



実臨床におけるルセオグリフロジンの有用性： 他の SGLT2 阻害薬からルセオグリフロジン 5 mg/日へ変更後の HbA1c および体重の評価

医療法人まえた循環器内科

前田貴生

Efficacy of Luseogliflozin in Clinical Practice:

Evaluation of HbA1c and Body Weight After Switching from Another SGLT2 Inhibitors to Luseogliflozin 5 mg/day

Takao MAEDA

Maeda Junkankinaika

● 要旨

目的：ルセオグリフロジン以外のナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (sodium-glucose co-transporter 2 ; SGLT2) 阻害薬から、ルセオグリフロジン 5 mg/日へ変更後の、HbA1c および体重の変化を検討することで、実臨床でのルセオグリフロジンの有用性を評価することを目的とした。

方法：当院外来でルセオグリフロジンを投与した 2 型糖尿病患者 53 名について、HbA1c や体重を評価項目とし、後ろ向きに解析した。

結果：そのうち、他の SGLT2 阻害薬で血糖コントロール不十分な症例で、ルセオグリフロジン 5 mg/日へ変更した 19 名中、6 カ月以上継続し、他の SGLT2 阻害薬から変更後、他の糖尿病治療薬を追加することなく経過したのは 10 名だった。これらの 10 名について、ルセオグリフロジンへの変更前と変更 6 カ月後を比較した結果、HbA1c は $8.3 \pm 0.6\%$ から $7.5 \pm 1.0\%$ となり、有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。一方、体重は 75.5 ± 24.4 kg から 71.7 ± 20.4 kg と、有意差はみられなかったが ($p = 0.25$)、減少傾向を示した。

結論：実臨床において、他の SGLT2 阻害薬からルセオグリフロジン 5 mg/日への切り替えで、さらなる HbA1c 低下を期待できることが示された。

Key words：ルセオグリフロジン, SGLT2 阻害薬, 2 型糖尿病, HbA1c, 体重

1. 緒 言

2014 年に国内で発売開始された経口糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (sodium-glucose co-transporter 2 ; SGLT2) 阻害薬は、10 年目となる 2023 年 3 月現在、6 種類が保険適応となっており、近年、実臨床における各々の特

徴が明らかになってきた^{1)~6)}。一方、優れた HbA1c および体重減少効果を有するとされる SGLT2 阻害薬投与中の患者であっても、依然、血糖コントロール不良な症例が散見される。また、ある SGLT2 阻害薬から他の SGLT2 阻害薬へ変更後の HbA1c や体重変化について示された報告は少なく、どういった患者にどの SGLT2 阻害薬を選択するのがより効

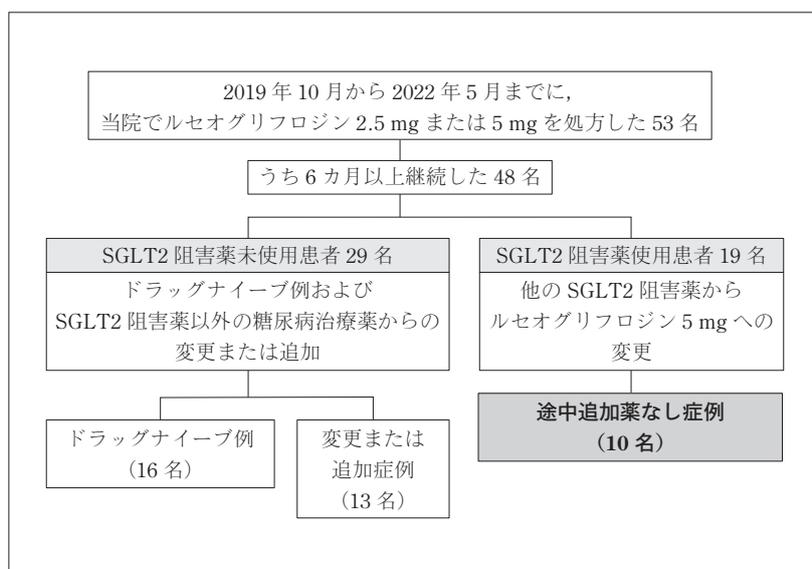


図1 対象症例の内訳

果的なのかについては判断しがたいのが現状である。

そこで、本研究では、2型糖尿病患者で使用中のルセオグリフロジン以外のSGLT2阻害薬を、ルセオグリフロジン5 mg/日に変更した患者での、使用実態下でのHbA1cおよび体重減少効果を検証することとした。

2. 対象と方法

1) 対 象

2019年10月から2022年5月までに、当院でルセオグリフロジンを処方した2型糖尿病患者53名を対象とした。このうち、6カ月以上ルセオグリフロジン内服を継続できたのは48名で、他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5 mg/日へ変更したものが19名あり、そのうちルセオグリフロジン5 mg/日へ変更後、他の糖尿病治療薬を追加することなく経過したのは10名だった(図1)。

2) 方 法

対象患者を後ろ向きに解析した。評価項目はHbA1c、体重とし、ルセオグリフロジンへの変更前と6カ月後の各項目を評価した。最終的に、他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5 mg/日へ変更後、他の糖尿病治療薬を追加することなく経過した10名について、変更前と変更6カ月後とを比較した。

なお、比較のための参考として、6カ月以上ルセ

オグリフロジン内服を継続できた48名のうち、糖尿病治療薬ドラッグナイーブ例(16名)およびSGLT2阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加(13名)でルセオグリフロジンを投与した計29名についても、同様に解析した。

HbA1c測定については、ミナリスメディカル株式会社製グリコヘモグロビン分析装置(A1c iGear Quick K)を使用した。同装置のHbA1c測定上限値は12.6%であるが、今回対象とした53名中2名について、ルセオグリフロジン投与前のHbA1cが測定上限値を超えていたため、この2名については一律12.6%として扱った(他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5 mg/日へ変更後に、他の糖尿病治療薬の追加を必要としなかった10名については、いずれもHbA1c 12.6%未満だった)。また、当院使用の体重計は、定期検査で一定基準に適合している。

3) 統計解析

評価項目の各数値は、平均値±標準偏差で示した。ルセオグリフロジンへの変更前と変更後6カ月での有意差の有無については対応のあるt検定を実施した。有意水準0.05未満を統計学的に有意差があると評価した。

3. 結 果

対象とした患者背景の内訳を表1に示す。

表1 ドラッグナイーブ例および SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加 29 名の背景と 6 カ月後の HbA1c, 体重

		ドラッグナイーブ例, SGLT2 阻害薬以外の 糖尿病治療薬からの 変更または追加 (29 名)	ドラッグナイーブ例 (16 名)	SGLT2 阻害薬以外の 糖尿病治療薬からの 変更または追加 (13 名)
年 齢 (歳)		69.2 ± 10.5	68.1 ± 10.7	70.6 ± 10.6
性 別 (男/女)		18/11	9/7	9/4
既 往 症	高血圧症	24	13	11
	脂質異常症	20	11	9
	心不全	1	0	1
前投与薬	ビグアナイド薬	9	—	9
	チアゾリジン薬	0	—	0
	SU 薬	1	—	1
	グリニド薬	2	—	2
	DPP-4 阻害薬	11	—	11
	α-GI 薬	2	—	2
	インスリン	1	—	1
	GLP-1 受容体作動薬	0	—	0
HbA1c (%)	ルセオグリフロジン投与前	8.8 ± 2.1	9.3 ± 2.6	8.3 ± 1.0
	使用 6 カ月後	7.2 ± 0.7*	7.0 ± 0.6*	7.4 ± 0.7*
体 重 (kg)	ルセオグリフロジン投与前	69.0 ± 14.6	68.9 ± 16.3	69.1 ± 13.0
	使用 6 カ月後	67.1 ± 14.4*	66.9 ± 16.3*	68.9 ± 13.2*
ALT (IU/L)		38.5 ± 36.8	44.3 ± 45.5	31.7 ± 23.0
TG (mg/dL)		167.9 ± 110.7	178.6 ± 105.8	156.3 ± 119.4
S-Cr (mg/dL)		0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2

平均値 ± SD, *P < 0.05 vs ルセオグリフロジン投与前: 対応のある t 検定

1) ドラッグナイーブ例および SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加例での検討

まず, ドラッグナイーブ例および SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加のいずれかでルセオグリフロジンを投与した 29 名について, 男性 18 名, 女性 11 名, 平均年齢 69.2 ± 10.5 歳, ALT 38.5 ± 36.8 U/L, TG 167.9 ± 110.7 mg/dL, HbA1c 8.8 ± 2.1%, 体重 69.0 ± 14.6 kg だった。これらの 29 名について, 6 カ月後の HbA1c, 体重ともに, 有意な減少を認めた (表 1)。また, ドラッグナイーブ例 (16 名), SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加例 (13 名) で群分けした場合でも, 両群ともに, 同様に有意差を認めた (表 1)。

ルセオグリフロジン投与 6 カ月後までの HbA1c 7% 未満達成率と途中追加薬 (レスキュー薬) が必

要だった割合について検討した結果, HbA1c 7% 未満達成率は, ドラッグナイーブ例で 43.8%, SGLT2 阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加例で 30.8% で, 途中追加薬 (レスキュー薬) が必要であった割合は, それぞれ 25%, 61.5% と, ドラッグナイーブ例でより達成率が高く, レスキュー薬追加の割合が低かった (図 2)。

2) 他の SGLT2 阻害薬からの変更例での検討

他の SGLT2 阻害薬からルセオグリフロジン 5 mg/日へ変更した 19 名のうち, 変更後, 他の糖尿病治療薬を追加することなく経過した 10 名について, 男性 7 名, 女性 3 名, 平均年齢 69.2 ± 15.6 歳, ALT 38.9 ± 50.9 U/L, TG 188.9 ± 113.2 mg/dL, HbA1c 8.3 ± 0.6%, 体重 75.5 ± 24.4 kg だった (表 2)。

この 10 名においてルセオグリフロジンへの変更前に使用されていた SGLT2 阻害薬の内訳は, イブ

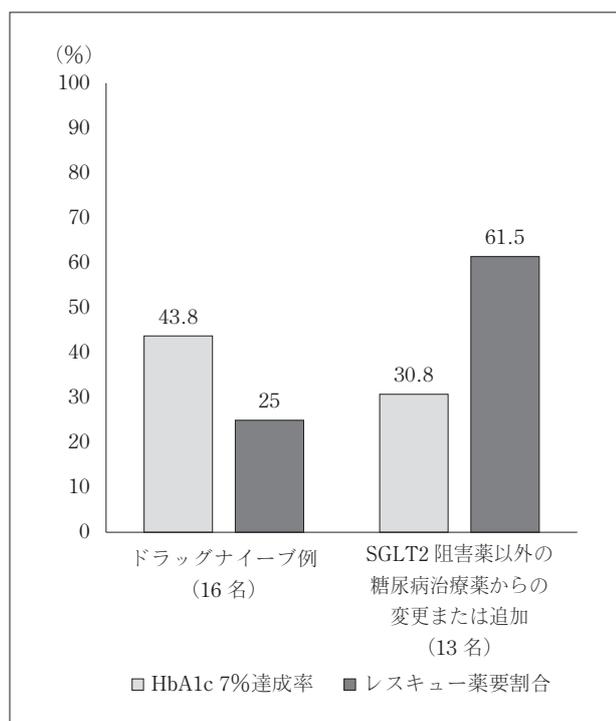


図2 ルセオグリフロジン投与6カ月後までにレスキュー薬（他剤追加）が必要だった割合とHbA1c 7%未満達成率

表2 他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5mg切り替え症例中、途中追加薬なし10名の背景

		変更後 途中追加薬なし (10名)
年 齢 (歳)		69.2 ± 15.6
性 別 (男/女)		7/3
既 往 症	高血圧症	8
	脂質異常症	8
	心不全	1
前投与薬	ビグアナイド薬	8
	チアゾリジン薬	0
	SU薬	3
	グリニド薬	1
	DPP-4阻害薬	7
	α-GI薬	0
	インスリン	0
	GLP-1受容体作動薬	1
HbA1c (%)		8.3 ± 0.6
体 重 (kg)		75.5 ± 24.4
ALT (IU/L)		38.9 ± 50.9
TG (mg/dL)		188.9 ± 113.2
S-Cr (mg/dL)		0.9 ± 0.3
切り替えた SGLT2阻害薬の 内訳	イブラグリフロジン 50 mg	5
	イブラグリフロジン 100 mg	2
	ダバグリフロジン 5 mg	2
	ダバグリフロジン 10 mg	1

平均値 ± SD

表3 他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5mg切り替え症例中、途中追加薬なし10名のHbA1cおよび体重の変化

	変更後途中追加薬なし (10名)		
	ルセオグリフロジン切替前	6カ月後	p-values
HbA1c (%)	8.3 ± 0.6 (7.7, 9.5)	7.5 ± 1.0 (5.6, 9.1)	< 0.05
体 重 (kg)	75.5 ± 24.4 (52.6, 119.2)	71.7 ± 20.4 (40.0, 97.6)	0.25

平均値 ± SD (最小値, 最大値), 対応のある t 検定

ラグリフロジン 50 mg/日 5名, 同 100 mg/日 2名, ダバグリフロジン 5 mg/日 2名, 同 10 mg/日 1名だった (表2)。また, この10名において, SGLT2阻害薬以外に投与されていた糖尿病治療薬の内訳は, ビグアナイド薬 8名, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害薬 7名, SU薬 3名, 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬) および glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬各 1名だった (表2)。

他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5mg/日へ変更後, 他の糖尿病治療薬を追加することなく経過した10名では, 変更前と比較し, 変更後6カ月において, HbA1cは, 8.3 ± 0.6%から7.5 ± 1.0%に改善し, 有意差を認めた (p < 0.05)。一方, 体重は, 75.5 ± 24.4 kgから71.7 ± 20.4 kgと有意差を認めなかったが (p = 0.25), 減少傾向を示した (表3)。

4. 考 察

今回の検討では、当院でルセオグリフロジンを使用した2型糖尿病患者のうち、他のSGLT2阻害薬からのルセオグリフロジン5 mg/日へ変更後、他の糖尿病治療薬を追加しなかった症例について、変更前と変更6カ月後の評価項目を比較した。他のSGLT2阻害薬からのルセオグリフロジン5 mg/日へ変更した19名中、他の糖尿病治療薬を追加しなかった症例は10名であったが、これらの症例では有意な体重減少はみられなかったものの、HbA1c値の有意な改善を認めた。これは、HbA1c低下作用について、他のSGLT2阻害薬に比しルセオグリフロジン5 mg/日が有効である症例が存在することを示唆している。これらの10名中、各SGLT2阻害薬の最大用量からルセオグリフロジン5 mg/日へ変更したのは3名であり、その内訳は、イプラグリフロジン100 mg/日から2名、ダパグリフロジン10 mg/日から1名だった。この3名について、ルセオグリフロジンへの変更前と変更6カ月後とで比較すると、いずれも有意差はみられなかったものの（各 $p > 0.05$ ）、HbA1cは $8.6 \pm 0.6\%$ から $8.4 \pm 0.5\%$ へ、体重は 57.5 ± 16.9 kgから 56.5 ± 16.4 kgへと各々改善傾向がみられた。しかし、この3名を除く7名については、通常用量のSGLT2阻害薬から高用量規格であるルセオグリフロジン5 mg/日への変更のため、変更後のHbA1c低下効果については用量増加による影響も否定できない。実際、ルセオグリフロジン国内第Ⅲ相52週投与の併合解析でも、ルセオグリフロジン2.5 mgで効果不十分な場合において、5 mgへの増量が有用であるとする報告がある⁷⁾ことから考えると、SGLT2阻害薬内服中であるにもかかわらず、平均のHbA1cが8%以上であった血糖コントロール不良の患者に対し、他のSGLT2阻害薬からルセオグリフロジン5 mg/日への変更が、用量増加の観点で有効であった可能性も考えられる。他の報告でも、ルセオグリフロジン5 mgへ増量後のHbA1cレベルの変化は、ベースラインのHbA1cレベルと有意に相関しており⁸⁾、今回の背景と一致している。しかし、この検討には他のSGLT2阻害薬からの変更例は含まれておらず、本研究の結果は、同じSGLT2阻害薬からの変更であっても、種類が変わ

ることによって変更後のHbA1cのさらなる低下が得られる可能性が示唆された。

糖尿病における治療達成評価基準のひとつとして、「HbA1c 7%未満」があげられる。当院では、他のSGLT2阻害薬を投与中であるにもかかわらずHbA1c 7%未満を維持できない、メタボリックシンドローム傾向にある2型糖尿病患者に対し、投与中のSGLT2阻害薬に替えてルセオグリフロジン5 mg/日を導入することとしている。複数あるSGLT2阻害薬のうちルセオグリフロジンを選択した理由には、現在販売されているSGLT2阻害薬のなかで最も用量が少なく、5-チオグルコースを基本骨格に有し、強いSGLT2阻害活性と高い選択性に加え、良好な体内動態プロファイル、すなわち、吸収性、代謝安定性、標的臓器（腎臓）移行性が高く、かつ、持続的な尿糖排泄増加作用を期待できることがある⁹⁾。また、ルセオグリフロジンには2.5 mgと5 mgの用量が設定されているが、2種類ともに各々1剤型として存在するため、薬剤数を増やすことなく用量増加が可能であり、患者の内服負担に影響を及ぼさないことも理由としてあげられる。加えて、現在上市されているSGLT2阻害薬6剤中最も安価な薬剤であり、相対的に経済性に優れることも、ルセオグリフロジンへの変更を選択しやすい理由のひとつと考える。

今回、ドラッグナイーブ例およびSGLT2阻害薬以外の糖尿病治療薬からの変更または追加でルセオグリフロジンを投与した29名についても検討した。とくにドラッグナイーブ例においてHbA1c達成率が43.8%と、DPP-4阻害薬であるアログリプチン25 mgの20.2%、メトホルミン1000 mgの34.3%¹⁰⁾より高い結果だった。変更例と同様に、HbA1c高値でメタボリックシンドローム傾向にあるドラッグナイーブ例にも、ルセオグリフロジンは有用な選択肢となりうると考えられた。

ただし、本研究にはいくつかの限界がある。まず、ルセオグリフロジンへの変更前までの治療内容・履歴が結果に影響を与えうると考えられるが、対象となる母集団が少なく、ルセオグリフロジンを処方した2型糖尿病患者53名中、6カ月以上継続できた48名を対象とした後ろ向きな検討であるため、有用性の評価に関してバイアスがある可能性は否めない。加えて、本研究の主目的である「他のSGLT2

阻害薬からルセオグリフロジン 5 mg/日への変更が有用である症例の特徴」については、該当する症例が 19 名、うち他の糖尿病治療薬を追加しなかった症例は 10 名に過ぎなかったことから、その特徴を明らかにすることはできなかった。また、前述したように、力価の異なる SGLT2 阻害薬からのルセオグリフロジン 5 mg への変更であり、結果に力価・用量変更が関与している可能性がある。こうした本研究の限界から、ルセオグリフロジン (5 mg/日) の他の SGLT2 阻害薬に比しての優位性や、それが有用である症例の特徴を示すことは早計であると考えられる。また、今回、ルセオグリフロジン変更 6 カ月後までを評価期間としたが、糖尿病は慢性疾患であり、継続した治療介入が求められることから、今後、症例を蓄積し、長期間経過観察したデータや、ルセオグリフロジン以外の SGLT2 阻害薬継続群、増量群とルセオグリフロジン 2.5 mg 群・5 mg 群への変更群での検討などの知見の集積が望まれる。

現在、SGLT2 阻害薬が、経口糖尿病治療薬の中でも主要な位置づけとなりつつあり¹¹⁾、今後、処方症例数が飛躍的に増加することが予想されるが、ルセオグリフロジンをはじめ各種の SGLT2 阻害薬の特徴がさらに明らかとなり、症例に即した選択がなされることが期待される。

5. 結 論

ルセオグリフロジン 5 mg/日は、他の SGLT2 阻害薬を投与中であるにもかかわらず HbA1c 高値で、メタボリックシンドローム傾向にある患者において、他の SGLT2 阻害薬からの変更により、HbA1c 低下効果を期待できる SGLT2 阻害薬であることが示唆された。

利 益 相 反

本研究は、筆者が独自に実施したが、大正製薬株式会社より論文投稿費用の支援を受けた。

引 用 文 献

1) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular

Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2117-2128.

- 2) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**: 644-657.
- 3) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; **380**: 347-357.
- 4) Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2015; **17**: 304-308.
- 5) Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al; UTOPIA study investigators. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 4.
- 6) Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial). *Hepatol Res* 2019; **49**: 64-71.
- 7) 佐々木敬, 玉置浩之, 坂井莊一. 日本人 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの増量効果の検討 国内第 III 相 52 週投与試験の併合解析. *Progress in Medicine* 2017; **37**: 769-776.
- 8) Arao T Sr, Okada Y, Kurozumi A, et al. A Comparative Study on the Efficacy and Safety of Dose Escalation of Luseogliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Poor Glycemic Control. *Cureus* 2023; **15**: e35393.
- 9) 高橋禎介, 山本浩二. 新規 SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン水和物 (ルセフィ®錠) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2015; **146**: 150-158.
- 10) Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab* 2014; **16**: 613-621.
- 11) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; **41**: 255-323.