

ルセオグリフロジン及び シタグリプチンの 投与順の比較試験

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

選択的SGLT2阻害剤—2型糖尿病治療剤— 薬価基準収載

 **ルセファイ錠** 2.5mg
5mg
Lusefi® tablets 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)
ルセオグリフロジン水和物製剤
©登録商標



ルセオグリフロジン及びシタグリプチンの投与順の比較試験

試験概要

目的	日本人2型糖尿病患者において、SGLT-2阻害薬ルセフィの先行投与下でDPP-4阻害薬シタグリプチンを追加投与する群と、シタグリプチンの先行投与下でルセフィを追加投与する群の2群間で有効性と安全性を比較する。
対象	食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な20歳以上の2型糖尿病患者41例 (HbA1c \geq 6.5%)
方法	対象患者をルセフィ先行群又はシタグリプチン先行群に無作為に割り付けた。 ルセフィ先行投与群：ルセフィ2.5mg/日を12週間投与後、シタグリプチン50mg/日を追加して12週間併用投与 シタグリプチン先行投与群：シタグリプチン50mg/日を12週間投与後、ルセフィ2.5mg/日を追加して12週間併用投与
試験デザイン	単施設、非盲検、ランダム化比較試験 
評価項目	主要評価項目：24週時におけるベースラインからのHbA1c変化量の差 副次評価項目：血糖値(空腹時)、空腹時インスリン、CPR、グルカゴン、レプチン、アディポネクチン、中性脂肪、TC、LDLコレステロール、HDLコレステロール、ALT、AST、 γ -GTP、尿酸、クレアチニン、L-FABP、尿中微量アルブミン、血圧、体重
解析計画	24週時におけるベースラインからの変化量の2群間の差はUnpaired t-testまたはMann-Whitney testを用いて解析した。ベースラインから4、8、12、16、20、24週時の変化量の差はone-way repeated measures ANOVAおよびBonferroni testを用いて解析した。P<0.05を有意とした。

安全性

本試験において、副作用は報告されませんでした。
(ルセフィの副作用につきましては、D.I.をご参照ください。)

ルセフィの副作用

ルセフィは重大な副作用として、低血糖、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症、脱水、ケトアシドーシスがあらわれることがあります。主な副作用として、膀胱炎、便秘、頻尿、血中ケトン体増加、尿中 β 2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性などが報告されています。

下記薬剤は併用注意となっています。詳細はD.I.面[10.2]をご参照ください。

糖尿病用薬：スルホニルウレア剤、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1受容体作動薬、インスリン製剤 等

Takahata M, et al: Expert Opin Pharmacother 20 (17), 2185-2194, 2019

【利益相反】本試験は、大正富山医薬品株式会社(現:大正製薬株式会社)の支援によって行われました。

患者背景

	ルセフィ 先行投与群 (n=17)	シタグリプテン 先行投与群 (n=17)
年齢(歳)	52.1±15.3	52.8±15.5
男性/女性(例数)	15/2	14/3
HbA1c(%)	10.35±1.04	10.02±1.40
血糖値(空腹時)(mg/dL)	263±119	243±76
CPR(ng/dL)	2.38±1.11	3.36±2.42
空腹時インスリン(μU/mL)	10.6±7.4	23.6±28.2
併用薬(例数)		
メトホルミン	6	6
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)	1	0
カルシウム拮抗薬	1	0
体重(kg)	74.1±17.0	76.3±20.9
BMI(kg/m ²)	26.4±4.8	26.8±5.1(n=16)

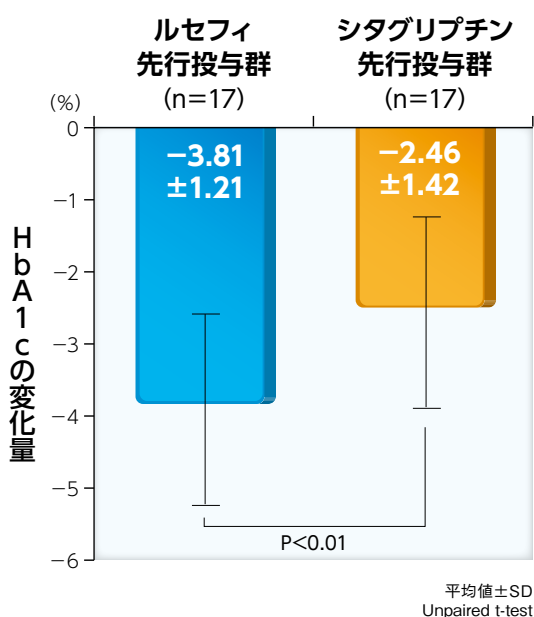
	ルセフィ 先行投与群 (n=17)	シタグリプテン 先行投与群 (n=17)
収縮期血圧(mmHg)	136±25	152±22
拡張期血圧(mmHg)	86±15	90±14
中性脂肪(mg/dL)	249±332	247±152
LDLコレステロール(mg/dL)	120±23	138±38
HDLコレステロール(mg/dL)	51±10	51±11
AST(IU/L)	23.5±9.9	30.2±19.1
ALT(IU/L)	29.9±18.9	37.4±21.2
γ-GTP(IU/L)	50.4±39.2	122.9±145.6
eGFR(mL/min/1.73m ²)	105.7±30.4	99.3±26.3
尿酸(mg/dL)	5.15±1.30	5.38±1.26
クレアチニン(mg/dL)	0.65±0.18	0.68±0.22
アディポネクチン(μg/mL)	5.93±2.33	5.26±1.31
レプチン(ng/mL)	7.19±4.71	9.05±6.73

平均値±SD

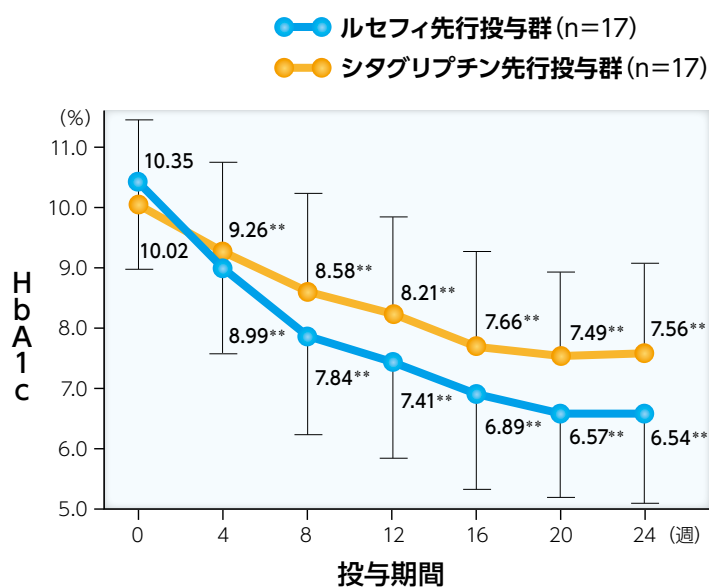
HbA1cの改善効果

ルセフィ先行投与群は24週時におけるベースラインからのHbA1c変化量において、シタグリプテン先行投与群と比較して、有意な低下が認められました。

● 24週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(主要評価項目)



● HbA1cの推移



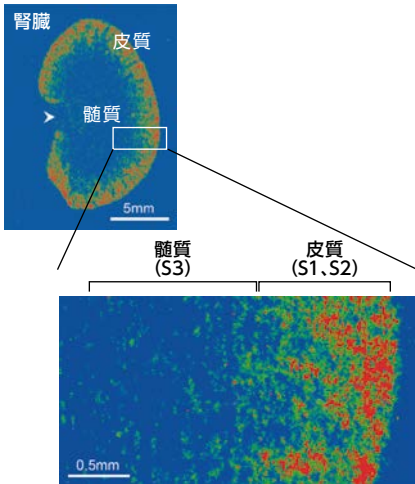
**P<0.01, one-way repeated measures ANOVAおよびBonferroni test

ルセフィは腎移行性に優れるSGLT2阻害薬です (ラット)

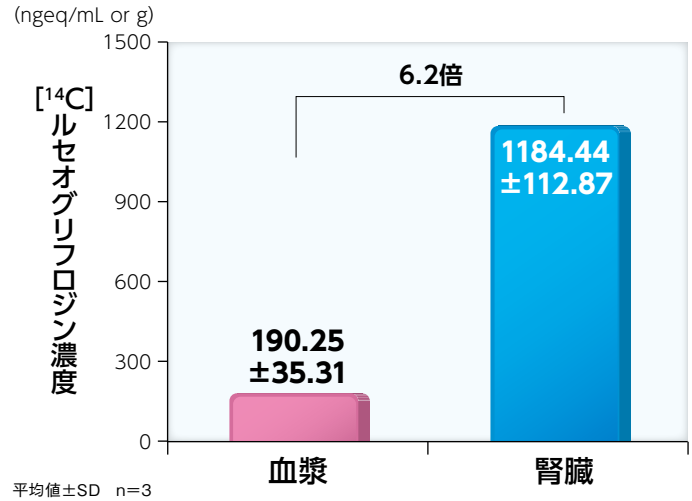
腎移行性(ラット)

ルセオグリフロジンは腎移行性が高く、SGLT2が発現する皮質に分布することが示されています。

● 腎臓内における [¹⁴C]ルセオグリフロジン分布



● 血漿および腎臓における [¹⁴C]ルセオグリフロジン濃度



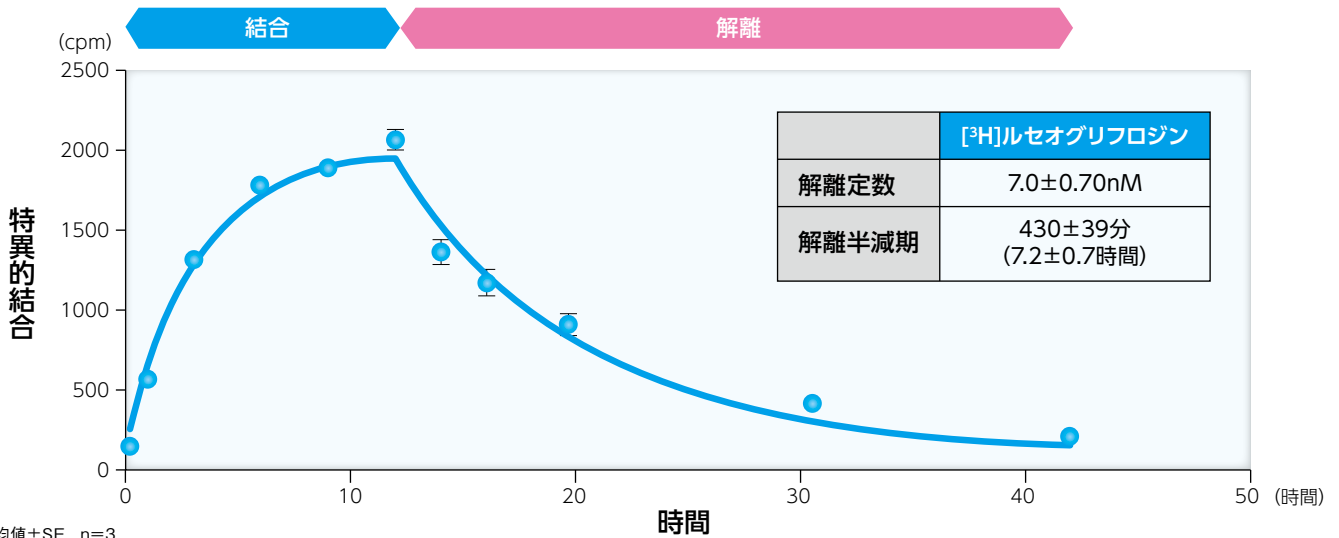
方法 [¹⁴C]ルセオグリフロジン1mg/kgをラットに単回経口投与し、投与1時間後に臓器の摘出および採血を行い、腎臓内における[¹⁴C]ルセオグリフロジン分布、各組織における[¹⁴C]ルセオグリフロジン濃度を検討した。

Hasegawa M, et al: Xenobiotica 45(12), 1105-1115, 2015
【利益相反】著者は、大正製薬株式会社の社員です。

解離半減期 (*in vitro*)

ルセオグリフロジンの解離半減期は、約7時間であることが示されています。

● [³H]ルセオグリフロジンの結合解離曲線



方法 ヒトSGLT2を安定発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞K1株(CHO-K1)に、[³H]ルセオグリフロジンおよび未標識ルセオグリフロジンをグルコース存在下で添加し、結合解離曲線および解離速度パラメータを検討した。

Uchida S, et al: J Pharmacol Sci 128(1), 54-57, 2015
【利益相反】著者は、大正製薬株式会社の社員です。

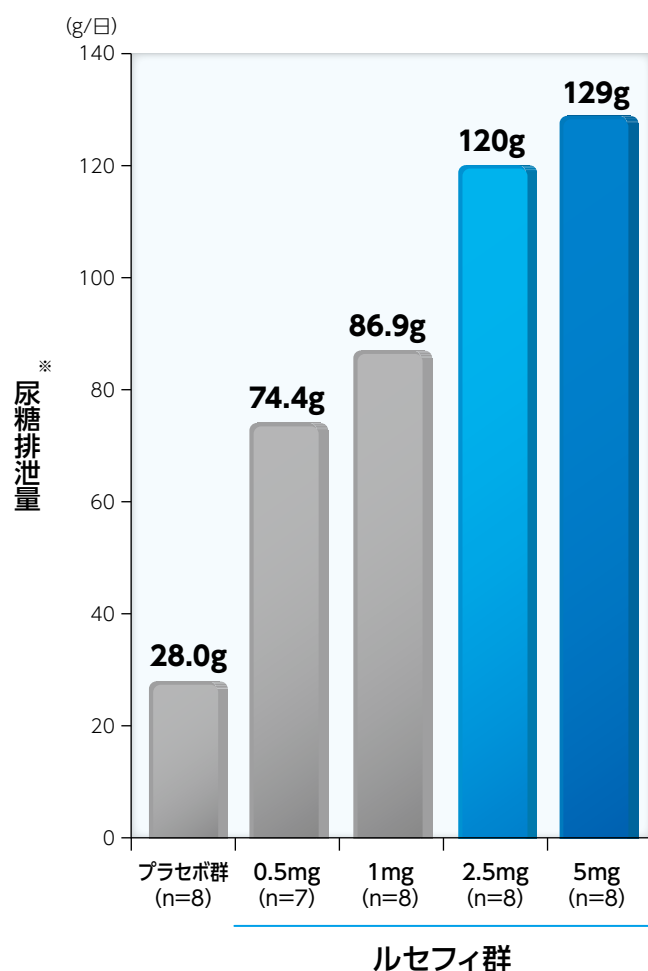
[臨床薬理試験]

尿糖排泄作用 (2型糖尿病成人患者)

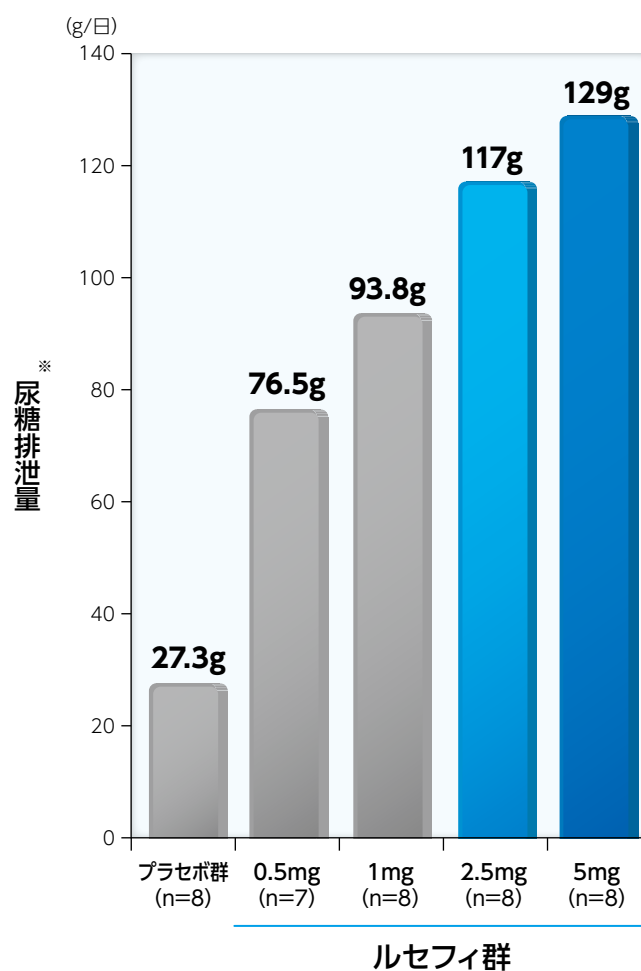
1日あたりの尿糖排泄量 [臨床薬理試験]

ルセフィは、投与7日目において2.5mgで117g/日の尿糖排泄が認められました。

● 投与1日目



● 投与7日目



最小二乗平均値
※投与前日の1日尿糖排泄量を共変量とした

安全性

副作用はルセフィ0.5mg群で8例中1例(便秘)に認められました。

なお、本試験において、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められませんでした。

対 象 2型糖尿病患者40例

方 法 プラセボ対照無作為化単盲検・7日間反復投与試験。ルセフィ0.5、1、2.5、5mgまたはプラセボを1日1回朝食前に7日間反復経口投与し、投与1日目および7日目の尿糖排泄量を測定した。

承認時評価資料(2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験)

Sasaki T, et al: Adv Ther 32(4), 319-340, 2015

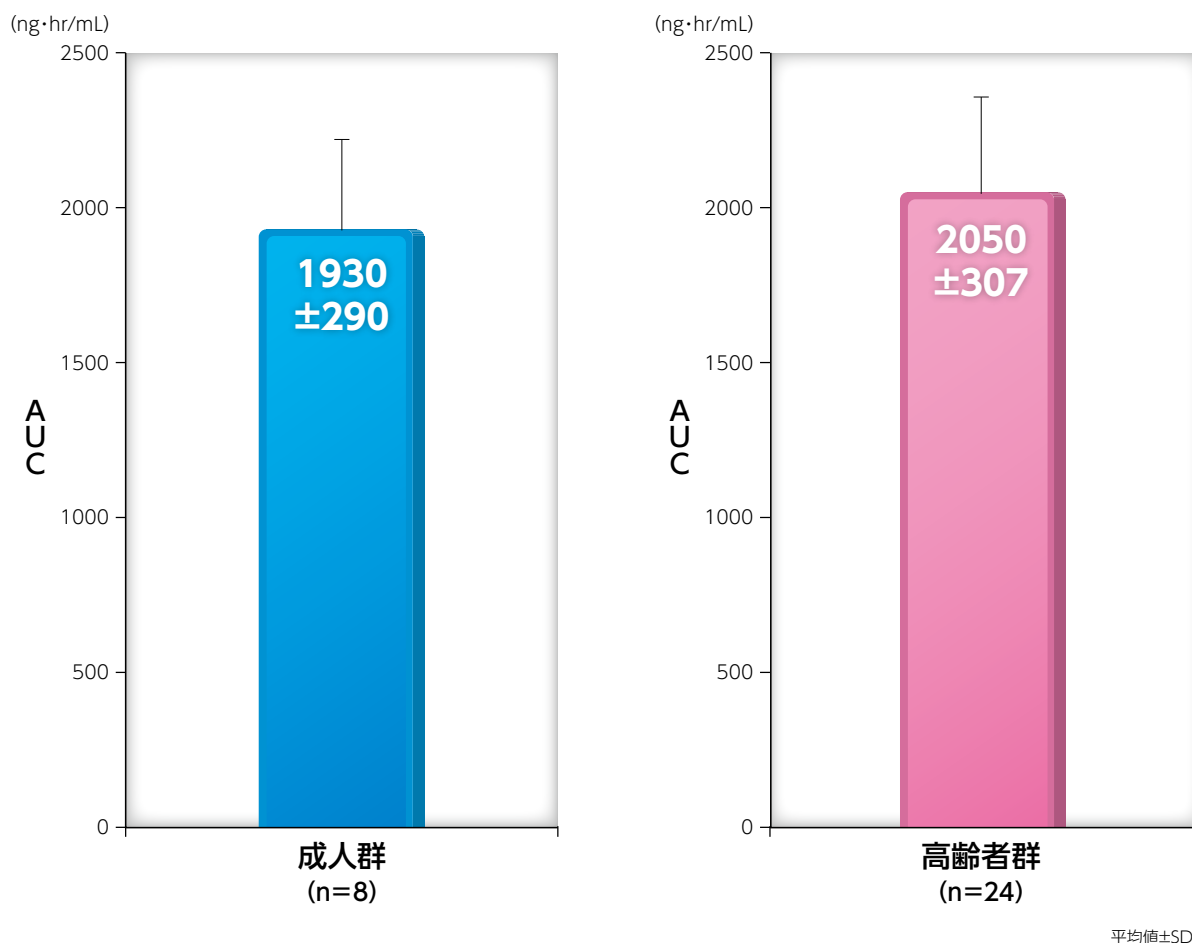
【利益相反】本試験は、大正製薬株式会社の支援によって行われました。生方路人、坂井荘一、寒川能成は、大正製薬株式会社の社員です。

6. 用法及び用量

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら5mg1日1回に増量することができる。

日本人健康成人および日本人健康高齢者における体内動態

薬物動態パラメータ (AUC_{0-∞})



《第I相単回投与試験》

対 象 20～40歳の日本人健康成人男性8例

方 法 プラセボ対照無作為化単盲検比較試験。ルセフィ5mgを朝食直前に単回経口投与し、血漿中ルセオグリフロジン未変化体濃度を測定した。

《高齢者を対象とした臨床薬理試験》

対 象 65歳以上の日本人健康高齢者男女24例

方 法 非盲検単回投与試験。ルセフィ5mgを朝食直前に水200mLとともに単回経口投与し、血漿中ルセオグリフロジン未変化体濃度を測定した。

承認時評価資料 (第I相単回投与試験、高齢者を対象とした臨床薬理試験)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.8 高齢者

9.8.2 脱水の発現に注意すること。高齢者は脱水を起こしやすく、また、脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.3参照]

ルセフィを2型糖尿病患者さんにお役立てください



新規で薬物療法を
開始される
患者さん



経口血糖降下薬で
効果不十分な
患者さん※

※承認時評価資料
(グリメピリドとの併用長期投与試験・経口血糖降下薬との併用長期投与試験)

10. 相互作用 (抜粋)

10.2 併用注意 (併用に注意すること) (詳細はD.I.面[10.2]をご参照ください。)

糖尿病用薬 (スルホニルウレア剤、ピグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1受容体作動薬、インスリン製剤等) [11.1.1参照]

