAG、収縮期血圧および拡張期血圧であった。上記のうち、試験薬投与終了後の後観察期 2 週時の測定では、いずれも投与開始時の値に復す傾向にあった。なお、これらの指標に関して、本試験期間中にルセオグリフロジン 2.5mg 群の各症例で臨床上問題と考えられる異常変動は観察されなかった。

以上より、ルセオグリフロジン 2.5 mg の朝食前 1 日 1 回、24 週間投与において、安全性に大きな問題はなく、かつ忍容性が示された。

Table 6 有害事象および副作用の発現率、注目すべき有害事象

	プラセボ (n = 79)	ルセオグリフロジン2.5 mg (n = 79)
有害事象	45 (57.0)	47 (59.5)
副作用	2 (2.5)	6 (7.6)
重篤な有害事象	0 (0)	1 (1.3)
有害事象による中止例	0 (0)	0 (0)
主な有害事象 (ルセオグリフロジン群で2例以上発現)		
鼻咽頭炎	13 (16.5)	12 (15.2)
C-反応性蛋白上昇	8 (10.1)	4 (5.1)
上気道感染	5 (6.3)	4 (5.1)
胃腸炎	4 (5.1)	2 (2.5)
咽頭炎	3 (3.8)	2 (2.5)
白血球数増加	2 (2.5)	2 (2.5)
尿中アルブミン陽性	1 (1.3)	2 (2.5)
頻尿	1 (1.3)	2 (2.5)
湿疹	1 (1.3)	2 (2.5)
挫傷	0 (0)	2 (2.5)
陰部そう痒症	0 (0)	2 (2.5)
注目すべき有害事象		
低血糖	0 (0)	1 (1.3)
尿路感染	0 (0)	0 (0)
性器感染 ^a	1 (1.3)	1 (1.3)
腎機能に関連する事象 ^b	6 (7.6)	6 (7.6)
頻尿に関連する事象 ^c	2 (2.5)	3 (3.8)
循環血漿量減少関連事象	0 (0)	0 (0)

データは発現例数 (%), 安全性評価対象集団

^a 外陰部膣カンジダ症, 陰部ヘルペス

^b 尿中アルブミン陽性, 尿中 β_2 -マイクログロブリン上昇, NAG 上昇, 尿中血陽性, 尿中赤血球陽性, 尿中白血球陽性, 頻尿, 多尿

^c 頻尿, 多尿, 尿量増加

1-2-3 考察および小括

主要評価項目である HbA1c の低下について、ルセオグリフロジン 2.5 mg 投与のプラセボに対する優越性が示された。ルセオグリフロジン 2.5mg 投与群で空腹時血糖値および食後血糖値の有意な低下が観察されたほか、体重、腹周囲、各種の代謝異常に関連する指標（血圧、アディポネクチン、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸等）を改善する傾向が認められた。一方、安全性では、両群間で有害事象および副作用の発現率に差異はなかった。本試験で観察された有害事象の症状の程度は、大部分が軽度で、高度の事象はなく、ルセオグリフロジン 2.5 mg を 24 週間投与時の忍容性に問題はないと考えられた。

本結果から臨床至適用量は 2.5 mg/day であることが示され、同クラスの薬剤の投与量の中で最小となった。その要因として、本薬の SGLT2 に対する強い阻害活性および優れた標的臓器（腎臓）への移行性が寄与したと考えられた³¹⁾。さらに、体重減少、腹周囲減少、血圧低下、血中トリグリセリド値低下、肝機能検査値低下およびアディポネクチン増加等の代謝異常に関連する指標を改善する傾向が観察された。血中のケトン体および遊離脂肪酸が増加する傾向が観察されたことから、ルセオグリフロジンは 2 型糖尿病患者で尿糖排泄を促進することで体内のエネルギー総量を減少させ、代償的に β 酸化による脂質代謝を亢進させるとともに、インスリン抵抗性を改善させることで体重減少および脂質低下等の作用を示すと考えられた。肝機能検査値の改善のメカニズムについても、同様に脂質代謝亢進およびインスリン抵抗性改善の寄与が考えられ、加えて、*de novo* 脂質合成の抑制、炎症性サイトカイン低下、酸化ストレスの軽減等が想定された。

当該試験の 12 週時および 24 週時に実施した食事負荷試験の結果から、ルセオグリフロジンは血中インスリン値を投与前のレベルで維持した状態で食後血糖値を低下させ、かつ HbA1c および空腹時血糖値等の一連の血糖関連指標の値を減少させた。これはルセオグリフロジンがインスリン非依存的な機序を介して血糖を低下することを示している。これらの機序を介して、ルセオグリフロジンによる長期間の血糖低下作用が維持されるとともに、臨床的な低血糖リスクが低いことを示唆している。事実、これまでの臨床試験においてルセオグリフロジンの単独投与では低血糖の発現頻度は低いことが確認されている^{28,29)}。

血糖コントロールとともに体重管理は大多数の 2 型糖尿病患者の治療において重要な事項となっている。本研究においても、ルセオグリフロジン投与は体重を投与 2 週間後から有意に減少させたことから、体重管理の必要がある患者に対して、有益な効果をもたらす可能性が示された。さらに、ルセオグリフロジン投与は、24 週間投与の治療期間を通じて体重を漸減させた。この体重減少は、試験薬投与終了後（投与終了 2 週間後）にベースラインに戻る傾向が観察された。ルセオグリフロジ

ン投与終了後の短期間での体重の反動的な変化から、投与開始時期の体重減少は尿糖排泄による浸透圧利尿に起因すると推察された。それに続く体重減少の漸減傾向は、尿糖排泄による尿中排泄カロリーの増加（体内からのエネルギー喪失）によるものと推察された。

本試験において、ルセオグリフロジン投与で代謝異常に関連する指標（血圧、血中アディポネクチン、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸およびHDL-コレステロール等）を改善する傾向が観察された。その一方で、心血管リスクのサロゲートマーカーとされるLDL-コレステロールの軽微な上昇も観察された。さらに、ルセオグリフロジンの作用機序に起因する循環血漿量の減少により、ヘマトクリットの軽度上昇が観察された。本試験では、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群はプラセボ群よりも有害事象の発現率の差異は認められず、2型糖尿病治療薬として好ましい安全性プロファイルを示しており、その忍容性に問題はなかった。本研究で観察された大部分の有害事象の程度は軽度で、死亡や試験薬に起因すると判断された重篤な有害事象はなかった。SGLT2 阻害薬の副作用として知られている尿路感染症、性器感染症および循環血漿量減少に関連する有害事象は、本試験では少数例に留まった。本試験は、先に実施した第II相臨床試験（12週間投与）よりも試験薬投与期間が長くなったものの（24週間投与）、ルセオグリフロジンの安全性プロファイルは変化しなかった。さらに、本試験以降に実施した52週間長期投与試験においても安全性のプロファイルは保持された³²⁻³⁴。

以上、本研究から、2型糖尿病患者に対して、ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に1日1回24週間投与時の血糖コントロールに関する有効性が示された。本薬の安全性プロファイルに大きな問題は認められず、忍容性が示された。さらに、体重および腹周囲の減少に加えて、メタボリック症候群等の代謝異常に関係する指標の改善傾向も認められ、2型糖尿病に対する新たな治療選択肢としてルセオグリフロジンが有用な薬剤となり得ることが提示できた。

第2章 肥満を伴う2型糖尿病患者へのルセオグリフロジンの有用性

第1節 BMI 層別解析での肥満程度別によるルセオグリフロジンの効果

背景および目的

糖尿病と肥満の関係性については、これまでの多くの研究で指摘されている³⁵⁾。肥満はインスリン抵抗性の主因とされ、膵ランゲルハンス島β細胞でのインスリン過剰分泌を招いた後に、本細胞の機能低下を経て糖尿病の発症に至る。かつて日本人の典型的な2型糖尿病患者は、インスリン分泌機能不全を伴う痩せ体型を有する者が主体であった。しかしながら、生活習慣および社会環境の変化とともに近年は2型糖尿病患者の平均BMIは増加しており、2013年には25.0 kg/m²に到達し、以降もその状態が継続している⁹⁾。日本肥満学会の基準では、日本人の標準的なBMIは18.5以上25未満の範囲とされ、25以上を肥満と定義している³⁶⁾。この分類を踏まえると、日本人の2型糖尿病の約半数は肥満を伴うと推察される。従って、糖尿病対策として有効な治療戦略を構築するうえで、肥満は考慮すべき最も重要な因子のひとつである。現在、様々な血糖降下薬が食事療法・運動療法とともに用いられているものの、血糖値および体重が良好にコントロールできない2型糖尿病患者が存在する。血糖降下薬の中で、インスリンおよびスルホニルウレア薬は体重増加の誘因となることがある。加えて、スルホニルウレア薬による過度のインスリン分泌によって膵ランゲルハンス島β細胞の機能低下が誘発されるリスクも指摘されている³⁷⁾。さらに、肥満はインスリン抵抗性の一因となるので、これらの薬物による外因性インスリンの投与あるいは内因性インスリンの分泌亢進による血中インスリンレベルの高い状態の維持は、糖尿病の病態への悪影響となる場合もある。従って、血糖値のみならず体重をコントロールする薬物が治療選択肢として必要と考えられる。

第1章で示した臨床試験成績を含め、ルセオグリフロジンは第Ⅲ相までの各種臨床試験において、2型糖尿病患者への単独投与および他の経口血糖降下薬との併用投与で、インスリン非依存的な血糖コントロール作用を示した。さらに、体重減少に加え、腹周囲、血圧および脂質関連パラメータの改善作用も認められたことから、肥満を伴う2型糖尿病患者の治療手段となり得る薬物として期待されている。そこで、第2章第1節では、肥満の程度別での本薬の有効性・安全性への影響について明らかにするため、52週間投与による第Ⅲ相長期臨床試験のデータを統合し、BMI別にルセオグリフロジンの効果を解析することとした。

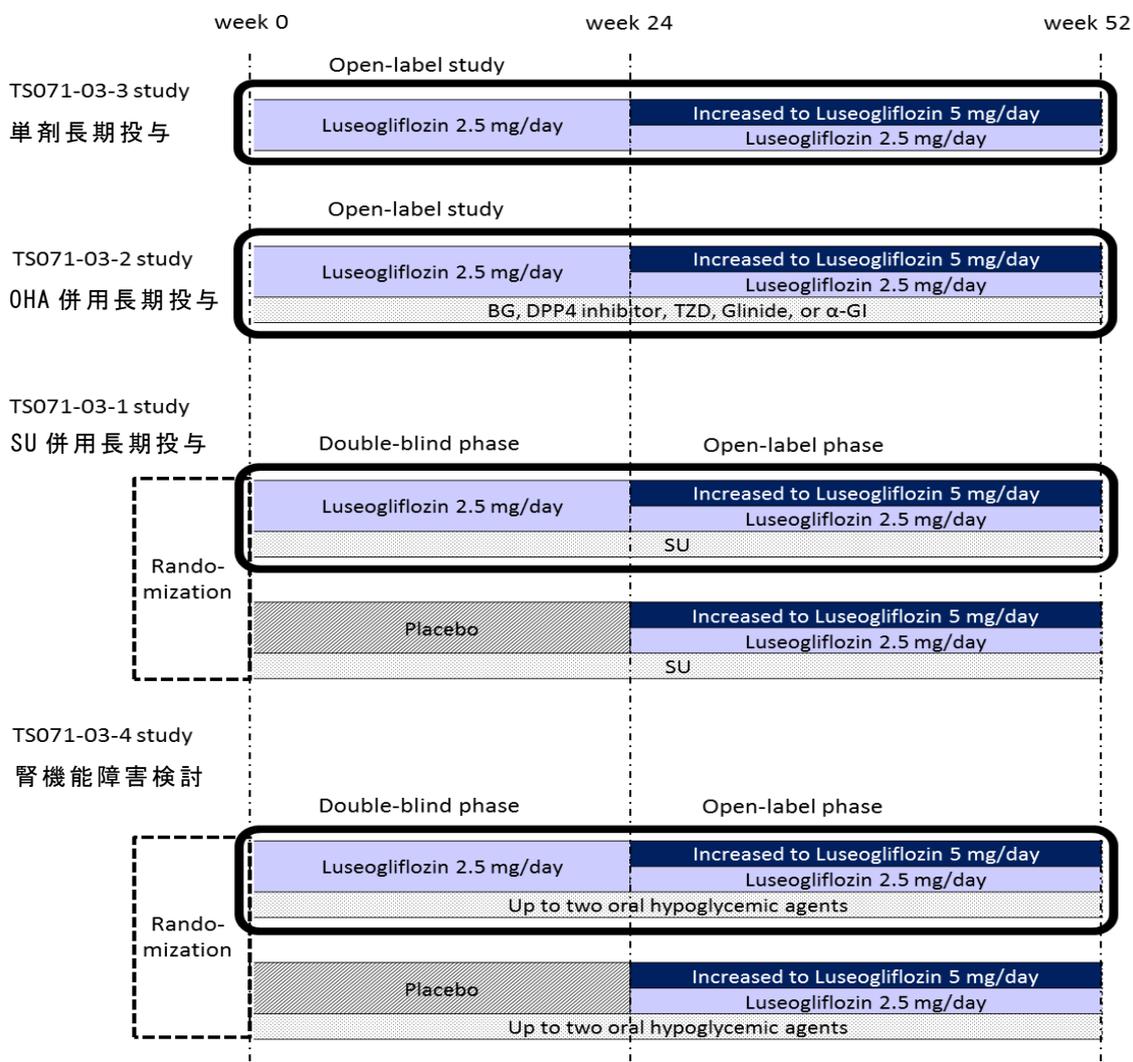
2-1-1 方法

検討デザイン

本解析は、日本人 2 型糖尿病患者を対象としてルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に 1 日 1 回、52 週間投与した 4 つの第Ⅲ相長期投与試験（多施設共同試験）の結果³²⁻³⁴)を統合し、本薬の効果を解析した。各試験は、デザイン、対象集団、臨床的介入および評価方法が類似しており、有効性・安全性の比較が可能なことから検討対象として選択した。本解析に用いられた試験名および各試験計画の概略を以下に示す。

- (1) ルセオグリフロジン単剤長期投与試験
(TS071-03-3, JapicCTI-111509)
- (2) ルセオグリフロジンと他の経口血糖降下薬（ビグアナイド, DPP-4 阻害薬, チアゾリジン, グリニド薬, α -グルコシダーゼ阻害薬）との併用長期投与試験
(TS071-03-2, JapicCTI-111508)
- (3) ルセオグリフロジンとスルホニルウレア薬（グリメピリド）の併用長期投与試験
(TS071-03-1, JapicCTI-111507)
- (4) ルセオグリフロジンの腎機能障害患者（中等度）における検討
(TS071-03-4, JapicCTI-111543)

Fig. 13 評価対象試験の試験デザイン



OHA : 経口血糖降下薬、SU : スルホニルウレア薬

これら4試験は、わが国の「経口血糖降下薬の臨床評価ガイドライン」³⁰⁾の長期投与試験の要項に準拠して計画された。いずれも、Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC) に登録され、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第14条第3項および第80条の2」に規定する基準および平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守して実施された^{21,22)}。本試験の実施に先立ち、実施医療機関が定めた審査委員会で、試験実施の適否ならびに実施計画書および同意文書等の内容について倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から審査され、承認を受けた。試験に組み入れた全被験者に対して、事前に同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を

行い、被験者本人が内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により得た。各試験のデザインおよび対象患者の概略を Table 7 に示す。

対象患者集団

本統合解析で用いた試験の対象患者集団は、日本糖尿病学会の診断基準³⁸⁾に従って 2 型糖尿病患者と診断され、かつ年齢 20 才以上、HbA1c 6.9~10.5 % (NGSP 換算値) および試験開始時 (試験薬投与開始 4 週間前の時点) 以前に 8 週間以上の 2 型糖尿病への標準的な食事療法を実施している者で構成された。

主な除外基準として、以下の事項を設定した。

- ・収縮期血圧 170 mmHg かつ拡張期血圧 100 mmHg 以上の血圧コントロールが不良の者
- ・試験開始前 8 週間以内にインスリン製剤を使用した者
- ・尿路感染症、生殖器感染症あるいは排尿障害を有する者
- ・臨床的に明らかな肝障害を有する者
- ・ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍以上のレベルに上昇している者

臨床的介入 (試験方法) の内容

全ての試験において、ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に 1 日 1 回、52 週間投与した。試験薬投与 16 週時および投与 20 週時の両時点で、HbA1c レベルが 7.4 % 以上の被験者については、投与 24 週時以降に 5 mg の 1 日 1 回への増量を可能とした。試験期間 (試験薬投与開始 4 週間前~投与 52 週時) を通じて、被験者は食事療法によりカロリー摂取量を一定に維持することとした。試験前に運動療法が実施されていた場合には試験期間中を通じて一定の運動内容を継続し、試験開始前に運動療法を実施していない場合には試験中の運動療法を必須としなかった。全ての被験者において、インスリン製剤の使用、副腎皮質ステロイドの非局所的な使用、マジンドール、体重に影響を及ぼす漢方薬あるいは他の経口血糖降下薬 (但し、各試験の実施計画で併用を規定している薬剤を除く) の使用を禁止した。なお、原則として、併用した他の経口血糖降下薬の投与量の調整は試験期間を通じて認めなかった。脂質異常症治療薬、降圧薬および利尿薬は、試験開始前から被験者に投与されていた場合は試験期間中の継続を認めたが、当該薬剤の変更および一日量の変更は認めなかった。

評価方法

HbA1c、空腹時血糖値 (FPG)、体重および空腹時血中インスリン値、血圧およ

び脂質関連パラメータ等の有効性に関連する指標について、ベースライン（試験薬投与開始前）から投与 52 週時の変化について評価した。安全性評価については、有害事象、臨床検査パラメータおよびバイタルサインについて評価した。

統計解析

本統合解析における有効性および安全性の評価は、それぞれ各試験の Full analysis set (FAS) および安全性解析対象集団 (Safety analysis set: SAS) を用いて分析した。FAS および SAS は、試験薬投与を少なくとも 1 回受け、投与後に有効性または安全性の評価に関する観察項目を測定された被験者で構成されている。FAS と SAS (TS071-03-1 試験、TS071-03-4 試験) に関して、プラセボ群に割り付けられた被験者はルセオグリフロジン（実薬）の投与期間が 52 週間に満たないため、本統合解析から除外した。これらの患者を統合解析集団と定義した (Fig.14)。

本検討においては、ベースラインの BMI によって層別した被験者の群間で、有効性および安全性の結果を評価した。被験者はベースラインの BMI (kg/m^2) レベルに基づいて次の 5 群に振り分けられた。

- (1) 22.5 未満 : low-to-medium (LM 群)
- (2) 22.5 以上 25.0 未満 : medium (M 群)
- (3) 25.0 以上 27.5 未満 : high-level 1 (HL1 群)
- (4) 27.5 以上 30.0 未満 : high-level 2 (HL2 群)
- (5) 30.0 以上 : very-high (VH 群)

上記に加えて、ベースラインの HbA1c が 8%以上の被験者の部分集団でも評価した。ルセオグリフロジンの 52 週間投与を完了した被験者のうち、投与開始 (0 週) 時点で、収縮期血圧 (SBP) 130 mmHg 以上、拡張期血圧 (DBP) 80 mmHg 以上あるいは中性脂肪 150 mg/dL 以上の被験者の各々の部分集団においても評価した。

有効性と安全性のパラメータに関する基本統計は、各々の評価時期で計算した。1 標本 t 検定 (欠測あるいは不適格データは補填せず) を用いて、各指標の群内でのベースラインからの変化について検討した。

HbA1c については、試験実施時期に JDS (Japan Diabetes Society) 値として測定したものについては、世界的な評価を考慮し、以下の関係式を用いて NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値に換算した²⁰⁾。

$$\text{HbA1c (NGSP) (\%)} = 1.02 \times \text{JDS (\%)} + 0.25\%$$

すべての検定は、 $\alpha=0.05$ 、両側検定として実施した。すべての統計解析は、SAS 版 9.2 (SAS 研究所社、ノースカロライナ、USA) を用いて実行した。

Table 7 統合解析に含まれる試験の概略

試験名	SU 薬併用試験 (TS071-03-1)	OHA 併用試験 (TS071-03-2)	単剤長期試験 (TS071-03-3)	腎障害患者 (TS071-03-4)
試験登録番号	JapicCTI-111507	JapicCTI-111508	JapicCTI-111509	JapicCTI-111543
試験デザイン	24 週間プラセボ対照 二重盲検比較→ 28 週間オープン投与	オープン投与	オープン投与	24 週間プラセボ対照 二重盲検比較→ 28 週間オープン投与
糖尿病治療薬の併用	SU	Met, DPP4i, TZD, グリニド又は α -GI	無 (食事・運動療法)	OHA 2 剤まで併用可
ルセオグリフロジン投与期間	52 週間			
ルセオグリフロジン投与量	2.5 mg/day (24 週以降、5 mg/day へ増量可)			
主要選択基準	HbA1c 6.9%以上 10.5%以下, 年齢 20 才以上			
eGFR に関する規定, (mL/min/1.73 m ²)	45 以上			30 以上 60 未満
統合解析対象例数	150	487	299	95
Low-to-medium (BMI <22.5 kg/m ²)	39	99	60	24
Medium (BMI ≥22.5 to <25 kg/m ²)	50	121	72	27
High-level 1 (BMI ≥25 to <27.5 kg/m ²)	30	122	90	20
High-level 2 (BMI ≥27.5 to <30 kg/m ²)	16	77	37	12
Very-high (BMI ≥30 kg/m ²)	15	68	40	12

OHA ; 経口血糖降下薬, SU ; スルホニルウレア, Met ; メトホルミン, DPP4i ; DPP4 阻害薬, TZD ; チアゾリジン薬, α -GI ; α -グルコシダーゼ阻害薬

2-1-2 結果

2-1-2-1 解析集団背景

4つの第Ⅲ相長期投与試験に登録された日本人2型糖尿病患者1152名のうち、二重盲検比較試験でプラセボ投与を受けた者を除いた1031名を統合解析した。患者は以下の5つのBMIのグループで層別した。

- (1) low-to-medium (LM群) n = 222
- (2) medium (M群) n = 270
- (3) high-level 1 (HL1群) n = 262
- (4) high-level 2 (HL2群) n = 142
- (5) very-high (VH群) n = 135

Fig. 14 解析症例の内訳

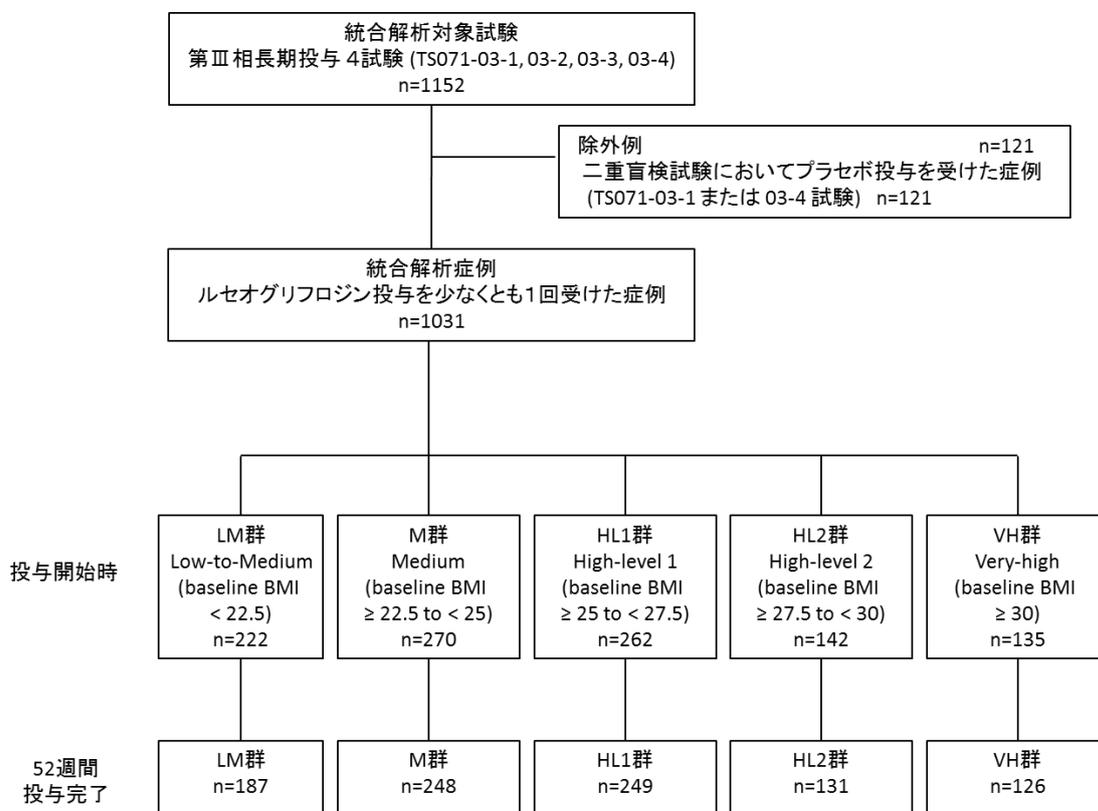


Table 8 に統合解析集団の被験者背景を示す。HbA1c の平均値は、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群の各々において 7.74 %、7.88 %、7.79 %、7.85 % および 8.02 % となった。各群の被験者の年齢の平均値は 53.3～63.9 才、糖尿病の罹病期間は 5.1～7.8 年の範囲にあった。推定糸球体濾過量（eGFR）のベースラインが 60 mL/min/1.73m² 未満であった被験者の割合はいずれの群でも 20 % 未満であり、少なくとも 1 つの糖尿病性合併症を有する患者の割合は 29.8～45.2 % の範囲にあった。ルセオグリフロジンの 52 週間投与を完了した患者の割合は、各群間で同程度であった（LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群で各々 84.2 %、91.9 %、95.0 %、92.3 % および 93.3 %）。投与期間を通じて、試験薬の服薬および食事療法・運動治療の遵守は良好な状態に保たれた。

Table 8 統合解析集団の被験者背景

	Low-to-medium (LM群)	Medium (M群)	High-level 1 (HL1群)	High-level 2 (HL2群)	Very-high (VH群)
BMI レベル (kg/m ²)	<22.5	≥22.5 to <25	≥25 to <27.5	≥27.5 to <30	≥30
ベースライン時の症例数	222	270	262	142	135
年齢 (才)	63.9 ± 9.3	61.8 ± 9.9	60.9 ± 10.3	58.2 ± 10.5	53.3 ± 10.8
男性, n (%)	155 (69.8)	199 (73.7)	185 (70.6)	85 (59.9)	90 (66.7)
糖尿病罹病期間 (年)	7.8 ± 6.7	7.3 ± 6.2 [†]	6.1 ± 5.7 [‡]	5.2 ± 5.1	5.1 ± 4.7 [§]
体重 (kg)	54.94 ± 6.76	64.07 ± 7.51	69.26 ± 7.94	75.12 ± 8.58	89.50 ± 12.47
BMI (kg/m ²)	20.79 ± 1.26	23.87 ± 0.70	26.08 ± 0.68	28.55 ± 0.72	33.08 ± 3.24
HbA1c (%)	7.74 ± 0.76	7.88 ± 0.76	7.79 ± 0.72	7.85 ± 0.77	8.02 ± 0.88
<7%, n (%)	14 (6.3)	7 (2.6)	11 (4.2)	4 (2.8)	7 (5.2)
≥7% to <8%, n (%)	145 (65.3)	169 (62.6)	168 (64.1)	89 (62.7)	71 (52.6)
≥8% to <9%, n (%)	42 (18.9)	63 (23.3)	57 (21.8)	36 (25.4)	37 (27.4)
≥9%, n (%)	21 (9.5)	31 (11.5)	26 (9.9)	13 (9.2)	20 (14.8)
空腹時血糖 (mg/dL)	141.3 ± 29.3	146.2 ± 29.1	144.3 ± 26.3	144.3 ± 28.9	147.1 ± 29.5
グリコアルブミン (%)	21.28 ± 3.67	20.93 ± 3.36	19.93 ± 3.06	19.59 ± 2.94	19.38 ± 3.03
空腹時インスリン (μU/mL)	4.05 ± 2.20	6.31 ± 3.31	7.84 ± 4.43	9.60 ± 5.56	13.57 ± 7.63
空腹時 CPR (ng/mL)	0.96 ± 0.38	1.26 ± 0.48	1.46 ± 0.57	1.62 ± 0.59	1.98 ± 0.81
CPI	0.70 ± 0.29	0.88 ± 0.37	1.03 ± 0.44	1.15 ± 0.46	1.38 ± 0.54
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	78.6 ± 18.5	78.2 ± 18.5	79.0 ± 18.0	78.0 ± 19.5	85.5 ± 22.7
<60, n (%)	38 (17.1)	45 (16.7)	37 (14.1)	24 (16.9)	14 (10.4)
≥60 to <90, n (%)	127 (57.2)	151 (55.9)	166 (63.4)	84 (59.2)	70 (51.9)
≥90, n (%)	57 (25.7)	74 (27.4)	59 (22.5)	34 (23.9)	51 (37.8)
収縮期血圧 (mmHg)	122.6 ± 15.4	128.2 ± 14.7	128.7 ± 14.2	133.5 ± 13.1	132.2 ± 13.3
拡張期血圧 (mmHg)	70.9 ± 9.6	76.0 ± 9.3	75.8 ± 9.7	78.2 ± 9.9	80.2 ± 9.6
糖尿病薬の併用有, n (%)	160 (72.1)	194 (71.9)	172 (65.6)	105 (73.9)	93 (68.9)
メトホルミン	13 (5.9)	39 (14.4)	38 (14.5)	26 (18.3)	18 (13.3)
SU薬	54 (24.3)	66 (24.4)	45 (17.2)	19 (13.4)	21 (15.6)
チアゾリジン 薬	16 (7.2)	20 (7.4)	28 (10.7)	20 (14.1)	22 (16.3)
DPP4阻害薬	35 (15.8)	31 (11.5)	34 (13.0)	22 (15.5)	13 (9.6)
グリニド薬	20 (9.0)	13 (4.8)	14 (5.3)	8 (5.6)	10 (7.4)
α-GI	30 (13.5)	39 (14.4)	24 (9.2)	15 (10.6)	15 (11.1)
GLP-1 受容体作動薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インスリン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病薬の前治療有, n (%)	72 (32.4)	106 (39.3)	93 (35.5)	49 (34.5)	50 (37.0)
脂質低下薬の併用有, n (%)	106 (47.7)	136 (50.4)	129 (49.2)	80 (56.3)	62 (45.9)
利尿薬の併用有, n (%)	16 (7.2)	26 (9.6)	28 (10.7)	19 (13.4)	22 (16.3)
サイアザイド	12 (5.4)	20 (7.4)	20 (7.6)	16 (11.3)	18 (13.3)
ループ利尿薬	1 (0.5)	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)
降圧薬の併用有, n (%)	88 (39.6)	134 (49.6)	139 (53.1)	92 (64.8)	83 (61.5)
ARB	62 (27.9)	107 (39.6)	102 (38.9)	68 (47.9)	64 (47.4)
ACE阻害薬	4 (1.8)	8 (3.0)	14 (5.3)	11 (7.7)	9 (6.7)
糖尿病性合併症有, n (%)	87 (39.2)	110 (40.7)	78 (29.8)	43 (30.3)	61 (45.2)
糖尿病性腎症	53 (23.9)	71 (26.3)	54 (20.6)	31 (21.8)	44 (32.6)
糖尿病性神経障害	31 (14.0)	39 (14.4)	19 (7.3)	5 (3.5)	14 (10.4)
糖尿病性網膜症	29 (13.1)	37 (13.7)	20 (7.6)	13 (9.2)	9 (6.7)
非糖尿病性合併症有(+), n (%)	—	—	—	—	—
高血圧	92 (41.4)	149 (55.2)	161 (61.5)	96 (67.6)	95 (70.4)
脂質異常症	145 (65.3)	206 (76.3)	211 (80.5)	112 (78.9)	105 (77.8)
腎障害	33 (14.9)	26 (9.6)	31 (11.8)	14 (9.9)	11 (8.1)
心疾患	26 (11.7)	38 (14.1)	25 (9.5)	21 (14.8)	13 (9.6)
内分泌疾患	1 (0.5)	9 (3.3)	9 (3.4)	5 (3.5)	0 (0.0)
肝機能障害	64 (28.8)	90 (33.3)	106 (40.5)	77 (54.2)	77 (57.0)
消化器疾患	70 (31.5)	104 (38.5)	93 (35.5)	27 (19.0)	34 (25.2)

[†] n=268, [‡] n=261, [§] n=134, データは平均値±SD

ACE: アンジオテンシン変換酵素、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬

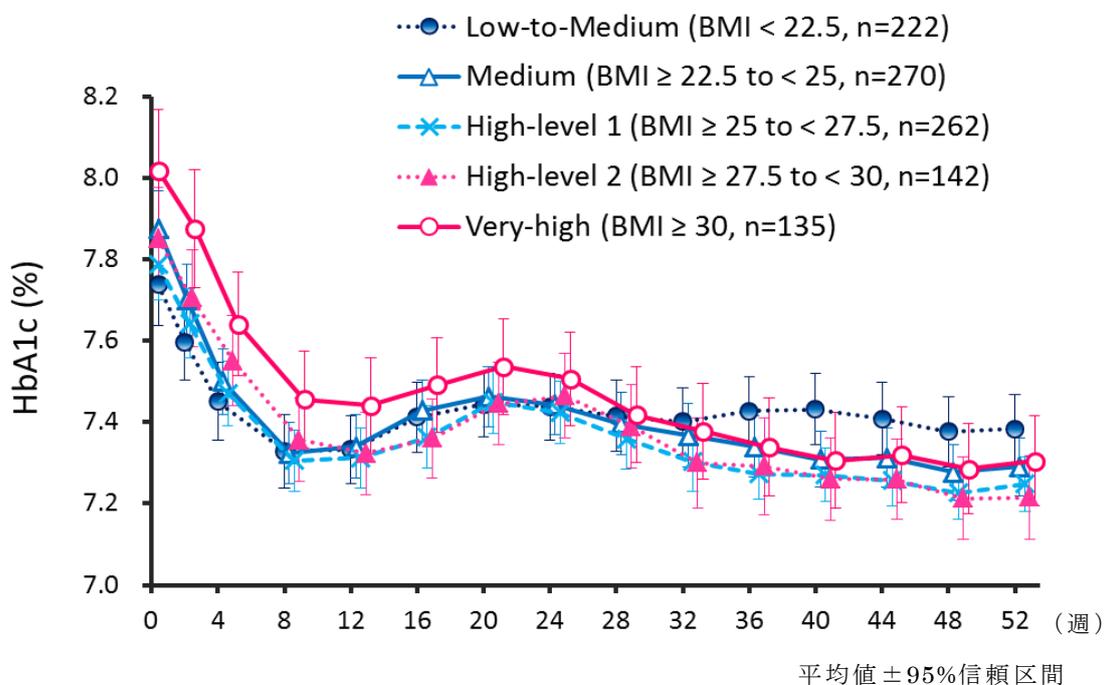
2-1-2-2 有効性指標

血糖値に関連する指標

HbA1c

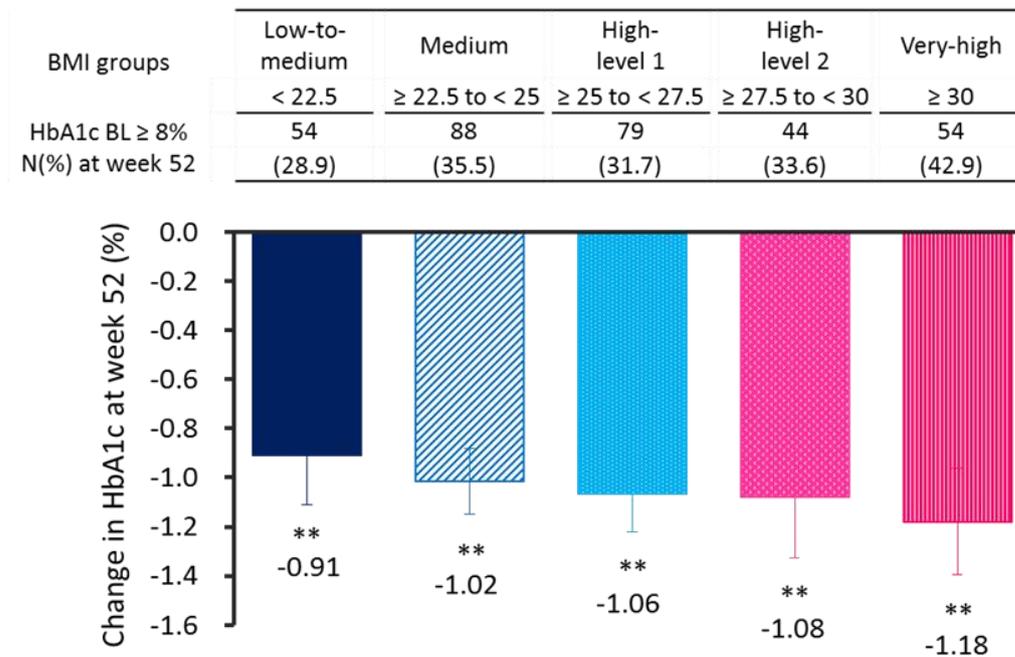
HbA1c レベルは、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群の各々において、ルセオグリフロジン投与 2 週の時点（投与開始後の初回受診時）でベースラインから有意に低下した。この低下は、投与 52 週時の投与終了時点まで各群で持続した（Fig.15）。ルセオグリフロジン投与 52 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の平均値は、各群でそれぞれ -0.37, -0.59, -0.53, -0.60 および -0.71 % となり、いずれの群でも有意な低下となった（各群、 $p < 0.001$ vs.ベースライン）（Table 9）。

Fig. 15 HbA1c の推移



サブグループ解析において、ベースラインの HbA1c レベルが 8%以上であった被験者におけるルセオグリフロジン投与 52 週時点の HbA1c 変化量は、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群の各々において -0.91, -1.02, -1.06, -1.08 および -1.18 %であった (Fig.16)。HbA1c 低下量は、いずれの群でも HbA1c のベースラインが 8%以上の被験者でより大きな低下となった。

Fig. 16 HbA1c のベースライン値が 8%以上のサブグループにおける投与 52 週時の低下量



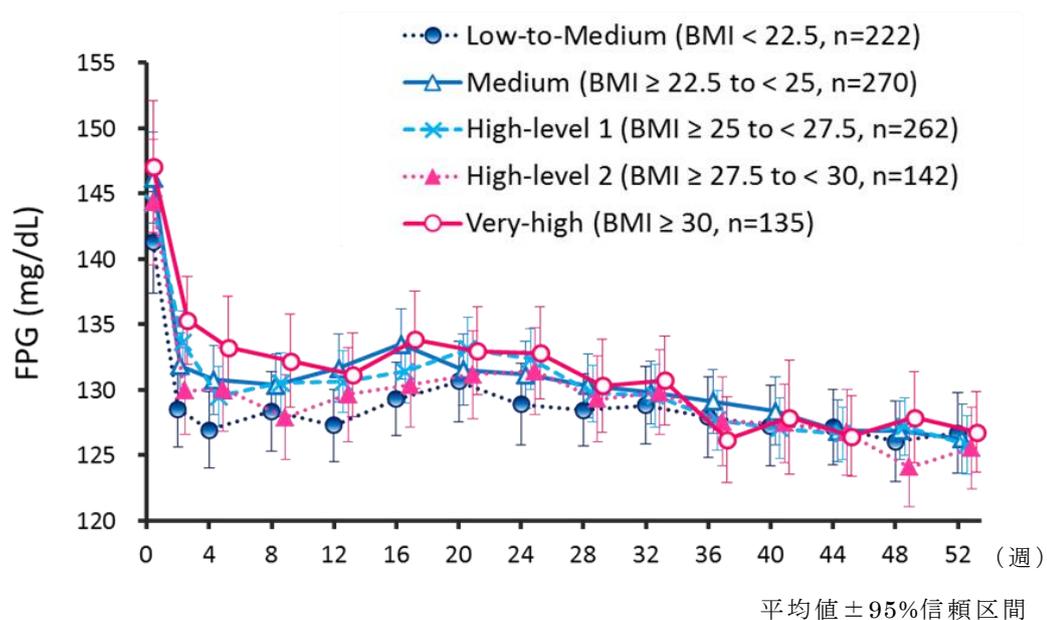
平均値 ± 95%信頼区間

1 標本 *t* 検定, ** *p* < 0.001 vs. プラセボ

空腹時血糖値 (FPG)

空腹時血糖値レベルは、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群の各々において、ルセオグリフロジンを投与 2 週の時点でベースラインから有意に低下した。この低下は、投与 52 週時の投与終了時点まで各群で持続した (Fig.17)。FPG 変化量の平均値は、各群でそれぞれ -14.5, -19.9, -18.4, -18.6 および -20.4 mg/dL となった (各群、 $p < 0.001$ vs. ベースライン) (Table 9)。FPG 低下の度合いは、LM 群で他群のそれよりもわずかにより低い傾向が観察された。

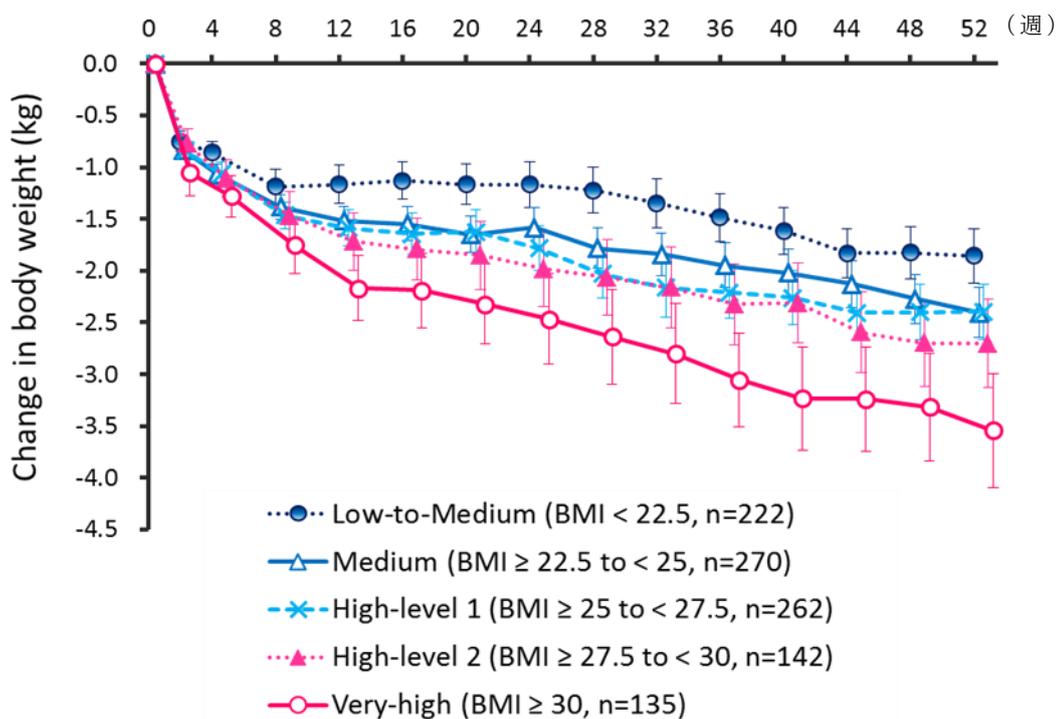
Fig. 17 空腹時血糖値 (FPG) の推移



体重

体重レベルは、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群の各々において、ルセオグリフロジンを投与 2 週の時点でベースラインから有意に減少した。この減少は、投与 52 週時の投与終了時点まで各群で持続した。試験薬投与初期段階（投与 8 週時まで）では比較的急速な減少が認められ、それ以降は減少の程度が緩やかとなった（Fig.18）。投与初期段階後には、BMI が低い群の体重減少は軽微となった。一方、BMI が高い群の体重減少の度合いが顕著となった。ベースラインから薬物投与 52 週時までの体重変化量の平均値は、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群でそれぞれ -1.85、-2.40、-2.40、-2.70 および -3.54 kg となった（各群、 $p < 0.001$ vs. ベースライン）（Table 9）。薬物投与 52 週時における体重減少の度合いは、BMI が大きい群でより大きくなる傾向が観察され、特に VH 群の体重減少の度合いが大きくなった。体重のベースラインからの減少率は、LM 群から VH 群の各群でそれぞれ -3.35、-3.76、-3.51、-3.62 および -4.03 % となった（Table 9）。

Fig. 18 体重のベースラインからの変化量の推移



平均値 ± 95%信頼区間

他の有効性指標

グリコアルブミン、空腹時血中インスリン値および空腹時 C-ペプチド（空腹時 CPR）の各指標は、ルセオグリフロジン投与 52 週時の投与終了時点で、すべての群でベースラインよりも有意に低下した状態にあった。膵ランゲルハンス島 β 細胞の機能評価指標とされる HOMA- β 値は、LM 群および M 群で有意に低下したが、他の群では明確な変化は観察されなかった（Table 9）。

Table 9 有効性関連指標の投与 52 週時におけるベースラインからの変化量

		LM 群 (Low-to-Medium)	M 群 (Medium)	HL1 群 (High-level 1)	HL2 群 (High-level 2)	VH 群 (Very-high)
BMI レベル (kg/m ²)		<22.5	≥22.5 to <25	≥25 to <27.5	≥27.5 to <30	≥30
開始時症例数		222	270	262	142	135
52 週時症例数		187	248	249	131	126
HbA1c (%)	ベースライン	7.74 ± 0.76	7.88 ± 0.76	7.79 ± 0.72	7.85 ± 0.77	8.02 ± 0.88
	52 週時変化量	-0.37 (-0.46, -0.28)**	-0.59 (-0.66, -0.51)**	-0.53 (-0.62, -0.45)**	-0.60 (-0.72, -0.49)**	-0.71 (-0.84, -0.58)**
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	141.3 ± 29.3	146.2 ± 29.1	144.3 ± 26.3	144.3 ± 28.9	147.1 ± 29.5
	52 週時変化量	-14.5 (-17.8, -11.1)**	-19.9 (-22.9, -16.9)**	-18.4 (-21.3, -15.6)**	-18.6 (-22.4, -14.7)**	-20.4 (-24.8, -15.9)**
体重 (kg)	ベースライン	54.94 ± 6.76	64.07 ± 7.51	69.26 ± 7.94	75.12 ± 8.58	89.50 ± 12.47
	52 週時変化量	-1.85 (-2.12, -1.59)**	-2.40 (-2.65, -2.16)**	-2.40 (-2.66, -2.13)**	-2.70 (-3.13, -2.27)**	-3.54 (-4.09, -2.99)**
	52 週時変化率 (%)	-3.35 (-3.83, -2.86)**	-3.76 (-4.14, -3.38)**	-3.51 (-3.89, -3.12)**	-3.62 (-4.19, -3.05)**	-4.03 (-4.64, -3.42)**
グリコアルブミン (%)	ベースライン	21.28 ± 3.67	20.93 ± 3.36	19.93 ± 3.06	19.59 ± 2.94	19.38 ± 3.03
	52 週時変化量	-1.86 (-2.19, -1.54)**	-2.58 (-2.84, -2.32)**	-2.29 (-2.56, -2.03)**	-2.39 (-2.76, -2.02)**	-2.67 (-3.06, -2.29)**
空腹時インスリン (μU/mL)	ベースライン	4.05 ± 2.20	6.31 ± 3.31	7.84 ± 4.43	9.60 ± 5.56	13.57 ± 7.63
	52 週時変化量	-0.92 (-1.17, -0.68)**	-1.68 (-2.00, -1.36)**	-1.70 (-2.05, -1.36)**	-2.06 (-2.72, -1.41)**	-3.28 (-4.10, -2.45)**
空腹時 CPR (ng/mL)	ベースライン	0.96 ± 0.38	1.26 ± 0.48	1.46 ± 0.57	1.62 ± 0.59	1.98 ± 0.81
	52 週時変化量	-0.14 (-0.18, -0.10)**	-0.22 (-0.26, -0.18)**	-0.26 (-0.31, -0.22)**	-0.31 (-0.37, -0.24)**	-0.30 (-0.38, -0.22)**
HOMA-β (%)	ベースライン	21.2 ± 16.7	30.1 ± 19.0	37.4 ± 26.4	47.9 ± 36.9	63.7 ± 38.7
	52 週時変化量	-1.9 (-3.2, -0.7)*	-2.5 (-4.4, -0.5)*	-0.8 (-2.8, 1.3)	0.2 (-5.2, 5.7)	-2.0 (-7.4, 3.3)
CPI	ベースライン	0.70 ± 0.29	0.88 ± 0.37	1.03 ± 0.44	1.15 ± 0.46	1.38 ± 0.54
	52 週時変化量	-0.04 (-0.07, -0.02)*	-0.06 (-0.09, -0.03)**	-0.08 (-0.11, -0.05)**	-0.09 (-0.14, -0.03)* [†]	-0.04 (-0.10, 0.02)
ALT (IU/L/37°C)	ベースライン	20.8 ± 11.6	25.0 ± 13.3	29.1 ± 17.3	32.8 ± 19.3	38.7 ± 20.5
	52 週時変化量	-1.6 (-2.9, -0.2)*	-3.9 (-4.9, -2.9)**	-6.0 (-7.6, -4.4)**	-7.5 (-10.3, -4.8)**	-9.0 (-11.7, -6.4)**
AST (IU/L/37°C)	ベースライン	22.7 ± 6.8	24.4 ± 8.9	26.7 ± 10.8	28.0 ± 10.7	31.3 ± 13.3
	52 週時変化量	0.3 (-0.6, 1.2)	-1.2 (-2.0, -0.4)*	-2.7 (-3.8, -1.6)**	-3.0 (-4.7, -1.3)**	-4.7 (-6.3, -3.1)**
γ-GTP (IU/L/37°C)	ベースライン	33.3 ± 29.1	46.9 ± 49.6	44.5 ± 35.1	49.4 ± 36.4	60.2 ± 60.6
	52 週時変化量	-5.3 (-7.8, -2.8)**	-9.4 (-13.5, -5.3)**	-8.3 (-11.0, -5.7)**	-8.5 (-11.7, -5.4)**	-8.8 (-12.9, -4.8)**

Table 9 有効性関連指標の投与 52 週時におけるベースラインからの変化量 (続き)

		LM 群 (Low-to-Medium) <22.5	M 群 (Medium) ≥22.5 to <25	HL1 群 (High-level 1) ≥25 to <27.5	HL2 群 (High-level 2) ≥27.5 to <30	VH 群 (Very-high) ≥30
BMI レベル (kg/m ²)	ベースライン	105.6 ± 71.3	144.4 ± 99.5	149.8 ± 105.9	164.4 ± 104.2	167.6 ± 109.8
	Changes at week 52	-9.3 (-18.4, -0.2)*	-24.1 (-33.1, -15.0)**	-13.6 (-28.2, 1.0)	-18.1 (-38.0, 1.8)	-21.2 (-32.4, -10.0)**
HDL-C (mg/dL)	ベースライン	63.8 ± 15.6	56.9 ± 15.5	54.7 ± 13.2	54.4 ± 13.6	53.5 ± 14.0
	52 週時変化量	6.6 (5.2, 7.9)**	5.7 (4.6, 6.8)**	4.8 (3.8, 5.8)**	4.8 (3.3, 6.2)**	2.9 (1.6, 4.1)**
LDL-C (mg/dL)	ベースライン	113.5 ± 27.8	113.5 ± 28.0	120.0 ± 31.0	119.4 ± 26.9	119.8 ± 28.7
	52 週時変化量	2.1 (-0.8, 5.1)	2.3 (-0.1, 4.7)	-1.1 (-3.9, 1.7)	3.1 (-0.8, 7.0)	1.8 (-1.9, 5.6)
アディポネクチン (µg/mL)	ベースライン	9.50 ± 5.63	7.82 ± 5.01	7.18 ± 4.02	7.48 ± 6.68	7.02 ± 4.93
	52 週時変化量	1.38 (1.01, 1.76)**	1.00 (0.75, 1.26)**	0.76 (0.55, 0.96)**	0.75 (0.49, 1.01)**	0.52 (0.18, 0.86)*
レプチン (ng/mL)	ベースライン	4.21 ± 2.52	6.12 ± 3.50	8.02 ± 5.28	10.77 ± 5.48	14.64 ± 7.72
	52 週時変化量	-0.34 (-0.45, -0.23)**	-0.37 (-0.48, -0.26)**	-0.50 (-0.62, -0.39)**	-0.60 (-0.78, -0.43)**	-0.57 (-0.72, -0.42)**
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	122.6 ± 15.4	128.2 ± 14.7	128.7 ± 14.2	133.5 ± 13.1	132.2 ± 13.3
	52 週時変化量	-2.5 (-4.3, -0.6)*	-4.2 (-5.8, -2.6)**	-5.3 (-6.9, -3.6)**	-6.5 (-8.6, -4.5)**	-5.7 (-7.9, -3.4)**
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	70.9 ± 9.6	76.0 ± 9.3	75.8 ± 9.7	78.2 ± 9.9	80.2 ± 9.6
	52 週時変化量	-1.9 (-3.1, -0.7)*	-2.6 (-3.7, -1.6)**	-2.3 (-3.4, -1.2)**	-3.5 (-5.1, -2.0)**	-3.5 (-5.1, -1.8)**

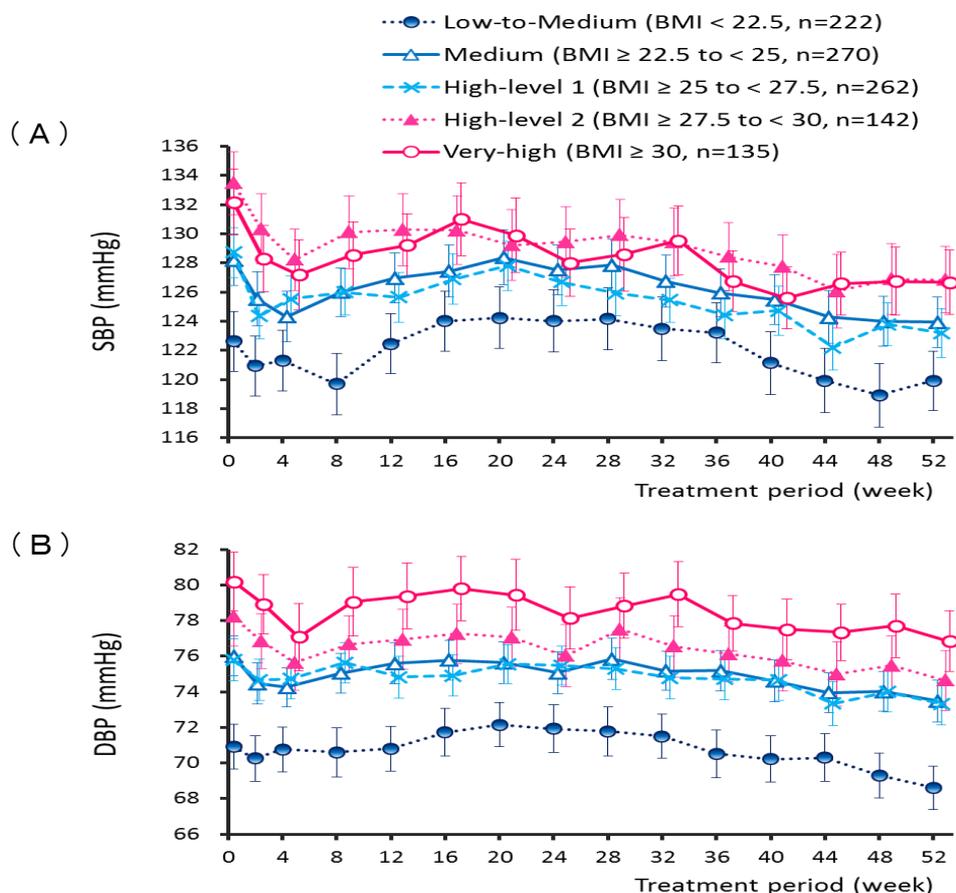
CPR : C-ペプチド値, HOMA-β : ホメオスタシスモデルアセスメント-ベータ指数, CPI : C-ペプチドインデックス

ベースライン値は平均値±SD、52 週時変化量/変化率は平均値 (95%信頼区間), * $p < 0.05$ vs. baseline, ** $p < 0.001$ vs. baseline, † 標本 t 検定, † $n = 130$

血圧

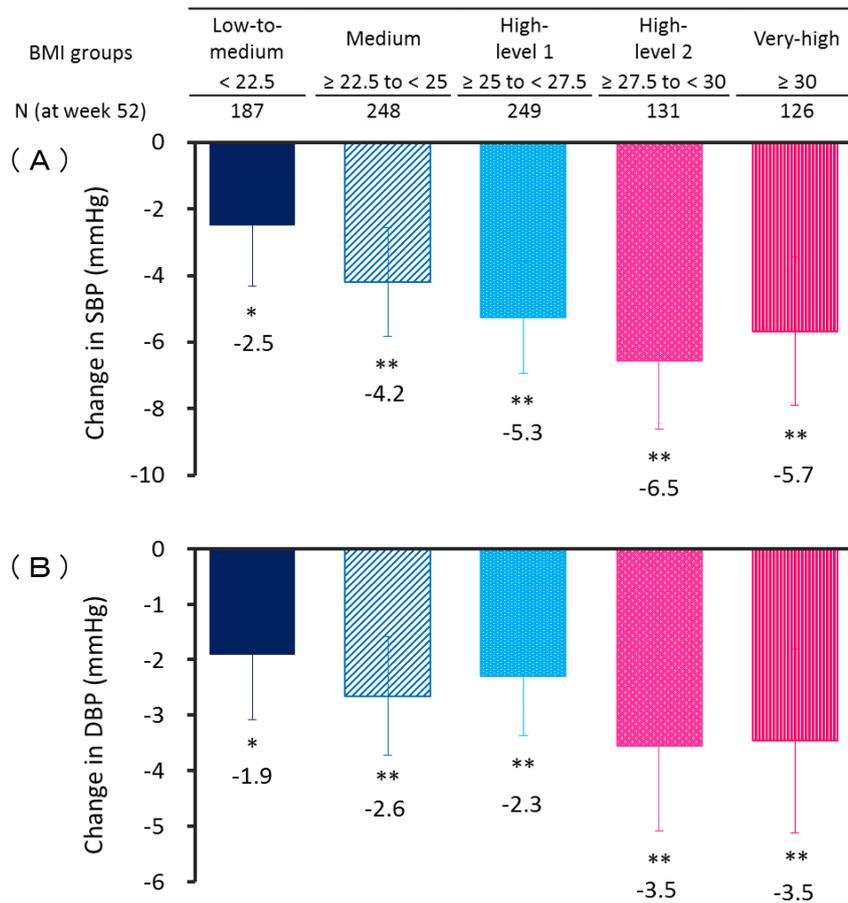
ルセオグリフロジン投与 52 週時において、収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) は、すべての群でベースラインから有意に低下した (Fig.19、Fig.20)。血圧の推移は、LM 群以外の群では、試験薬投与初期段階 (投与 2 週時または 4 週時まで) の間は急峻に低下した。試験薬投与 52 週時の血圧低下量の度合いは、BMI が高い群で顕著となった。SBP が 130 mmHg 以上の被験者の割合あるいは DBP が 80 mmHg 以上の被験者の割合は、BMI で層別した各群で、ルセオグリフロジン投与開始時と比べて投与 52 週時の試験薬投与終了の時点で減少した。特に、BMI がより高値の群で、これらの被験者の割合の減少の度合いがより大きくなった。ベースラインの SBP を基にしたサブグループ解析では、SBP 低下の度合いは、BMI で層別した各群で、SBP のベースラインが 130 mmHg 以上の集団は 130 mmHg 未満の集団よりも、SBP 低下の度合いが大きかった。SBP のベースラインが 130 mmHg 以上の集団のルセオグリフロジン投与 52 週時の変化量は、LM 群、M 群、HL1 群、HL2 群および VH 群でそれぞれ -10.3, -9.9, -10.7, -9.7 および -9.3 mmHg となり、いずれもベースラインに対して有意に低下した (全群、 $p < 0.001$)。

Fig.19 血圧の推移 (A : 収縮期血圧, B : 拡張期血圧)



平均値 ± 95% 信頼区間

Fig. 20 血圧の投与 52 週時のベースラインからの変化量
(A: 収縮期血圧, B: 拡張期血圧)



平均値 ± 95% 信頼区間,

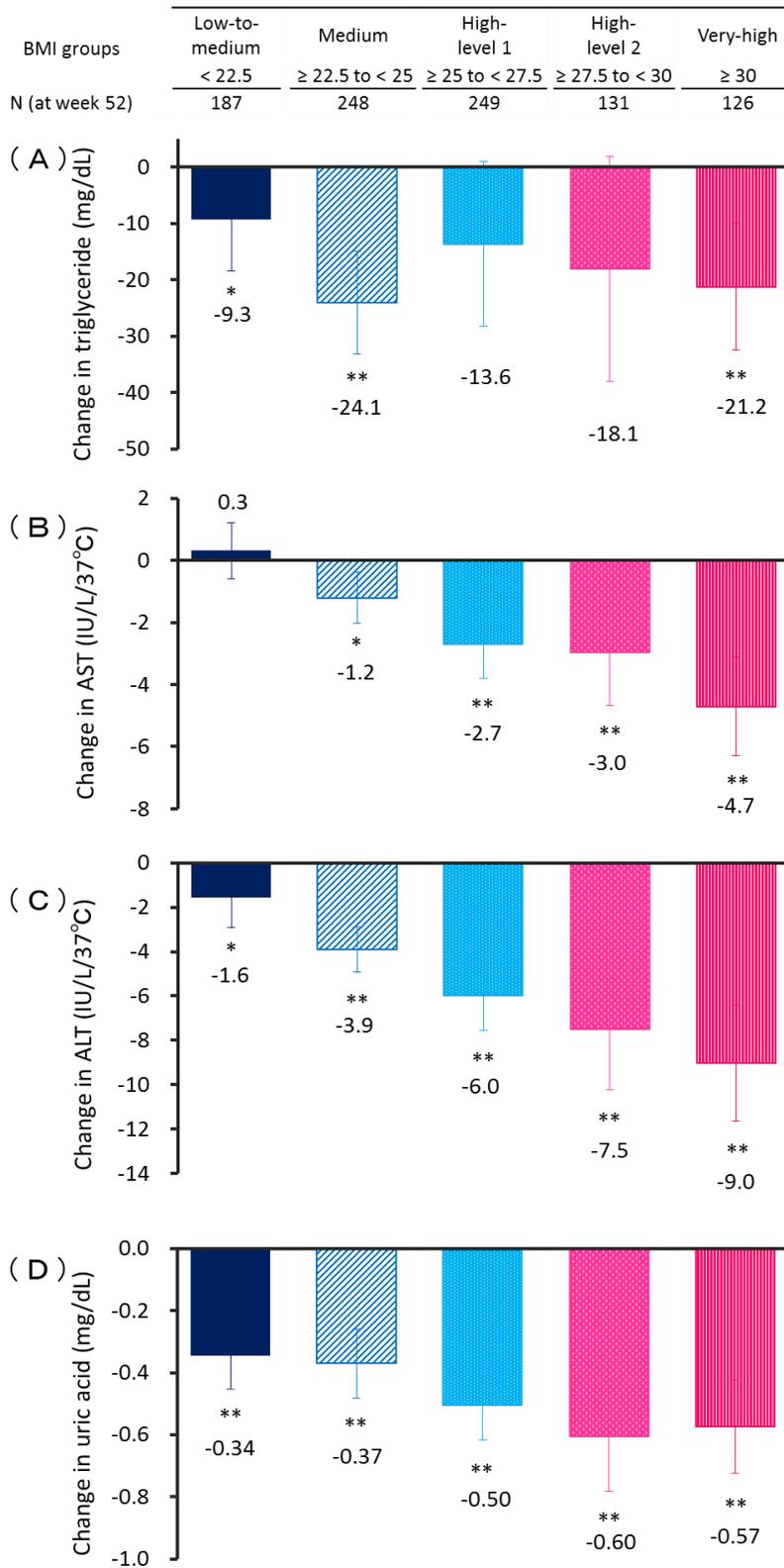
1 標本 *t* 検定, **p*<0.05, ***p*<0.001 vs. ベースライン

その他の代謝異常に関連する指標（脂質、肝機能、尿酸）

血中トリグリセリド値は、BMI で層別した各群で、ベースラインと比較してルセオグリフロジン投与 52 週時で低下する傾向が観察された。血中トリグリセリド値の平均変化量は、LM 群で-9.3 mg/dL で、他の群では-24.1~-13.6 mg/dL の範囲にあった (Fig.21A)。ベースラインの血中トリグリセリド値が 150 mg/dL 以上の被験者の割合は、より高い BMI の群で高値となった。血中トリグリセリド値が 150 mg/dL 以上の被験者の割合は、BMI で層別した各群で、薬物投与開始時点よりも投与 52 週時で減少した。つまり、ルセオグリフロジンの 52 週間投与は血中トリグリセリド値が高値となる患者の割合を減少させた。

ルセオグリフロジン投与 52 週時での、AST (Fig.21B) および ALT (Fig.21C) は、LM 群の AST を除き、すべての群でベースラインから有意に低下した。その低下の度合いは BMI が高い群で大きく、その低下した状態は薬物投与期間を通して継続された。尿酸値は BMI で層別した各群で有意に減少し、その減少は BMI が高い群で大きかった (Fig.21D)。

Fig. 21 代謝関連指標の投与 52 週時のベースラインからの変化量
 (A : 血中トリグリセリド, B : AST, C : ALT, D : 血中尿酸)



平均値±95%信頼区間, 1 標本 *t* 検定, **p*<0.05, ***p*<0.001 vs.ベースライン

血中レプチン濃度も BMI で層別した各群で低下し、その低下の度合いは BMI が高い群で大きくなる傾向にあった (Table 9)。血中 HDL コレステロール値と血中アディポネクチン値は、BMI で層別したすべての群で有意に増加した。その増大の度合いは BMI が低い群において大きくなった (Table 9)。血中 LDL コレステロール値は、HL1 群以外の各群で増加する傾向を示した。

2-1-2-3 安全性

有害事象および重篤な有害事象の定義は、「略号一覧および用語の定義」の項に記載した。

有害事象

ルセオグリフロジンを投与した 52 週間の有害事象発現率は、BMI で層別した各群間で同程度であった。大多数の有害事象の程度は軽度であり、かつ処置可能なものであった。BMI の度合いと重篤な有害事象の発生率の間に一定の傾向は認められなかった。試験薬投与中止に至った有害事象の発生率は、LM 群でわずかに高かったものの、これらの事象内容と BMI との間に特定の傾向はなかった (Table 10)。

注目すべき有害事象

ルセオグリフロジンの 52 週間投与中に生じた、本薬の作用機序等から想定される注目すべき有害事象の発生率を Table 10 に示す。低血糖の発生率は、BMI で層別したいずれの群でも同程度であった。ほとんどの事象で症状の程度は軽度で、重篤または症状の程度が高度と判定された事象はなく、症状の程度が中程度と判断された事象が 2 例であった。その内訳は、1 例は LM 群で発現した症例で、スルホニル尿素との併用投与例であった。別の 1 例は HL1 群で発現した症例で、ルセオグリフロジン単独投与例であった。両事象とも、他者の介助を必要とせず、ルセオグリフロジン投与を継続することが可能であった。

心血管障害に関連する有害事象の発生率は、いずれの群でも同程度であった。心血管障害に関連した重篤な有害事象は、ML 群から VH 群の各群において、それぞれ 4 例、4 例、1 例、2 例および 2 例であった。そのうち、心筋梗塞および急性心筋梗塞は 3 例で、ML 群、HL2 群および VH 群のそれぞれ 1 例であった。脳梗塞は 4 例となり、LM 群および M 群で、それぞれ 2 例ずつであった。尿路感染症および生殖器感染症の発現率は、いずれの群でも発生率は同程度となった。この大部分の有害事象の症状の程度は軽度であった。これらの事象の発生率は、いずれの群でも男性より女性で高い傾向となった。循環血漿量減少および低血圧に関連する有害事象は、いずれの群でも発現率が小さく、かつ症状は同程度であり、重篤な有害事象はなかった。血中ケトン体の増加に関連した有害事象についても、各群間での相違はなく、報告されたすべての事象の症状の程度は軽度で、ほとんどは回復性のものであった。骨折を含む骨代謝に関連した有害事象は、いずれの群でも発生率は同程度で、これらの事象は試験担当医師の判定で試験薬との因果関係が否定された。

Table 10 ルセオグリフロジン 52 週間投与を通じた各群の有害事象

	LM群 Low-to- Medium	M群 Medium	HL1群 High-level 1	HL2群 High-level 2	VH群 Very-high
BMIレベル (kg/m ²)	<22.5	≥22.5 to <25	≥25 to <27.5	≥27.5 to <30	≥30
開始時症例数	222	270	262	142	135
有害事象	171 (77.0)	209 (77.4)	194 (74.0)	116 (81.7)	109 (80.7)
副作用	43 (19.4)	58 (21.5)	46 (17.6)	25 (17.6)	26 (19.3)
死亡 ^a	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 ^b	15 (6.8)	24 (8.9)	16 (6.1)	7 (4.9)	6 (4.4)
有害事象による中止	17 (7.7)	14 (5.2)	8 (3.1)	7 (4.9)	2 (1.5)
主な有害事象(各群で5%以上発現)					
便秘	5 (2.3)	19 (7.0)	8 (3.1)	11 (7.7)	5 (3.7)
下痢	6 (2.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (3.5)	7 (5.2)
鼻咽頭炎	60 (27.0)	79 (29.3)	80 (30.5)	42 (29.6)	45 (33.3)
咽頭炎	6 (2.7)	5 (1.9)	9 (3.4)	8 (5.6)	4 (3.0)
上気道感染症	13 (5.9)	19 (7.0)	15 (5.7)	10 (7.0)	12 (8.9)
尿中β2マイクログロブリン上昇	16 (7.2)	17 (6.3)	10 (3.8)	6 (4.2)	4 (3.0)
CRP上昇	16 (7.2)	31 (11.5)	28 (10.7)	10 (7.0)	19 (14.1)
背部痛	7 (3.2)	7 (2.6)	8 (3.1)	7 (4.9)	10 (7.4)
注目すべき有害事象					
低血糖 ^c	10 (4.5)	13 (4.8)	9 (3.4)	4 (2.8)	3 (2.2)
頻尿・多尿 ^d	3 (1.4)	6 (2.2)	12 (4.6)	3 (2.1)	6 (4.4)
循環血漿量減少に関連する事象 ^e	2 (0.9)	5 (1.9)	4 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.5)
血圧低下 ^f	2 (0.9)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.5)
心血管系疾患に関連する事象 ^g	13 (5.9)	10 (3.7)	11 (4.2)	5 (3.5)	10 (7.4)
尿路感染症 ^h	5 (2.3)	9 (3.3)	11 (4.2)	6 (4.2)	7 (5.2)
男性 ⁱ	1 (0.6)	2 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
女性 ^j	4 (6.0)	7 (9.9)	8 (10.4)	6 (10.5)	6 (13.3)
尿路感染症(臨床検査値異常を除く) ^k	3 (1.4)	6 (2.2)	4 (1.5)	4 (2.8)	4 (3.0)
性器感染症 ^l	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (2.1)	5 (3.7)
男性 ⁱ	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
女性 ^j	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.6)	3 (5.3)	3 (6.7)
骨代謝に関連する事象 ^m	4 (1.8)	8 (3.0)	5 (1.9)	3 (2.1)	2 (1.5)
ケトン体上昇に関連する事象 ⁿ	11 (5.0)	8 (3.0)	6 (2.3)	3 (2.1)	4 (3.0)
皮膚疾患に関連する事象 ^o	20 (9.0)	20 (7.4)	21 (8.0)	9 (6.3)	7 (5.2)

^a 急性心筋梗塞、膵臓癌、^b 死亡を含む、^c 血糖低下、低血糖、無症候性低血糖、^d 尿量増加、頻尿、

^e 口渇、血中 K 低下、血中尿素/尿酸/ヘマトクリット/ヘモグロビン/赤血球数上昇、脱水、^f 血圧低下、低血圧、

起立性低血圧、^g 2 例以上で発現した有害事象：狭心症、心房細動、動悸、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、

脳梗塞、^h 臨床検査値異常を含む（検査値異常、膀胱炎、腎盂腎炎、尿路感染症、細菌性膀胱炎）

ⁱ ベースライン時の男性数：n=155 (LM 群)、n=199 (M 群)、n=185 (HL1 群)、n=85 (HL2 群)、n=90 (VH 群)

^j ベースライン時の女性数：n=67 (LM 群)、n=71 (M 群)、n=77 (HL1 群)、n=57 (HL2 群)、n=45 (VH 群)

^k 臨床検査値異常を除く、^l カンジダ、生殖器カンジダ症、陰部ヘルペス、外陰炎、膣カンジダ、細菌性膣疾患、前立腺炎

^m 骨折、血中 PTH/血中 P 上昇、ⁿ 遊離脂肪酸/血中ケトン体/尿中ケトン上昇、ケトーシス、代謝性アシドーシス

^o 皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、あせも、痒疹、発疹、

蕁麻疹、脂漏性皮膚炎

データは症例数 (%)

臨床検査パラメータ

ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび BUN の平均値は、BMI で層別した各群で、ルセオグリフロジン投与 52 週の時点でベースラインから有意に増大した (Table 11)。これらの指標値の変化に関して群間で相違はなかった。ヘモグロビンとヘマトクリットのレベルは、すべての群でルセオグリフロジン投与 12 週時まで上昇し、それ以降はそれぞれの値が維持された。eGFR の変化量はいずれの群でも同様の推移を示した。eGFR の変化量は、試験薬投与 2 週時の投与初期段階で一時的に減少した後、以降は増加し、試験薬投与 52 週時で、ベースラインと同様のレベルとなった (Table 11)。VH 群で、試験薬投与 52 週時に統計学的に有意な低下があったものの、その変化量の程度は小さかった (Table 11)。血中ケトン体値 (アセト酢酸、 β -ヒドロキシ酪酸) はすべての群で有意に増加した (Table 11)。しかしながら、試験担当医師がルセオグリフロジン投与に起因する有害事象と判断したケトアシドーシスはなかった。血中ケトン体の変化量と BMI レベルの間に相関関係は認められなかった。個々の症例での血中ケトン体の高値が、血中ケトン体変化量の平均値に影響したと考えられた。血中ケトン体の中央値に関しては、すべての評価時期 (試験薬投与 12、24、36、52 週の時点) で LM 群のそれが最も高値となった。試験薬投与 52 週時の β -ヒドロキシ酪酸の中央値は、各群でそれぞれ 109.0、87.5、75.3、79.8 および 71.0 $\mu\text{mol/L}$ となった。

Table 11 注目すべき臨床検査指標の投与 52 週時のベースラインからの変化量

		LM群 (Low-to-Medium)	M群 (Medium)	HL1群 (High-level 1)	HL2群 (High-level 2)	VH群 (Very-high)
BMIレベル (kg/m ²)		<22.5	≥22.5 to <25	≥25 to <27.5	≥27.5 to <30	≥30
投与開始時症例数		222	270	262	142	135
投与52週時症例数		187	248	249	131	126
ヘモグロビン (g/dL)	ベースライン	13.34 ± 1.37	13.83 ± 1.31	13.87 ± 1.29	13.75 ± 1.25	14.05 ± 1.25
	52週時変化量	0.82 (0.71, 0.93)**	0.84 (0.76, 0.93)**†	0.79 (0.70, 0.88)**	0.79 (0.63, 0.94)**	0.99 (0.88, 1.09)**
ヘマトクリット (%)	ベースライン	40.26 ± 4.12	41.60 ± 3.77	41.76 ± 3.63	41.52 ± 3.52	42.18 ± 3.45
	52週時変化量	2.19 (1.87, 2.52)**	2.24 (1.99, 2.49)**†	2.07 (1.80, 2.34)**	2.05 (1.61, 2.49)**	2.78 (2.46, 3.11)**
BUN (mg/dL)	ベースライン	16.00 ± 4.77	14.76 ± 4.00	14.90 ± 3.58	15.11 ± 4.03	14.13 ± 4.27
	52週時変化量	1.87 (1.36, 2.37)**	2.79 (2.34, 3.23)**	1.92 (1.46, 2.39)**	1.56 (0.96, 2.17)**	1.00 (0.38, 1.62)*
クレアチニン (mg/dL)	ベースライン	0.752 ± 0.206	0.769 ± 0.199	0.753 ± 0.174	0.757 ± 0.196	0.735 ± 0.219
	52週時変化量	0.003 (-0.007, 0.012)	0.013 (0.003, 0.023)*	0.002 (-0.007, 0.011)	0.014 (-0.001, 0.028)	0.017 (0.005, 0.029)*
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン	78.6 ± 18.5	78.2 ± 18.5	79.0 ± 18.0	78.0 ± 19.5	85.5 ± 22.7
	52週時変化量	0.0 (-1.0, 1.1)	-0.8 (-1.8, 0.2)	0.4 (-0.6, 1.4)	-0.9 (-2.2, 0.4)	-1.5 (-3.1, 0.0)*
尿中アルブミン (クレアチニン補正) (mg/g·Cr)	ベースライン	88.0 ± 368.6	61.0 ± 306.6	38.0 ± 109.5	62.1 ± 276.1	104.5 ± 449.3
	52週時変化量	-3.0 (-39.1, 33.1)	16.3 (-12.6, 45.3)	-3.4 (-16.1, 9.4)	-13.3 (-26.8, 0.2)	-28.7 (-77.7, 20.3)
アセト酢酸 ($\mu\text{mol/L}$)	ベースライン	38.9 ± 28.0	34.7 ± 28.3	33.4 ± 23.5	32.8 ± 30.3	31.4 ± 20.4
	52週時変化量	21.0 (15.0, 27.0)**	29.0 (21.4, 36.7)**	21.9 (15.9, 27.9)**	16.1 (8.5, 23.7)**	23.5 (15.5, 31.5)**
β -ヒドロキシ酪酸 ($\mu\text{mol/L}$)	ベースライン	95.5 ± 94.8	79.6 ± 85.2	70.3 ± 61.2	71.0 ± 81.5	66.6 ± 55.8
	52週時変化量	52.6 (34.8, 70.4)**	91.0 (59.6, 122.5)**	47.3 (31.1, 63.5)**	40.3 (17.6, 63.1)**	62.6 (37.2, 87.9)**

データはベースラインから 52 週時の変化量の平均値 ± SD、(95%信頼区間)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs. baseline, 1 標本 t 検定、† $n=247$

2-1-3 考察および小括

本統合解析で、ルセオグリフロジンは様々なレベルの BMI の 2 型糖尿病患者で血糖に関連する指標および体重の臨床的意義のある減少作用を示した。このことから、肥満の程度に関係なく、これらの患者へのルセオグリフロジン投与が症状の改善に有用であることが示唆された。加えて、BMI が高値となる群において、ルセオグリフロジンはこれらの血糖に関連する指標を大きく改善し、さらに、血圧、血中トリグリセリド値、肝機能を示す指標および尿酸値等の代謝異常に関連する指標を改善する効果が示された。ルセオグリフロジン投与によって誘導されるこれらの指標の治療効果は、BMI が最も高値となる VH 群 (BMI ≥ 30 kg/m²) で顕著であった。従って、ルセオグリフロジンは肥満傾向の患者、特に肥満の度合いが大きい VH 群のレベルにある患者で、大きな治療上の有益性をもたらすと期待される。糖代謝異常が肥満に関係することおよび肥満人口の増加がわが国を含めて世界的な医療問題となっていることから³⁹⁾、この統合解析の結果は現在の糖尿病管理を考えるうえでルセオグリフロジンが新たな治療手段となることを提示している。また、インスリンおよびスルホニルウレア薬は体重増加を来す懸念があり¹⁰⁻¹²⁾、DPP-4 阻害薬は過体重または肥満の糖尿病患者において効果が減弱するので、これらの既存薬は肥満を伴う糖尿病患者に適さない場合がある^{13,14)}。これらの他剤の課題を考慮すると、ルセオグリフロジンは今後の糖尿病対策において有望な治療薬となると考えられる。

血糖関連の指標に関して、ルセオグリフロジンは HbA1c および空腹時血糖値について LM 群 (BMI < 22.5 kg/m²) の患者で効果が減弱する傾向にあったものの、すべての群で有意に改善した。ベースラインの HbA1c レベルが HbA1c 減少量に影響を及ぼす主因のひとつであることは、他の経口血糖降下薬の有効性分析で示されており⁴⁰⁾、本研究での結果もそれと同様のものとなった。ルセオグリフロジンは、BMI レベルに関わらず、ベースラインの HbA1c が高い患者でより大きな HbA1c 減少を示し、ベースラインの HbA1c が 8 %以上の患者では 0.91 %~1.18 %の減少が観察された。すなわち、ルセオグリフロジンは BMI のレベルに関わらず、血中グルコースの減少による治療効果をもたらすことが示唆された。

ルセオグリフロジンの血糖降下作用が、BMI が高値の群で顕著であった原因について、2つの可能性がある。1点目は、ベースラインの HbA1c の分布が群間で若干相違したことが結果に影響を及ぼした可能性がある。ベースラインの HbA1c が高値の患者の割合が LM 群で低い傾向があり、この群の HbA1c の平均変化量が本研究では小さくなったと推察される。つまり、今回の結果は各群が HbA1c に基づいて割付けられていないという臨床的な設定を反映した可能性がある。言い換えると、BMI と HbA1c との間の相関関係を実臨床的に反映した結果と解釈する必要がある。2点目は、ルセオグリフロジンの直接的な作用である尿糖排泄作用以外の要因が、

付加的な血糖低下作用を及ぼした可能性がある。すなわち、より高値の BMI の患者において、インスリン抵抗性およびインスリン感受性が改善したことが影響因子として治療効果に寄与した可能性がある。ベースラインの BMI が高値となるほど、空腹時インスリンおよび CPR のベースライン値が高くなる傾向が観察され、これらの指標は全群でルセオグリフロジン投与によって減少した。その減少の度合いは、BMI が高値の群で大きくなる傾向にあった。換言すると、高値の BMI 患者におけるインスリン抵抗性が増大した状態が、ルセオグリフロジンの治療によって改善され、その結果、インスリン必要量が減少した可能性がある。従って、インスリン抵抗性およびインスリン感受性の改善に起因するルセオグリフロジンの付加的な血糖低下作用は、BMI がより高値の患者で高い効果が期待される。

ルセオグリフロジンによるインスリン抵抗性の改善は、体重減少が一因になっていると推察される。いくつかの調査で、体重減少が高血糖の是正およびインスリン抵抗性の改善に有益であることが示されている⁴¹⁻⁴³。さらに、腹腔内脂肪（内臓脂肪）蓄積の減少がインスリン抵抗性の低下に寄与するとされている⁴⁴。実際に、他の SGLT2 阻害薬を用いた従前の研究で、体重減少の約 2/3 が脂肪部分に由来するもので、その約 1/2 は内臓脂肪の減少によるものであると報告されている^{45,46}。今回の統合解析の結果は、体脂肪の減少を示唆しており、ルセオグリフロジンの投与初期の体重減少は体液量減少（ボリューム減少）に起因し、その後に体脂肪の減少が続くと推察される。ルセオグリフロジン投与 8 週時までの初期段階では、すべての群で急速な体重減少を示し、それに続く減少傾向は BMI が低値の群で緩徐となったが、BMI がより高値の群では維持された。ヘモグロビンおよびヘマトクリットのレベルは、ルセオグリフロジン投与 12 週時まで増加し、その後は増加した状態で定常化した。これらについて勘案すると、体脂肪部分は、特に BMI が高値の群において、ルセオグリフロジン投与期間中の比較的遅い時期に減少したと考えられる。加えて、高血糖の迅速な正常化による糖毒性の是正は、インスリン抵抗性の改善に寄与する可能性も示された。但し、本研究ではインスリン抵抗性および感受性を直接的に評価していないため、今後、これらの結果を明確にするためにさらなる研究が必要と考えられる。

血圧、血中トリグリセリド値、肝機能を示す指標（ALT および AST）および血中尿酸値は、LM 群の AST を除いて、BMI レベルに関係なく全群でルセオグリフロジン投与により減少した。さらに、その減少の度合いは、BMI がより高値の患者で顕著であることも示された。これらの代謝異常に関する指標は、肥満者でそのレベルが上昇しているため^{47,48}、ルセオグリフロジン投与はそのような患者で好ましい治療効果をもたらすと期待される。本統合解析集団に関して、肝機能指標（ALT）の値で層別した別の研究⁴⁹でも、ALT が 45 IU/L を超える集団は 45 IU/L 以下の

集団よりも、ベースラインの体重が高値であり、ALT、AST および γ -GTP のルセオグリフロジン投与による低下量が顕著であったことが報告されており、整合性が示されている。

糖尿病治療の最終的なゴールは、合併症の発症および進行を抑制することで総合的に健康状態を管理することである。その過程として大血管および細小血管の合併症の危険因子の制御も含まれる。そのため、高血糖を改善するのみならず、幅広く代謝性異常を是正できる薬物として、ルセオグリフロジンはその候補となると考えられる。

代謝異常に関係する指標の顕著な改善は、本研究において BMI が最も高値となる VH 群だけでなく、BMI が 22.5 kg/m^2 以上の患者層でも改善が認められた。一方、この改善は BMI が 22.5 kg/m^2 未満の患者層では軽微となった。この理由として各指標のベースライン値が正常値範囲付近であったことに起因する可能性がある。糖尿病あるいは冠動脈性心疾患のような慢性疾患のリスクは、WHO の肥満基準で前肥満 (pre-obese; BMI が 25 以上 30 kg/m^2 未満) の層で一般的に「増加 (increased)」するとされる。しかしながら、アジア人では、BMI が 23 以上 25 kg/m^2 未満の患者の合併症リスクが「増加 (increased)」すると分類される⁵⁰⁾。ルセオグリフロジンは、血糖値関連指標に加えて体重および代謝異常に関連する指標にも治療効果を有するため、肥満と分類されない層 (日本における BMI 25 未満) を含めた広範囲の患者に対して適する薬剤であると考えられる。つまり、ルセオグリフロジンは糖尿病早期の段階から全般的に健康状態を改善する可能性があり、合併症の防止に有益な効果をもたらすと考えられる。

本統合解析において、ルセオグリフロジンは BMI のレベルによらず全群で良好な忍容性を示した。低血糖、頻尿、多尿、尿路感染症および性器感染症等の SGLT2 阻害薬で注目される有害事象を含めて、各群間で有害事象の発現内容に相違は観察されなかった。その一方で、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよび血中尿素窒素は、BMI のレベルによらず全群で体液量減少が一因と考えられる増加が認められたものの、各群間での相違はなかった。これらの指標の変化は、ベースラインからルセオグリフロジン投与 12 週時まで増加し、その後は定常状態となったことから、ルセオグリフロジン投与の初期段階では、治療対象患者の体液量減少および脱水に関して十分な観察を講じることが重要と考えられた。

SGLT2 阻害薬投与後の血中ケトン体の増加は、日本人の集団でしばしば報告されている。2015 年 5 月に米国食品医薬品局は、ケトアシドーシスと SGLT2 阻害薬に関する安全性情報を発表した⁵¹⁾。本統合解析において、血中ケトン体の増加量の中央値は、すべての群で有意に増加し、BMI が低値の群で顕著となった。BMI が低値の群は、ベースラインの CPR および CPR index の値が他の群のそれらより低く、

かつ糖尿病罹病期間が長期であったことから、インスリン分泌能が低下した状態にあると推察された。日本人を含むアジア人の非肥満 2 型糖尿病患者は、欧米の **Caucasian** のそれよりもインスリン分泌能が低いことが特徴である⁵²⁾。これらの要因から、特に日本人では、ケトン体増加に関する有害事象が比較的多く集計される可能性があると考えられた。一方で、**SGLT2** 阻害薬の使用で生じるケトン血症により、心筋あるいは腎臓などの組織細胞におけるエネルギー基質がグルコースおよび脂肪酸からケトン体利用に推移し、ミトコンドリアレベルでのエネルギー産生が改善することで臓器保護的に機能する可能性が指摘されている^{53,54)}。ケトン体産生の是非に関しては、そのメカニズム解明と臨床への応用が今後期待される。

本統合解析では、いくつかの限界が存在する。サンプルサイズが少なく、ルセオグリフロジンの投与期間は **52** 週間に限定され、一部の臨床試験は非盲検下で実施された。加えて、解析対象試験はいずれも新医薬品製造承認申請のための日本のガイドライン^{21,22,30)}に従って実施されたため、**BMI** 別でのルセオグリフロジンの効果を厳密に評価する試験計画となっていない。さらに、他の経口血糖降下薬との併用投与による臨床試験では、当該併用薬での治療が交絡因子となっている可能性もある。従って、本研究で得られた結果は、ルセオグリフロジン以外の要因による影響を排除できない。ルセオグリフロジンは、より長期の安全性および有効性を確立するとともに、それに関連する予後因子を明確にする必要がある。

以上、ルセオグリフロジンの **52** 週間投与は、**BMI** レベルに関係なく、**2** 型糖尿病患者の血糖値関連指標に加えて、体重および代謝異常に関連する各種指標で有益な改善効果を示した。さらに、**BMI** レベルが高い患者層で、当該指標の改善の度合いが高いことが示された。安全性プロファイルは、**BMI** レベルによらずすべての群を通じて相違なく良好であった。従って、本研究の有効性および安全性の解析結果から、ルセオグリフロジン投与は、広範囲にわたる **BMI** レベルの **2** 型糖尿病患者において有用な治療手段となり、**BMI** 値が高い肥満を伴う患者でより有益な効果を発揮することが示された。

第 2 節 体組成への影響

【GLP-1 受容体作動薬との併用長期試験での体組成の検討】

背景および目的

前節までの検討の結果、ルセオグリフロジンは 2 型糖尿病患者で尿糖排泄を促進し、血糖コントロールを改善するとともに体重減少作用を示した。この体重減少効果は、BMI が高値の肥満の度合いが大きい患者で顕著となった。一方、他の SGLT2 阻害薬では、海外の日本人以外の集団で長期投与時の体組成変化が検討されている。その結果、薬物による体重低下の主要因が脂肪減少であることが示された。これは肥満を伴う 2 型糖尿病患者への薬物の有益な効果と考えられる。加えて、日本人を対象とした短期間投与での臨床試験でも同様の結果が報告されている。ルセオグリフロジンに関しては、第 I 相から第 III 相の製造承認取得時までの各種臨床試験では体組成への薬物の影響は明らかにされていない。そこで、製造販売後臨床試験として実施した、ルセオグリフロジンと GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験（52 週間投与）では、有効性に加えて、体組成に及ぼす効果について検討した。なお、GLP-1 受容体作動薬は、SGLT2 阻害薬と異なる作用機序で体重減少作用を示すことから、両薬物の組合せでの併用投与が過体重あるいは肥満を伴う 2 型糖尿病患者の治療として期待される点も考慮した。

2-2-1 方法

食事療法および運動療法（必要な場合のみ）に加えて、GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）を単独で用いた治療で、血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にした。ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に 1 日 1 回、52 週間、リラグルチドと併用投与し、多施設共同、非盲検法で検討した。試験期間は、ルセオグリフロジン投与開始前に基礎疾患の状態を観察するための観察期を 4 週間（同意取得時に経口血糖降下薬を使用していた場合は、さらに観察期開始前に 8 週間の当該経口血糖降下薬の washout 期を設定）、ルセオグリフロジン投与期間の治療期を 52 週間とし、計 56 週間（前治療薬の washout を行う場合は計 64 週間）を設定した。主な被験者の選定基準は、年齢 20 才以上、HbA1c 7.0-10.5 %（NGSP 値）および観察期における HbA1c の変動幅が 1.0 %以内とした。適格性を確認した患者に対して、ルセオグリフロジン 2.5 mg を 52 週間経口投与した。ルセオグリフロジンの増量基準を満たした場合、投与 28 週以降に 5 mg への増量を可とした。

主要な有効性評価指標は、HbA1c、空腹時血糖値、体重および腹周囲とし、ベラスラインから投与 52 週時までの各変化量を評価した。体組成は、探索的評価として、実施医療機関（全 12 施設）のうち体組成測定が実施可能であった 2 施設で、

体脂肪および除脂肪を測定した。体組成測定時期は、投与前、投与 4, 12, 24 および 52 週の時点とし、体組成計 Inbody S10 (Inbody Co, Ltd., Seoul, Korea) を用い、身体部位別 (右腕・左腕・体幹・右脚・左脚) に直接インピーダンスを測定し、体脂肪量および除脂肪量等の体成分情報を Bioelectrical impedance analysis (BIA) で評価した。目標症例数は、「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 0709 第 1 号)³⁰⁾を参考に、実施可能性を考慮して 70 例と設定した。

有効性評価は、試験薬が少なくとも 1 回は投与され、その投与後に有効性評価項目の検査および観察を 1 回以上実施した全ての症例を対象として行われた (n=76)。体組成検討は、ベースラインと解析に関連する評価時期のデータが存在する全ての症例を対象として行われた (n=22)。有効性エンドポイントに関する基本的な解析は、ルセオグリフロジン投与 52 週時までの各測定ポイントで算出したベースラインに対する変化量から信頼区間を算出し、1 標本 *t* 検定を行った。有意水準は 5% (両側)、信頼係数は 95 % (両側) とした。すべての統計解析は SAS 統計解析ソフトウェア (バージョン 9.2 ; SAS Institute Inc.) を用いて実行した。

本試験は Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC) に登録され (JapicCTI-142583)、 「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2」に規定する基準および平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守して実施した^{21,22)}。本試験の実施に先立ち、実施医療機関が定めた審査委員会で、試験実施の適否ならびに実施計画書および同意文書等の内容について倫理的、科学および医学的妥当性の観点から審査され、承認を受けた。試験に組み入れた全被験者に対して、事前に同意文書およびその他の説明文書を用いて十分に説明を行い、被験者本人が内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者本人から自由意思による同意を文書により得た。

なお、試験計画の詳細については参考情報 (参考-3 項) に記載する。

2-2-2 結果

ルセオグリフロジン投与例は 76 例で、そのうち 62 例が 52 週間の治療期間を完了した。試験中に併用薬のリラグルチドの用量は変更しなかった。ルセオグリフロジンの投与開始時の投与量は 2.5 mg で、そのうち 40 例 (52.6 %) は 5 mg に増量した。体組成は 24 例で測定された。このうち 2 例は、ベースライン値の測定が正しく行われなかったため、体組成解析から除外した。全投与症例および体組成評価例 (22 例) の背景値を Table 12 に示す。

体組成評価例で、ルセオグリフロジンを 2.5 mg から 5 mg に増量した症例は 17

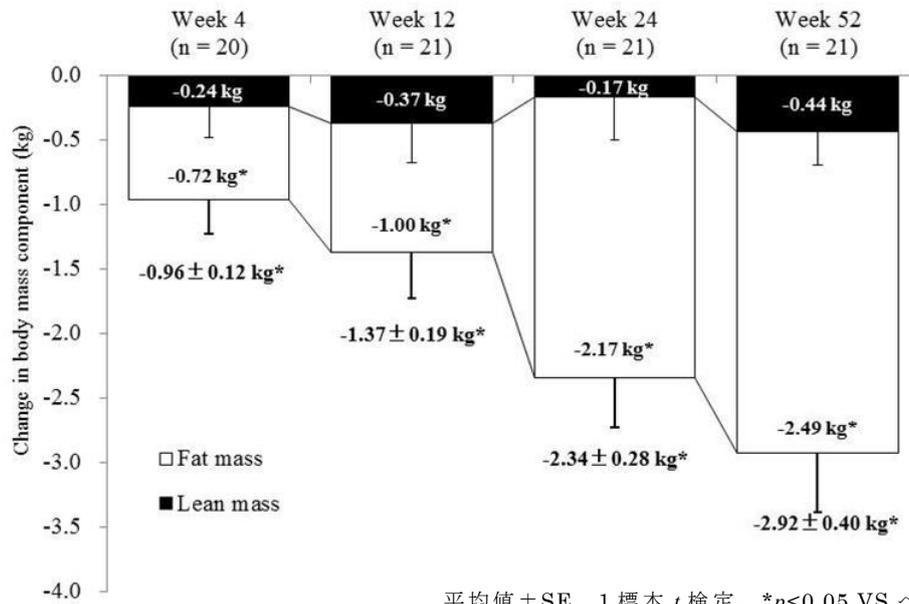
例（77.3 %）であった。ベースラインと比較した試験薬投与 52 週時の変化量（平均値）は、HbA1c が-0.84 %および空腹時血糖値が-41.4 mg/dL となり（ $p<0.001$ ）、いずれの変化量も有意に減少した。全投与症例における当該指標の変化量（平均値）は、それぞれ -0.68 %および-32.1 mg/dL となった。体組成評価例において、試験薬投与開始時から投与 52 週時までの体重の変化量は -2.92 ± 0.40 kg（ $p<0.001$ ）で、全投与例集団でのその数値（-2.71 kg）と同様の値となった。体組成変化では、脂肪量が試験薬投与 4 週時から 52 週時まで有意に減少した。この体重の減少量は、経時的に大きくなる傾向が観察された（Fig. 22）。除脂肪量は、全ての測定ポイントで減少したが、ベースラインと比較して有意差はなく、経時的に減少量が増大する傾向も観察されなかった。腹周囲は、いずれの測定ポイントでも有意に減少した。さらに、試験薬投与 52 週時の体重変化量および腹周囲変化量は、いずれも体脂肪量の変化と相関した（Fig. 23）。

Table 12 ベースライン時における被験者背景

	全症例	体組成評価例
症例数	76	22
性別, 男性	47 (61.8)	12 (54.5)
年齢 (才)	58.4 ± 10.2	56.2 ± 10.1
体重 (kg)	70.93 ± 16.40	66.93 ± 14.63
BMI (kg/m ²)	26.53 ± 4.67	25.70 ± 3.93
腹周囲 (cm)	92.88 ± 12.11	90.61 ± 12.03
体組成		
体脂肪量 (kg)	-	21.68 ± 7.91
除脂肪量 (kg)	-	45.25 ± 9.85
糖尿病罹病期間 (年)	10.4 ± 6.8	15.5 ± 8.1
HbA1c (%)	8.52 ± 1.08	8.86 ± 1.08
空腹時血糖 (mg/dL)	183.7 ± 35.9	189.1 ± 31.1
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	84.2 ± 18.5	87.3 ± 20.6
ルセオグリフロジン投与量		
5 mg増量例	40 (52.6)	17 (77.3)
リラゲルチド投与量		
0.6 mg/day	10 (13.2)	1 (4.5)
0.9 mg/day	66 (86.8)	21 (95.5)

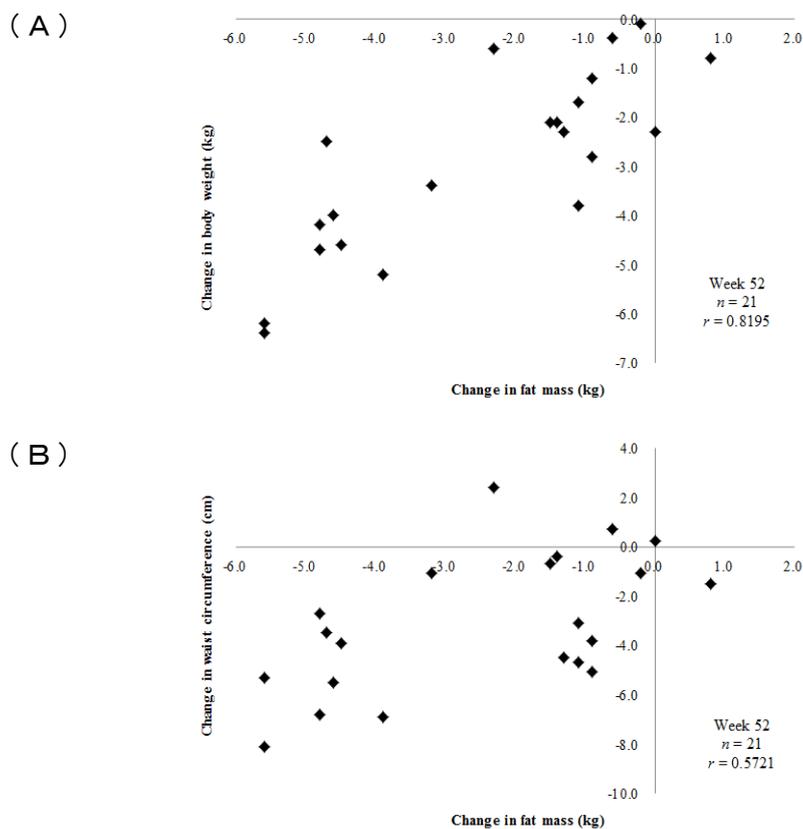
平均値 ± SD, () : %

Fig. 22 脂肪量 (Fat mass) および除脂肪量 (Lean mass) のベースラインからの変化量



平均値 ± SE, 1 標本 *t* 検定, **p* < 0.05 VS. ベースライン

Fig. 23 投与 52 週時における (A) 体脂肪変化量と体重変化量の散布図
(B) 体脂肪変化量と腹周囲の散布図



2-2-3 考察および小括

GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対する、ルセオグリフロジン 2.5mg あるいは 5 mg の上乘せ併用投与は、52 週間の投与期間を通じて体重を有意に減少させた（52 週時；-2.71 kg）。これは、ルセオグリフロジンの投与を開始する 12 週間以前からリラグルチドを投与していたにもかかわらず、ルセオグリフロジン単独長期投与試験の結果（52 週時；-2.68 kg）と同等の体重減少となった。

本研究では、ルセオグリフロジン 52 週間投与で、脂肪量の減少は除脂肪量減少の 5 倍以上となった。BIA 法による分析では、ルセオグリフロジンは骨格筋および水分を含む除脂肪部分よりも、脂肪部分を顕著に減少させた。これらの結果は、脂肪部分の減少が、ルセオグリフロジンによる体重減少作用の一因であることを示している。この知見は、肥満を伴う 2 型糖尿病患者へのルセオグリフロジンの適応を支持するものである。一方、SGLT2 阻害薬による体重減少に関して、尿糖排泄促進によるエネルギー喪失での筋肉量減少、さらにはサルコペニアも懸念される。今回の研究では、除脂肪量の減少は一定範囲に留まり、サルコペニアのリスクの増大に関連する所見は観察されなかった。

他の SGLT2 阻害薬のダパグリフロジンあるいはカナグリフロジンでは、BMI が 30 以上の Caucasian を主とした母集団を対象として、BIA 法よりも測定精度の優れた Dual-energy X-ray 吸収測定法により体組成を分析した結果、体重減少の内訳の 2/3 が脂肪減少に起因すると報告されている^{45,46)}。Caucasian よりも BMI が低い日本人を対象とした本研究で、Caucasian での試験結果と同様に脂肪量の減少が体重減少に大きく寄与し、脂肪量と除脂肪量の減少比率が約 5:1 となっていたことは注目に値することである。本研究では、脂肪量減少は腹周囲減少と相関することが示された。腹周囲は、内臓脂肪に相関し内臓脂肪蓄積の予知因子であること^{35,55)}を考慮すると、ルセオグリフロジン投与は内臓脂肪を減少させると推察された。なお、本試験のリミテーションとして、体重減少作用を有する GLP-1 受容体作動薬との併用下での評価であること、人種差、測定方法の相違等の影響因子が存在することに加え、体組成を測定した患者選択が無作為化されておらずバイアスが存在する可能性がある。

以上、GLP-1 受容体作動薬とルセオグリフロジンの併用投与は、体重と腹周囲を 52 週間の投与期間を通して有意に減少させた。また、探索的評価項目として BIA による体組成変化を測定し、体重減少の要因を検討したところ、体脂肪減少が体重減少の主要因であることが示された。この日本人での研究結果は、他の SGLT2 阻害薬の外国人での検討結果と同様のものではあった。さらに、体脂肪変化量と腹周囲変化量との間に相関があり、薬物による内臓脂肪減少の可能性が示された。本研究で

見出された、ルセオグリフロジンのこのような作用は、わが国の肥満を伴う 2 型糖尿病患者の治療において有益であると考えられた。

参考情報：各臨床試験の実施計画内容

本稿の検討で用いた各臨床試験の実施計画を示す（BMI 層別解析対象試験を除く）。

参考-1 2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験

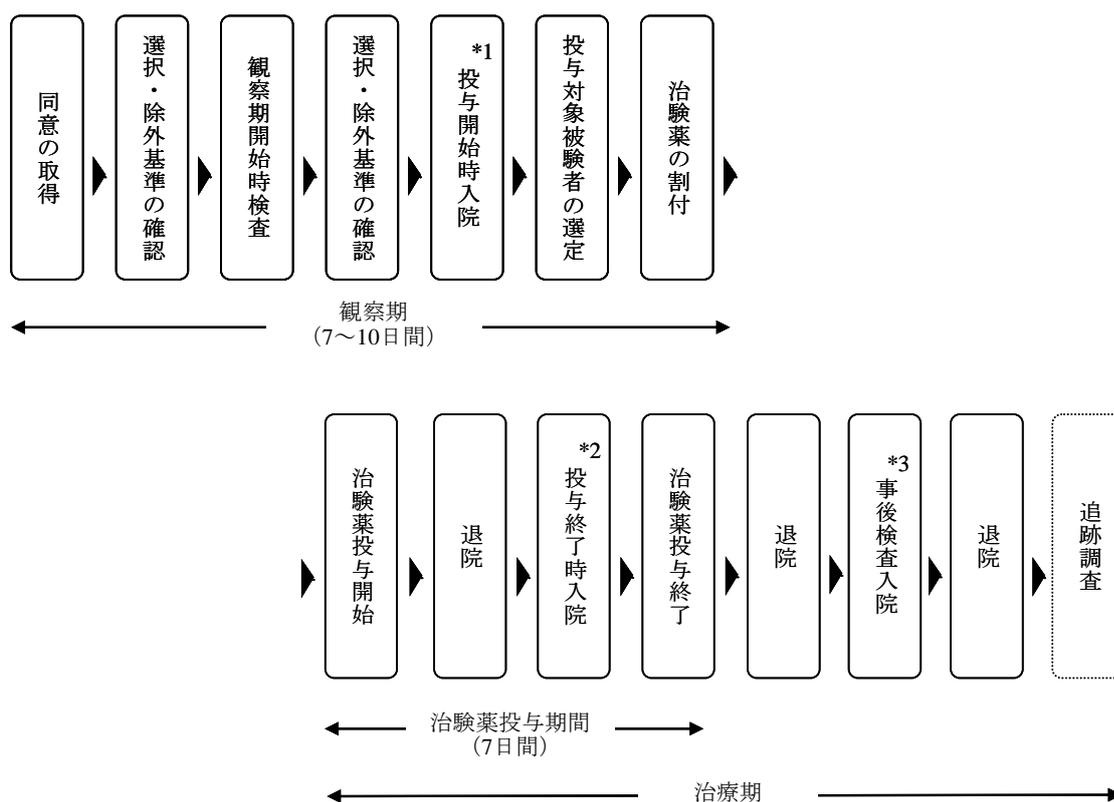
目的：

2型糖尿病患者を対象に、単盲検にて、ルセオグリフロジン[®]を7日間反復投与した際の薬物動態、薬力学（尿糖排泄作用、血糖値の変化等）および安全性を検討する。

試験方法：

本試験はプラセボを対照とした無作為割付による単盲検・7日間反復投与試験で、試験薬投与開始前の観察期（7-10日間）および治療期から構成された。

試験の流れ：



*1：投与開始時入院の入院期間は3泊4日（当該期間に投与開始1、2日目を実施する）

*2：投与終了時入院の入院期間は5泊6日（当該期間に投与開始7日目を実施する）

*3：事後検査入院の入院期間は2泊3日

被験者数（計画時および解析時）：

群 投与量 (/body)	計画時	投与時	解析時		
			安全性	薬物動態	薬力学
0.5 mg	8名	8名	8名	7名	7名
1 mg	8名	8名	8名	8名	8名
2.5 mg	8名	8名	8名	8名	8名
5 mg	8名	8名	8名	8名	8名
プラセボ	8名	8名	8名	8名	8名

診断および主要な組み入れ基準：

2型糖尿病患者（日本人）で、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない者

選択基準：

以下の基準をすべて満たす者

- (1) 観察期開始時において、HbA_{1c}（JDS 値）が 6.5 %以上 10.0 %以下の者
- (2) 観察期において、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上であることが少なくとも 1 回確認された者
- (3) 一定の食事療法を試験薬投与開始時の 4 週間以上前から実施している者
- (4) 年齢 20 歳以上 75 歳未満（文書同意取得時）の者
- (5) 試験参加に際し、事前に当該試験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる者

除外基準：

以下の基準のいずれかに抵触する者

- (1) インスリン依存状態にある者（インスリン製剤の常用が必要な者）
- (2) 2型以外の糖尿病患者（1型糖尿病患者、1型または2型以外の特定の機序・疾患によることが特定されている糖尿病患者、妊娠糖尿病患者）
- (3) 血糖値に影響すると考えられる糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）を有する者
- (4) 腎疾患（血中クレアチニンが基準値上限を超える）を合併する者
- (5) 慢性腎疾患または腎摘出、腎移植の既往を有する者（ただし、腎盂腎炎、腎のう胞および尿路感染など急性で完治可能な疾患ならびに非進行性で腎機能に影響を及ぼさないと考えられる疾患の既往を有する者は対象としてよい）
- (6) 尿路感染症を合併している者もしくは尿路感染症を繰り返し発現している者

- (7) 臨床的に明らかな肝障害（例えば、ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍以上）を有する者
- (8) 重篤な（入院治療が必要な者、または観察期開始前 8 週間以内に入院した者）消化管障害を合併している者、または消化吸収に大きな影響を与えると考えられる手術歴を有する者
- (9) 重篤な（入院治療が必要な者、または観察期開始前 8 週間以内に入院した者）心疾患、その他循環器疾患、脳血管障害、膵臓や血液などの疾患を合併する者
- (10) 高度の糖尿病性細小血管障害 [例えば、前増殖性あるいは増殖性糖尿病性網膜症、第 3 期（顕性腎症）以降の糖尿病性腎症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病性神経障害] を合併する者
- (11) 悪性腫瘍を合併する者または悪性腫瘍の既往を有する者（ただし、治癒から 5 年以上経過しており、それに対する治療を受けておらず、再発も認められない者は対象としてよい）
- (12) 重大なアレルギー素因（加療が必要な喘息など）を有する者
- (13) 試験薬投与開始前 4 週間以内にインスリン製剤または経口糖尿病治療薬による治療を行っていた者。ならびに試験薬投与開始前 12 週間以内にチアゾリジン系薬剤による治療を行っていた者
- (14) 観察期開始前 12 週間以内に他の試験薬の投与を受けた者
- (15) 過去にルセオグリフロジンの投与を受けた者
- (16) 高度（純アルコール換算量で 1 日平均 100 mL を超える量を摂取）の常習飲酒者
- (17) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、試験中に妊娠を希望している女性または観察期の妊娠検査で陽性を示した女性
- (18) 観察期の感染症関連検査のうち、ひとつでも陽性を示した者
- (19) 献血に関し、観察期開始時に以下のいずれかに該当する者
 - ・成分献血の場合：献血から 2 週間以内の者
 - ・400 mL 未満の場合：献血から 4 週間以内の者
 - ・400 mL 以上の場合：男性；献血から 12 週間以内の者、女性；献血から 16 週間以内の者
- (20) 入院期間中の禁酒および禁煙についての規定を遵守できない者
- (21) その他、試験担当医師が当該試験参加を不相当と判断した者、または評価に適さないと判断した者

用量および投与方法：

割付内容に従い、ルセオグリフロジン 0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg またはプラセボのいずれか 1 錠を 1 日 1 回（朝食直前）、7 日間反復経口投与した。また、入院期間外については、朝食を摂らない場合でも朝食摂取の時間帯に合わせて、規定の試験薬を服薬した。なお、試験薬は水で服薬することとし、投与開始 1 日目および 7 日目については、水 150 mL とともに服薬した。

試験薬投与期間：7 日間

評価項目：

薬力学

薬力学の評価項目は、尿糖（定量）、血糖値、インスリン、血中および尿中 CPR、グルカゴン、グリコアルブミンとした。所定の時期に採血および蓄尿を実施し、項目毎にあらかじめ定めた測定機関で測定した。

安全性：

安全性の評価項目は、有害事象・副作用の内容および発現頻度とした。

薬物動態：

薬物動態の評価項目は、血漿中および尿中未変化体濃度、血漿中および尿中代謝物濃度とした。

参考-2 2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験

目的：

2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg またはプラセボを 24 週間投与し、有効性（プラセボに対する優越性）および安全性について、無作為化二重盲検並行群間比較法により検討する。

試験方法：

試験デザイン：プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（並行群間比較法）

群の構成：

- (1) ルセオグリフロジン 2.5 mg 投与群（2.5 mg 群）
- (2) プラセボ投与群（プラセボ群）

各群への割付比率： 1 : 1

試験の流れ：



被験者数（計画時および解析時）

計画時：132 例（2.5 mg 群：66 例、プラセボ群：66 例）

解析時：

最大の解析対象集団（FAS）：158 例（2.5 mg 群：79 例、プラセボ群：79 例）

試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：150 例（2.5 mg 群：77 例、プラセボ群：73 例）

安全性解析対象集団：158 例（2.5 mg 群：79 例、プラセボ群：79 例）

診断および主要な組入れ基準

対象疾患：2 型糖尿病

選択基準：

以下の基準をいずれも満たす者

- (1) 来院 1（-6 週）および来院 2（-2 週）において、HbA1c〔JDS 値〕が 6.5 % 以上 10.0 % 以下であり、かつその間の変動幅が ± 1.0 % 以内の者
- (2) 来院 1（-6 週）または来院 2（-2 週）の少なくとも一方において、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上であることが確認された者
- (3) 一定の食事療法を来院 1（-6 週）の 6 週間以上前から実施している者
- (4) 外来患者
- (5) 年齢 20 歳以上（文書同意取得時）の者
- (6) 試験参加に際し、事前に当該試験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる者

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する者

- (1) 2 型以外の糖尿病（1 型糖尿病、2 型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する者
- (2) 血糖値に影響すると考えられる糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）を合併する者
- (3) 腎摘出、腎移植の既往を有する者
- (4) 積極的な治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などの投与）を必要とする腎疾患を合併する者
- (5) 来院 1（-6 週）および来院 2（-2 週）に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が連続して 45 mL/min/1.73m²（小数点第 1 位を四捨五入）未満の者
- (6) 尿路感染症または生殖器感染症を合併している者
- (7) 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者
- (8) 臨床的に明らかな肝障害（例えば、ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍程度を参考とする）を有する者
- (9) 来院 1（-6 週）または来院 2（-2 週）において、収縮期血圧 170 mmHg を超

- えるまたは拡張期血圧 100 mmHg を超える血圧のコントロール不十分な者
- (10) 観察期中に降圧薬の用量の変更、新たな降圧薬の追加または降圧薬の変更を必要とした者
 - (11) 重篤な〔入院治療が必要な者、または来院 1 (-6 週) 前 6 週間以内に入院した者〕消化管障害を合併している者、または消化吸収に大きな影響を与えると考えられる手術歴を有する者
 - (12) 重篤な〔入院治療が必要な者、または来院 1 (-6 週) 前 6 週間以内に入院した者〕心疾患、その他循環器疾患、脳血管障害、膵臓や血液などの疾患を合併する者
 - (13) 高度の糖尿病細小血管障害（例：前増殖性あるいは増殖性糖尿病網膜症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病神経障害等）を合併する者
 - (14) 悪性腫瘍を合併する者または悪性腫瘍の既往を有する者（ただし、それに対する治療を受けておらず、再発も認められない者、試験期間中に再発しないと判断できる者は対象としてよい）
 - (15) 重大なアレルギー素因を有する者
 - (16) 同意取得または試験実施に影響を及ぼすと考えられる不安定な状態の精神疾患を有する者
 - (17) 来院 1 (-6 週) 前 6 週間以内にインスリン製剤または糖尿病治療薬による治療を受けた者
 - (18) 来院 1 (-6 週) 前 12 週間以内に他の試験薬の投与を受けた者
 - (19) 過去にルセオグリフロジンの投与を受けた者
 - (20) 高度（純アルコール換算量で 1 日平均 100 mL を超える量を摂取）の常習飲酒者
 - (21) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、試験中に妊娠を希望している女性、妊娠可能な者のうち試験期間中に適切な避妊を行うことに同意できない女性
 - (22) その他、試験担当医師が、本試験参加を不相当と判断した者

用量および投与方法：

適格性が確認された被験者に対して、ルセオグリフロジン 2.5 mg またはプラセボのいずれかを、朝食前に経口投与した（1 日 1 回 1 錠）。なお、食事を摂らない場合でも食事の時間帯に合わせて、規定の試験薬を服薬した。

試験薬投与期間：24 週間

評価基準：

(1) 有効性の評価項目

主要評価項目：HbA1c (JDS 値)

副次評価項目：血糖値、インスリン、グルカゴン、血中 CPR、インタクトプロインスリン、グリコアルブミン、体重、腹周囲、尿糖定量、HOMA-R、HOMA-β

(2) 安全性の評価項目

有害事象・副作用（臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の異常変動を含む）の内容および発現頻度、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図

臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数
血液生化学検査	AST、ALT、LDH、AL-P、γ-GTP、CK (CPK)、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、シスタチン C、CRP、血糖値、ケトン体（アセト酢酸、β ヒドロキシ酪酸）、BAP、NTx、インタクト PTH、1α,25-(OH) ₂ ビタミン D、アディポネクチン、レプチン
尿検査	定性（pH、蛋白、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン）、尿比重、沈渣、クレアチニン、NAG、β2 ミクログロブリン、アルブミン

統計手法：

(1) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

FAS を主要な解析対象集団、PPS を副次的な解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。

治療期終了時および各評価時期の値ならびに治療期開始時からの変化量について、投与群別に基本統計量を算出し、推移図（平均値±標準偏差）を作成した。

また、治療期終了時および各評価時期の変化量を用いてベースラインを共変量とした共分散分析を行い、治療期終了時および各評価時期の変化量の95%信頼区間ならびに変化量の群間差の95%信頼区間を算出した。

2) 副次評価項目

必要に応じて主要評価項目に準じた解析を実施した。

(2) 安全性評価項目

安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。

有害事象・副作用それぞれについて、発現例数、発現率および発現件数を投与群別に集計し、各症状および所見について、投与群別に頻度集計を行った。

臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図については、治療期終了時および各評価時期の値ならびに治療期開始時からの変化量を用い、投与群別に基本統計量を算出した。また、治療期終了時および各評価時期の変化量を用いて、群内比較および群間比較を行った。

参考-3 2型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬との併用長期試験

目的：

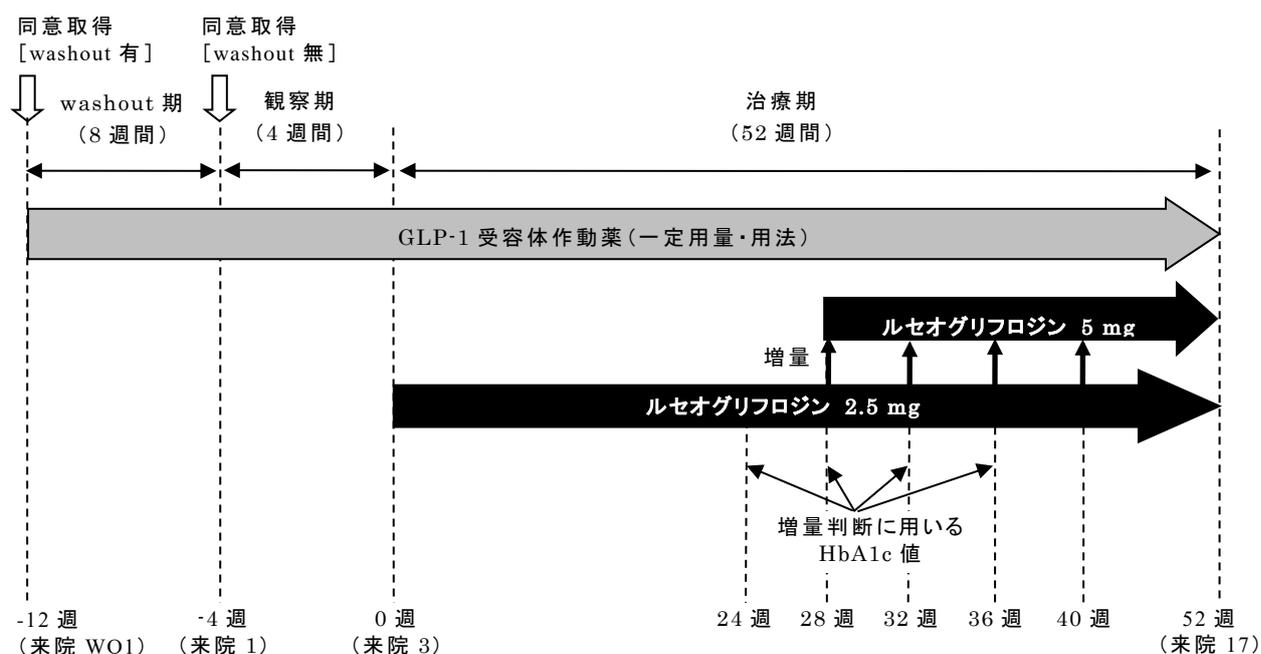
食事療法・運動療法およびグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬 (リラグルチド) の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジンを 52 週間併用投与した際の安全性および有効性を検討する。また、実施可能な症例については、体組成 (BIA 法) を測定し探索的な検討を行う。

試験方法：

食事療法・運動療法および GLP-1 受容体作動薬の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg を 52 週間併用投与する。試験期間は観察期 4 週間 (同意取得時に他の経口血糖降下薬 1 剤を使用していた場合は観察期前 8 週間の washout 期を設定)、治療期 52 週間の計 56 週間 (washout する場合は 64 週間) とした。

適格性が確認された被験者に対して、ルセオグリフロジン 2.5 mg を 52 週間経口投与した。ただし、増量基準を満たした場合、来院 11 [治療期開始後 28 週 (28 週)] 以降 5 mg への増量を可とした。

試験の流れ：



被験者数（計画時および解析時）：

目標投与被験者数　：70例

投与被験者数　　：76例

体組成測定実施例数：24例

診断および組入れ基準：

2型糖尿病

選択基準：

以下の基準をいずれも満たす者

- (1) 一定の食事療法を来院1（-4週）の8週間以上前〔前治療薬を washout する場合は-12週以前〕から実施している者
- (2) 来院1（-4週）の8週間以上前〔washout する場合は-12週以前〕から承認用量の範囲内で一定用法・用量のGLP-1受容体作動薬（リラグルチド）を単独使用している者
- (3) 外来患者
- (4) 性別不問
- (5) 年齢20歳以上（文書同意取得時）の者
- (6) 試験参加に際し、事前に本試験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる者
- (7) HbA1c（NGSP値）に関して下記を満たす者
来院1（-4週）に測定したHbA1cが7.0%以上10.5%以下の者
来院2（-2週）に測定したHbA1cが7.0%以上10.5%以下の者
来院1および来院2に測定したHbA1cの変動幅が±1.0%以内の者

<前治療薬を washout する場合>

-12週の時点において、HbA1cが9.0%以下の者

主な除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する者

- (1) 2型以外の糖尿病（1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する者
- (2) 血糖値に影響すると考えられる糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）を合併する者
- (3) 腎摘出、腎移植の既往を有する者

- (4) 積極的な治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などの投与）を必要とする腎疾患を合併する者
- (5) 重篤な消化管障害を合併している者、または消化吸収に大きな影響を与えると考えられる手術歴を有する者
- (6) 重篤な心疾患、その他循環器疾患、脳血管障害、膵臓や血液などの疾患を合併する者
- (7) 高度の糖尿病細小血管障害（例：前増殖性あるいは増殖性糖尿病網膜症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病神経障害等）を合併する者
- (8) 悪性腫瘍を合併する者または悪性腫瘍の既往を有する者（ただし、それに対する治療を受けておらず、再発も認められない者、試験期間中に再発しないと判断できる者は対象としてよい）
- (9) 重大なアレルギー素因を有する者
- (10) 同意取得または試験実施に影響を及ぼすと考えられる不安定な状態の精神疾患を有する者
- (11) 来院 1（-4 週）前 8 週間以内 [washout する場合は-12 週以降] に GLP-1 受容体作動薬以外の糖尿病治療薬による治療を受けた者
- (12) 来院 1（-4 週）前 [washout する場合は-12 週前] 12 週間以内に試験薬の投与を受けた者
- (13) 過去にルセオグリフロジンの投与を受けた者
- (14) 高度（純アルコール換算量で 1 日平均 100 mL を超える量を摂取）の常習飲酒者
- (15) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、試験期間中に妊娠を希望している女性
- (16) 同意取得時から最終の観察・検査の期間まで、適切な避妊方法（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリーまたはコンドームの使用）を守れない者
- (17) 尿路感染症または生殖器感染症を合併している者
- (18) 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者
- (19) 臨床的に明らかな肝障害（例えば、ALT または AST が基準値上限の 2.5 倍程度を参考とする）を有する者
- (20) 来院 1（-4 週）において、収縮期血圧 170 mmHg を超える、または拡張期血圧 100 mmHg を超える血圧のコントロール不十分な者
- (21) 来院 1（-4 週）および来院 2（-2 週）に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が連続して 45 mL/min/1.73m²（小数点第 1 位を四捨五入）未満の者
- (22) その他、試験担当医師が、本試験参加を不相当と判断した者

用量および投与方法

ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に経口投与した（1日1回1錠）。ただし、増量基準を満たした場合、来院 11（28 週）以降 5 mg への増量を可とした。なお、試験責任医師または試験分担医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量を可としたが、再増量は不可とした。

<増量基準>

来院 10（24 週）から来院 13（36 週）において、規定来院に測定した HbA1c（NGSP 値）が 7.4% 以上であり、試験責任医師または試験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合、次回来院時に 5 mg への増量を可とした。

試験薬投与期間：52 週間

統計手法：

解析対象集団

（1）安全性解析対象集団

試験薬が 1 回でも投与され、試験薬投与後に安全性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団

（2）FAS

試験薬が 1 回でも投与され、試験薬投与後に有効性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団

安全性

安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。

（1）有害事象

有害事象・副作用それぞれについて、頻度集計および件数を集計した。また、有害事象・副作用それぞれについて、程度、発現時期、持続期間、発現時の投与量、発現時までの増量の有無、発現時までの累積服薬量、開始時の eGFR、増量の有無の別に、頻度集計を行った。

（2）臨床検査値

尿定性検査を除く臨床検査値、eGFR および LDL コレステロール/HDL コレステロール比について、測定値および開始時からの変化量の基本統計量を評価時期ごとに算出した。

臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数
血液生化学検査	AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G比、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、シスタチンC、C反応性蛋白（CRP）、血糖値、アミラーゼ、リパーゼ、BAP、NTx、インタクトPTH、 $1\alpha,25-(OH)_2$ ビタミンD、ケトン体（アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸）、アディポネクチン、レプチン、カルシトニン
尿検査	定性（pH、蛋白、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン）、尿比重、沈渣、クレアチニン、NAG、 β_2 -マイクログロブリン、アルブミン

(3) バイタルサイン、12誘導心電図検査、体組成

バイタルサイン、12誘導心電図検査、体組成（実施可能な医療機関のみ）について、測定値および開始時からの変化量の基本統計量を評価時期ごとに算出した。

(4) 低血糖

低血糖について、程度別および低血糖の分類別に、頻度集計を行った。

有効性

FASを対象として、以下の集計・解析を行った。

(1) 基本統計量の算出

各有効性評価項目について、測定値および開始時からの変化量の基本統計量を算出した。

(2) 群内比較

開始時からの変化量（tmaxを除く）を用いて信頼区間を算出し、1標本t検定を行った。

有意水準および信頼係数

特に定める場合を除いて、有意水準は5%（両側）、信頼係数は95%（両側）とした。

総括

2型糖尿病の薬物治療におけるアンメット・ニーズを満たす新たな治療手段として、SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの臨床開発研究を実施した。日本人2型糖尿病患者2937症例で医薬品製造承認取得および市販後対応に関する各種臨床試験

(26試験)を実施し、ルセオグリフロジンの薬理的コンセプトの実証、および2型糖尿病治療薬としての有用性を検証した。さらに、肥満の程度別での2型糖尿病への有効性、安全性および各種代謝異常に関連する指標への影響ならびに体組成に及ぼす効果について検討した。

第1章では、ルセオグリフロジンの2型糖尿病患者における尿糖排泄作用および血糖コントロール作用等の有効性について検討した。その結果、ルセオグリフロジンの日内を通じた尿糖排泄作用および血糖低下作用を確認した。このルセオグリフロジンの血糖低下作用は、尿糖排泄作用に依存することを見出した。ルセオグリフロジン2.5mgを朝食前に1日1回、24週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験では、HbA1cが有意に改善されたことに加え、空腹時血糖値、食後血糖値の有意な減少も観察された。血中インスリン値の上昇は認められず、ルセオグリフロジンによる血糖低下は、血中インスリンに依存しない作用と考えられた。さらに、体重減少、腹周囲減少、血圧低下、血中トリグリセリド値減少、肝機能検査値減少およびアディポネクチン値増加等の代謝異常に関連する指標の改善が認められた。すなわち、ルセオグリフロジンは尿糖排泄量の増加を介して、インスリン非依存的に2型糖尿病患者の高血糖を是正するとともに、体重減少およびメタボリック症候群に関連する各種の代謝指標の値を改善することが示された。

第2章では、肥満傾向を伴う2型糖尿病患者へのルセオグリフロジンの有用性について検討した。非肥満を含めた肥満の程度によるルセオグリフロジンの有効性の差異について検討するため、第Ⅲ相長期投与試験の結果(1031例)を統合解析し、BMIを22.5、25、27.5および30の5段階に層別化した。層別解析の結果、ルセオグリフロジンはBMIのレベルに関係なく、各層で血糖関連指標、体重、血圧および脂質を含む各種代謝指標の値を有意に改善した。血糖関連指標の改善、体重減少、空腹時インスリン値低下および各種代謝指標の改善の度合いは、BMIが高い層、つまり高度な肥満を有する患者で顕著となった。BMI各層のいずれでも安全性に差異は無かった。さらに、GLP-1受容体作動薬との長期併用投与試験で、体組成への影

響を検討した。その結果、ルセオグリフロジンは投与 52 週間を通じて体重および腹周囲を有意に減少させるとともに、体組成については投与初期に一定量の除脂肪部分（骨格筋および水分を含む分画）の減少が観察されたものの、長期投与時期では経時的に脂肪部分の重量減少の割合が増大し、除脂肪部分の重量は試験期間中ほぼ一定に推移した。つまり、ルセオグリフロジンによる体重減少の主因は体脂肪量減少である可能性が示された。さらに、体脂肪量減少量および腹周囲減少量の間に関連があったことから、内臓脂肪の減少もその一因となることが示唆された。

以上、本研究で得られた知見から、ルセオグリフロジンは BMI および肥満の程度によらず 2 型糖尿病に対する治療薬として有用であり、特に、BMI が高い層においてより治療上の有益性が高いことが示された。体組成の検討では、体重減少の主因として体脂肪量減少が示唆されたことから、ルセオグリフロジンは、特に肥満を伴う 2 型糖尿病患者の治療において好ましい作用を有すると考えられた。

結語

ルセオグリフロジンは、尿糖排泄量を増加させることでインスリンに依存せず 2 型糖尿病患者の高血糖を是正することが示された。ルセオグリフロジン投与は、血糖コントロール作用のみならず、体重減少作用、血圧、脂質、肝機能および尿酸などの代謝系指標を改善したことから、本薬は糖尿病治療の最終目的である糖尿病性合併症の予防および進展阻止に寄与する 2 型糖尿病治療薬となる可能性を示した。また、肥満を伴う 2 型糖尿病患者に対して、本薬はより高い治療効果を示し、今後の 2 型糖尿病治療で新たな治療手段となることを見出された。

掲載論文

*corresponding authors

1. **Sakai S***, Kaku K, Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Sasaki T, Fukatsu A, Kakiuchi H, Samukawa Y.
Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Stratified According to Baseline Body Mass Index: Pooled Analysis of Data From 52-Week Phase III Trials.
Clinical Therapeutics, Volume 38, Number 4, 843-862 (2016).
2. Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Ubukata M, **Sakai S***, Samukawa Y.
Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Trial.
Advances in Therapy, Volume 32, Issue 4, 319-340 (2015).
3. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, **Sakai S***, Samukawa Y.
Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.
Current Medical Research & Opinion, Volume 30, No.7, 1245-1255 (2014).
4. Seino Y, Yabe D, Sasaki T, Fukatsu A, Imazeki H, Ochiai H, **Sakai S**,
Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor luseogliflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reductions in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week, open-label, single-arm study.
Journal of Diabetes Investigation, First published: 13 July 2017.
doi: 10.1111/jdi.12694. [Epub ahead of print].

謝辞

本論文の作成に際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻およびご校閲を賜りました東京薬科大学 薬学部 応用生化学教室 教授 高木 教夫 先生に謹んで深く感謝の意を表します。

本論文の審査およびご助言を賜りました東京薬科大学 薬学部 臨床薬理学教室 教授 平野 俊彦 先生、分子細胞病態薬理学教室 教授 田野中 浩一 先生、薬物動態制御学教室 教授 井上 勝央 先生に心より感謝申し上げます。

並びに、本研究にご協力およびご指導を賜りました関西電力病院 総長 清野 裕 先生、川崎医科大学 特任教授 加来 浩平 先生、旭川医科大学 名誉教授 羽田 勝計 先生、京都大学 大学院 医学研究科 教授 稲垣 暢也 先生、東京慈恵会医科大学 教授 佐々木 敬 先生、社会医療法人財団新和会 八千代病院 理事 深津 敦司 先生、関西電力医学研究所 副所長 矢部 大介 先生に篤く御礼申し上げます。

本研究の機会を与えてくださり、ご指導とご支援を賜りました大正製薬株式会社 上原 茂 代表取締役社長、上原 健 代表取締役副社長に深く感謝いたします。

また、本研究にご支援を頂戴しました大正製薬株式会社 取締役 藤田 憲一 氏、取締役常務執行役員 高橋 伊津美 氏、常務執行役員 奥山 茂 博士、セルフメディケーション研究開発本部 本部長 高橋 健三 博士、医薬開発本部 本部長 渡辺 隆 氏、ご助言およびご協力を頂きました医薬研究本部 フェロー 茶木 茂之 博士、セルフメディケーション研究開発本部 副本部長 寒川 能成 博士、医薬開発本部 副本部長 中井 康博 博士、医薬開発部 部長 玉置 浩之 氏、ルセオグリフロジンプロジェクトチームメンバーとして本研究の推進にご尽力を頂きました高橋 禎介 博士、佐々木 毅典 氏、生方 路人 氏をはじめとするすべての関係者の皆様に深謝いたします。

最後に、これまでの私の研究活動において、いつも心の支えとなってくださった、恩師、友人、両親、そして親愛なる家族に心より感謝いたします。

引用文献

1. 厚生労働省，平成 26 年患者調査の概況.
2. 厚生労働省，平成 24 年度国民健康・栄養調査結果の概要.
3. 日本糖尿病学会編．糖尿病治療ガイド 2016-2017．文光堂.
4. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-986.
5. UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103-117.
7. The DECODE study group on behalf of the European diabetes epidemiology group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The funagata diabetes study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
9. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Basic study. <http://jddm.jp/data/index.html>. Accessed February 13, 2015.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet*, 352 (1998), pp. 837-853
11. H. Yki-Järvinen, L. Ryysy, M. Kauppila, et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (1997), pp. 4037-4043

12. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.* 1998;128:165–175.
13. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56:696–708.
14. Nomiya T, Akehi Y, Takenoshita H, et al. CHAT. Contributing factors related to efficacy of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:e27–e28.
15. SGLT2 阻害薬の使用指針. 医薬ジャーナル社. 2015年7月.
16. Kakinuma H, Oi T, Hashimoto-Tsuchiya Y, et al. (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol (TS-071) is a potent, selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for type 2 diabetes treatment. *J Med Chem.* 2010;53:3247–3261.
17. Yamamoto K, Uchida S, Kitano K, et al. TS-071 is a novel, potent and selective renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor with anti-hyperglycaemic activity. *Br J Pharmacol.* 2011;164:181–191.
18. Samukawa Y, SGLT2 inhibitor Luseogliflozin, *Medical Science Digest Vol 39(4)*,2013.
19. Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Sakai S, Samukawa Y. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple luseogliflozin dosing in healthy Japanese males: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2014;31:345–361.
20. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: from Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetol Int* 2012;3:8-10.
21. ICH harmonised tripartite guideline. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. <http://www.pmda.go.jp/files/000156791.pdf>.

22. Harmonisation for better health. Efficacy guidelines. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Accessed February 13, 2015.
23. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with Dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 650-657
24. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2013;4:331–345.
25. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650–657.
26. Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, Kowalski D, Zhang W, Wilpshaar W. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:1219–1227.
27. Nishimura R, Osonoi T, Kanada S, Jinnouchi H, Sakai S, et al. Effects of luseogliflozin, a sodium - glucose co - transporter 2 inhibitor, on 24 - hour 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.
28. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1219–1230.
29. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Dose-finding study of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1231–1244.

30. Guideline for Clinical Evaluation of Oral Hypoglycemic Agents. Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. PFSB/ELD Notification No. 0709-1, July 9, 2010. <http://www.pmda.go.jp/files/000208194.pdf>. Accessed February 19, 2016
31. ルセフィ錠 審議結果報告書, 医薬食品局審査管理課, 平成 26 年 3 月 3 日
32. Seino Y, Kaku K, Inagaki N, Haneda M, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Fifty-two-week long-term clinical study of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Endocr J*. 2015;62(7):593-603.
33. Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2015 Jul;6(4):443-453.
34. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, Kakiuchi H, Sato Y, Sakai S, Samukawa Y. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Jan 1;38(1):66-88.e20.
35. 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 2016 年
36. Japan Society for the Study of Obesity. Diagnostic criterion of obesity 2011. *J Japan SocStud Obes*, 17(extra edition) (2011), pp. 1-78
37. A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52 (2003), pp. 102-110
38. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Y. Seino, K. Nanjo, N. Tajima, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, 1 (2010), pp. 212-228
39. M. Ng, T. Fleming, M. Robinson, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet*, 384 (2014), pp. 766-781

40. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, et al. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2137–2139.
41. CADTH Rapid Response Reports. Obesity interventions delivered in primary care for patients with diabetes: a review of clinical effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Jun.
42. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:2282–2303.
43. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther*. 1996;18:1006–1035.
44. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl1):S71–S77.
45. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020–1031.
46. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type2 diabetes inadequately controlled with metformin (CAN-TATASU): 52week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382:941–950.
47. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, et al. Visceral obesity. The link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009;53:577–584.
48. Kamada Y, Nakamura T, Funahashi T, et al. Visceral obesity and hypoadiponectinemia are significant determinants of hepatic dysfunction: an epidemiological study of 3827 Japanese subjects. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:995–1000.
49. Sasaki T, et al. SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた有効性と安全性の検討. *Progress in Medicine*, 2016, 36: 961-971.

50. World Health Organization. The Asian Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment. Health Communications Australia Pty Ltd.; February 2000. Section2,p17-20.
51. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [05-15-2015]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm446845.htm>. Accessed July 1,2015.
52. Iwahashi H, Okauchi Y, Ryo M, et al. Insulin-secretion capacity in normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and diabetes in obese and non-obese Japanese patients. *J Diabetes Invest.* 2012;3:271–275.
53. Ferrannini E, et al. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*, 2016, 39: 1108-1114.
54. Mudaliar S, et al. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*, 2016; 39: 1115-1122.
55. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB et al. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 683-688.