

氏名（本籍）	さかい そういち 坂井 莊一（千葉県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 356 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	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 -
論文審査委員	（主査）教授 高木 教夫 教授 田野中 浩一 教授 平野 俊彦 教授 井上 勝央

論文内容の要旨

背景

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。糖尿病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。しかしながら、国内の大規模調査の結果からは、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が示されている。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、肥満を伴う 2 型糖尿病患者が数多く存在することが示唆される。一方、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。従って、新たな治療選択肢となる薬剤へのニーズが存在し、特に肥満を伴う 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している膜タンパク質であり、糸球体で濾過されたグルコースを再吸収し血液中に環流させる機能を有し、原尿中からのグルコース再吸収の主要部分（約 90 %）を担っている。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し、血糖値を低下させる作用が期待される。ルセオグリフロジンは新規の SGLT2 阻害薬であり、各種動物試験において尿糖排泄を促進し、インスリン非依存的な血糖低下作用を有することが示されている。そこで本

薬が上記のアンメット・メディカル・ニーズを満たす新規 2 型糖尿病治療薬となる可能性があると考え臨床開発研究を実施した。

本稿では、日本国内で実施したルセオグリフロジンの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、計 2937 症例）の結果を踏まえ、2 型糖尿病治療薬としての薬理学的コンセプトおよび有用性の実証、肥満の程度別での有効性および安全性の検討、メタボリック症候群等の代謝異常に関連する各種指標への影響、ならびに体組成への影響について論じた。

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 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降下作用）を検討した臨床薬理試験では、ルセオグリフロジンを朝食前に 1 日 1 回、7 日間連日投与することで、用量増加（0.5, 1, 2.5, 5 mg）に伴って尿糖排泄量は増加し、全ての投与群でプラセボ群のそれと比較して有意な増加が認められた（Fig. 1）。2.5 mg 投与群の投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄増加量は 89.4 g/day であった。日内血糖変動については、一日の各食事（朝食・昼食・夕食）の食前および食後、ならびに夜間において日内を通じた血糖降下作用が認められ（Fig. 2）、日内血糖平均値も本薬投与群でプラセボ群と比較し有意に低下した。尿糖排泄増加と血糖低下の間には相関関係があるものと考えられた。

Fig.1 1 日尿糖排泄量（ベースラインからの変化量）

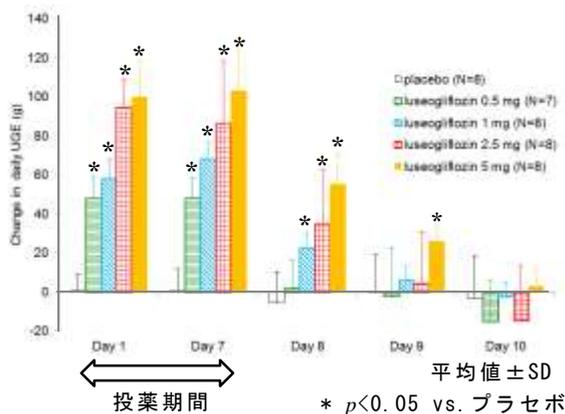
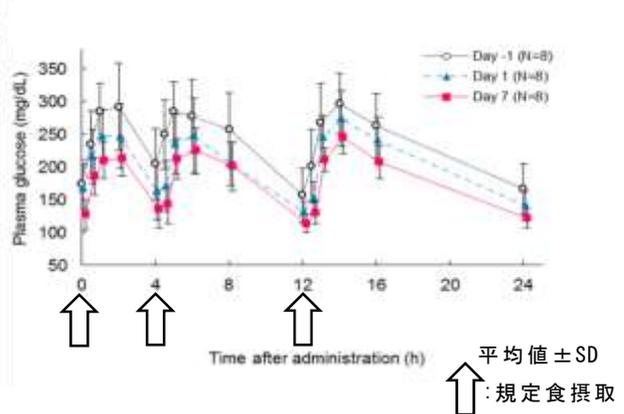


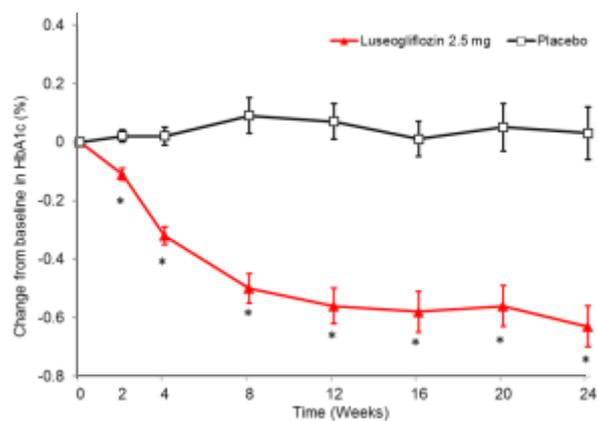
Fig.2 血糖値の日内推移（2.5mg 投与群）



プラセボを対照とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相検証試験）では、本薬を朝食前に 1 日 1 回、2.5 mg を 24 週間投与することで、HbA1c 変化量はプラセボ群と比べて有意に低下（-0.75 %）したほか（Fig. 3）、同様に空腹時血糖値も有意に低下（-27.5 mg/dL）した。規定食を用いた食事負荷試験では、食後 2 時間血糖値は有意に低下

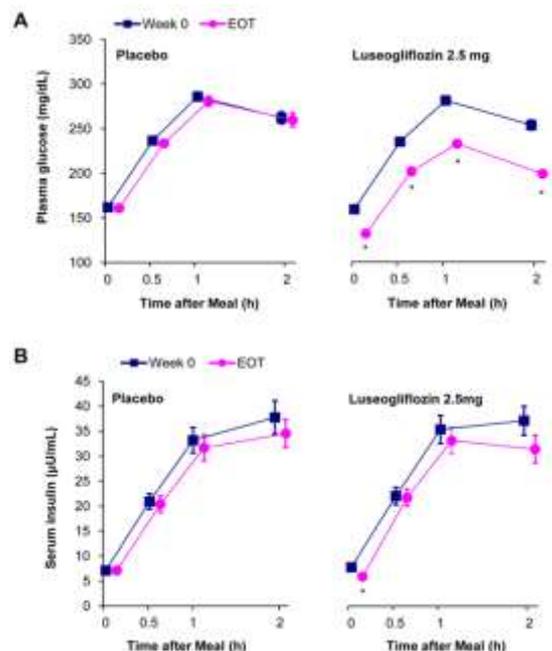
し (-56.8 mg/dL) (Fig. 4A)、同時に測定した血中インスリン値の増加は観察されなかったことから (Fig. 4B)、ルセオグリフロジン投与による血糖低下作用はインスリンに依存せず発揮されるものと推察された。これらの結果から、ルセオグリフロジンは選択的に SGLT2 を阻害することで血中の過剰なグルコースを尿中に排泄し、2 型糖尿病の高血糖を改善することが示唆された。臨床至適用量は 2.5 mg/day と推定され、同クラスの薬剤の中で最小であった。その要因として SGLT2 に対する強い阻害活性および優れた標的臓器(腎臓)移行性が寄与したものと考えられた。さらに、体重減少、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 酸化による脂肪代謝を亢進させるとともに、インスリン抵抗性を改善す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。

Fig.3 HbA1c のベースラインからの変化量の推移



平均値 \pm SE, * $p < 0.001$ vs. プラセボ
 ベースライン値: ルセオグリフロジン群 $8.14 \pm 0.91\%$
 プラセボ群 $8.17 \pm 0.80\%$

Fig.4 食事負荷試験時の血糖値(A), 血中インスリン(B)



平均値 \pm SE, * $p < 0.001$ vs. プラセボ, EOT: 投与終了時

第 2 章 肥満を伴う 2 型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの有用性

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。BMI は 22.5, 25, 27.5 および 30 kg/m² で区切り 5 分位で層別し

た。層別解析の結果、ルセオグリフロジンは BMI のレベルによらず、各層で血糖に関連する指標 (Fig. 5) ならびに体重 (Fig. 6)、血圧および脂質等の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。これらの血糖関連指標の改善、体重減少、空腹時血中インスリン値低下および代謝異常に関連する指標の改善の程度は、BMI が高い層で顕著であった。

Fig.5 BMI 別での HbA1c の推移

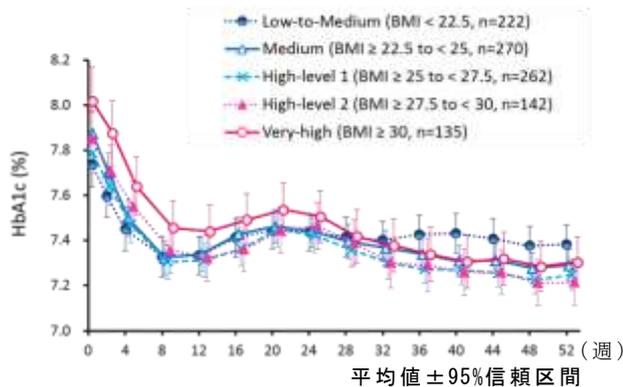
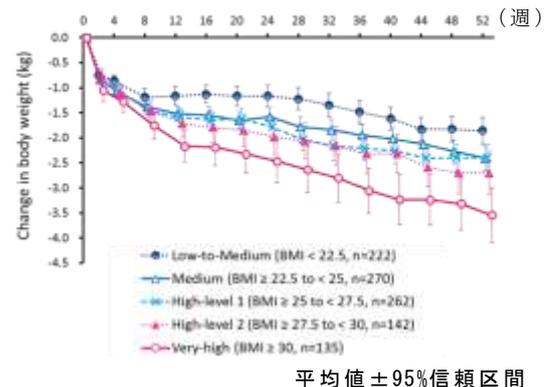


Fig.6 BMI 別での体重のベースラインからの変化量



また、BMI 各層の部分集団を通して安全性プロファイルの相違は認められなかった。BMI が高い層で血糖降下作用が顕著であった原因については本検討の範囲では明らかではなかったが、血糖関連指標のベースライン値が影響した可能性のほか、体重減少によっ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治療効果に寄与した可能性があると考えられた。以上より、ルセオグリフロジンは BMI および肥満の程度によらず有用であり、特に BMI が高い層において体重および代謝異常に関連する指標の改善が顕著であったことから、肥満を伴う 2 型糖尿病患者に対してより有益な効果を発揮することが示された。

さらに、GLP-1 受容体作動薬投与で血糖コントロールが不十分な患者を対象として、ルセオグリフロジン 2.5~5 mg を朝食時に 1 日 1 回、52 週間併用投与した試験において、体組成への影響を検討し体重減少の原因について分析した。その結果、ルセオグリフロジン投与は、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。体組成への影響に関しては、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とから、体脂肪減少が体重減少の主要因であることが示された。また、体脂肪変化量と腹周囲変化量との間に相関があり、本薬投与による内臓脂肪減少の可能性が示唆された。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、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。

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。

【研究結果の掲載誌】

1. *Clinical Therapeutics*, 38, (4), 843-862 (2016).
2. *Advances in Therapy*, 32, (4), 319-340 (2015).
3. *Current Medical Research & Opinion*, 30, (7), 1245-1255 (2014).
4. *Journal of Diabetes Investigation*, First published: 13 July 2017.
doi: 10.1111/jdi.12694.

論文審査の結果の要旨

糖尿病の治療は、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。しかしながら、既存の治療では未だに合併症予防のための治療目標を達成できない患者が数多く存在することが示されている。さらに、肥満を伴う 2 型糖尿病患者が数多く存在すると示唆されているものの、治療薬の多くは体重減少作用を有していない。新たな治療選択肢となる薬剤へのニーズが存在し、特に肥満を伴う 2 型糖尿病患者に対して、体重増加の懸念がない新規経口血糖降下薬の開発が期待されてきた。本学位申請論文は、臨床開発研究を実施し、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有用性を示唆したものである。

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、本薬物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。この血糖低下作用が、尿糖排泄作用に依存することも示した。ルセオグリフロジン 2.5 mg を朝食前に 1 日 1 回、24 週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験では、HbA1c 値を改善したことに加え、空腹時血糖値、食後血糖値を減少させることを明らかにした。この時、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であ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、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を改善した。以上の結果から、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し、体重減少およびメタボリック症候群に関連する代謝指標の値を改善することを示した。

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、第Ⅲ相長期投与試験の結果を統合し、BMI を 22.5、25、27.5 および 30 の 5 段階に層別化し解析した。その結果、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改善した。この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 が高い層の高度な肥満を有する患者で顕著であった。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ところ、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減少させた。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。これらの結果から、ルセオグリフロジンによる体重減少の主因は、体脂肪量の減少によ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、本研究はルセオグリフロジンが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を示した。ルセオグリフロジンは、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、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。特に、肥満を伴う 2 型糖尿病患者への、より高い治療効果を示し、今後の新たな薬物治療の手段となることを見出した。したがって、本論文は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものと判断する。