

兵庫医科大学
内科学糖尿病科

宮川 潤一郎

Jun-ichiro Miyagawa

難波 光義

Mitsuyoshi Namba

GLP-1 受容体作動薬 — エキセンジン-4

消化管ホルモンの一つGLP-1 (glucagon-like peptide-1) は、GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) とともにインクレチンと呼ばれるが、本来、生体の効率的なエネルギー摂取およびエネルギー貯蔵臓器への適切な配分のために長い進化の過程で獲得したホルモンであると考えられ、その生理作用は単なる「インクレチン作用」だけでなく、多臓器、複数の細胞に対して多彩な生理作用を有している。その中で、GLP-1シグナルを利用した新しい糖尿病治療薬、GLP-1受容体作動薬が開発され、糖尿病治療に対してマルチポテンシャルな作用を有することから、糖尿病治療は新たな歴史を迎えたといわれている。最も開発が進み、海外では4年以上の臨床実績をもつエキセナチド (exenatide) はわが国においても申請中であり、膵β細胞に対するインスリン合成・分泌増強作用や、ヒトでは確認されてはいないもののβ-cell mass増加作用は再生医学的見地からも注目すべき作用として期待され、グルカゴン分泌抑制作用も従来の治療薬では対応不可能であった薬理作用である。海外での大規模臨床試験におけるメタアナリシスによれば、エキセナチドは2型糖尿病患者の空腹時および食後血糖を低下させ、HbA_{1c}を1~1.5%程度改善させ、半減期の長いエキセナチドLAR (long-acting release) はさらに血糖改善作用が強い。エキセナチドの導入にあたっては、他のGLP-1受容体作動薬にも見られる悪心・嘔吐といった消化器系副作用等のほかに、抗体価の高いエキセナチド抗体の出現による治療効果の減弱や多彩な生理作用に対する長期的な影響等に留意する必要がある。

Keywords

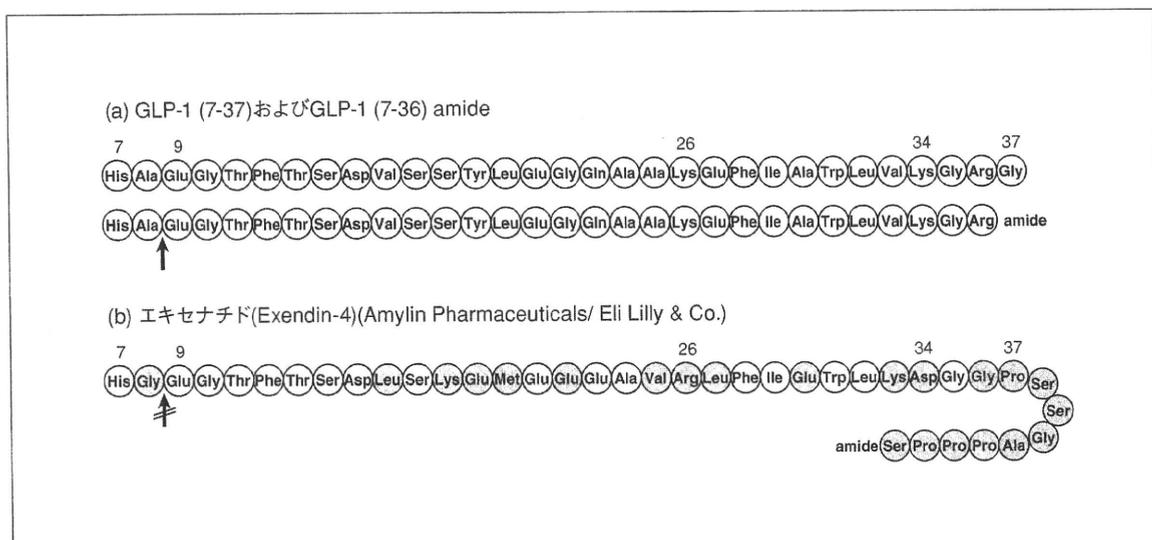
- エキセナチド
- インクレチン
- GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
- 糖尿病
- β細胞

はじめに

GLP-1受容体作動薬は、インクレチンホルモンの1つ、GLP-1 (glucaon-like peptide-1) と同様に、グルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強する「インクレチン作用」のほか、満腹感増強・摂食量低下による体重減少作用、胃排泄運動抑制作用、肝臓におけるグルコース産生抑制作用等、2型糖尿病患者に対し多面的な治療効果を発揮することから、新たな糖尿病治療として期待されている。GLP-1受容体作動薬のうち、基礎および臨床面での研究や臨床成果が最も多く報告されているのは、GLP-1受容体作動薬の一つエキセナチド (exenatide) である。米国では2005年に承認されByetta®として発売されており、本邦においても申請中である。

1 エキセナチドの薬理学的特徴

エキセナチドは、アメリカ毒トカゲ (*Herodermasuspectum*) の唾液腺から見出された39個のアミノ酸からなるエキセンジン-4 (exendin-4) を遺伝子合成したもので、アミノ酸配列におけるGLP-1との相同性は53%しかないが、GLP-1受容体に結合し受容体刺激活性を有する。N末端から2番目のアミノ酸がGLP-1ではアラニンであるのに対しグリシンとなっているため、分解酵素であるDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) に対して抵抗性となり、GLP-1そのものの血中半減期が1~2分 (静注) であるのに対し、皮下注射時の血中半減期は3~4時間に延長する (図・1)。皮下注射後約2時間で最高血中濃度に達して内因性GLP-1における生理学的濃度の数倍に上昇、10 μ g 2回/日 (BID) の皮下注射では最高で100pmol/L前後の血中濃度となる。短期的あるいは長期的な生理ないし薬理学的作用は、程度の差はあれ、ほぼGLP-1そのものと同様であり、これまでの治療薬には見られない多面的な治療効果が期待できる¹⁾ (「企画にあたって」参照)。



図・1

表・1

臨床研究(文献)	使用薬剤	投与量(/日)	併用糖尿病薬	投与期間(週)	HbA _{1c} の変化	空腹時血糖値に対する効果(mmol/L)	体重に対する効果(kg)	患者数
DeFronzo et al(3)	exenatide	5 μg/kg BID	MET	30	-0.40%	-0.4	-1.6kg	336
	exenatide	10 μg/kg BID	MET	30	-0.78%	-0.6	-2.8kg	
	placebo		MET	30	+0.08%	+0.8	-0.3kg	
Buse et al(4)	exenatide	5 μg/kg BID	SU	30	-0.48%	-0.3(NS vs. P)	-0.9kg	377
	exenatide	10 μg/kg BID	SU	30	-0.86%	-0.6	-1.6kg	
	placebo		SU	30	+0.12%	+0.4	-0.6kg	
Kendall et al(5)	exenatide	5 μg/kg BID	MET+SU	30	-0.60%	-0.5	-1.6kg	733
	exenatide	10 μg/kg BID	MET+SU	30	-0.80%	-0.6	-1.6kg	
	placebo		MET+SU	30	+0.20%	+0.8	-0.9kg	
Zinman et al(6)	exenatide	10 μg/kg BID	TZD+MET(77%)	16	-0.90%	-1.6	-1.8kg	233
	placebo		TZD+MET(80%)		+0.10%	-0.1	-0.2kg	

MET : metformin, TZD : thiazolidinedione

(文献2より引用, 改変)

2 海外における臨床成績

エキセナチドは、2型糖尿病患者において、メトホルミン (MET)、スルホニル尿素薬 (SU)、チアゾリジン薬 (TZD)、あるいはMET+SU、MET+TZDの併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされる。約4年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている²⁾。

大規模かつ長期にわたる第3相試験としての併用療法の検討にAMIGO (Diabetes Management for improving Glucose outcome) trialがあり、MET単独に対する併用、SU薬との併用、MET+SU群における併用効果が検討されている (表・1)。

MET単独 (≥1,500mg/日) にて加療中の2型糖尿病患者 [N=336, 53±10 (19~78)歳, BMI 34.2±5.9 (27~45) kg/m², HbA_{1c} 8.2±1.1 (7.1~11.0)%] に対して、エキセナチド5μgおよび10μg 1日2回朝夕食前15分前に30週にわたり皮下注射すると (10μg群は4週間5μg 1日2回の後増量)、HbA_{1c}はそれぞれ-0.40±0.11%、-0.78±0.10%変化し (偽薬群+0.08±0.10%)、HbA_{1c}≤7%達成率はそれぞれ32%、46%に達している (偽薬群13%)。経時的な体重減少も見られ、5μgおよび10μg 1日2回でそれぞれ-1.6±0.4kg、-2.8±0.5kg変化し、偽薬群に比して有意な体重減少が認められた

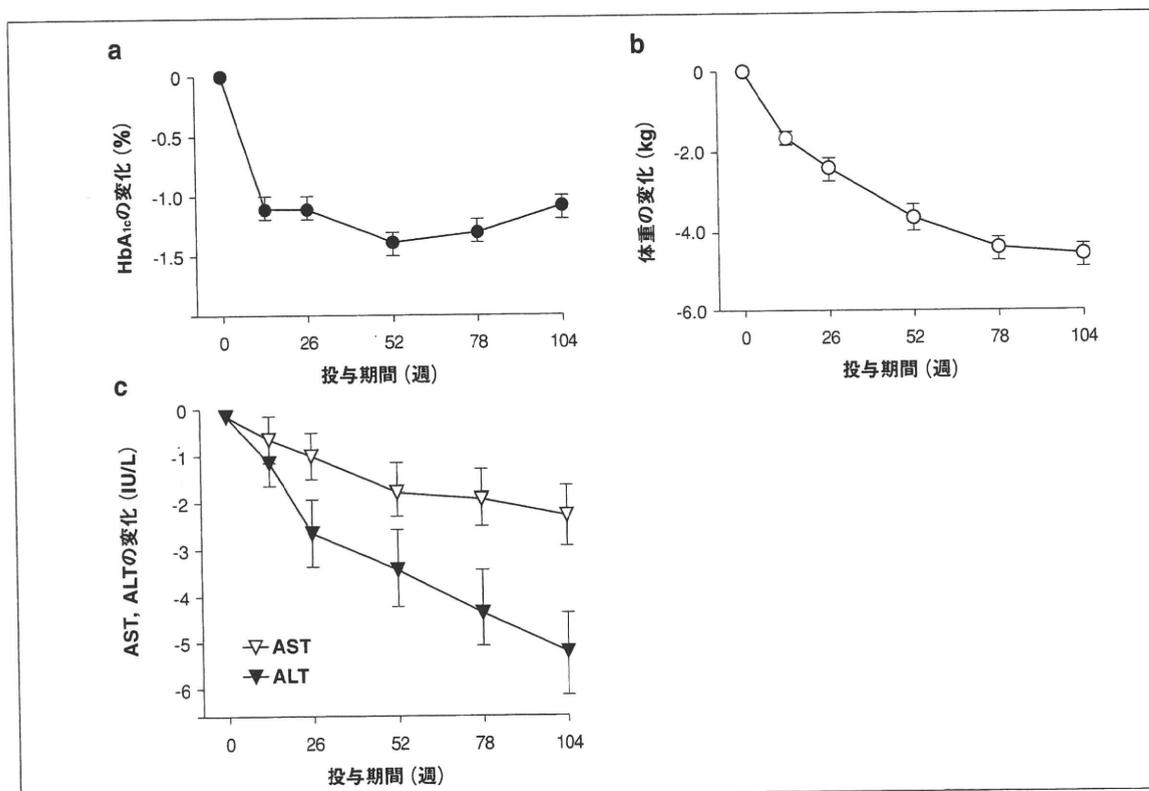
(偽薬群-0.3±0.3kg)。β細胞機能の指標である空腹時プロインスリン/インスリン比はエキセナチド5μgおよび10μgで改善 (低下) し、10μg 1日2回投与群で顕著であった³⁾。SU薬を最大量処方 (glimepiride 4mg/日, glipizide 20mg/日, glyburide 10mg/日など) しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 [N=377, 55±11 (22~76)歳, BMI 33.0±6.0 (27~45) kg/m², HbA_{1c} 8.6±1.2 (7.1~11.0)%] に対して同様のプロトコールで行った検討では、30週後、HbA_{1c}はエキセナチド5μg群および10μg群 (1日2回朝夕食前皮下注) でそれぞれ-0.46±0.12%、-0.86±0.11%変化し、偽薬群 (+0.12±0.09%) に比して有意に血糖コントロールを改善している。空腹時血糖は10μg群でのみ偽薬群に比して有意に改善した (-0.6±0.3mmol/L vs. 0.4±0.3mmol/L)。平均95~100kgの体重は5μg群および10μg群でそれぞれ-0.9±0.3kg、-1.6±0.3kgと変化し、偽薬群 (-0.6±0.3kg) に比して10μg群でのみ有意な経時的体重減少が認められた。空腹時プロインスリン/インスリン比も10μg群でのみ改善 (低下) した⁴⁾。

AMIGO trialでは、MET+SU群の2型糖尿病患者に対するエキセナチド併用の効果も検討されている。MET (≥1,500mg/日) および最大有効投与量のSU薬 (glimepiride 4mg/日, glipizide 20mg/日, glibenclamide 10mg/日, tolbutamide 1,500mg/日

など)にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 [N=733, 55±10 (22~77)歳, BMI 33.6±5.7 (27~45) kg/m², HbA_{1c} 8.5±1.0 (7.5~11.0)%] におけるエキセナチド5μgまたは10μg (1日2回朝夕食前皮下注) 追加投与の効果を検討している。併用SU薬については低血糖発現リスクについて評価するため, そのままの処方量 (MAX群) と最少有効投与量の処方量 (glibenclamide 1mg/日, glipizide 5mg/日, glibenclamide 1.25mg/日, tolbutamide 250mg/日など) から漸増していく場合 (MIN群) に分けて検討された。30週後, HbA_{1c}は5μg群, 10μg群および偽薬群でそれぞれ -0.55±0.07%, -0.77±0.08%, +0.23±0.07%と有意な改善を示し, 開始時のHbA_{1c}が9%以上のコントロール不良群では10μg群で-1.5%の改善が得られている。体重減少作用については, エキセナチド群は経時的に減少, 30週で5μg群, 10μg群ともに, -1.6±0.2kgと変

化し, 偽薬群 (-0.9±0.2kg) に比して有意な低下を示した。SU薬の処方量に関しては, MAX群の方がMIN群に比して5μg群, 10μg群ともにHbA_{1c}改善度は大きかったが (-0.7±0.1%, -0.9±0.1% vs. -0.4±0.1%, -0.6±0.1%), 低血糖の頻度はMAX群で増加し (22%, 35% vs 16%, 21%), SU薬処方例に対するエキセナチド追加投与 (併用) 時の十分な低血糖への配慮が必要であることが明らかにされている⁵⁾。

チアゾリジン薬 (TZD) にて加療中 (±MET) の2型糖尿病に対するエキセナチドの効果も検討されている。このような治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 [N=233, 56±10 (21~75)歳, BMI 34.0±5 (25~45) kg/m², HbA_{1c} 7.9±0.1 (7.1~10.0)%] に対してエキセナチド10μg 1日2回朝夕食前15分前に皮下注射すると, HbA_{1c}は-0.89±0.09%変化, 偽薬群 (+0.09±0.10%) に比して有意に低下し両群の差は0.98%となっ



(文献7より引用, 改変)

図・2

た。空腹時血糖はエキセナチド群で -1.59 ± 0.22 mmol/L変化し偽薬群 ($+0.10 \pm 0.21$ mmol/L) に比して有意に低下し両群の差は -1.69 mmol/L (-30.4 mg/dL) となった。体重は -1.75 ± 0.25 kg変化し (偽薬群は体重不変) 有意な経時的体重減少が認められた⁶⁾。

エキセナチドは、FDAの承認後4年以上経過しているため、2年間以上にわたる長期治療成績の報告もなされている⁷⁾。2型糖尿病患者 (MET単独ないしMET+SU薬) に対して、30週間の $5\mu\text{g}$ 2回、 $10\mu\text{g}$ 2回 (朝夕食前15分に皮下注) および偽薬の3群 (計1,446名) からなる二重盲検試験の後、オープン試験に再登録された患者 (年齢 55 ± 10 歳, 病歴 8 ± 6 年, 体重 99 ± 20 kg, BMI 34 ± 6 kg/m², HbA_{1c} 8.4 ± 1.1 %, 空腹時血糖値 179 ± 49 mg/dL, N=521) に対して、2年間エキセナチド $10\mu\text{g}$ 2回 (最初の4週は $5\mu\text{g}$ 2回) が行われた。その結果、283名を追跡することができ、HbA_{1c}は 1.1 ± 0.1 %, 体重は 4.7 ± 0.3 kg減少した (図・2)。HbA_{1c}や空腹時血糖値は12週でほぼ頭打ちとなるようであるが、体重は経時的に減少している。また、内因性インスリン分泌能の指標HOMA- β の改善が認められ、インスリン抵抗性も軽度改善した。さらに、試験開始時、AST、ALT高値を示し脂肪肝を合併していると推測される患者の肝機能改善が見られ、肥満糖尿病モデル (ob/obマウス) で証明されているように、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) に対する治療的効果を有する可能性が示唆される (図・2)。収縮期血圧低下 (-2.6 ± 0.9 mmHg, $p=0.003$) も見られ、他の試験でもエキセナチドの投与 (82週) で血圧や中性脂肪、HDL-コレステロールの改善が見られ、長期的には心血管イベントの抑制も期待される。

わが国においては、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬などのインクレチン治療薬とインスリンの併用は「禁忌」となっているが、専門医が注意深く使用する場合には、薬理的、医学的に「禁忌」とは考えられず、日本人における治療成績が

ないという理由のみによると考えてよい。海外においては、2型糖尿病におけるインスリンとの併用効果も検討されている。インスリン (+経口薬) にて加療中の2型糖尿病患者におけるエキセナチド長期併用 (1年) 症例についての検討も行われている。SU薬を含む経口薬にインスリンを併用しても血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者 (病歴 15.5 ± 8.3 年, HbA_{1c} 8.39 ± 1.54 %, BMI 38.97 ± 6.94 kg/m²) にエキセナチドを追加投与した場合、食前インスリン注射量は減少 (45%で食前のインスリン注射が不要となった), 59%でSU薬の中止が行われたにもかかわらず、HbA_{1c}は0.87%改善している。エキセナチド追加群では体重減少 [-5.2 kg (4.8%)], 脂質代謝の改善も認められた⁸⁾。以上の結果は、血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者でインスリン注射の導入を余儀なくされている患者において、インスリン量の減少・離脱、注射回数の減少やSU薬の減少・中止が期待できることを示している。

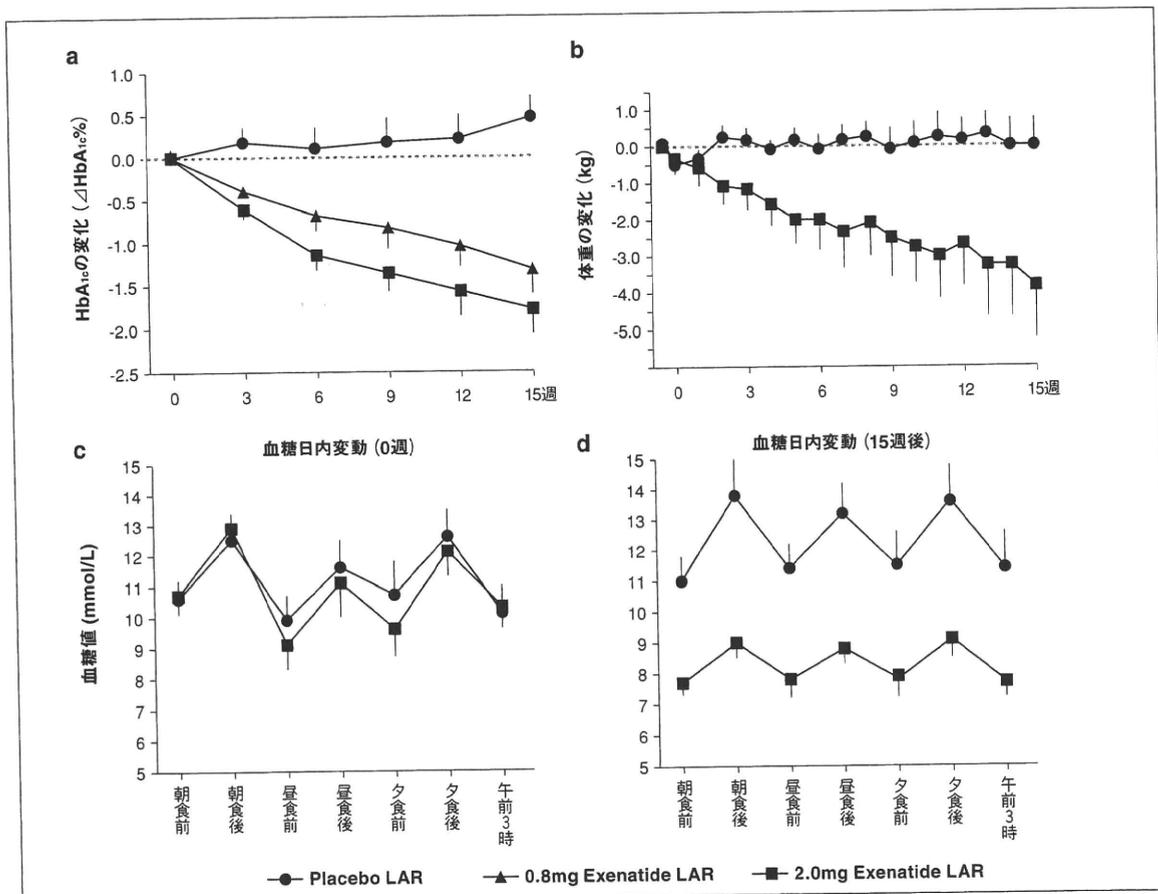
エキセナチドについては、経口糖尿病薬のみでは血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者におけるインスリン治療との比較も行われており、持効型インスリン (グラルギン®1回皮下注射) および混合型インスリン (ノボラピッド30ミックス®2回皮下注射) との比較についての報告が見られ、いずれの試験でもHbA_{1c}は同等に改善しうる。グラルギンやノボラピッド30ミックスではエキセナチドよりも空腹時血糖値を低下させるが、エキセナチド (2回皮下注射) では空腹時血糖値の改善に加え食後血糖値上昇を抑制することにより、血糖コントロールレベルを改善させている。エキセナチドで悪心、食欲低下を中心とする特有の消化器系副作用が出現する場合があるが、夜間低血糖の頻度は少なくなっている。また、インスリンでは体重増加傾向が認められるのに対してエキセナチドでは体重減少が見られ、血糖コントロールや脂質代謝改善に有利である^{9,10)}

3 エクセナチド LAR (long-acting release)

エクセナチドは2型糖尿病において複数の薬理作用による治療効果を発揮するが、1日2回の皮下注射が必要で、インスリン注射ではないものの患者の負担は大きいと考えられ、QOLを低下させる可能性もある。現在、エクセナチドは徐放型エクセナチドLAR (exenatide long-acting release) の開発が進められており、わが国でも治験段階にある。エクセナチドLARは、poly (lactide-coglycolide) という薬剤徐放化用ポリマーを用いたマイクロスフェア内にエクセナチド自体を内包した徐放化製剤である。皮下注射後、徐々に溶出して血中に到達するため半減期は約2週間に延

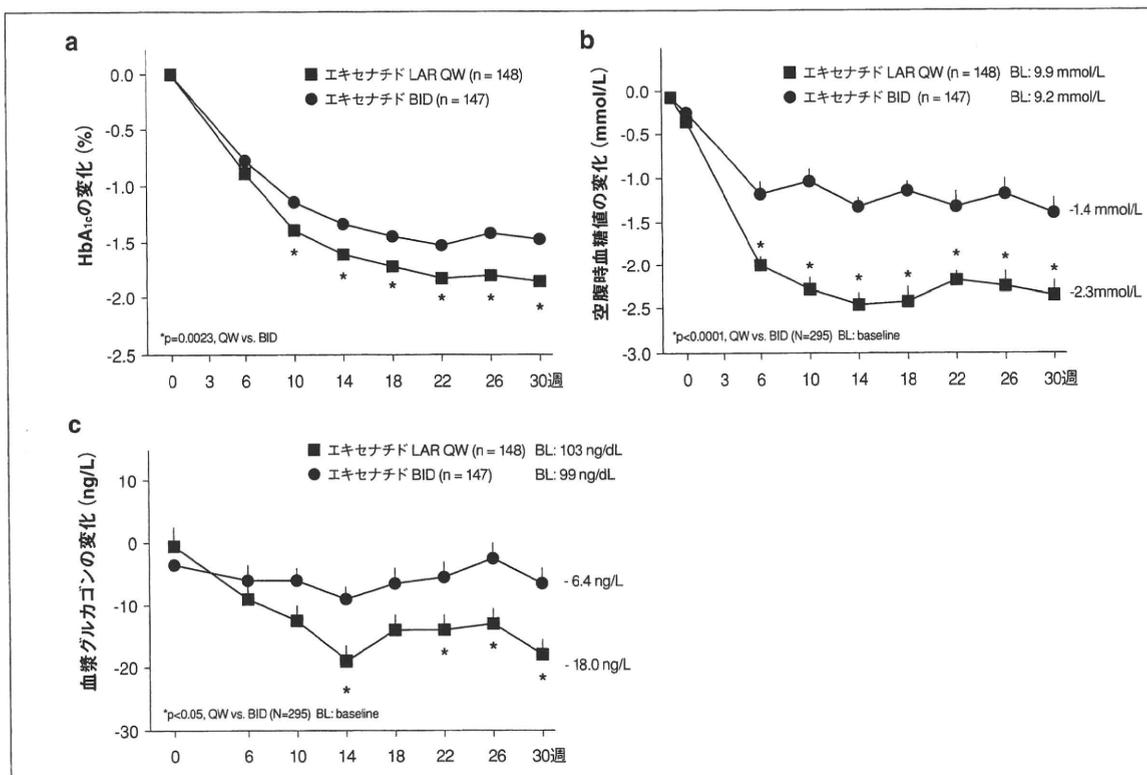
長、1週間に1回の皮下注射により24時間安定した薬剤濃度が得られる。比較的太い注射針 (23ゲージ) が用いられるため、皮下注射時の痛みはインスリン注射に比較すると強いといわれている。

2型糖尿病患者に対する治療効果については、エクセナチドLARを15週間皮下注射すると (0.8mg群および2.0mg群)、両群の耐糖能は有意に改善、2.0mg投与群では、HbA_{1c}が1.7±0.3%低下、空腹時血糖は30.7±9.0mg/dL低下、食後血糖値も低下し、血糖日内変動が改善した (図・3)。また、2.0mg投与群では体重減少を認め、3.5% (3.8±1.4 kg) 減少したが、0.8mg投与群では有意な減少は認められず、用量依存的作用と考えられる (図・3)¹¹⁾。エクセナチドLARのエクセナチドに対する非劣性試験として、1週間に1回投与 (QW) の皮下注射によるエクセナチドLAR



(文献11より引用、改変)

図・3



図・4

(文献12より引用)

(2.0mg QW, 皮下注)と、1日2回投与 (BID) の皮下注射を要するエキセナチド (10 μ g BID, 皮下注) の効果を比較した検討も見られる。肥満を伴う2型糖尿病患者 (平均年齢55 \pm 10歳, 罹病歴7 \pm 6年, 体重102 \pm 19kg, BMI 35 \pm 5kg/m², HbA_{1c} 8.3 \pm 1.0%) に対して30週にわたり投与し, 耐糖能, 脂質代謝や体重等の変化や副作用等を比較した成績も報告されている¹²⁾。エキセナチドLAR群はエキセナチド群よりも有意にHbA_{1c}を改善しており (-1.9 \pm 0.1% vs -1.5 \pm 0.1%), HbA_{1c} 7.0%以下への血糖コントロール達成率も有意に高く (77% vs 61%), 空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い (-4.0 \pm 0.5kg vs -3.8 \pm 0.5kg) (図・4)。このような臨床効果の差は, 活性型GLP-1のグルカゴン分泌抑制効果の差によるものと考えられている (図・4)。

GLP-1受容体作動薬は1週間に1回の皮下注射で薬理的な血中濃度を維持できる製剤を中心に数

種類開発中であり, 将来的にはエキセナチドLARのように, 2型糖尿病患者に対して1週間に1回の皮下注射により血糖コントロールが可能となる可能性がある。

4 わが国におけるエキセナチドの臨床成績

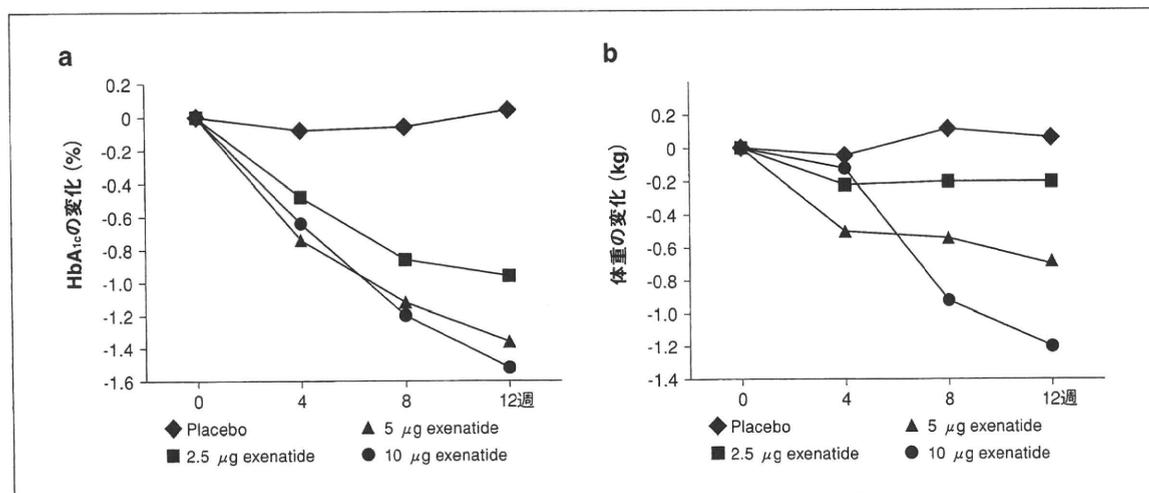
最近, わが国における, 食事/運動療法に加え種々の経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法 (12週) の治験成績 (第2相) が報告されている¹³⁾。経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 (年齢 60.3 \pm 9.7歳, BMI 25.3 \pm 4.3kg/m², HbA_{1c} 8.0 \pm 0.8%) に対して, 2.5, 5, 10 μ g 1日2回 (朝, 夕食前皮下注) の

用量設定（12週間）での検討が行われた。4週まではすべて5 μ g 1日2回（10 μ g/日）としたのち、偽薬群および2.5, 5, 10 μ g 1日2回投与群で8週間追跡された。その結果、空腹時血糖（偽薬群+6.0 \pm 4.8mg/dLに対し、それぞれ-18.6 \pm 5.7 mg/dL, -25.0 \pm 7.0mg/dL, -28.9 \pm 5.9mg/dL）, HbA_{1c}（偽薬群+0.02 \pm 0.1%に対し、それぞれ-0.9 \pm 0.1%, -1.2 \pm 0.1%, -1.4 \pm 0.1%）と用量依存的な改善を認めている。体重減少作用は顕著ではないが、偽薬群+0.7 \pm 0.2kgに対し、10 μ g 1日2回投与群でのみ-1.3 \pm 0.1kg（ $p=0.148$ ）と減少が認められた。欧米に比して、より少量からの用量設定になっている（2.5 μ g, 5 μ g, 10 μ g BID）が、すべての群で偽薬群よりHbA_{1c}を改善し、用量依存的な血糖値改善効果が得られており、体重減少作用も認められている。日本人2型糖尿病患者では欧米人に比してGLP-1受容体作動薬が血糖コントロールに対してより有効に働く可能性がある（図・5）。

5 エキセナチドの副作用

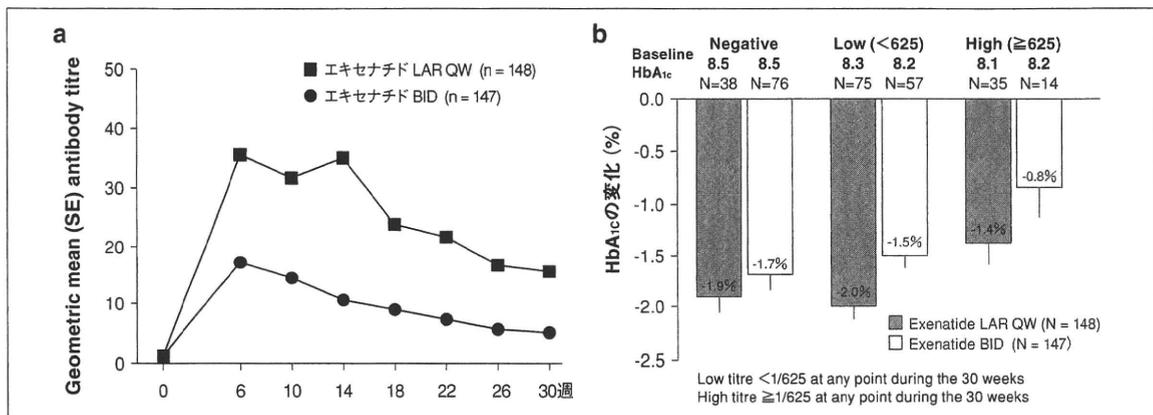
GLP-1はインクレチン作用のほか、種々の膵外作用を有するペプチドホルモンであり、エキセナチドはそれらの作用のほとんどを發揮しうる。また、エキセナチドはGLP-1と同様に血液脳関門を通過可能とされるが、中枢神経系においてはGLP-1産生ニューロンやGLP-1受容体発現ニューロンが存在し、その機能については不明な点が多い。副作用的な観点から、エキセナチドを皮下注射した場合、その血中濃度は一時的には薬理学的濃度に達することから、種々の膵外作用にも影響を与える可能性も念頭に置くべきであろう。

糖尿病治療薬の常として、副作用に低血糖が存在する。GLP-1のインクレチン作用はグルコース濃度依存性であり、60mg/dL台に低下するとインスリン分泌増強効果は消失するため単剤の使用では低血糖は起こりにくい。しかし、一度分泌されたインスリンの作用までは阻止できないため、インスリン（併用は承認されていないが）や他の経口インスリン分泌促進薬、特にSU薬などと併用される場合には低血糖の誘発に注意しなければならない。低血糖以外の副作用としては、悪心、嘔



図・5

(文献13より引用)



図・6

(文献12より引用)

吐，下痢，便秘などの消化器系症状が多く見られるが，用量依存的な面があり，少量（5 μ g BID）からの処方では軽減可能とされている。また，注射部位での痒みや擦過傷の発生，明らかな有意差はないものの上気道感染症，尿路感染症の頻度の軽度増加傾向が見られる。悪心はエキセナチド（10 μ g BID），エキセナチドLAR（2.0mg QW）で，それぞれ34.5%，26.4%，嘔吐は18.6%，10.8%に見られ，エキセナチドの方が発生しやすいが，いずれも投与早期（6～10週以内）に多く，漸減する¹²⁾。開発の時点で想定されたことではあるが，アメリカ毒トカゲ由来のエキセナチドは皮下注射により抗体産生が見られる。エキセナチド（10 μ g BID）よりもエキセナチドLAR（2.0mg QW）の方が抗体産生を起こしやすいが，両者とも6～14週あたりから抗体価が漸減していく。抗体価は低い（<625）症例がほとんどであり，血糖コントロールへの影響は認められないが，高抗体価（ \geq 625）の持続する症例ではHbA_{1c}改善度がやや低下する可能性がある¹²⁾（図・6）。本邦における検討（12週）では，抗エキセナチド抗体は，2.5 μ g，5 μ g，10 μ g（BID）で51.4%，29.7%，51.4%に出現している¹³⁾。

海外の市販後調査において，因果関係の有無が明らかでないものを含め急性膵炎を発症した症例がまれに見られたが，本邦の治験（第3相，179例）においても2症例の報告が存在する。もとも

と2型糖尿病患者の急性膵炎のリスクは健常者に比して高く，大規模な調査ではインクレチン治療の有無による差はないといわれているが，GLP-1は胆汁分泌や膵外分泌機能に影響を与える可能性がある。エキセナチド投与との因果関係ありとすれば，これらの作用と関連しているものなのかも知れず，留意はしておくべきであろう。また，げっ歯類の甲状腺C（傍濾胞）細胞はGLP-1受容体を発現しており，消化管ホルモンであるGLP-1と甲状腺C細胞の関係は，gastroentero-parafollicular axisとして知られている。開発段階における高用量（ヒト通常投与量の4.5～50倍）での投与実験（ラット）において，雌におけるC細胞腺腫の頻度が増加したが，C細胞癌の発生は認められていない。ヒトC細胞における受容体発現はげっ歯類に比較して極めて低いため，現在のところ国内外を通じて腫瘍原性（甲状腺髄様癌）の発生は確認されていない。

おわりに

GLP-1受容体作動薬が有する多面的な抗糖尿病作用はこれまでの薬剤にない極めて魅力的な作用であり，かつ，薬理的には既存のすべての糖尿病治療薬とも併用可能である。さらに紙面の都合

により省いたが、ヒトでは2型、1型糖尿病ともに、エキセナチドによる明らかなβ細胞の増量効果は見出せていないにしても、すでに小規模ながら海外の一部の施設では膵移植時や膵島移植時のプロトコールに組み込まれ、その有用性を示唆させる報告もなされている。これまでの治療法で血糖コントロール不十分であった患者に対して有力な追加手段が登場したことになり、糖尿病治療戦略を変える可能性がある。皮下注射を要するものの、糖尿病専門医のみならず広く一般の実地医家にも使用される可能性を有しているが、GLP-1そのものはホルモンあるいはニューロトランスミッターとして生体内で様々な生理作用を発揮し、インクレチン作用のみならず食行動やエネルギーバランスの制御に重要な役割を果たしており、そのことも念頭において注意深く処方していくべきであろう。

文献

- 1) Holst JJ et al: The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 297: 127-136, 2009
- 2) Madsbad S: Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) - preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 463-477, 2009
- 3) DeFronzo RA et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
- 4) Buse JB et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2628-2635, 2004
- 5) Kendall DM et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091, 2005
- 6) Zinman B et al: The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 477-485, 2007

- 7) Buse JB et al: Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 29(1): 139-153, 2007
- 8) Sheffield CA et al: Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Pract* 14(3): 285-292, 2008
- 9) Heine RJ et al: Exenatide versus Insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes a randomized trial. *Ann Int Med* 143: 559-569, 2005
- 10) Nauck MA et al: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50: 259-267, 2006
- 11) Kim D et al: Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1487-1493, 2007
- 12) Drucker DJ et al: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372: 1240-1250, 2008
- 13) Kadowaki T et al: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocrine J* 56(3): 415-424, 2009

Profile

宮川 潤一郎 みやがわ じゅんいちろう

1979年広島大学医学部卒業，解剖学第二（広島大学），解剖学第三（大阪大学）助手を経て，1983年大阪大学第二内科（現 内分泌・代謝内科）入局，1992年同助手，2000年同講師。2005年兵庫医科大学内科学糖尿病科准教授，2010年より同教授。

糖尿病の発症機構および治療法の開発といった観点から，膵β細胞の傷害機構や分化・再生機構について研究を行っている。

膵島, インクレチンの 基礎と臨床

Islet & Incretin Research

第4回

インクレチン関連薬と 低血糖

インクレチン関連薬と 低血糖

はじめに

新たな糖尿病治療薬として最近我が国でも上市されたインクレチン治療薬, すなわち, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬および glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は, 食物摂取後に分泌される消化管ホルモン GLP-1 の生理作用を利用したものである。その生理作用は多面的であり, 膵島に対しては, インクレチン作用として知られる食後血糖上昇に対するインスリン分泌増強作用の他に, グルカゴン分泌抑制作用, 膵島構造維持作用などが知られる。これらに加えて, 既存膵β細胞の増殖促進およびアポトーシス抑制作用, 組織幹細胞ないし内分泌前駆細胞からのβ細胞分化・新生作用が実験動物で確認されていることから, 膵β細胞

胞量 (β cell mass) を増加させる可能性があり, インクレチン治療薬がさらに期待される所以となっている (図1)。GLP-1 の有するインクレチン (インスリン分泌増強) 作用やグルカゴン分泌抑制作用はグルコース濃度依存性であり, 4 mmol/L 前後になると両作用は起こらなくなる。したがって, インクレチン治療薬の単独投与では低血糖を起こさないと言われているが, 糖尿病患者にインクレチン治療薬を投与すると単独使用でも低血糖を起こす場合がある。さらに, 併用糖尿病治療薬が存在する場合 [特にスルホニル尿素 (SU) 薬への追加または併用投与の場合] には, インクレチン治療薬以外の薬剤が血糖値の如何にかかわらず作用するため, また, 組み合わせの如何によっては相乗的な効果を発揮する可能性

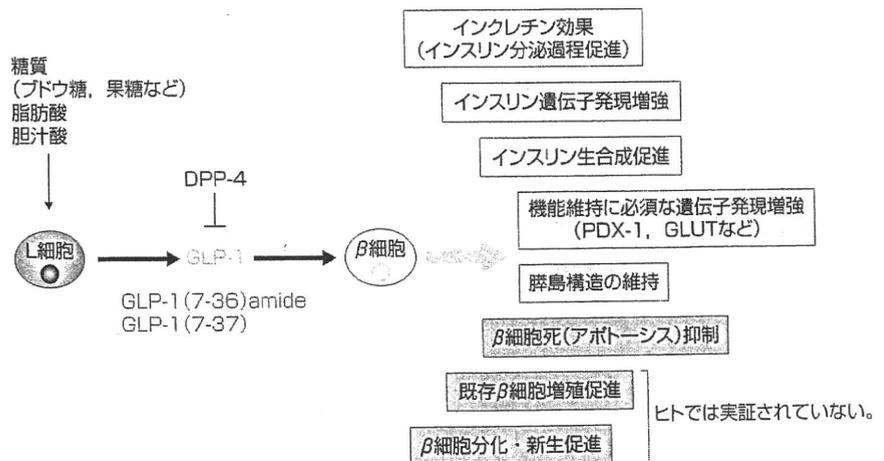


図1 GLP-1の膵β細胞・膵島に対する作用

兵庫医科大学
内科学糖尿病科 教授
宮川 潤一郎

があるため、インクレチン治療薬処方患者は低血糖を起こしにくいという先入観は危険である。本稿ではインクレチン治療における低血糖について考えてみたい。

欧米の臨床成績からみた低血糖

1. DPP-4 阻害薬

DPP-4 は GLP-1 および glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) の主要な不活性化酵素であり、DPP-4 阻害薬は本分解酵素を阻害することにより内因性 GLP-1 (および GIP) の血中濃度を高め、インクレチンホルモンの作用を増強する。欧米の 2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬 2 種の主要な臨床成績を集めたメタ解析によると、重症低血糖は 4,072 名中 2 名と稀である。中等度～軽度の低血糖については、1 つの DPP-4 阻害薬では 1.8% にみられ、対照群 (ないし非インクレチン治療薬群) の 1.5% と有意差はなく、危険率 (risk ratio) は 0.92 であった。別の DPP-4 阻害薬では 1.4% の頻度で発生し、対照群 (ないし非インクレチン治療薬群) の 1.2% と有意差はなく、危険率は 0.84 であった。両 DPP-4 阻害薬を合わせた全 20 報告を総合すると、それぞれ 1.6%, 1.4%, 危険率は 0.97 となり、DPP-4 阻害薬は他の糖尿病治療薬に比して低血糖の頻度には差がないと言えるが、低血糖症状が全く出現しない訳ではない¹⁾。欧米における第 II b～III 相における 12 件の検討 (実薬群 3,415 名, 18～52 週) でも、単剤および併用全体で DPP-4 阻害薬投与の有無で比較すると低血

糖症状の出現は DPP-4 阻害薬, DPP-4 阻害薬 (-) でそれぞれ 3.4%, 10.9% と DPP-4 阻害薬非投与群のほうが出現率はむしろ高い。後方で低血糖症状のみられた患者の 80% は SU 薬が処方されており、SU 薬処方例を除外して比較すると、それぞれ 2.6%, 2.3% となりほとんど差はなくなる²⁾。しかし、個々の検討をみると、単剤投与における低血糖症状の頻度は 1～2% 程度と偽薬ないしコントロール群と有意な差はみられないが、SU 薬であるグリメピリド (glimepiride) との併用では 7.5%, グリメピリド (+メトホルミン), glipizide (+メトホルミン) との併用の場合は、それぞれ 16.4%, 32% と SU 薬との併用で低血糖症状の出現頻度は明らかに増加している^{3,4)}。

2. GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 阻害薬と異なり、皮下注射後の血中濃度は薬理学的な濃度 (100 pmol/L 前後) に達するため、インクレチン作用のみをみても DPP-4 阻害薬より強力であり、中枢作用としての満腹感増強 (食欲低下) および摂食量減少、胃排泄運動低下作用も有している。欧米の 2 型糖尿病における臨床成績は、エキセナチドおよびリラグルチドによるものである。我が国では、現在、エキセナチドは申請中であり、リラグルチドのみが使用可能である。

1 つの GLP-1 受容体作動薬における低血糖の副作用については、経口薬との併用を含めて偽薬群と比較すると、重症低血糖は 2,875 例中 5 例

にみられたが、すべて SU 薬併用患者であった。中等度～軽度の低血糖の発生率については、GLP-1 受容体作動薬投与群 16% に対して偽薬群 7% と有意に高くなり (危険率 2.3), 特に SU 薬併用時に多い¹⁾。GLP-1 受容体作動薬またはインスリン (持効型) を経口薬にて治療中の血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に追加して比較した場合、低血糖発生率は約 2% で、両者に差はみられない。

別の GLP-1 受容体作動薬では、2 型糖尿病患者で様々な治療群に対する治療効果の検討が行われている。血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に GLP-1 受容体作動薬中用量、高用量または SU 薬 (グリメピリド) を投与した場合、HbA1c はそれぞれ 0.84%, 1.14%, 0.51% の改善がみられたが、逆に低血糖の頻度は SU 薬より有意に低く、重症低血糖の発生はなかった。単剤処方の場合、低血糖発生はみられるがその頻度は SU 薬追加症例より低い⁵⁾。別の検討では 2 型糖尿病における SU 薬 (グリメピリド) との併用効果を検討するとともに、チアゾリジンに対する非劣性度を評価したものである。HbA1c は GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬群では、高用量群、中用量群、低容量群で -1.13%, -1.06%, -0.60% 変化、SU 薬単独群では +0.23% 変化し、GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬群は SU 薬単独群に比して有意に血糖コントロールを改善している。中等度以下の低血糖は GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬各群で 8.1%, 9.1%, 5.2%,

SU薬単独群では2.6%の頻度で見られ、併用するとGLP-1受容体作動薬が低血糖の頻度を増加させる傾向が見られ、GLP-1受容体作動薬高用量+SU薬群では重症低血糖が1例みられている⁶⁾。

国内の治験成績, DPP-4阻害薬の市販後調査からみた低血糖

国内の治験成績を概観すると、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬ともに、血糖改善作用は欧米に比して効果的かつ低血糖も起こしにくいといった成績であった。しかし、DPP-4阻害薬が発売されて以来、我が国では重症低血糖をきたす患者が相次ぎ、急速に、糖尿病学会の委員会が設置され勧告文(Recommendation)が発表された。資料1にその内容を示す⁷⁾。

1. DPP-4阻害薬

2010年7月現在、我が国ではシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンが処方可能となっている。DPP-4阻害薬の治験成績(第II相)においては、食事・運動療法のみないし経口糖尿病薬単剤投与中の2型糖尿病患者に対し(処方中の薬剤はwashout)、DPP-4阻害薬を単剤投与(monotherapy)し12週間観察しているが、低血糖症状は出現していない⁸⁾。同様な患者群で、用量反応性を中心に検討した報告(第II相)では、様々な用量(および偽薬群)において12週間観察されている。冷汗、動悸といった自覚症状を中心に調査された低血糖症状の頻度は、各群でそれぞれ0.0~4.3%にみられたが重症低

血糖は認められず、偽薬群でも1.4%に認められたことからDPP-4阻害薬との因果関係は否定されている⁹⁾。したがって、治験段階ではDPP-4阻害薬投与による明らかな低血糖は認められなかったといえるが、あくまでも限られた人数での単剤投与(monotherapy)における結果である。一方、グリメピリド(1~6mg)との併用試験(第III相)では、低血糖症状発現率は5.3%と増加しているものの、軽度~中等度のもののみで重症低血糖の報告はない(医薬品インタビューフォームより)¹⁰⁾。

ところが、DPP-4阻害薬が2009年12月に発売されて以来、同薬の処方による重症低血糖の出現が相次いだ。これに対し、日本糖尿病学会では「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」が立ち上げられ「Recommendation」が発表され(資料1)、注意が喚起されるとともにこれに関連した症例報告もなされている^{7,11)}。この勧告によると、このような症例の特徴として、高齢者、軽度腎機能低下、SU薬の高用量内服、SU薬ベースで他剤併用中の患者があげられている。シタグリプチンの適応が食事・運動療法のみ、またはこれに加えてSU薬またはチアゾリジン薬またはピグアナイド薬の使用においても十分血糖コントロールが得られない2型糖尿病とされており、重症低血糖出現例はSU薬を相当量処方されている患者で追加投与された症例が多くを占めたようである。DPP-4阻害薬市販後調査によると、この注意喚起以後、重症

低血糖に至った症例は明らかに減少している。単剤処方では低血糖をほとんど起こさないものの欧米でもSU薬投与例への追加や併用では低血糖出現頻度が増加することから低血糖の危険性についての認識を十分持つべきであったと考えられるが、我が国においてはSU薬と併用した場合に低血糖を誘発しやすい独自の理由があるのかもしれない(後述)。

2. GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬については、食事・運動療法ないし経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者に対して、それまでの経口糖尿病薬を中止しGLP-1受容体作動薬を様々な用量にて14週間投与し、血糖コントロール改善作用を評価した報告がある。最少用量から効果が認められ、かつ用量依存的な薬効が得られている(偽薬群とのHbA1cの差は、-0.79~-1.85%)。重症低血糖はもとより低血糖症状あるいは3.1mmol/L未満の低血糖などは出現していない(N=226)¹²⁾。一方、SU薬(グリベンクラミド、グリメピリド、グリクラジド)単独処方患者へのGLP-1受容体作動薬追加処方(低用量、中用量)による検討(24週)では、低血糖の出現が認められている。GLP-1受容体作動薬低用量、中用量、偽薬、各群ベースラインからのHbA1cの変化は、それぞれ-1.46%、-1.36%、-0.40%であったが、その間に、重症低血糖は認められなかったものの中等~軽度の低血糖が各群それぞれで2.17、1.96、1.01回/人/年の頻

度でみられ、GLP-1 受容体作動薬追加処方群のほうが有意に高率である。しかし、これらの多くはSU薬の減量によりみられなくなり、同様の海外における治験と同様、偽薬群との差はなくなる¹³⁾。

別のGLP-1 受容体作動薬については、食事/運動療法に加え種々の経口糖尿病薬においても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するGLP-1 受容体作動薬追加併用療法の治験成績が報告されている。欧米と異なり、より少量からの用量設定になっている(低用量、中用量、高用量)が、すべての群で偽薬群よりHbA1cを改善し、用量依存的な血糖コントロール改善効果が得られている。各群ベースラインからのHbA1cの変化(12週)は、低用量、中用量、高用量、偽薬群それぞれ、-0.90%、-1.20%、-1.40%、+0.02%となる一方で、重症低血糖はみられなかったものの、それ以外の低血糖の頻度は、それぞれ27.0%、43.2%、54.1%、10.0%と、偽薬群に比してすべての用量群で増加しており、用量依存的である¹⁴⁾。

GLP-1 受容体作動薬はインクレチン作用という点では明らかにDPP-4 阻害薬に勝っており、 β 細胞に対するその他の作用も発揮されやすいと考えられる。これまでの国内におけるGLP-1 受容体作動薬の治験においてはSU薬併用時にも重症低血糖はみられていないがあくまで小人数の治験であり、市販後は他の副作用とともにその危険性には十分注意して投与すべきである。「インク

レチンとSU薬の適正使用に関する委員会」によるRecommendationでは、GLP-1 受容体作動薬にSU薬を併用する場合には、当面糖尿病専門医が行うよう勧告している⁷⁾。

我が国におけるインクレチン治療薬とSU薬の併用について

2型糖尿病の病態には、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性という2つの基本病態が存在する。我が国における2型糖尿病では、肥満を伴う欧米型の2型糖尿病患者が増加しつつあるものの、肥満をほとんど伴わずインスリン抵抗性よりも分泌不全が病態形成の多くを占めているという特徴が存在する。これに加えて、十分な血糖コントロールが達成できていないにもかかわらず(2次無効?)、SU薬の長期、高用量処方が行われている症例が少なからず存在することも特徴の1つといえる(SU薬の使用は減少している)。もともと、日本人(アジア人?)では、健常(非糖尿病)者のインスリン分泌能力($=\beta$ 細胞量 $=\beta$ cell mass)が欧米人(白人)に比してかなり少ないとも言われている。

また、近年、2型糖尿病においては糖尿病と診断された時点で β 細胞量が半減しており、その後も徐々に β 細胞量は減少していくということが示唆されているが、検討方法からみて β 細胞量 $=\beta$ 細胞数?という疑問が存在する。この点について、日本人2型糖尿病患者(10年程度の病歴を有する剖検例)の膵組織を詳細に検討してみると、少なくとも日本

人2型糖尿病においては、膵臓の β 細胞量は減少しているがその原因は個々の β 細胞の大きさの減少によるものであり、 β 細胞数そのものは減少していないし、 α 細胞では数やサイズの増大傾向がみられる¹⁵⁾。すなわち、 β 細胞量 $\neq\beta$ 細胞数を意味しており、この程度の病歴を有する日本人2型糖尿病患者(我が国の2型糖尿病患者でインスリンの導入が行われる場合の平均罹病期間は10~12年と言われている)では、高血糖状態の持続やSU薬の高用量使用などで β 細胞は過大な負担を強いられている(ヘトヘトになっている?)にもかかわらず、かろうじて生き延びていると言ってもよいのではなからうか?

周知の如く、GLP-1は「インクレチン作用」以外にも β 細胞に対してインスリン分泌能力を高める様々な作用を有している(図1)¹⁶⁾。このような作用が十分発揮されるためにはある程度の β 細胞自体が存在することが必要条件となる。科学的根拠は乏しいものの、もし上述のような状況下の2型糖尿病患者にインクレチン治療薬の投与を開始した場合、「かろうじて生き延びている」 β 細胞のインスリン合成・分泌能のみならず、これに関連した代謝機構が回復したり、正常以上に高められる状況が生まれれば、SU薬の作用も増強されるはずである(図2)。一方、 α 細胞に対してはGLP-1ないしGLP-1受容体作動薬のグルカゴン分泌抑制作用が効果的に発揮される。これに加えて、最近、SU薬の一部(グリベン

クラミドを含むグリクラジドは含まず、グリメピリドは不明)がβ細胞のグルコース刺激によるインスリン分泌機構において惹起経路における K_{ATP} チャネルの閉鎖→細胞膜脱分極の機構のみならず, guanine nucleotide exchange factor であるEpac2 (cAMP-GEF II) に結合してインスリン分泌機構における増幅経路をさらに増強することが明らかにされている(図2)¹⁷⁾。すなわち, グ

リベンクラミドとインクレチン治療薬の併用時に, GLP-1 受容体刺激による c-AMP 依存性のインスリン分泌機構をさらに高める可能性を示している。この点においても, グリベンクラミド処方中にインクレチン治療薬を追加した場合, インスリン分泌を相加的以上に高める可能性がある。実証すべきことは多いが, 以上のように推論すると, 日本人2型糖尿病患者ではインクレチン治療薬

が効きやすい(感受性が高い)し, その半面, SU薬への追加・併用で低血糖(症状)が出現しやすいといった現象を理解しやすいのではないだろうか?

終わりに

インクレチン治療薬である DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬が既存の糖尿病治療戦略の中でいかなるポジショニングを得て, どのように糖尿病治療に変革をもたらすかは今後の展開を待たねばならない。はじめてのインクレチン治療薬の発売後低血糖をきたした患者が頻発したということは, 日本人ではそれだけ血糖改善に対して有効に働く可能性を秘めていることの裏返しでもあろう。

今後続々と登場してくるインクレチン治療薬の投与に際しては, GLP-1 の多彩な生理・薬理作用を理解したうえで, 「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」による Recommendation 等を参考にして慎重に使用していくことが, 糖尿病患者のためだけでなく, 糖尿病治療において同薬が確固たる地位を確立していくためにも重要である。

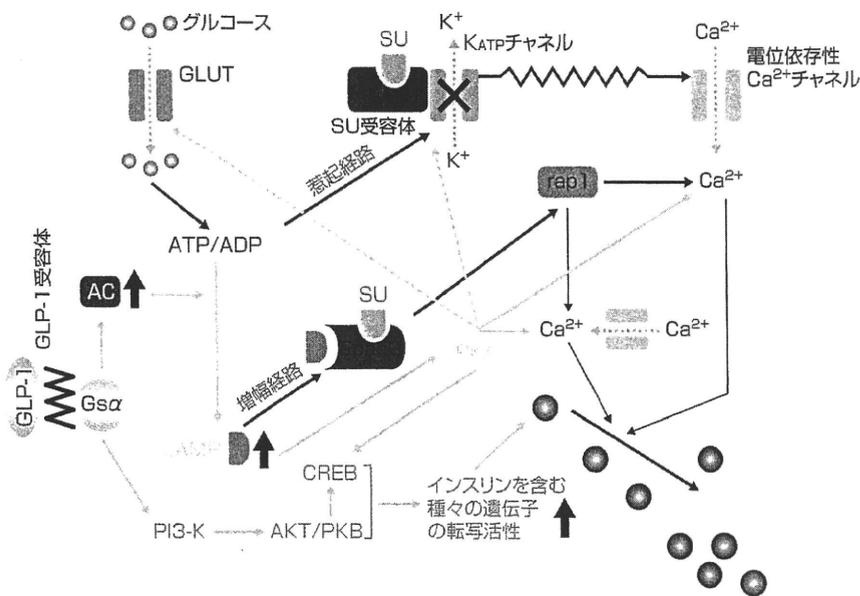


図2 グルコースによるインスリン分泌機構と GLP-1 のインスリン分泌およびその他の作用にかかわるシグナル伝達

AC : adenylate cyclase, PKA : protein kinase A, PI3-K : phosphatidylinositol3-kinase, CREB : cAMP response element-binding protein

インクレチン関連薬と他剤との併用

Author みやがわじゅんいちろう 宮川潤一郎*, なんばみつよし 難波光義*

◎インクレチン (incretin)
◎GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
◎DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)
◎エキセナチド
◎リラグルチド
◎シタグリプチン
◎ビルダグリプチン
◎アログリプチン

*兵庫医科大学内科学糖尿病科

Headline

1. インクレチン治療薬はGLP-1やGIPの多面的な生理作用を利用したものであり、従来にない糖尿病治療薬として期待されている。
2. インクレチン治療薬にはGLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬が存在する。
3. 保健適用の有無を問わないのであれば、インクレチン治療薬は既存経口糖尿病治療薬やインスリンとの併用が可能と考えられる。
4. GLP-1受容体作動薬はグルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強するため低血糖をほとんど起こさないが、他剤との併用（特にSU薬およびインスリン）では低血糖に注意を要する。

はじめに

経口摂取によりブドウ糖が消化管に入ると、消化管から膵β細胞のインスリン分泌を促進する因子が放出されることが古くから知られており、そのような作用を有する因子を総称してインクレチン (incretin) と称している。その本態が消化管内分泌細胞に属するK細胞およびL細胞がそれぞれ産生する消化管ホルモンGIP (gastric inhibitory polypeptide) またはglucose-dependent insulinotropic polypeptide) およびGLP-1 (glucagon-like peptide-1) であることが、それぞれ1973年、1987年に明らかにされ、糖尿病治療への応用が模索されてきた。しかし、両ホルモンとも、蛋白分解酵素の一種、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) により速やかに分解されるため、血中半減期が極めて短く (静注後の血中半減期はGIPで約5分、GLP-1で1~2分)、そのままの形では薬剤として不適切であった。最近、血中半減期の長いGLP-1受容体作動薬が開発され、GLP-1がインクレチン作用以外に

も有用な薬理作用を有することから、新しい糖尿病治療薬として注目されている。一方、DPP-4を阻害することにより内因性GLP-1濃度を増加させるDPP-4阻害薬も開発され、GLP-1エンハンサーとして糖尿病における治療効果が期待されており、わが国においてもシタグリプチンが承認されている。わが国の糖尿病治療におけるこれらのインクレチン治療薬のポジショニングは今後の臨床における評価を待たなければならないが、既存糖尿病治療薬との併用における治療成績が海外を中心に報告されている。本稿においては、GLP-1受容体作動薬を中心に他剤との併用 (同時あるいは追加投与) における知見について概説する。

GLP-1受容体作動薬の他剤との併用

すでにアメリカあるいはEUで承認されているエキセナチドおよびリラグルチドは2009年にわが国でも申請されており、後者は2010年1月に承認され、わが国においても

GLP-1受容体作動薬が使用可能となった。エキセナチドは1日2回、リラグルチドは1日1回の皮下注射が必要である。後発の同製剤の多くは半減期がさらに長いものであり、1週間に1回の皮下注射による治療が可能である。これまでの臨床上の知見の多くはエキセナチドおよびリラグルチドによるものであるが、現在、GLP-1受容体作動薬は10種類近くが開発中である。

1. エキセナチド (exenatide = 合成 exendin-4, Byetta®)

エキセナチド (Amylin Pharmaceuticals, Inc. and Eli Lilly and Co.) はアメリカ毒トカゲ (Gila monster) の唾液腺から見出された exendin-4 という GLP-1 受容体刺激活性を有するペプチドを人工合成したもので、GLP-1 受容体に結合して GLP-1 活性を発揮、かつ DPP-4 抵抗性を示して、半減期は皮下注射で 3.5~4 時間に延長する。2005 年に FDA により承認され、2 型糖尿病患者においてメトホルミン (MET)、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン (TZD) 薬、あるいは MET + SU、MET + TZD の併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされ、約 4 年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている。

Fineman MS らは MET、SU あるいは MET + SU の加療にても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 ($n=109$, 平均年齢 50~55 歳 <18~65 歳>, BMI おおよそ 32~33 (27~40) kg/m^2 , HbA_{1c} 平均 9.1~9.4 <8.0~11.0> %) に対してエキセナチド (0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 1 日 2 回 (BID) 朝夕食前 (bd) または朝食前・眠前 (bs) あるいは 1 日 3 回 (TID) 朝夕食前および眠前 (bds), 4 週間投与して HbA_{1c} , 空腹時血糖 (FPG), 食後血糖 (PPG), 体重, β 細胞機能 (homeostasis model assessment- β ; HOMA- β) 等について評価してい

るが、各群で HbA_{1c} を -1.1%, -0.7%, -1.0% (偽薬群 -0.3%) 変化させている (表 1)。空腹時血糖値の改善 (20~30 mg/dL) は有意ではなく、食後血糖上昇抑制のほうが HbA_{1c} 改善作用に貢献しているようである。1 日 2 回投与では朝食前・眠前投与よりも朝夕食前のほうが効果的で、1 日 3 回朝夕食前および眠前投与と同等の HbA_{1c} 改善効果がみられ、HOMA- β についても同様の結果が得られているのは興味深い。おもな副作用は悪心 (31%) と低血糖 (15%) であり、前者は投与開始時に多く 3.7% の中止例がみられているが、4 週間には 13% に低下している。また、低血糖 (軽~中等度) は SU 薬併用者のみにみられているが、回復に他者の介助を要する重症低血糖はみられていない。前記投与量による 4 週間の検討では、偽薬群に対して有意な体重減少作用は認められていない (-0.8~0.1 kg vs. +0.1 kg)¹⁾。

大規模かつ比較的長期にわたる第 3 相試験としての併用療法の検討に AMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) trial があり、MET 単独に対する併用、SU 薬との併用、MET + SU 群における併用効果が検討されている (表 1)。MET 単独 ($\geq 1,500$ mg/day) にて加療中の 2 型糖尿病患者 ($n=336$, 53 ± 10 <19~78> 歳, BMI 34.2 ± 5.9 <27~45> kg/m^2 , HbA_{1c} 8.2 ± 1.1 <7.1~11.0> %) に対して、エキセナチド 5 μg および 10 μg 1 日 2 回朝夕食 15 分前に 30 週にわたり皮下注射すると (10 μg 群は 4 週間 5 μg 1 日 2 回の後増量), HbA_{1c} はそれぞれ -0.40 \pm 0.11%, -0.78 \pm 0.10% 変化し (偽薬群 +0.08 \pm 0.10%), $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ 達成率はそれぞれ 32%, 46% に達している (偽薬群 13%)。100 kg 前後の体重を有する対象患者であるが経時的な体重減少もみられ、5 μg および 10 μg 1 日 2 回でそれぞれ -1.6 \pm 0.4 kg , -2.8 \pm 0.5 kg 変化し、偽薬群に比して有意な

表1 エキセナチドにおけるおもな併用療法

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量 (day)	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の変化	空腹時血糖値に対する効果 (mmol/L)	体重に対する効果 (kg)
Fineman, et al. (1)	エキセナチド	0.08 μg/kg	109	BID (bd)	SU and/or MET	-1.1%	-1.2~-1.7	-0.8~+0.1 kg
	エキセナチド	0.08 μg/kg		BID (bs)		-0.7%		
	エキセナチド	0.08 μg/kg		TID (bds)		-1.0%		
	プラセボ					-0.3%		
Defronzo, et al. (2)	エキセナチド	5 μg	336	BID	MET	-0.40%	-0.4	-1.6 kg
	エキセナチド	10 μg		BID		-0.78%	-0.6	-2.8 kg
	プラセボ					+0.08%	+0.8	-0.3 kg
Buse, et al. (3)	エキセナチド	5 μg	377	BID	SU	-0.48%	-0.3 (NS vs. P)	-0.9 kg
	エキセナチド	10 μg		BID		-0.86%	-0.6	-1.6 kg
	プラセボ					+0.12%	+0.4	-0.6 kg
Kandall, et al. (4)	エキセナチド	5 μg	733	BID	MET+SU	-0.60%	-0.5	-1.6 kg
	エキセナチド	10 μg		BID		-0.80%	-0.6	-1.6 kg
	プラセボ					+0.20%	+0.8	-0.9 kg
Zinman, et al. (5)	エキセナチド	10 μg	233	BID	TZD+MET (77%)	-0.90%	-1.6	-1.8 kg
	プラセボ				TZD+MET (80%)	+0.10%	-0.1	-0.2 kg

体重減少が認められた (偽薬群 -0.3 ± 0.3 kg)。β細胞機能の指標である空腹時プロインスリン/インスリン比はエキセナチド5μg および10μgで改善 (低下) し、10μg 1日2回投与群で顕著であった。消化器系副作用である悪心は5μg および10μg、偽薬群でそれぞれ、36%、45%、23%にみられ、投与開始数週以内に多い。低血糖 (軽~中等度) の低血糖は、5μg および10μg、偽薬群で、4.5%、5.3%、5.3%にみられ、エキセナチド追加による有意な増加はみられない。エキセナチドでは抗エキセナチド抗体の出現が高頻度に見られ、本検討でも30週で43%に認められたが抗体価は低く ($\leq 1/125$)、血糖改善作用に明らかな影響は認められていない²⁾。

SU薬を最大量処方 (glimepiride 4 mg/day, glipizide 20 mg/day, glyburide 10 mg/day など) しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=377$, 55 ± 11 <22~76> 歳, BMI 33.0 ± 6.0 <27~45> kg/m², HbA_{1c} 8.6 ± 1.2 <7.1~11.0> %) に対して同様のプロトコルで行った検討では、30週後、HbA_{1c}はエキセナチド5μg群および10μg群 (1日2回朝夕食前皮下注) でそれぞれ $-0.46 \pm 0.12\%$, $-0.86 \pm 0.11\%$ 変化し、エキセナチドは偽薬群 ($+0.12 \pm 0.09\%$) に比して有意に血糖コントロールを改善している。空腹時血糖は30

週後、10μg群でのみ偽薬群に比して有意に改善した (-0.6 ± 0.3 mmol/L vs. 0.4 ± 0.3 mmol/L)。平均95~100kgの体重は5μg群および10μg群でそれぞれ -0.9 ± 0.3 kg, -1.6 ± 0.3 kgと変化し、偽薬群 (-0.6 ± 0.3 kg) に比して10μg群でのみ有意な経時的体重減少が認められ、頭打ちにはなっていない。空腹時プロインスリン/インスリン比も10μg群でのみ改善 (低下) した。副作用では悪心が最も多く、5μg群、10μg群および偽薬群で39%、51%、7%にみられている。重篤な低血糖はみられていないが、軽度~中等度の低血糖は5μg群、10μg群および偽薬群でそれぞれ14%、36%、3%にみられた。抗エキセナチド抗体の出現率は30週で41%であるが、血糖改善作用に明らかな影響は認められていない³⁾。

AMIGO trialでは、MET+SU群の2型糖尿病患者に対するエキセナチド併用の効果も検討されている (表1)。MET ($\geq 1,500$ mg/day) および最大有効投与量のSU薬 (glimepiride 4 mg/day, glipizide 20 mg/day, glibenclamide 10 mg/day, tolbutamide 1,500 mg/day など) にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=733$, 55 ± 10 <22~77> 歳, BMI 33.6 ± 5.7 <27~45> kg/m², HbA_{1c} 8.5 ± 1.0 <7.5~11.0> %) におけるエキセナチド5μg

または10 μ g (1日2回朝夕食前皮下注) 追加投与の効果を検討している。併用SU薬については低血糖発現リスクについて評価するため、そのままの処方量 (MAX群) と最少有効投与量的な処方量 (glimepiride 1 mg/day, glipizide 5 mg/day, glibenclamide 1.25 mg/day, tolbutamide 250 mg/day など) から漸増していく場合 (MIN群) に分けて検討された。30週後、HbA_{1c}は5 μ g群、10 μ g群および偽薬群でそれぞれ $-0.55 \pm 0.07\%$ 、 $-0.77 \pm 0.08\%$ 、 $+0.23 \pm 0.07\%$ と有意な改善を示し、開始時のHbA_{1c}が9%以上のコントロール不良群では10 μ g群で -1.5% の改善が得られている。体重減少作用については、エキセナチド群は経時的に減少、30週で5 μ g群、10 μ g群ともに、 -1.6 ± 0.2 kgと変化し、偽薬群 (-0.9 ± 0.2 kg) に比して有意な低下を示した。副作用の悪心は治療開始1週で頻度が高く、軽～中等度の悪心は5 μ g群、10 μ g群および偽薬群で39.2%、48.5%、20.6%であり、強い悪心による処方中止例は2%、4%および<1%であった。エキセナチド抗体の出現率は49%にみられたが、抗体出現後の明らかな耐糖能悪化は認められていない。SU薬の処方量に関しては、MAX群のほうがMIN群に比して5 μ g群、10 μ g群ともにHbA_{1c}改善度は大きかったが ($-0.7 \pm 0.1\%$ 、 $-0.9 \pm 0.1\%$ vs. $-0.4 \pm 0.1\%$ 、 $-0.6 \pm 0.1\%$)、低血糖の頻度はMAX群で増加し (22%、35% vs. 16%、21%)、SU薬処方例に対するエキセナチド追加投与 (併用) 時の十分な低血糖への配慮が必要であることが明らかにされている⁴⁾。

TZDにて加療中 (\pm MET) の2型糖尿病に対するエキセナチドの効果も検討されている。このような治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=233$, 56 ± 10 <21~75> 歳, BMI 34.0 ± 5 <25~45> kg/m², HbA_{1c} 7.9 ± 0.1 <7.1~10.0> %) に対してエ

キセナチド10 μ g 1日2回朝夕食前15分前に皮下注射すると、HbA_{1c}は $-0.89 \pm 0.09\%$ 変化、偽薬群 ($+0.09 \pm 0.10\%$) に比して有意に低下し両群の差は0.98%となった。空腹時血糖はエキセナチド群で -1.59 ± 0.22 mmol/L変化し偽薬群 ($+0.10 \pm 0.21$ mmol/L) に比して有意に低下し、両群の差は -1.69 mmol/L (-30.4 mg/dL) となった。平均約97~98 kgの体重は -1.75 ± 0.25 kg変化し (偽薬群は体重不変)、有意な経時的体重減少が認められた。悪心、嘔吐は39.7%、13.2%に出現 (偽薬群で15.2%、0.9%)、低血糖はそれぞれ10.7%、7.1%にみられ、主として消化器系副作用なため16%が治療中断に至っており、他の併用薬に比して中断率が高いように思われる。抗エキセナチド抗体は40%にみられたが抗体価は低く、耐糖能改善効果に明らかな影響はみられない⁵⁾。

その他、これまでにSU+METにより加療中の2型糖尿病患者に対し、エキセナチド投与による検討等がなされ (vs. 持効型インスリングルルギン投与群 <26週>、混合型インスリン30ミックス投与群 <52週>)、HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後血糖値などの改善の他、体重減少作用も認め、糖尿病治療薬としての有用性が確認されている^{6,7)} (表1)。最近では、インスリン (+経口薬) にて加療中の2型糖尿病患者におけるエキセナチド長期併用 (1年) 症例についての検討もなされている。病歴が長く (15.5 ± 8.3 年)、SUを含む経口薬にインスリンを併用しても血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者 ($n=76$, HbA_{1c} $8.39 \pm 1.54\%$, BMI 38.97 ± 6.94 kg/m²) にエキセナチドを追加投与した場合、食前インスリン注射量は減少 (-9 単位/day)、45%で食前のインスリン注射が不要となり、59%でSU薬の中止が行われたにもかかわらず、HbA_{1c}は0.87%改善している。インスリンの導入により体重増加をきたすことが多いが、

エキセナチドの追加で5.2 kg (4.8%) の体重減少、脂質代謝の改善も認められた⁹⁾。以上の結果は、経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者でインスリン注射の導入を余儀なくされている患者においても、インスリン量の減少～離脱、注射回数減少やSU薬の減少～中止を可能にし、より膵庇護 (β cell massの温存) 的な糖尿病治療ができることを示している。

現在、エキセナチドは徐放型エキセナチドLAR (exenatide Long-acting release) の開発が進められている。単剤ないし複数の経口糖尿病薬で治療中および食事・運動療法のみでの2型糖尿病患者に対し、エキセナチド ($10 \mu\text{g} \times 2$ 回 皮下注/day) に対して、エキセナチドLAR ($2.0 \text{ mg} \times 1$ 回 皮下注/week) を30週にわたり投与し、耐糖能、脂質代謝、体重等の変化や副作用等を比較した成績が報告されている。対象は比較的病歴が短く、肥満を伴う2型糖尿病患者 (年齢 55 ± 10 歳、罹病歴 7 ± 6 年、BMI $35 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ 、HbA_{1c} $8.3 \pm 1.0\%$) で、食事・運動療法のみ21%、ビッグアナイド薬 (MET) 服用77%、SU薬服用55%、TZD服用22% (いずれも重複処方を含む) といった患者群 ($n = 148$) であるが、エキセナチドLAR群はエキセナチド ($10 \mu\text{g} \times 2$ 回 皮下注/day) 群よりも有意にHbA_{1c}を改善しており ($-1.9 \pm 0.1\%$ vs $-1.5 \pm 0.1\%$)、HbA_{1c} 7.0%以下への血糖コントロール達成率も有意に高く (77% vs. 61%)、空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い ($-4.0 \pm 0.5 \text{ kg}$ vs. $-3.8 \pm 0.5 \text{ kg}$)。一方、副作用で最も多くみられる悪心 (nausea) はエキセナチドLARのほうが出現率は低い (26.4% vs. 34.5%)⁹⁾。2型糖尿病患者に対して1週間に1回の皮下注射により以上のような血糖改善作用が可能となれば、患者のQOL (quality of life) はかなり改善され、糖尿病の治療戦略を変える可能性がある。

最近、わが国において食事・運動療法に加えて種々の経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法の治験成績 (12週) が報告されている¹⁰⁾。欧米と異なりより少量からの用量設定になっている ($2.5 \mu\text{g}$, $5 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$ BID) が、すべての群で偽薬群よりHbA_{1c}を改善し、用量依存的な効果が得られており、現在申請中である。

2. リラグルチド (liraglutide, Victoza[®]) の他剤との併用

リラグルチド (Lira) は1日1回投与 (皮下注射) 用ヒトGLP-1アナログで、GLP-1の26位のアミノ酸 (リジン) にグルタミンを介して脂肪酸 (パルミチン酸) を付加し、34位のリジンをアルギニンに置換した構造を有している。同薬はN末端の二つのアミノ酸がGLP-1と不変であるのにもかかわらず、脂肪酸の付加、自己凝集性 (皮下注射後7量体 heptamerを形成しやすい)、組織液および血中のアルブミンとの結合能 (アルブミン1分子に7個のLiraが結合可能) などによりDPP-4抵抗性を示す他、腎臓でのクリアランスも低下して、血中半減期は13 (10~18) 時間 (皮下注射) と延長し、1日1回投与が可能である。アミノ酸配列においてヒトGLP-1と97%の相同性を有しているため、エキセナチドと異なり、Liraに対する抗体出現頻度は低い。Liraと他剤との併用効果については臨床試験LEADにおける6種類の検討のうち、LEAD-1, 2, 4~6における評価に代表される。LEADとはLiraglutide Effect and Action in Diabetesの略であり、ノボ ノルディスクファーマ (Novo Nordisk A/S) による、リラグルチドの国際共同試験 (第3相) である。

a) LEAD-1

2型糖尿病におけるSU (glimepiride) との併用効果を検討するとともにTZD (rosiglitazone) に対する非劣性を評価したものであ